



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Francisca Duarte Araújo

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Francisca Duarte Araújo

Hospital Privado Trofa Braga Centro

Janeiro de 2023 a fevereiro de 2023

Farmácia Sousa Gomes Braga

Março de 2023 a julho de 2023

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

Orientadora: Professor Doutora Maria Lúcia Marques Ferreira de Sousa Saraiva

Monitora Farmácia Hospitalar: Dr^a. Patrícia André Simões de Moura

Monitora Farmácia Comunitária: Dr^a. Silvia Manuela Lopes Silva Peixoto

Setembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 6 de setembro de 2023

Ana Francisca Duarte Araújo

Agradecimentos

Com o encerrar deste ciclo resta-me expressar a minha gratidão a todos aqueles que impactaram o meu percurso ao longo destes 5 anos.

Gostaria de agradecer a todo o corpo docente e não-docente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, nomeadamente à minha orientadora, a Professora Doutora Lúcia Saraiva, sem a qual a redação do presente relatório não teria sido possível.

Foi com o estágio que aprendi efetivamente o que significa ser farmacêutico e o papel fundamental que o mesmo constitui na sociedade atual. Assim, estendo os meus sinceros agradecimentos à Dr^a. Ana Margarida Costa, que durante 2 meses no Hospital Privado Braga Centro, criou um espaço seguro de aprendizagem e troca de ideias, constituindo o ponto de partida perfeito para o meu percurso como estagiária.

Um especial obrigado a toda a equipa da Farmácia Sousa Gomes, uma equipa e farmácia de excelência, na qual o conhecimento transmitido foi e será imprescindível ao meu crescimento profissional. O acolhimento, carinho, generosidade, empenho e paciência, caracterizaram a postura de todos os colaboradores no decurso dos quatro meses. Agradeço em particular, à Dr^a. Rosa Barbosa por permitir que o meu estágio se realizasse nesta ilustre farmácia e, à Dr^a. Sílvia Peixoto, que como minha monitora desempenhou um papel crucial no meu estágio.

Às minhas companheiras e pilares nesta aventura, a Margarida e a Leonor, agradeço todo o apoio, motivação e, mais importante, a amizade.

Por fim, ao meu núcleo familiar, principalmente aos meus pais, irmãos e avós por acreditarem em mim, mesmo quando eu já não conseguia. Apesar do meu percurso ter sido marcado por momentos muito desafiantes a todos os níveis, o amor, apoio e compreensão que sempre me acompanharam foi fundamental para que estivesse aqui hoje, sã e salva.

Resumo

O presente estágio, realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto é constituído pela parte I, subdividida na parte A e B referente, respetivamente, às atividades realizadas ao longo do estágio em farmácia hospitalar e em farmácia comunitária e, pela parte II, que engloba o desenvolvimento de dois temas científicos.

Tanto na parte A, alusiva ao estágio em farmácia hospitalar decorrido no Hospital Privado Trofa Braga Centro nos meses de janeiro e fevereiro de 2023, como na parte B, relativa ao período de março a julho de 2023 em farmácia comunitária na Farmácia Sousa Gomes, é inicialmente descrito o local de estágio, os serviços prestados e a equipa. Posteriormente, é apresentado um cronograma das funções desempenhadas durante este período, seguido de uma descrição das mesmas. Ambas as partes são compostas ainda, pelas atividades desenvolvidas nestes locais.

O estágio em farmácia hospitalar, parte A, compreende quatro atividades. Na primeira atividade é explorado o mecanismo de ação, indicação terapêutica e posologia de vacinas orais com lisados bacterianos nas infeções respiratórias. A segunda atividade aborda a substituição da morfina de libertação prolongada pela morfina de libertação imediata. Na terceira, é analisada a necessidade da associação da Metoclopramida com Tramadol. Por fim, a última atividade centra-se na prescrição de suplementos nutricionais orais, destacando as diferenças entre os mesmos.

Na parte B, as atividades realizadas em farmácia comunitária incluem: a redação de um resumo sobre os diversos medicamentos utilizados na preparação colonoscópica; a preparação de um medicamento manipulado de cápsulas de Cloridrato de Propranolol a 40 mg; o aconselhamento farmacêutico a um colostomizado e, a realização de um rastreio de intolerância à lactose através da medição da glicémia. Uma vez que a equipa da Farmácia Sousa Gomes não tinha previamente assistido a qualquer formação sobre o tema das ostomias e dado o considerável número de clientes ostomizados, foi executada uma formação interna sobre ostomias de eliminação e de respiração e a intervenção do farmacêutico nas mesmas.

A parte II é destinada ao desenvolvimento de dois temas no âmbito do estágio em farmácia comunitária. A saúde osteoarticular foi alvo de frequentes aconselhamentos ao longo do estágio. Assim, foi estudada a aplicação e eficácia na osteoartrose dos condroprotetores (glucosamina, condroitina, ácido hialurónico e colagénio) presentes nos produtos farmacêuticos. O colírio de atropina para a prevenção da miopia foi um dos medicamentos manipulados mais recorrentemente produzidos na Farmácia Sousa Gomes, sendo, portanto, explorado no segundo tema o uso *off label* da atropina na miopia em crianças e adolescentes, enfatizando a eficácia da mesma e o impacto que esta medida farmacológica poderá possuir no futuro.

O presente relatório termina com considerações finais relativas ao estágio curricular.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Lista de Tabelas	vii
Lista de Anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
PARTE 1 Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A: Farmácia Hospitalar – Hospital Privado Trofa Braga Centro	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades	2
3. Atividades desenvolvidas	5
3.1. Atividade 1 Validação da prescrição de uma vacina oral com lisado bacteriano	5
3.2. Atividade 2 Substituição da morfina de libertação prolongada por morfina de libertação imediata	8
3.3. Atividade 3 Validação da prescrição da Metoclopramida e do Tramadol	9
3.4. Atividade 4 Aconselhamento de suplementos nutricionais orais	11
SECÇÃO B: Farmácia Comunitária – Farmácia Sousa Gomes Braga	13
1. Contextualização do estágio curricular	13
2. Cronograma de atividades	14
3. Atividades realizadas	17
3.1. Atividade 1 Resumo dos medicamentos utilizados na preparação colonoscópica	17
3.2. Atividade 2 Preparação de cápsulas de Cloridrato de Propranolol a 40 mg	20
3.3. Atividade 3 Aconselhamento farmacêutico ao doente ostomizado	23
3.4. Atividade 4 Rastreio de Intolerância à Lactose através da medição da glicémia	25
PARTE 2 Temas desenvolvidos em Farmácia Comunitária	28
TEMA 1 O papel dos condroprotetores na saúde osteoarticular	28
1.1. Introdução	28
1.2. Condroprotetores e a sua eficácia na osteoartrose	29
1.3. Conclusão	38
TEMA 2 Uso <i>off label</i> da atropina na miopia em crianças e adolescentes	40
2.1. Introdução	40
2.2. A Atropina	41
2.3. Papel da Atropina na Miopia	43
2.4. Conclusão	49
Conclusão global	51
Bibliografia	52
Anexos	80

Índice de Figuras

Figura 1 - Mecanismo de ação dos lisados bacterianos.....	6
Figura 2 - Mecanismo de ação anti-inflamatório da glucosamina na OA.....	30
Figura 3 - Mecanismo de ação anti-inflamatório da condroitina na OA.....	33
Figura 4 - Mecanismo de ação anti-inflamatório do ácido hialurônico na OA	36
Figura 5 - Possíveis mecanismos de ação da atropina nos recetores muscarínicos.....	44

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma do plano de atividades realizadas durante o período de estágio no HPBC ...	2
Tabela 2 - Cronograma do plano de atividades realizadas durante o período de estágio na FSG.....	14
Tabela 3 - Resumo dos resultados dos ensaios clínicos mencionados da atropina a 1%.....	46
Tabela 4 - Resumo dos resultados dos ensaios clínicos mencionados da atropina a 0,01-0,5%.....	47

Lista de Anexos

Anexo 1 - Registo de Levantamento de Medicação.	80
Anexo 2 - Registo de Fracionamento de Comprimidos.	81
Anexo 3 - Anexo X utilizado no controlo da distribuição das benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos.....	82
Anexo 4 - Registo do controlo dos gases medicinais.....	82
Anexo 5 - Registo necessário para a requisição distribuição e administração de hemoderivados.....	83
Anexo 6 - Resumo das Preparações colonoscópicas.....	85
Anexo 7 - Ficha de preparação de cápsulas de Cloridrato de Propranolol 40 mg.	88
Anexo 8 - Formação Interna sobre Aconselhamento Farmacêutico ao ostomizado.	89

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AINES: Anti-inflamatórios não esteroides

COX-2: Cicloxigenase 2

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EMA: *European Medicines Agency* - Agência Europeia do Medicamento

FSG: Farmácia Sousa Gomes

GAG: Glicosaminoglicano

GTS: Grupo Trofa Saúde

HPBC: Hospital Privado Braga Centro

ICAM1: Molécula de adesão intercelular-1

IL: Interleucina

Infarmed: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

iNOS: *inducible Nitric Oxide Synthase* - Oxido nítrico sintase induzível

MM: Medicamento Manipulado

NF- κ B: Via do fator nuclear kappa B

OA: Osteoartrose

OMS: Organização Mundial da Saúde

PEG: Polietilenoglicol

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SFH: Serviços Farmacêuticos Hospitalares

TLR: *Toll-Like receptor* - Recetor *Toll Like*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor* - Fator de necrose tumoral

PARTE 1 | Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A: Farmácia Hospitalar – Hospital Privado Trofa Braga Centro

1. Contextualização do estágio curricular

No período de 16 de janeiro a 28 de fevereiro decorreu o presente estágio em farmácia hospitalar no Hospital Privado Braga Centro (HPBC) sob orientação da Dr^a. Patrícia André Simões de Moura, especialista em Farmácia Hospitalar, e sob monitorização da Dr^a. Ana Margarida Rocha da Costa, diretora técnica dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do HPBC. Este hospital, situado na Rua do Raio nº 165, no centro de Braga, pertence a uma rede integrada de hospitais privados do Grupo Trofa Saúde (GTS). O GTS é composto por 19 unidades hospitalares que abrangem hospitais centrais e hospitais de dia, concentradas principalmente no norte do país. Os serviços farmacêuticos hospitalares estão presentes em apenas 9 unidades, sendo todos coordenados pela Dr^a. Patrícia Moura, a partir da Farmácia Central. A Farmácia Central é responsável pela realização de encomendas aos laboratórios de medicamentos e, pela preparação da quimioterapia e dos manipulados não estéreis de uso tópico.

O HPBC foi criado graças à necessidade existente por parte do GTS de satisfazer a procura, garantindo, porém, a qualidade dos serviços prestados. A facilidade de acesso pela população é assegurada através da localização privilegiada na cidade de Braga. Esta unidade compreende serviços que auxiliam o diagnóstico como análises clínicas e anatomia patológica; bloco operatório com duas salas de cirurgia e uma unidade de recobro pós-cirúrgico; consulta externa programada englobando 39 especialidades entre elas, dermatologia, ginecologia, oftalmologia, ortopedia e urologia; e serviços como gastroenterologia, fisioterapia, medicina dentária e imagiologia. Adicionalmente, inclui internamento de medicina interna, no qual uma parte dos utentes internados provém do Hospital Senhora da Oliveira, em Guimarães, através do protocolo especial estabelecido com o HPBC; os restantes utentes ou possuem subsistemas de saúde pública como ADSE (Assistência na Doença aos Servidores Cíveis do Estado) e ADM (Assistência na Doença aos Militares) ou seguros de saúde privados como a Planicare. O serviço de urgência funciona das 8h às 24 horas, todos os dias, durante o ano, para adultos.

No hospital, a sala do SFH está localizada no piso -1, com o intuito de facilitar o acesso ao cais e, consequentemente, a receção e entrega de encomendas. Este serviço está aberto entre as 9 e as 18 horas nos dias úteis. Após o horário de funcionamento, os profissionais de saúde poderão aceder ao SFH, acompanhados por um funcionário da manutenção, para o levantamento de medicamentos. Devem registar no documento, afixado na porta de entrada, intitulado “Registo do Levantamento de Medicação”: o medicamento levantado, o serviço ou utente, data e hora do levantamento e, por fim, assinatura do profissional de saúde responsável pelo ato.

2. Cronograma de atividades

O GTS implementa um plano de atividades que agrupa um conjunto de tarefas a ser realizadas bem como a regularidade em que as mesmas são executadas (Tabela 1). O plano é adaptado à realidade de cada SFH mediante as necessidades e problemas que surjam, a quantidade de utentes, os recursos humanos do SFH e a quantidade de trabalho de cada serviço.

Tabela 1 - Cronograma do plano de atividades realizadas durante o período de estágio no HPBC.

ATIVIDADES	MÊS	
	JANEIRO	FEVEREIRO
Verificação do “Registo de Levantamento de Medicação” e débito		
Validação das prescrições médicas e alterações nas mesmas		
Preparação da DIDDU		
Satisfação de pedidos dos serviços e dos outros SFH do GTS		
Fracionamento e reembalamento de medicamentos		
Receção e validação de citotóxicos		
Gestão do circuito de medicamentos sujeitos a controlo especial (BEP, gases medicinais e hemoderivados)		
Inventário e controlo dos prazos de validade do <i>stock</i> da urgência		
Controlo do <i>stock</i> e dos prazos de validade do SFH		
Monitorização das temperaturas e humidade		
Pedido de manipulados à Farmácia central		

Legenda: DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; BEP – Benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos.

No plano de atividades realizado nos SFH do GTS, a Preparação da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), a verificação do “Registo de Levantamento de Medicação” e a satisfação de pedidos por parte dos serviços ou de outros SFH do GTS são tarefas executadas diariamente.

A primeira atividade efetuada no SFH corresponde à verificação do “Registo de Levantamento de Medicação” (Anexo 1). Tal como previamente descrito, os profissionais de

saúde devem obrigatoriamente preencher este documento, de modo que farmácia possa debitar o medicamento e/ou produto farmacêutico na conta do doente ou transferir para o serviço destinatário.

A preparação da DIDDU é uma atividade fulcral no circuito da farmácia hospitalar. Primeiramente, procede-se à validação das prescrições, analisando a causa da admissão, diário clínico (registos do médico e dos enfermeiros) e esquema terapêutico habitual do utente. A conformidade entre a medicação prescrita e as informações disponíveis no sistema informático do GTS é realizada pelo farmacêutico com a finalidade de garantir a segurança do utente e a adequação da medicação. Posteriormente, é gerado o mapa da unidose com o esquema posológico diário. A preparação é feita na parte da manhã, em malas de unidose, nas quais cada utente possui uma gaveta identificada com o seu nome, número de cliente GTS, quarto e cama. A gaveta contém a medicação necessária para um período de 24 horas que, no caso do HPBC, compreende a medicação prescrita das 14:59 horas do próprio dia às 14:59 horas do dia seguinte. Após a preparação da DIDDU e, de acordo, com as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, a Dr^a. Margarida Costa procede à dupla verificação para reduzir possíveis erros que surjam ^[1]. Na parte da tarde, o mapa de alterações é gerado com o intuito de garantir que a medicação em cada gaveta está atualizada face às novas prescrições do médico. Por volta das 14 horas são entregues as malas de unidose no serviço de internamento. No processo de preparação da medicação, por vezes é necessário recorrer ao fracionamento e reembalamento de comprimidos. O registo deste ato deve ser efetuado segundo as normas implementadas no GTS (Anexo 2). Após a entrega das malas de unidose, é verificada a medicação devolvida correspondente ao dia anterior.

No HPBC, todas as segundas e sextas-feiras o Serviço de Internamento e Urgências são repostos. O Internamento é, ainda, repostado adicionalmente às quartas-feiras. Nos serviços como Medicina Dentária, Gastrenterologia, Imagiologia, Fisioterapia, Consulta Externa e Bloco Operatório, os pedidos são realizados pelos responsáveis do serviço e, posteriormente, preparados e satisfeitos pelo SFH. Diariamente também são satisfeitos e preparados pedidos realizados entre os SFH das unidades hospitalares do GTS que surgem da necessidade de escoar *stock* ou falta de medicamentos.

A dispensa de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos é alvo de um circuito especial de distribuição no qual é obrigatório: o preenchimento do Anexo 3 pelos enfermeiros no momento da administração, assinatura do médico e assinatura do farmacêutico responsável pela entrega dos mesmos. Nos serviços do Bloco Operatório, Internamento e Urgências existe um *stock* estipulado destes fármacos que são armazenados num cofre.

Semanalmente ocorrem tratamentos de oncologia no HPBC. Às segundas-feiras, o farmacêutico é responsável por confirmar a informação fornecida pelo médico relativa ao

esquema terapêutico de cada utente a realizar quimioterapia. O acesso aos agendamentos mensais de quimioterapia possibilita a inserção do pedido dos citotóxicos à farmácia central, uma vez que os mesmos não integram o *stock* do SFH do HPBC. Após receção e validação, os antineoplásicos são entregues no serviço de oncologia.

Os inventários do SFH, Internamento e Urgências constam no plano de atividades do GTS e consistem na contagem dos medicamentos e produtos farmacêuticos existentes nos serviços. Este processo, permite comparar a coerência entre o *stock* físico (real) e o *stock* informático. Aquando dos inventários, faz-se também uma verificação dos prazos de validade. Os medicamentos com um prazo de validade inferior a 6 meses, tendo em conta o momento da verificação, são corretamente identificados, destacados e armazenados no topo da gaveta.

Os gases medicinais são alvo de um circuito especial em que o farmacêutico tem um papel fundamental no registo e atualização da informação conforme as normas implementadas (Anexo 4), de modo a assegurar a rastreabilidade dos lotes e a segurança dos utentes no caso de contaminação ou outro tipo de problema que surja. Igualmente, os hemoderivados também são alvos de um circuito especial no qual é requisitado o registo da requisição, distribuição e administração destes medicamentos e dos profissionais envolvidos no processo (Anexo 5).

De acordo com as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, é necessário proceder à monitorização das temperaturas e humidade das salas e frigoríficos que contêm medicamentos e/ou produtos farmacêuticos armazenadas, particularmente no SFH e no Internamento. Esta monitorização implica o registo semanal das variações térmicas e da humidade do ar. Deverá se justificar sempre que alguma medição não esteja conforme os parâmetros definidos, ou seja, a temperatura das salas deve ser inferior a 25°C, a dos frigoríficos deve-se situar entre os 2 a 8°C e a humidade inferior a 60% ^[1].

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 | Validação da prescrição de uma vacina oral com lisado bacteriano

Contextualização: No contexto diário na farmácia hospitalar surge, por vezes, no esquema terapêutico habitual do utente, medicamentos que não integram o formulário de fármacos do GTS. Primeiramente, os SFH avaliam o medicamento em questão e, no caso de desconhecimento sobre o mesmo, este é colmatado através da pesquisa científica. Subsequentemente, afere-se o custo e utilidade a longo prazo com a finalidade de estabelecer se o medicamento será adquirido pela farmácia ou se o seu fornecimento ficará a cargo do utente.

Assim, no processo de um novo internamento surgiu um esquema terapêutico que incluía a Broncho-vaxom, uma vacina oral. Face ao desconhecimento sobre o mesmo e à eventualidade de o utente não assegurar o fornecimento da vacina, procedeu-se ao estudo das indicações terapêuticas e propriedade farmacodinâmicas do medicamento.

Desenvolvimento: A Broncho-vaxom é uma vacina oral classificada como um lisado polibacteriano liofilizado ^[2]. Esta é obtido a partir da lise dos principais patógenos causadores de infeções das vias respiratórias superiores e inferiores, nomeadamente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumonia* ^[2-4]. Apesar de ser constituída pela mistura destes agentes patogénicos, cada espécie é cultivada e recolhida individualmente e, só posteriormente misturadas. A lise celular, etapa determinante para a eficácia desta imunoterapia, ocorre, no caso da Broncho-vaxom, por lise alcalina ^[5].

Como descrito nas indicações terapêuticas do Resumo das Características do Medicamento (RCM) da Broncho-Vaxom, para adultos e crianças com mais de 12 anos, a vacina é indicada na profilaxia de infeções recorrentes das vias respiratórias ^[2]. A posologia consiste numa cápsula de manhã, em jejum, durante 10 dias com cessão da toma nos 20 dias posteriores. Este ciclo repete-se nos 2 meses seguintes, perfazendo assim um total de 3 meses consecutivos de tratamento ^[2].

Os lisados bacterianos contém padrões moleculares associados a agentes patogénicos como os lipopolissacarídeos da parede bacteriana destas bactérias que, após ativação irão interagir com os recetores *Toll-like* (TLR) presentes em células dendríticas, macrófagos e monócitos dos tecidos linfóides associados à mucosa (Figura 1) ^[3,6,7]. Esta interação irá consequentemente estimular a ativação dos macrófagos, células *natural killer* e monócitos ^[6,7]. A diferenciação dos monócitos em células dendríticas maduras resulta na ativação de vias pró-inflamatórias do fator nuclear kappa B (NF-κB) e da proteína cinase ativada por mitogénio, permitindo a regulação da produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e mediadores inflamatórios ^[8]. Por outro lado, a ativação dos linfócitos T e B, potencia a resposta imunitária adquirida ^[6,7]. A maturação dos

linfócitos B resulta na produção de anticorpos dirigidos para o lisado bacteriano, como a Imunoglobulina A, pelas células da mucosa respiratória [6,7]. Assim, a ação conjunta da resposta imunitária inata e adquirida contribui para o efeito profilático nas infecções recorrentes do trato respiratório.

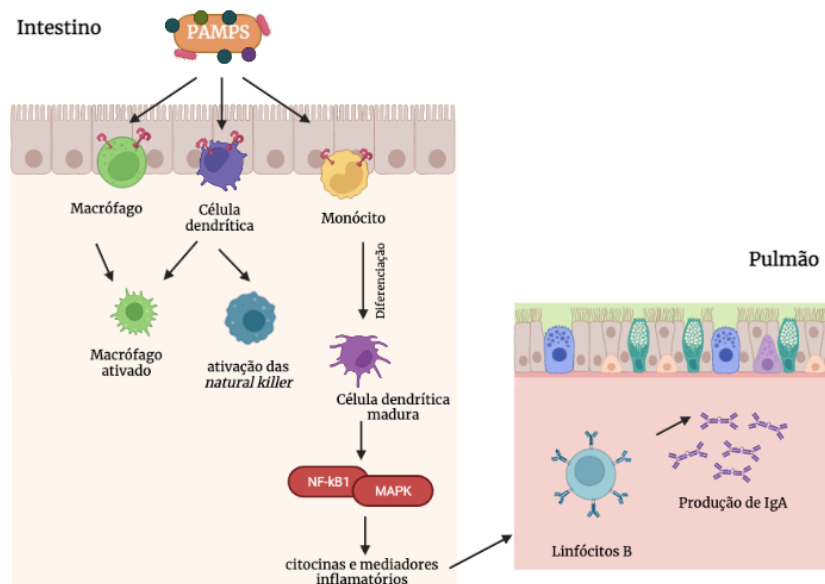


Figura 1 - Mecanismo de ação dos lisados bacterianos: Ativação dos padrões moleculares associados a agentes patogênicos (PAMPs) pelos lisados bacterianos com posterior interação com os recetores TLR nas células dendríticas, macrófagos e monócitos. Da ligação resulta a ativação dos macrófagos e células *natural killer* e diferenciação dos monócitos resultando na ativação das vias do fator nuclear kappa B (NF-κB) e da proteína cinase ativada por mitogenio (MAPK) com libertação de mediadores inflamatórios que ativaram os linfócitos B a produzir Imunoglobulina A (IgA). Adaptado de [7].

A diminuição de episódios de exacerbações em utentes com doenças respiratórias crónicas como asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um dos benefícios da prescrição de vacinas orais com lisados bacterianos. Com a redução destes episódios, o recurso a antibioterapia e, por conseguinte, a utilização excessiva de antibióticos irá ser evitada, reduzindo, assim, a resistência e os custos associados aos mesmos [9,10].

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) recomendam a prescrição destas vacinas apenas para a profilaxia de infeções recorrentes. A escassez de dados referentes à eficácia destes lisados bacterianos no tratamento de infeções existentes ou na prevenção e tratamento de pneumonia, impede a utilização das mesmas para estes fins [11,12].

Discussão: Não foi necessário proceder à compra deste medicamento, dado que o utente se responsabilizou pelo fornecimento do mesmo. Relativamente à adequação da prescrição, no diário clínico constava que o utente sofria recorrentemente de infeções respiratórias (que não

pneumonia). Conclui-se, portanto, que o medicamento se encontrava devidamente prescrito e a posologia apresentada estava em conformidade com o RCM do medicamento em questão.

Apesar de não serem frequentemente prescritas, as vacinas orais de lisados bacterianos podem ser alternativas importantes na profilaxia de infecções respiratórias, ressalvando que quer no tratamento de infecções respiratórias quer na profilaxia da pneumonia estes medicamentos não são recomendados, nem pela EMA nem pelo Infarmed.

A pesquisa efetuada contribuiu para ampliar o conhecimento científico sobre vacinas orais de lisados bacterianos e, capacitar os SFH do HPBC, a identificar e mitigar eventuais erros na indicação terapêutica e/ou na posologia destas vacinas.

3.2. Atividade 2 | Substituição da morfina de libertação prolongada por morfina de libertação imediata

Contextualização: Durante a validação da prescrição da medicação de um utente, detetou-se a existência de um fármaco que não constava no *stock* dos SFH do HPBC. A prescrição em questão era constituída por comprimidos de morfina de libertação prolongada de 10 mg, com posologia de dois comprimidos por dia distanciados por um intervalo de 12 horas.

Contudo, apesar deste medicamento não integrar os fármacos do formulário do GTS, existe uma alternativa no formulário que consiste nos comprimidos de morfina de libertação imediata de 10 mg. Esta alteração só poderá ser realizada com autorização do médico prescriptor, sendo fundamental que o farmacêutico esteja apto a responder a eventuais dúvidas sobre a posologia e implicações de tal mudança.

Desenvolvimento: A morfina é um estupefaciente que integra a classe dos analgésicos opiáceos. Atuando no sistema nervoso central e periférico, este fármaco tem afinidade para os recetores σ , κ e μ . A ação analgésica deve-se essencialmente ao agonismo dos recetores μ [13]. A morfina irá inibir a libertação de neurotransmissores dos neurónios nociceptivos, diminuindo a transmissão da dor [13].

A principal distinção entre os comprimidos de libertação prolongada e os comprimidos de libertação imediata relaciona-se com os níveis séricos de morfina obtidos. Nos de libertação imediata, os níveis aumentam e diminuem rapidamente [14]. No caso dos comprimidos de libertação prolongada, as variações dos níveis séricos são menores, culminando num efeito analgésico mais prolongado e, conseqüentemente, proporcionando maior conforto no utente [15]. Adicionalmente, fruto do prolongamento da ação, a frequência das doses será menor, possibilitando uma maior adesão por parte do utente [14,15]. Segundo os RCM's destas duas formas farmacêuticas, os comprimidos de libertação prolongada deverão ser administrados a cada 12 horas, em oposição aos comprimidos de libertação imediata que deverão ser administrados, no máximo, a cada 4 horas [16,17]. Na literatura encontra-se também descrito a associação entre os comprimidos de libertação prolongada e um menor número de reações adversas [14,15].

Porém, apesar das vantagens apresentadas, os dados relativos à eficácia clínica não são suficientemente substanciais para afirmar como melhor opção terapêutica os comprimidos de libertação prolongada e descartar a utilização dos de libertação imediata [15].

Discussão: Após informar o médico acerca da inexistência do fármaco no *stock* do SFH do HPBC, foi necessário apresentar a informação anteriormente descrita. A alteração da forma farmacêutica para comprimidos de libertação imediata foi autorizada e procedeu-se à mudança da frequência da administração para de 4 em 4 horas.

3.3. Atividade 3 | Validação da prescrição da Metoclopramida e do Tramadol

Contextualização: Durante o processo da validação da prescrição da medicação referente a um utente cirúrgico, foi identificado um erro na frequência de administração das doses das ampolas de Metoclopramida 10mg/2mL e de Tramadol 100mg/2mL. Ambos os fármacos estavam prescritos com uma frequência de 8 vezes por dia

Desenvolvimento: Como analgésico de ação central, a mistura racêmica do Tramadol exerce o seu efeito terapêutico através de dois mecanismos de ação complementares. O agonismo dos recetores opióides μ e a inibição da recaptação da serotonina, pelo enantiómero (+) - Tramadol e, noradrenalina, pelo enantiómero (-) - Tramadol ^[18,19]. Contudo, apesar da sua ação analgésica eficaz após uma cirurgia, existe uma associação bem documentada entre a administração do Tramadol e o aumento do risco de náuseas e vômitos. Estas reações adversas irão contribuir para uma redução da adesão à terapêutica e aumento da insatisfação por parte do utente com a mesma. Por esta razão, é recomendado como medida profilática, a prescrição concomitante de um antiemético ^[19].

No caso da prescrição em estudo, a Metoclopramida é o antiemético prescrito. Este efeito resulta do antagonismo dos recetores serotoninérgicos 5-HT₃ e dos recetores dopaminérgicos D₂ juntamente com o agonismo dos recetores serotoninérgicos 5-HT₄ ^[20]. Os recetores D₂ estão presentes na zona de gatilho quimiorrecetora medular e no centro emético, sendo estimulados pela apomorfina e dopamina, ao inibir estes recetores contraria-se o efeito dopaminérgico e, consequentemente, os vômitos e náuseas ^[21].

De acordo com a escala analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS), para o segundo grau na escala, correspondente a dor moderada, é recomendada a administração de um opióide fraco, como o Tramadol ^[22]. Uma dose entre 50 a 100 mg a cada 6 a 8 horas demonstrou eficácia na gestão da dor ^[23,24]. A dose máxima não pode ultrapassar os 400 mg, com exceção da dor relativa aos tratamentos oncológicos em que se pode atingir as 800 mg ^[23]. Contudo, esta exceção não se enquadra no caso do utente em questão. Na prescrição em estudo, estava indicada a administração de 8 ampolas de 100mg/2mL de Tramadol por dia, o que equivaleria a uma dose de 800 mg e, portanto, superior à dose máxima recomendada.

A sobredosagem em Tramadol é identificada através de um conjunto de sintomas como miose, vômitos, náuseas, hipertensão, colapso cardiovascular, alterações da consciência (agitação, confusão), coma, convulsões e depressão respiratória que pode agravar para paragem respiratória ^[23,25]. De forma a combater estes efeitos seria necessário proceder à desobstrução das vias respiratórias, assegurando uma respiração eficaz com intubação e ventilação assistida; administração de um antagonista opiáceo como a Naloxona, atuando esta como antídoto em caso de depressão respiratória; e, por fim, a administração intravenosa da benzodiazepina, Diazepam,

para o combate das convulsões. O recurso à hemodiálise ou hemofiltração não é recomendado, uma vez que o Tramadol é pouco eliminado no soro quando se recorre a estas técnicas [23,25].

A dose de antiemético eficaz na prevenção dos vômitos e náuseas consiste na administração única de 10 mg por dia, sendo que a dose máxima corresponde a 30 mg ou a 0,5mg/kg de peso corporal [20,26]. As 8 ampolas de Metoclopramida de 10mg/2mL prescritas correspondem a 80 mg por dia, dado que o utente em questão não pesa mais de 80 kg, conclui-se que a posologia está inadequada, existindo o risco de sobredosagem perante as doses prescritas.

Os sintomas de sobredosagem passam por diarreia, efeitos extrapiramidais (discinesia tardia), sedação, diminuição do nível de consciência, confusão, alucinações e paragem cardiorrespiratória [20,26]. O tratamento dos sintomas extrapiramidais consiste na administração de benzodiazepinas, anticolinérgicos antiparkinsonianos (como a Benztropina) e anti-histamínicos (por exemplo, a Difenidramina) [20,26]. As medidas de suporte respiratórias e cardiovasculares devem ser aplicadas de acordo com o estado clínico do utente [20,26].

Conclusão: A posologia de Tramadol e Metoclopramida foi alterada de acordo com o recomendado no RCM de ambos os fármacos. Tanto o Tramadol como a Metoclopramida passaram a ser administrados de 8 em 8 horas, resultando em 3 ampolas por dia de 100mg/2mL e de 10mg/2mL, respetivamente.

Na presença de um utente com mais de 75 anos pode ser necessário ajustar a dose de Metoclopramida e de Tramadol conforme a debilitação da função renal e hepática do mesmo [23,26]. O intervalo entre administrações de Tramadol, em idosos, também pode ter de sofrer um ajustamento, devido ao prolongamento da eliminação deste fármaco. A presente informação deve ser discutida entre o médico prescritor e o farmacêutico.

Uma vez que a duração do tratamento intravenoso deve ser o mais curta possível, procedeu-se à monitorização da prescrição e diário clínico do utente, garantindo que a alteração para o tratamento oral, quer do analgésico quer do antiemético, foi realizada adequadamente.

3.4. Atividade 4 | Aconselhamento de suplementos nutricionais orais

Contextualização: Durante o aconselhamento, realizado pelos SFH à médica prescritora, referente à suplementação nutricional oral de um utente subnutrido, surgiram um conjunto de dúvidas por parte da médica sobre qual seria o suplemento mais indicado em termos da satisfação das necessidades e da textura do mesmo. O utente apresentava um índice de massa corporal (IMC) abaixo do recomendado, com défices significativos a nível proteico e calórico. Previamente, as refeições estariam a ser enriquecidas com a suplementação em pó hiperproteica, Protifar ^[27].

Após indicação e prescrição de um novo suplemento, a posologia do mesmo encontrava-se errada, estando prescritos 6 pudins por dia.

Desenvolvimento: A malnutrição pode ser fruto de problemas de saúde preexistentes ou uma condição que culmina no agravamento do estado geral de saúde do utente. Neste sentido e, perante casos de desnutrição, particularmente em idosos, a administração de suplementos nutricionais orais, não só hipercalóricos, mas também hiperproteicos, demonstrou ser eficaz na recuperação do estado nutricional ^[29]. Nomeadamente, uma alimentação rica em proteína promove a regeneração dos tecidos lesados, facto importante quando se está perante utentes pós-cirúrgicos ou com infeções instaladas ^[28,29].

Existem nos SFH do HPBC diversos suplementos nutricionais orais, tais como, o Fresubin 2.0 kcal Crème e o Fresubin 3.2 kcal DRINK. Fresubin 2kcal Crème, consiste num pudim indicado para utentes idosos; utentes com disfagia e, deficiências nutricionais devido à necessidade do aumento do aporte calórico que ocorre em patologias como DPOC e cardiopatias e em utentes a fazer diálise ^[30]. Estando ainda indicado, no protocolo de desmame da terapia nutricional enteral ^[30,31]. O Fresubin 3.2 kcal DRINK é uma bebida com indicação em idosos, casos de desnutrição proteico-calórica, situações de restrição hídrica (tais como DPOC, cardiopatia e neuropatia) e em utentes a realizar quimioterapia ou diálise ^[32,33].

O Fresubin 2kcal Crème é um suplemento de consistência cremosa e do qual existem 5 sabores distintos: baunilha, *cappuccino*, chocolate, morango e praliné. Este pudim hipercalórico e hiperproteico, fornece 2,0 kcal/g e 20% energia ^[31]. Nas 250 kcal constantes deste suplemento, 35% são lípidos, 45% hidratos de carbono e 20% são proteínas ^[31]. A fonte de proteína é garantida pelo caseinato de cálcio e a proteína do soro do leite presentes no suplemento ^[31]. Os hidratos de carbono consistem no carboidrato sacarose, xarope de glicose, maltodextrina e amido modificado ^[31]. Por fim, os lipídios presentes no pudim estão na forma de óleo de canola e óleo de girassol ^[31]. Importante referir que o mesmo é isento de fibra e glúten, possuindo um baixo teor em lactose ^[31].

A quantidade diária será indicada pelo profissional de saúde e, é um processo que pode e deve ser acompanhado por um nutricionista, sendo a posologia ajustada à situação e ao utente. As

diretrizes demonstram que quando o pudim é utilizado como suplementação complementar à alimentação, devem ser ingeridas 3 a 4 embalagens diariamente ^[31]. Contudo, quando se trata da única forma de alimento, deverão ser ingeridas 7 a 8 embalagens por dia ^[31].

Os 3 sabores de Fresubin 3.2 kcal DRINK disponíveis são avelã, baunilha-caramelo e manga ^[32,33]. Esta bebida possui um elevado valor calórico e proteico, conferindo respetivamente 3,2 kcal/mL e 20% de energia. Os lipídios presentes nas 400 kcal deste suplemento sob a forma de óleos vegetais representam 45%; 34,7% são hidratos de carbono, como o xarope de glicose e sacarose; 20% são proteínas (hidrolisado de colagénio e leite) e as fibras constituem apenas 0,3% ^[33]. Esta bebida é isenta de glúten e lactose e possui um baixo teor em fibra ^[33].

Tal como no pudim, a posologia do Fresubin 3.2 kcal DRINK está a cargo do profissional de saúde, adaptando ao caso do utente em concreto. Se for indicada como complemento à alimentação, é recomendada a ingestão diária de 1 a 2 embalagens individuais. A ingestão de 4 a 5 frascos por dia é aconselhada quando o suplemento nutricional oral é utilizado como única fonte de alimentação ^[33].

Ambas as formulações apresentam na sua composição vitaminas e minerais. O Fresubin 3.2 kcal DRINK tem um teor mais elevado em vitaminas, nomeadamente a vitamina D. Apresenta ainda a vitamina C que não consta na composição do Fresubin 2.0 kcal Crème ^[31,33].

Conclusão: No caso do utente em estudo, tratava-se de uma situação de desnutrição proteico-calórica. A escolha de qual o suplemento nutricional mais indicado, deveu-se primeiramente à quantidade de proteína fornecida. Uma vez que, a dieta já estava previamente enriquecida com o Protifar e a quantidade de proteína no pudim era inferior ao da bebida, o suplemento considerado como o mais indicado foi o Fresubin 2kcal Crème. A monitorização da função renal deste utente, pelos profissionais de saúde, foi aconselhada para impedir uma eventual sobrecarga de proteína para o rim.

A consistência do suplemento escolhido foi outro facto importante na tomada de decisão. A cremosidade e espessura do pudim permitiu uma adaptação mais favorável, maior adesão e, consequentemente, melhores resultados por parte do utente. O sabor fornecido e ingerido, no presente caso, foi de baunilha.

Adicionalmente, a posologia prescrita foi retificada, de acordo, com as recomendações previamente descritas, alterando para apenas 3 embalagens por dia. Dado que o suplemento não seria utilizado como única fonte alimentar, a prescrição de 6 embalagens colocaria o utente acima das suas necessidades nutricionais, o que poderia acarretar danos para o mesmo.

SECÇÃO B: Farmácia Comunitária – Farmácia Sousa Gomes Braga

1. Contextualização do estágio curricular

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o estágio curricular apresentado, incluiu um período de 4 meses e meio, entre o dia 1 de março e 15 de julho, na Farmácia Sousa Gomes (FSG), localizado mais especificamente na Rua Dom Frei Caetano Brandão nº 22-40, no centro de Braga, em frente à Câmara Municipal. A diretora técnica e proprietária da farmácia é a farmacêutica Dr^a. Rosa Sá Machado Barbosa e, conta com uma equipa composta por mais 4 farmacêuticos, 2 técnicos de farmácia e 1 auxiliar de limpeza. O estágio foi realizado sob orientação da farmacêutica e chefe de equipa, a Dr^a. Silvia Peixoto contando, contudo, com o apoio dos restantes colaboradores.

A localização central da FSG bem como o vínculo que a mesma possui com instituições como lares, colégios e casas de acolhimento permite que os clientes sejam das mais diversas faixas etárias e contextos socioeconômicos, destacando-se os utentes idosos polimedicados como os principais clientes fidelizados. O horário de funcionamento da farmácia é das 8:30 às 20 horas, de segunda a sexta e, das 8:30 horas às 13 horas no sábado. Contudo, de forma a perfazer as 35 horas semanais, o horário do presente estágio era das 9 horas às 17 horas com 1 hora de pausa para almoço.

A FSG é conhecida pelos inúmeros serviços prestados, desde a preparação de medicamentos manipulados (MMs), preparação da medicação individualizada (PIM), administração de injetáveis e vacinas por três membros qualificados, medição de parâmetros bioquímicos e físicos (glicemia, ácido úrico, triglicerídeos, colesterol, medição da pressão arterial e determinação do peso corporal), monitorização ambulatorial da pressão arterial (mapas de 48h), consultas de nutrição, recolha de medicamentos (VALORMED), realização de testes rápidos de antigénio ao vírus Sars-Cov2, entregas ao domicílio e programa de troca de seringas. A farmácia conta, ainda, com as suas redes sociais (*Facebook* e *Instagram*) que permitem divulgar campanhas promocionais, rastreios e dinamizar atividades de modo a atrair novos clientes.

As instalações são compostas por 2 pisos com 7 áreas principais no total: no piso superior encontra-se o laboratório de manipulados e a sala de preparação do PIM; o piso de baixo é composto por dois gabinetes para a realização das medições bioquímicas, consultas de nutrição, testes e rastreios; pelo *backoffice* onde é realizada a receção de encomendas e se encontram armazenados os medicamentos e produtos farmacêuticos; zona de atendimento ao público com 4 balcões e lineares com produtos de venda livre e alguns cosméticos e, por fim, uma zona ampla com diversos expositores e lineares dedicados à área da dermatologia, dentária, pluricosmética e produtos ortopédicos.

2. Cronograma de atividades

O plano de atividades realizado durante o estágio encontra-se exposto na Tabela 2.

Tabela 2 - Cronograma do plano de atividades realizadas durante o período de estágio na FSG.

ATIVIDADES	MÊS				
	MARÇO	ABRIL	MAIO	JUNHO	JULHO
Receção e armazenamento de encomendas					
Gestão de reservas					
Gestão e regularização de devoluções					
Controlo de prazos de validade e <i>stocks</i>					
Recolha e devolução de medicamentos (VALORMED)					
Medição de parâmetros bioquímicos e físicos					
Preparação de Medicamentos Manipulados (MM)					
Preparação Individualizada da Medicação (PIM)					
Atendimento com supervisão					
Atendimento autónomo					
Realização de encomendas instantâneas					
Formações					

Legenda: MM = Medicamento Manipulado; PIM = Preparação Individualizada da Medicação

O sistema informático que a FSG dispõe é o modelo mais recente de atendimento do *Sifarma* desenvolvido pela *Glintt*. Este programa presta auxílio e simplifica inúmeras tarefas diárias da farmácia, tais como, o acompanhamento e a dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos ao utente; receção e realização de encomendas; gestão de devoluções, *stocks* e prazos de validade; e, controlo dos psicotrópicos e benzodiazepinas.

Numa fase inicial, a receção de encomendas permitiu contextualizar a organização logística da farmácia, os produtos e medicamentos que a mesma possuía e o funcionamento geral do sistema informático. Esta foi uma tarefa transversal ao estágio que englobou a verificação dos prazos de validade, gestão do *stock* e reservas, armazenamento dos produtos e a realização e regularização de devoluções.

Na FSG é possível realizar medições de parâmetros bioquímicos como ácido úrico, colesterol total, colesterol-LDL e colesterol-HDL, glicemia e triglicerídeos. A medição da pressão arterial e perímetro abdominal foram atividades também efetuadas e que permitiram o primeiro contacto com o utente, surgindo nesta fase casos particulares que, possibilitaram juntamente com o apoio da equipa, perceber os diversos cenários e o verdadeiro impacto que a educação do utente por parte do farmacêutico poderá ter na resolução dos mesmos. A abordagem ao utente, nomeadamente, a nível da comunicação cinésica e oral foi aperfeiçoada nesta primeira fase.

Devido à enorme procura por medicamentos manipulados, uma grande parte do estágio foi dedicada à manipulação. Primeiramente, eram consultados os *stocks* de matérias-primas de forma a assegurar que seria possível o fabrico e, procedia-se à elaboração das fichas de preparação e rótulos. Após a conclusão do procedimento técnico, os orçamentos eram determinados, ocorria a faturação dos MMs e, o seu correto armazenamento de acordo com as recomendações em vigor para as substâncias ativas. A maior parte dos MMs realizados pela FSG são para uso veterinário, tendo como principais destinos, clínicas e hospitais veterinários. Os medicamentos para uso humano eram destinados, na sua maioria, a clientes da farmácia. As formas farmacêuticas mais frequentemente fabricadas para uso humano eram cremes, pomadas e colírios e, para uso veterinário, eram cápsulas. Esta atividade permitiu compreender o contexto legal dos MMs e as vantagens da sua implementação para os utentes.

Outro serviço prestado pela FSG e, que foi tarefa central no decurso do atual estágio, trata-se da preparação individualizada da medicação. A garantia do controlo de qualidade foi, num primeiro momento, a atividade desempenhada. Nesta ocorria a verificação de todas as preparações das 4 instituições parceiras e dos utentes que requisitavam o serviço ao balcão, assegurando que os esquemas posológicos, previamente validados pela farmacêutica responsável, a Dr^a. Gisela Costa, eram cumpridos. Posteriormente, houve oportunidade de realizar a preparação da medicação propriamente dita. A faturação, gestão dos *stocks* e armazenamento dos mesmos na sala do PIM foram outras tarefas executadas ao longo do estágio.

O atendimento ao balcão foi composto por três fases: a observação do atendimento dos membros da equipa, um processo fundamental para adquirir os conhecimentos necessários para entender a melhor forma de abordar o utente, efetuar uma correta dispensa das prescrições e um aconselhamento adequado de medicamentos não sujeitos a receita medica (MNSRM),

medicamentos não sujeitos a receita medica de dispensa exclusiva em farmácia e de produtos farmacêuticos que permitam contribuir para a qualidade de vida do utente e, consequentemente, a fidelização do mesmo à farmácia; a segunda fase foi constituída pelo atendimento supervisionado por um membro da equipa, permitindo por em prática os conhecimentos relativos à dispensa de medicamentos e pelo aconselhamento propriamente dito e, por fim, a terceira fase constou no atendimento autónomo com independência total para realizar o aconselhamento, porém, com a disponibilidade dos colaboradores para esclarecer dúvidas que pudessem surgir no momento.

Desde o primeiro momento que a participação em formações foi encorajada, nomeadamente, em áreas como veterinária, cosmética e dispositivos médicos. Ao pertencer ao grupo *Alphega*, a FSG tem acesso à plataforma *online* desta empresa que inclui todas as formações realizadas pela mesma, permitindo assistir regularmente a formações sobre *marketing*, aperfeiçoamento do contacto com o utente, aconselhamento de MNSRM e, revisão geral de classes terapêuticas e patologias comuns. Contudo, os delegados da Bramédica, Bepanthene, Caudalie, Curaprox, Esthederm e Fold também realizaram formações na farmácia ao longo dos 4 meses e meio.

3. Atividades realizadas

3.1. Atividade 1 | Resumo dos medicamentos utilizados na preparação colonoscópica

Contextualização: Durante o período de estágio foi requerido, por parte da diretora técnica, a Dr^a Rosa Sá Machado Barbosa, a redação de um documento que resumisse todos os procedimentos a adotar relativamente a cada medicamento utilizado na preparação colonoscópica presente na FSG, destacando as principais diferenças entre os mesmos, bem como os principais cuidados a adotar com a alimentação, medicação habitual e posologia.

Desenvolvimento: A colonoscopia define-se como um procedimento que permite a visualização do intestino grosso (cólon) e reto através da introdução de um tubo longo e flexível (colonoscópio) pelo ânus, equipado com uma câmara, transmitindo uma imagem da mucosa cólica ^[34]. A colonoscopia permite a realização de rastreios de patologias como o cancro do cólon e reto, diagnóstico de causas de anemias ou diarreias, a remoção de pólipos e/ou corpos estranhos e, a aplicação endoscópica de fármacos ^[35]. Por se tratar de um procedimento invasivo, é fundamental que a limpeza intestinal seja corretamente executada, garantindo resultados fiáveis que serão posteriormente alvo de análise pela equipa médica. Uma vez que cerca de 30% das colonoscopias são afetadas por uma preparação inadequada, o farmacêutico possui um papel importante na educação dos utentes relativamente aos cuidados a adotar ^[36].

Com o intuito de proceder a elaboração do documento presente no anexo 6, foi primeiramente realizado um levantamento dos medicamentos existentes na farmácia com indicação terapêutica para a preparação da colonoscopia, destacando-se os mais comumente prescritos. Na FSG, existem 8 medicamentos (Citrafleet, Clensia, Endofalk, Eziclen, Klean-Prep, Moviprep, Picoprep e Plenvu) com este objetivo que foram alvo de um estudo mais aprofundado relativamente à sua posologia, contraindicações e, recomendações relativas à alimentação.

As preparações em análise são, na sua maioria, laxantes osmóticos, atuando através da promoção da secreção de água para manter a isotonicidade ^[37,38]. Ao reter a água, as fezes ficam mais moles desencadeando a mobilidade das mesmas pelo cólon através das vias neuromusculares ^[39]. Existem diversos exemplos de laxantes osmóticos, entre eles o polietilenoglicol (PEG) (como o macrogol) e, os catárticos salinos (como o citrato e sulfato de magnésio e o sulfato de potássio) ^[37]. Os PEGs são os laxantes de primeira linha em indivíduos saudáveis segundo a Sociedade Europeia de Endoscopia Digestiva (ESGE) ^[40]. Dos medicamentos presentes na lista, apenas o Citrafleet e Picoprep são laxantes de contacto, ou seja, alteram o transporte iónico através da estimulação da mucosa, com efeito direto nas células epiteliais e nervosas conduzindo à secreção da água e eletrólitos, culminando na contração peristáltica que promove o transporte das fezes ^[38]. Um dos ingredientes presentes no Citrafleet e Picoprep é o picossulfato de sódio, que exerce a sua ação como laxante através da bioativação por sulfatases no seu composto ativo, o bis-*p*-hidroxifenil-piridil-2-metano, que irá posteriormente estimular a mucosa cólica e retal

promovendo o movimento das fezes ^[37,41]. A associação comum do picossulfato de sódio com o citrato de magnésio, um laxante osmótico, contribui para o efeito peristáltico, potenciando a eliminação do conteúdo fecal ^[41,42]. A adição de eletrólitos em todos os medicamentos para as preparações colonoscópicas contribui para a manutenção do equilíbrio eletrolítico, prevenindo alterações nos níveis intracelulares de sódio e potássio, combatendo o risco de desidratação ^[43]. Por outro lado, a diminuição dos gases e espuma exercida pelo simeticone presente no Clensia, poderá melhorar a visibilidade da mucosa cólica ^[40,43].

As preparações contendo PEGs dividem-se em preparações de maior volume de água (4 litros) e de volumes mais reduzidos (2 litros) ^[40,44]. As últimas são frequentemente combinadas com outros laxantes osmóticos, como o ácido ascórbico no Moviprep ou a associação do picossulfato de sódio com citrato de magnésio no Citrafleet e Picoprep ^[39,41,42,44]. A incidência de efeitos adversos como náuseas, vômitos, dor abdominal e dificuldade ao adormecer é menor nos PEGs de volume mais reduzido ^[40]. Independentemente do volume das preparações com PEGs, a dose pode ser de toma única ou dividida geralmente pela véspera e dia do exame. Apesar de o regime dividido ser o mais prescrito dado que o volume a ingerir em cada toma é menor, os PEGs de maior volume poderão ser recomendados quando o exame é da parte da tarde ^[40,44].

O grau de tolerabilidade, as comorbilidades e a idade do utente são fatores que irão influenciar o processo de escolha do medicamento mais adequado ^[45]. O sabor desagradável de algumas preparações aliado ao maior volume de água em que as mesmas são dissolvidas, podem impossibilitar o cumprimento do regime e, por conseguinte, afetar a eficácia e segurança da limpeza. Deste modo, optar por um regime dividido, no qual a quantidade de líquidos a ingerir é menor, contribui para uma maior adesão por parte do utente ^[40,45]. O ácido cítrico, ácido ascórbico e outros aromas, presentes no Citrafleet, Clensia, Moviprep, Picoprep e Plenvu proporcionam um sabor mais agradável, tornando-se numa opção mais atraente para os utentes ^[39,41-43,46].

Diabetes e insuficiência renal são as principais patologias que poderão afetar a limpeza gastrointestinal ^[45]. Devido às restrições alimentares que a colonoscopia requer e à interrupção dos antidiabéticos na véspera do exame, os diabéticos deverão monitorizar os seus níveis glicémicos nas 24h anteriores ao procedimento ^[47,48]. Adicionalmente, verifica-se uma diminuição do trânsito do cólon e esvaziamento gástrico que contribuem para uma limpeza intestinal ineficaz ^[49]. O risco de episódios de hipoglicemia, desequilíbrio eletrolítico e falência renal é superior durante este período mais restritivo. Regimes de doses divididas e uma dieta pobre em alimentos sólidos na véspera do exame serão a melhor opção para adquirir uma limpeza adequada ^[40].

Utentes com insuficiência renal estão mais predispostos a desequilíbrio eletrolítico ou agravamento da sua função renal, exigindo monitorização apertada e uma escolha mais cuidada do medicamento ^[50]. Preparações à base de magnésio ou fosfato de sódio deverão ser evitados devido ao risco de hipermagnesemia e hiperosmolaridade, que se pode verificar em utentes com

a função renal afetada, excluindo-se assim a administração de Citrafleet, Eziclen e Picoprep [40,45,50]. As preparações de volume reduzido de PEG com ácido ascórbico (Moviprep e Plenvu), aparentam ser uma opção viável, apesar de estarem associadas a cálculos renais [45,51]. Preparações com ácido cítrico (Citrafleet, Clensia e Picoprep) não estão recomendadas, de acordo com a Sociedade Americana para a Endoscopia Gastrointestinal [50]. As orientações da ESGE recomendam somente as preparações colonoscópicas contendo PEGs [40]. Assim, o Endofalk e o Klean-Prep são os únicos que cumprem todos estes critérios.

Utentes com idade superior a 75 anos estão mais propensos a uma limpeza ineficaz, sendo um grupo que requer especial cuidado [52,53]. Estados de desnutrição e desidratação podem ser mais recorrentes face ao regime dietético que a colonoscopia requer [52,53]. Por outro lado, a mobilidade reduzida poderá impedir o esvaziamento da bexiga, promovido aquando do consumo destes laxantes pela movimentação, necessário para uma correta limpeza intestinal [45,52,53]. A polimedicação em combinação com as diversas comorbilidades, contribuem para um aumento da incidência de efeitos adversos como náuseas, vômitos e dor abdominal, o que poderá dificultar o cumprimento do regime completo [45,52,53]. Esta faixa etária está associada a um maior número de patologias, entre elas cardiovasculares e renais, e por este motivo, preparações contendo fosfato de sódio e magnésio não devem ser prescritas [54]. Para otimizar os resultados da colonoscopia é recomendado uma ingestão de alimentos baixos em fibra, regimes posológicos divididos, preparações de baixo volume com PEGs e, realização do exame 5h após o fim da preparação [45].

A preparação colonoscópica requer restrições na alimentação e a suspensão de um conjunto de fármacos por períodos definidos. Para diminuir o risco de hemorragia, existem intervalos específicos de suspensão da administração, consoante o antiagregante e/ou antiplaquetário prescrito, referidos no anexo 6. A partir do momento em que se inicia a preparação, os antidiabéticos orais e a insulina deverão ser interrompidos [48,49]. O ferro oral é suspenso 7 dias antes do exame para evitar o escurecimento das fezes que impede a correta visualização da mucosa cólica [55]. Os medicamentos para hipertensão ou arritmias cardíacas, como é o caso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina II e diuréticos poderão ser continuados até 6 horas antes do exame, sendo suspensos até 3 dias depois da colonoscopia [45,54]. Os anti-inflamatórios não esteroides seguirão o padrão anterior [45,54]. O resto da medicação habitual poderá ser continuada até 12 horas antes do exame.

Conclusão: O aconselhamento farmacêutico é fundamental para uma limpeza intestinal correta. Com a adoção de uma atitude proativa, o farmacêutico consegue educar os utentes no sentido de reforçar a importância da adesão e esclarecer potenciais dúvidas referentes às preparações e cuidados a adotar. A prestação deste serviço farmacêutico permitirá reduzir a taxa de limpezas incorretas, diminuindo os custos associados com a necessidade de realizar um novo exame colonoscópico.

3.2. Atividade 2 | Preparação de cápsulas de Cloridrato de Propranolol a 40 mg

Contextualização: Face à rutura do *stock* de Inderal, medicamento no qual a substância ativa é o Cloridrato de Propranolol, na dosagem de 10 mg e de 40 mg e, a impossibilidade de obter uma resposta em tempo útil a partir do pedido de Autorização de Utilização Excecional (AUE), a FSG procedeu à produção do manipulado (MM) de Propranolol, assegurando o acesso a este medicamento por parte dos utentes sem alternativa terapêutica ^[56].

Desenvolvimento: O Propranolol é um beta-bloqueador não seletivo indicado particularmente no controlo da hipertensão arterial e arritmias cardíacas ^[57,58]. Ao bloquear os recetores β_1 presentes nos cardiomiócitos, inibe o efeito nestes recetores de catecolaminas como a noradrenalina, reduzindo a concentração intracelular de cálcio e, por conseguinte, a contração das fibras musculares do coração ^[57]. A antagonização da estimulação do sistema nervoso simpático resulta na redução da contração do miocárdio e da frequência cardíaca, interferência a nível do sistema renina-angiotensina-aldosterona com supressão da secreção de renina e atenuação do *remodelling* cardíaco ^[57]. Outras aplicações terapêuticas deste fármaco consistem no tratamento da angina de peito; profilaxia após enfarte agudo do miocárdio; tratamento do tremor; profilaxia da enxaqueca; como adjuvante no tratamento da sintomatologia e complicações tioróticas; em associação com bloqueador alfa-adrenérgico, no tratamento do feocromocitoma ^[58,59]. Integra ainda o arsenal terapêutico para o tratamento de subtipos de ansiedade específicos como a ansiedade relacionada com a *performance* e a interação com o público, tratando-se de um uso *off label* ^[60]. Em outubro de 2022, o Infarmed informou que o único medicamento com Cloridrato de Propranolol como substância ativa (SA), disponível no mercado português, o Inderal, nas dosagens de 10 e 40 mg encontrava-se em rutura, sem previsão de reposição até ao início de 2023 ^[56]. Face ao aumento da procura e ausência de opções imediatas, o fabrico de MM de Propranolol tornou-se na resposta mais rápida e prática para o utente.

A produção de MMs é regulada pelo Decreto-Lei 95/2004, 22 de abril, devendo ser cumpridas as Boas Práticas de Fabrico (BPF) aprovadas na Portaria nº 594/2004, 2 de junho, que permitem assegurar a qualidade e segurança da preparação e, consequentemente, a reprodutibilidade e rastreabilidade da mesma ^[61-63]. As normas presentes na portaria contém regras relativamente ao pessoal, destacando-se a obrigatoriedade da preparação ser realizada pelo diretor técnico ou, este monitorizar a produção, por outro farmacêutico, do MM ^[62,63], ao equipamento e instalações, as mesmas deverão ser adequadas e cumprir os requisitos presentes nas BPF ^[61-63]; à documentação, nomeadamente a ficha de preparação do MM deverá incluir a denominação e número do lote do MM, indicação das matérias-primas referindo os seus lotes e quantidades utilizadas na preparação, descrição do procedimento de preparação, registo do material de acondicionamento, apresentação dos resultados obtidos no controlo da qualidade e rotulagem do MM ^[63,64]. A ficha de preparação será posteriormente rubricada pelo farmacêutico

que a preparou e, pelo diretor técnico que a supervisionou com a data da preparação do MM. No rótulo terá de constar a identificação da farmácia e direção técnica, designação do MM, data de preparação, número do lote e quantidade produzida, prazo de validade, condições de conservação, nome do utente e, se possível, nome do médico prescriptor ^[61].

Para proceder à execução desta formulação farmacêutica, foi inicialmente consultada a décima edição da Farmacopeia Europeia relativo ao Cloridrato de Propranolol e o capítulo 3.2 do Formulário Galénico intitulado “Procedimentos Normalizados de Preparação” referente às cápsulas ^[64,65]. A técnica de preparação descrita na ficha de preparação (Anexo 7) foi baseada no procedimento presente no *Compounding Today* referente às cápsulas de Cloridrato de Propranolol a 40 mg ^[66]. A partir da determinação da densidade aparente da SA foi possível obter a proporção e quantidades a pesar das matérias-primas, ou seja, do Cloridrato de Propranolol e da celulose microcristalina ^[65].

Após a mistura dos pós, procedeu-se ao enchimento e acondicionamento dos invólucros de cápsulas nº4. Por fim, é necessário realizar o ensaio da uniformidade de massa, de acordo com a Farmacopeia Portuguesa X, garantindo o controlo de qualidade da preparação ^[65,67]. O prazo de validade de cápsulas nos MMs não pode exceder os 6 meses a partir do dia de fabrico, contudo, se a matéria-prima tiver um prazo inferior a esta data, a validade do MM passará a ser igual à data de validade da matéria-prima ^[65,66]. O Propranolol necessita de estar ao abrigo da luz e ser conservado a temperaturas inferiores a 25°C ^[66].

A apresentação de uma prescrição médica válida é condição obrigatória para ocorrer a preparação do MM e, se possível, para que a comparticipação possa ser aplicada ^[68,69]. A comparticipação de 30% sob o preço dos MM só abrange as formulações farmacêuticas incluídas na Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho ^[68]. O presente MM não integra a lista que consta na Portaria mencionada previamente. O preço de venda ao público, é decretado pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, como o resultado da multiplicação da soma do valor dos honorários com o valor das matérias-primas e dos materiais de embalagem por 1,3 e pelo IVA correspondente, ou seja 6%. O valor dos honorários tem em conta a forma farmacêutica do produto acabado, a quantidade preparada e, um fator designado Fator F. Este fator sofre atualização no início de cada ano em proporção ao crescimento do índice de preços ao consumidor, sendo atualmente, o valor de 5,52 €, segundo a circular nº0015-2023 da Associação Nacional de Farmácias ^[69,70]. Para 50 cápsulas multiplica-se F por 4,5, porém conforme o estabelecido por cada cápsula produzida acima das 50, adiciona-se a este valor o resultado da multiplicação de F por 0,01. O cálculo para as 100 cápsulas fabricadas correspondeu a $F \times 4,5 \times 50 + F \times 0,01$. O valor das matérias-primas corresponde à multiplicação do valor de aquisição das mesmas, sem IVA, por 2,2 ^[69]. Através da consulta da portaria referida, o valor de aquisição terá de ser multiplicado por um fator que permite abater as possíveis perdas ao longo do processo laboratorial, correspondendo à maior das

unidades nos quais as cápsulas mencionadas foram dispensadas, ou seja, dado que as matérias-primas estavam em gramas, o fator foi de 2,2.

Conclusão: Com a preparação e dispensa de MMs é possível garantir uma resposta face: à inexistência de medicamentos contendo a SA na forma farmacêutica pretendida após rutura do *stock*; falta de alternativas terapêuticas a nível dos medicamentos produzidos industrialmente; e à necessidade de adaptação das dosagens ou das formas farmacêuticas em grupos específicos como a pediatria e geriatria. Através deste serviço, a farmácia assume um papel fundamental no fornecimento de um acesso contínuo e adequado aos medicamentos.

3.3. Atividade 3 | Aconselhamento farmacêutico ao doente ostomizado

Contextualização: A FSG caracteriza-se por apresentar um conjunto de clientes diversificado. Um destes grupos trata-se dos ostomizados. Durante o mês de junho, com a época balnear e as temperaturas elevadas que lhe são inerentes, num dos atendimentos realizados foi requisitada ajuda por parte de uma utente colostomizada para combater da melhor forma o deslocar do saco coletor e a sensação de irritação associadas com o aumento da produção de suor.

Desenvolvimento: As ostomias caracterizam-se por uma abertura de um orifício, denominado estoma, na zona abdominal ou no pescoço através de uma intervenção cirúrgica, podendo ser temporárias ou definitivas ^[71-73]. Subdividem-se em ostomias de alimentação (gastrostomia e jejunostomia), quando o objetivo é fornecer alimentos por uma via alternativa, ostomias de eliminação (colostomia, ileostomia e urostomia) com o intuito de desviar o normal circuito de efluentes e, ostomias de respiração (traqueostomia), permitindo a função respiratória do utente ^[74-77]. No momento do atendimento ao público é crucial primeiramente classificar a ostomia, permitindo um aconselhamento farmacêutico adaptado às implicações e complicações associadas a cada tipo.

Em Portugal, de acordo com um estudo desenvolvido pela Convatec em parceria com o Centro de Estudos e Avaliação em Saúde da Associação Nacional de Farmácias, o número de ostomizados ronda os 22 mil, dos quais 20 mil têm ostomia de eliminação, com a colostomia a ser a mais prevalente no país, representando 56% dos ostomizados ^[78]. A colostomia trata-se da criação de um orifício no intestino grosso, nomeadamente no cólon, para a parede abdominal com o objetivo de desviar o trânsito intestinal ^[79,80]. Neste procedimento, tanto o cólon como o reto poderão ser removidos ou apenas uma parte do cólon ^[81]. Mediante a localização anatômica do estoma no cólon, as colostomias poderão ainda ser classificadas como: colostomia ascendente, se o estoma se localizar no cólon ascendente; colostomia transversa, com o estoma no cólon transversal; colostomia descendente, no caso do cólon descendente e, por fim, colostomia sigmoide, com a exteriorização pouco antes do reto ^[81,82]. A consistência e composição das fezes será diferente consoante a colostomia ^[82].

Complicações como irritação cutânea e dificuldade no manuseamento dos dispositivos médicos ocorrem em 50% dos ostomizados ^[76]. A higienização inadequada da pele periestomal e erros na aplicação do dispositivo são fatores que contribuem para o aumento do risco de complicações ^[83,84]. Durante um atendimento, a cliente colostomizada confessou dificuldades na manutenção do saco coletor devido ao aumento do suor, resultando em trocas mais recorrentes do saco e, consequentemente, maceração da pele ao redor do estoma. A falta de aderência do saco coletor poderá, posteriormente, aumentar o risco de fugas que contribuem para danificar a pele sensível ao redor do estoma. A pele deve estar limpa e livre de pêlos, ou seja, a colocação de

creme deverá ser evitada e, a depilação com uma tesoura de pontas redondas é encorajado ^[76,85]. A limpeza diária da pele com água morna e sabão neutro, evitando produtos agressivos que contém álcool ou perfume, e a secagem adequada permitem uma maior aderência do saco coletor ^[85]. Adicionalmente, existe um conjunto de acessórios que poderão auxiliar na manutenção da aderência, tais como, o anel ou as tiras de fixação, que permitem que a humidade ao redor do estoma possa ser absorvida e aumentam a aderência do saco ^[76,85-87]. Contudo, as trocas mais frequentes de saco culminaram na irritação cutânea, pelo que a utilização de pó cicatrizante é recomendada para acelerar a cicatrização da pele e reduzir a humidade ^[76,85-87]. Por outro lado, o farmacêutico deve reforçar a importância de uma hidratação adequada de forma a assegurar a reposição dos líquidos perdidos através do suor, uma vez que o risco de desidratação e desequilíbrio eletrolítico é superior nestes indivíduos ^[88].

A farmácia comunitária é frequentemente o primeiro lugar ao qual os ostomizados recorrem, pelo que os seus profissionais de saúde têm um papel preponderante na educação e gestão das necessidades destes utentes ^[89]. Apesar do contacto regular com clientes ostomizados, a equipa do FSG nunca tinha previamente assistido a formação nesta área, foi então dinamizada uma formação interna no âmbito do presente estágio para colmatar esta falha e assegurar a prestação de cuidados de saúde a este grupo de clientes. No anexo 8, encontra-se detalhado o documento de suporte à apresentação. A formação incidiu, especialmente, sobre os dispositivos médicos e acessórios presentes no mercado, com vantagens e desvantagens de cada; cuidados de higiene a adotar e aconselhamento farmacêutico sobre temas como o medicação, banho, atividade física, possíveis complicações e, por fim, foi abordado a ostomia em populações especiais como grávidas, pediatria e geriatria.

Conclusão: Garantir a higienização da pele periestomal é fundamental para assegurar o conforto e qualidade de vida dos colostomizados e prevenir complicações que podem ser dolorosas e difíceis de tratar. O impacto que determinadas mudanças avaliação de cuidados de higiene ou aconselhamento de acessórios por parte do farmacêutico poderá fazer no bem-estar destes utentes é elevado. Através da formação, foi possível empoderar os colaboradores no sentido de os capacitar para intervir em diversos cenários no que se refere ao cliente ostomizado, permitindo, assim, que o atendimento a esta população seja cada vez mais especializado, aumentando a satisfação do cliente e reduzindo a carga sobre o sistema de saúde.

3.4. Atividade 4 | Rastreio de Intolerância à Lactose através da medição da glicémia

Contextualização: A intolerância à lactose é uma condição comum que afeta a qualidade de vida das pessoas. O rastreio permite ao utente entender melhor a sua condição e, receber aconselhamento específico por parte do farmacêutico. Como tal, no mês de julho, a FSG promoveu o rastreio de intolerância à lactose através da medição da glicémia após ingestão de uma solução lactosada.

Desenvolvimento: Um dos açúcares presentes em produtos lácteos, trata-se da lactose. Este dissacarídeo é hidrolisado pela enzima β -galactosidase (lactase), produzida na mucosa intestinal, aos seus monômeros constituintes, a glucose e galactose ^[90-92]. Em Portugal, o consumo de leite e dos seus derivados ainda é, atualmente, uma importante fonte de cálcio, vitamina D e proteína ^[93]. A Associação Portuguesa de Celiaca estima que mais de 50% da população portuguesa é intolerante à lactose, reforçando a importância de implementar programas de rastreio ^[94].

A má absorção da lactose é condição necessária para o desenvolvimento de intolerância à lactose, esta traduz-se na incapacidade para digerir a lactose, com o desenvolvimento de sintomatologia como diarreia, dor e inchaço abdominal e flatulência ^[90,91,95,96]. A inaptidão para hidrolisar este açúcar deve-se a um défice de lactase. A hipolactasia pode ser classificado em: primária, com o envelhecimento ocorre uma redução natural na produção da enzima podendo traduzir-se em intolerância ou, muito raramente, poderão existir crianças que nascem sem capacidade para produzir a enzima; e, secundária, sendo temporária e resultante de uma patologia pré-existente como a doença de Crohn ou a síndrome do intestino irritável ^[91,92,95,96]. O desconforto sentido após a ingestão de lactose causa limitações nas escolhas alimentares dos indivíduos, com impacto na qualidade de vida dos mesmos. O diagnóstico precoce da intolerância permite ao utente ajustar o seu regime alimentar, encontrando alternativas ricas em cálcio, vitamina D e proteína, permitindo suprimir as necessidades e evitar o mau estar sentido.

Antes de se proceder ao diagnóstico propriamente dito, é fundamental realizar o exame físico para perceber se existe sintomatologia que justifique a realização do teste. O diagnóstico pode ser realizado por meio de um teste genético à lactase, teste de hidrogénio expirado, biopsia ao intestino ou, o executado no presente rastreio, o teste de tolerância à lactose ^[90,91]. Este consiste no doseamento de glucose, antes e após a ingestão de uma solução oral lactosada, tratando-se de um teste não invasivo, ao contrário de outros exames como a biopsia ^[90,91]. Inicialmente, procede-se à medição da glicémia capilar basal e, aos 10 e 20 minutos após a ingestão de uma solução de 150 ml contendo 25 g de lactose, volta-se a repetir a medição. Um aumento dos níveis glicémicos, com valores de glicémia superior a 20 mg/dl é indicativo de um resultado negativo, ou seja, o organismo consegue digerir a lactose e absorver a glucose e galactose que a constituem ^[90,91]. Contudo, se os valores basais de glicémia se mantiveram inalterados (valores de 0 a 20 mg/dl) é

sinal que não está a ocorrer uma correta digestão da lactose, confirmando o diagnóstico de intolerância ^[90,91].

A realização de um segundo teste confirmatório do diagnóstico de intolerância poderá ser necessário, uma vez que o presente teste é considerado pouco sensível e específico, com 20% de probabilidade de obter um falso positivo ou falso negativo ^[90]. A variabilidade interindividual do tempo de esvaziamento gástrico e, do metabolismo de glicose, explica a probabilidade referida ^[90,91]. Por outro lado, os resultados deste teste nos diabéticos devem ser cuidadosamente analisados, dado que o aumento dos valores glicémicos pode ocorrer, mesmo não se tratando de uma intolerância à lactose ^[90]. O teste de referência e, o mais frequentemente efetuado, é do hidrogénio expirado, no qual é medida a quantidade de hidrogénio eliminado no ar expirado, após ingestão de uma solução contendo lactose ^[90-92,97]. O hidrogénio provém da fermentação da lactose pelas bactérias da microbiota intestinal, logo, a incapacidade de hidrolisar a lactose leva a que, este dissacarídeo seja digerido pelas bactérias, com o hidrogénio produzido a aparecer no ar exalado. Uma concentração deste gás superior a 20 ppm face ao valor de referência, é indicativo de hipolactasia ^[90-92,97].

Inicialmente, as *guidelines* aconselhavam que a lactose fosse completamente retirada da alimentação, optando-se por opções zero em lactose ou bebidas vegetais provenientes do arroz, soja e aveia, contudo, e apesar destes produtos serem fortificados com nutrientes como cálcio, a biodisponibilidade dos nutrientes é superior nos productos lácteos ^[92,98]. Em estudos recentes foi comprovado que, intolerantes à lactose conseguem consumir até 12-15 g de lactose por dia sem sintomatologia ^[95,99]. Posto isto, primeiramente, deverá se reduzir o consumo de lactose de forma a melhorar a sintomatologia associada, progredindo, de seguida, com o aumento gradual da ingestão de produtos contendo lactose para aumentar a tolerância do organismo a este açúcar, uma vez que a lactase é uma enzima indutora ^[95,99]. Desta forma, é possível suportar o consumo de produtos lácteos, evitando défices nutricionais e as suas repercussões na saúde dos indivíduos, nomeadamente a nível da saúde osteoarticular ^[92,95,99].

A suplementação com a enzima lactase permite o consumo de produtos lácteos sem o desconforto abdominal que lhe está associado ^[90-92,95]. A enzima é obtida a partir de leveduras (*Kluyveromyces lactis*) ou fungos (*Aspergillus oryzae* e *Aspergillus niger*) e, demonstrou reduzir a quantidade de hidrogénio expirado e os sintomas gastrointestinais ^[90-92,95]. A associação de probióticos com prebióticos é recomendada para restaurar a microbiota intestinal após episódios de diarreia associados à intolerância ^[100]. Porém, o uso de probióticos e prebióticos é outra estratégia terapêutica que poderá ser seguida para o alívio de outros sintomas gastrointestinais e, em alguns casos, a diminuição da produção de hidrogénio nestes utentes ^[99]. Os probióticos são definidos pela OMS como microrganismos vivos que podem conferir benefícios à saúde quando consumidos em quantidades adequadas. Estirpes como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* podem

melhorar a hidrólise da lactose e reduzir a sintomatologia ^[90-92,95,101]. Os probióticos existem em alimentos fermentados como o iogurte e kefir, bem como, na forma de suplementos orais. Os prebióticos definem-se como fibras não digeridas que servem de alimento para as bactérias da microbiota intestinal, promovendo o crescimento de bactérias saudáveis como a *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus* e *Roseburia* responsáveis pela fermentação da lactose ^[102]. Poderão ser encontrados em diversos alimentos ou suplementados oralmente.

Conclusão: Através da sensibilização da população para esta condição por meio de um rastreio, a FSG consegue, assim, ter um impacto significativo na saúde e bem-estar dos seus clientes. Os farmacêuticos têm um papel ativo na educação do utente, orientação do regime alimentar e, no aconselhamento de suplementação, permitindo que o utente tome decisões informadas que contribuam para o aumento da sua qualidade de vida. Os rastreios, quando realizados pela equipa farmacêutica, fornecem uma maior proximidade com o público e, a possibilidade do profissional de saúde analisar o impacto de determinadas medidas e ajustar as mesmas de acordo com as mudanças verificadas.

PARTE 2 | Temas desenvolvidos em Farmácia Comunitária

TEMA 1 | O papel dos condroprotetores na saúde osteoarticular

1.1. Introdução

A osteoartrose (OA) é a mais comum doença degenerativa das articulações, afetando 7% da população global, principalmente mulheres com mais de 60 anos ^[103-105]. A prevalência cada vez maior desta patologia, com um crescimento de 48% no período de 1990 a 2019, é explicada essencialmente pelo envelhecimento da população e pela crescente percentagem de comorbilidades como obesidade e hipertensão ^[104,106].

As alterações anatómicas e fisiológicas nos tecidos articulares durante a OA resultam na inflamação e degradação da cartilagem, sendo a mão, o joelho, a anca e a articulação temporomandibular, as áreas mais afetadas ^[107]. A sintomatologia é caracterizada por rigidez articular, perda de flexibilidade e capacidade de mobilidade, inchaço e, o principal sintoma, a dor crónica ^[108]. Apesar de condicionar gravemente a qualidade de vida do utente, as opções terapêuticas são limitadas e insuficientes a travar o progresso da OA ^[109]. Como tal, a suplementação ocupa um lugar de destaque, estimando-se que três em cada cinco indivíduos com artrose recorrem regularmente a estes produtos farmacêuticos para gerir a sintomatologia associada a osteoartrose ^[110,111]. Por outro lado, o perfil de segurança e tolerabilidade favorece a utilização de condroprotetores face às terapêuticas convencionais, como é o caso dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) ^[110,111].

A cartilagem articular consiste no tecido conjuntivo elástico que banha as extremidades dos ossos, sendo composta por água e por células denominadas condrócitos ^[112]. Estas células são responsáveis por produzir proteoglicanos e fibras de colagénio que permitem manter a estrutura e composição da matriz extracelular ^[113]. Os proteoglicanos possuem ácido hialurónico no centro e moléculas de agrecano compostas por sulfato de condroitina e de queratina nas extremidades, interligados com a rede de colagénio ^[113]. A sua carga negativa permite-lhes reter água promovendo a elasticidade dos tecidos e a lubrificação das articulações ^[113]. O líquido sinovial que nutre a cartilagem articular também contribui para a lubrificação, evitando o desgaste da cartilagem com o movimento ^[112]. Existem três tipos de cartilagem, a hialina, elástica e a fibrosa, que se distinguem conforme o tipo de colagénio e a composição da matriz extracelular ^[113]. A deterioração gradual de cartilagem, nomeadamente da cartilagem hialina, que ocorre com o progresso da osteoartrose, divide-se em duas fases: a fase biossintética com a tentativa de reparação da matriz pelos condrócitos e, a fase degradativa, na qual os condrócitos produzem enzimas que digerem a matriz e perdem a capacidade de formar fibras de colagénio e proteoglicanos, contribuindo para a aceleração da degeneração da matriz ^[114].

Os principais componentes incluídos nos suplementos e medicamentos para a saúde articular, a glucosamina, condroitina, ácido hialurónico e colagénio, são condroprotetores que aliviam a sintomatologia da OA através da regeneração da cartilagem e redução da inflamação e stress oxidativo ^[111,114]. Dado o influxo diário constante na Farmácia Sousa Gomes, de utentes que intencionam adquirir ou questionar sobre suplementos e medicamentos contendo condroprotetores, o presente tema integra-se de explorar mais pormenorizadamente a eficácia de cada componente presente nos produtos farmacêuticos e as suas associações na osteoartrose.

1.2. Condroprotetores e a sua eficácia na osteoartrose

Glucosamina

A glucosamina é um dos principais ingredientes encontrados no mercado da saúde articular em Portugal e no mundo. Apesar do crescente portfólio de novos componentes, estima-se que o mercado da glucosamina tenha um crescimento exponencial, sobretudo, no continente europeu, de aproximadamente 4% entre 2022 a 2027 ^[115]. Nas últimas 5 décadas, este ingrediente tem se estabelecido como uma opção no alívio dos sintomas da osteoartrose ^[116-118].

Endogenamente, a glucosamina (2-amino-2-desoxi-*D*-glicose), é sintetizada a partir da glicose sob a forma de *N*-acetil-glucosamina ^[119]. Na primeira etapa da glicólise, ocorre a transformação da glicose em glicose-6-fosfato, subsequentemente, forma-se a frutose-6-fosfato, que será convertida em glucosamina-6-fosfato por ação da enzima limitante, glutamina-frutose-6-fosfato aminotransferase ^[113]. No último passo, este substrato transforma-se em *N*-acetil-glucosamina, um precursor da síntese de glicosaminoglicanos (GAG), como o ácido hialurónico, sulfato de condroitina e o sulfato de queratina, constituintes maioritários do proteoglicano mais abundante da cartilagem hialina, o agregano ^[113,120]. Ao lubrificar as articulações e absorver o choque, a glucosamina irá dissipar as forças de atritos, prevenindo, danos na cartilagem e, contribuindo para o fortalecimento da mesma ^[113,118,121,122].

A origem da glucosamina presente nos produtos farmacêuticos pode ser animal, com extração do exoesqueleto do quitosano e quitina de crustáceos como lagosta e caranguejo e, vegetal, sendo extraída da membrana celular de cogumelos ^[119]. Existem comercializadas formas orais (comprimidos e pós) e formas tópicas. Destas, a via oral é a mais amplamente estudada ^[118]. Este monossacarídeo apresenta-se sob a forma de cloridrato de glucosamina (CG) e, mais frequentemente, sulfato de glucosamina (SG), contudo apesar de se encontrar em diferentes formas, a componente orgânica a nível estrutural é idêntica em ambas ^[113,117,118,120]. Tal facto justifica que a nível farmacocinético não haja diferenças significativas entre os sais. O cloridrato irá dissociar no estômago em *N*-acetil-glucosamina e ácido clorídrico e, o SG, dissociar-se-á nestes mesmos compostos e, adicionalmente, em sulfato de sódio e ácido sulfúrico ^[113,118,120].

Por ser hidrocópico, o sulfato de glucosamina necessita de sofrer estabilização. Este processo é realizado, normalmente, por ação do cloreto de sódio, resultando em que apenas 70% do SG se encontre na forma pura ^[121,123]. O cloridrato de glucosamina, uma vez que não possui o grupo sulfato não requer estabilização e, como tal, apresenta-se mais concentrado que o sulfato nos produtos disponíveis no mercado, com um grau de pureza superior a 95% ^[121,123]. Este facto implica, por exemplo, que 1500 mg de cloridrato, a dose mais frequentemente encontrada no mercado, corresponde a 2,608 mg de sulfato de glucosamina ^[121,123].

A eficácia da glucosamina na gestão da sintomatologia e no atraso da progressão da OA prende-se, primeiramente, com a capacidade de esta estimular a produção de GAGs, promovendo o *turnover* e protegendo a cartilagem ^[113,124,125]. Dada a etiologia da osteoartrose, a ação anti-inflamatória deste monossacarídeo é fundamental na evolução da patologia ^[113]. A ativação da via pró-inflamatória do fator nuclear kappa B (NF-κB) na OA resulta na produção de Interleucina 1β (IL-1β) em elevadas quantidades que, por sua vez estimula a expressão de fatores pró-inflamatórios (figura 2) ^[113,124-128]. O efeito anti-inflamatório depreende-se com a inibição da desmetilação do promotor da IL-1β, impedindo a expressão da mesma e, consequentemente, de fatores como a ciclooxygenase 2 (COX-2), óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF-α) ^[127,128]. A atuação a nível da COX-2 impactará a síntese de prostaglandinas, particularmente, prostaglandina E2 (PGE2), que está envolvida na degradação da matriz extracelular ^[126,127]. Por outro lado, atua a nível da expressão de metaloproteínases como a agrecanase, inibindo-as e atenuando o desequilíbrio que ocorre na OA entre a síntese de proteínas estruturais da cartilagem e a degradação da mesma por estas enzimas ^[113,125].

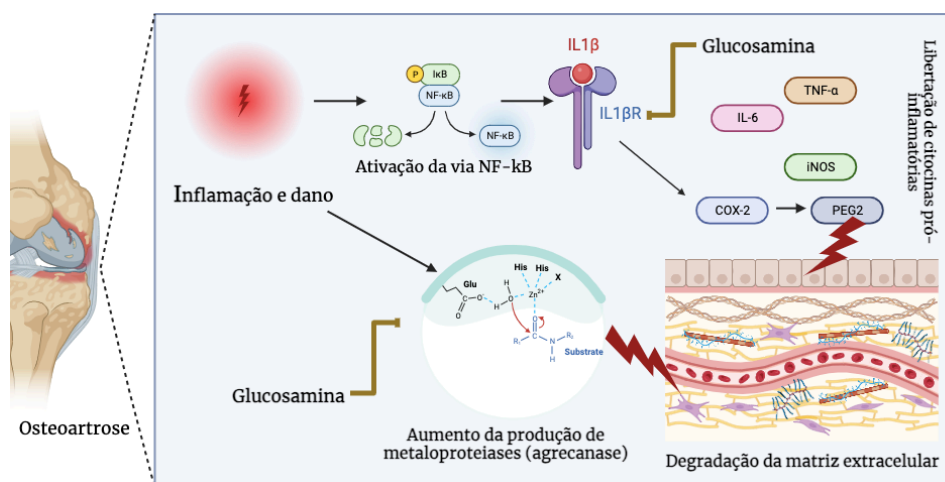


Figura 2 - Mecanismo de ação anti-inflamatório da glucosamina na OA: inibição da ativação de Interleucina 1β (IL-1β) pela via do fator nuclear kappa B (NF-κB), com posterior diminuição da liberação de ciclooxygenase 2 (COX-2), óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF-α) e prostaglandina E2 (PGE2). Este efeito juntamente com a inibição de metaloproteínases impedem a degradação da matriz extracelular. Adaptado de ^[113,127].

A nível farmacológico o cloridrato e o sulfato apresentam diferenças no seu mecanismo de ação que não se encontram corretamente estabelecidas. A maior parte dos ensaios executados privilegia como material de estudo o SG face ao CG na OA ^[129]. A reduzida evidência científica existente demonstra resultados inconsistentes, concluindo, na sua maioria, em praticamente nenhum benefício no uso isolado do cloridrato comparativamente ao sulfato de glucosamina ^[121,124]. A discrepância entre a eficácia dos sais nos artigos, em particular, no estudo do conglomerado dos Institutos Nacionais de Saúde, pode ser explicada pela redução da biodisponibilidade e concentração plasmática máxima da dose de CG testada de 500 mg, administrada três vezes por dia, face à administração única de 1500 mg de SG ^[124,130]. Na literatura, a justificação para a utilização do sulfato em detrimento do cloridrato é fundamentada pela maior capacidade inibitória da expressão de enzimas catabólicas, como a agrecanase, pelo SG ^[120,124]. Por outro lado, o défice em sulfato verificado nos utentes com OA poderá ser combatido pela presença deste grupo no sal, tratando-se de um elemento essencial para a síntese de GAGs e outros intermediários enzimáticas importantes no metabolismo dos condrócitos ^[118,124,129]. Após a administração da dose terapêutica de 1500 mg por dia, o sulfato de glucosamina é o único sal para o qual o efeito anti-inflamatório está comprovado nas doses efetivamente alcançadas nos fluidos sinoviais e plasma dos seres humanos, ^[129].

Ao contrário dos AINES, a administração contínua de sulfato de glucosamina não aparenta estar correlacionada a um risco superior de efeitos secundários a nível gastrointestinal ^[129,132,133]. A taxa de efeitos adversos associados à administração do SG em comparação com o placebo é mínima, considerando-se, portanto, bem tolerados e seguros ^[129,132,133]. A nível da eficácia deste sal, em comparação com os AINES, o efeito a curto prazo do SG é praticamente inexistente. Relativamente à eficácia da glucosamina estabilizada na redução da dor a longo prazo, as revisões sistemáticas realizadas por Gregori et al. e por Towheed et al. reforçam a evidência desta atividade, com um período mínimo de 4 meses até se verificar os primeiros sinais de melhoria ^[133,134]. O alívio dos sintomas pela glucosamina na OA do joelho também foi demonstrado pela metanálise da autoria de Kongtharvonskul et al., contudo, o efeito no atraso da progressão da OA não é clinicamente relevante ^[135]. Ensaio futuros são necessários para colmatar as diversas limitações a nível da gama de doses, sal e metodologia utilizada bem como perceber o diferente impacto que o SG poderá ter em perfis distintos de utentes com OA, com o objetivo final de incrementar a confiança no aconselhamento da glucosamina ^[123].

Entre as múltiplas orientações europeias, americanas e asiáticas existem divergências nas recomendações relativas ao consumo da glucosamina e o seu impacto na OA. Por um lado, a mais atual *guideline* do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em conjunto com a Fundação Americana de Artrose, não recomenda a administração de glucosamina em utentes com osteoartrose da anca, do joelho e das mãos ^[136]. Tal deve-se às discrepâncias encontradas nos

ensaios em relação à eficácia mediante o tipo de sal ^[136]. A Academia Americana de Cirurgias Ortopédicas (AAOS) decreta o nível de confiança na administração da glucosamina para a redução da dor como baixo, mencionando a necessidade de estudos futuros que permitam esclarecer a sua eficácia ^[137]. Dos sais apresentados, o sulfato de glucosamina estabilizado é o único recomendado pelos especialistas chineses ^[138]. As orientações europeias mais recentes, por parte da Sociedade Europeia para os Aspectos Clínicos e Económicos da Osteoporose, Osteoartrose e Doenças Musculoesqueléticas (ESCEO) indicam, com nível forte de recomendação, o SG estabilizado como uma opção no tratamento a longo prazo dos sintomas na OA do joelho ^[139,140]. Em Portugal, a deliberação N°020/CA/2007 do Infarmed regista e aprova o uso da glucosamina no tratamento da osteoartrose como um medicamento de ação lenta que alivia os sintomas ^[141]. Apesar de orientações individuais apoiarem o SG como uma opção eficaz no alívio da sintomatologia, a Sociedade Internacional de Investigação da Osteoartrose (OARSI) adota uma posição negativa em relação à glucosamina por considerar existir falta de evidência científica que sustente o aconselhamento desta por parte dos profissionais de saúde ^[120,142,143].

Condroitina

A condroitina é um popular ingrediente presente nos produtos farmacêuticos para a saúde articular. Ocupa uma posição de destaque no mercado, avaliada em cerca de 1,25 biliões de dólares no ano de 2022, com previsão de até 2030 ocorrer um crescimento exponencial de 3,5% ^[144]. O principal grupo de consumidores são mulheres com idade superior a 65 anos ^[145].

Ao contrário da glucosamina, o sulfato de condroitina (SC) é a única apresentação da condroitina. Unidades alternadas de *D*-glucuronato com *N*-acetil-*D*-galactosamina-4-sulfato ou com *N*-acetil-*D*-galactosamina-6-sulfato compõem este dissacarídeo natural ^[146,147]. Através da cartilagem de bovinos, suínos, pássaros e tubarões é possível obter o SC, dado que é um componente fundamental da cartilagem e dos tecidos conjuntivos dos mamíferos ^[113,148].

Considerado como o GAG mais frequente do agregano, a carga negativa do SC permite reter a água e catiões de sódio, promovendo a formação de uma camada que exerce repulsão eletrostática, proporcionando maior resistência à pressão e, consequentemente, contribuindo para a elasticidade da matriz da cartilagem ^[113,147]. Inibe proteases como metaloproteinase MMP1, MMP13, ADAMTS1 e ADAMTS2, prevenindo a degradação da matriz extracelular e dos componentes à mesma associada, tais como o colagénio, proteoglicanos e agregano ^[149]. O SC estimula os condrócitos a sintetizar proteoglicanos e aumenta a viscosidade do líquido sinovial ^[148].

A ação anti-inflamatória da condroitina provém da sua capacidade para inibir a translocação nuclear do fator NF-κB, através da interação com os recetores membranares CD44, TLR4 e a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1) (figura 3) ^[149-151]. Após ligação ao CD44 e

ICAM1, ocorre libertação da cinase M associada ao recetor para a IL-1 (IRAK-M) que inibe a IRAK, afetando a via do NF- κ B e, conseqüentemente, bloqueando vias pró-inflamatórias através da inibição de IL-1 β , iNOS, COX-2, PEG2, TNF- α e fosfolipase A2 (PLA2) [147,149-152]. A interação com o TLR-4 permite a inibição de citocinas inflamatórias como o gene de diferenciação mieloide de resposta primária 88 (MyD88) e o fator associado ao recetor do TNF (TRAF) [147,149,150]. A síntese de colagénio tipo II e ácido hialurónico é estimulada pela interação do SC com integrinas que aumentam o fator de crescimento TGF- β 1, promovendo a reparação da cartilagem [148-150].

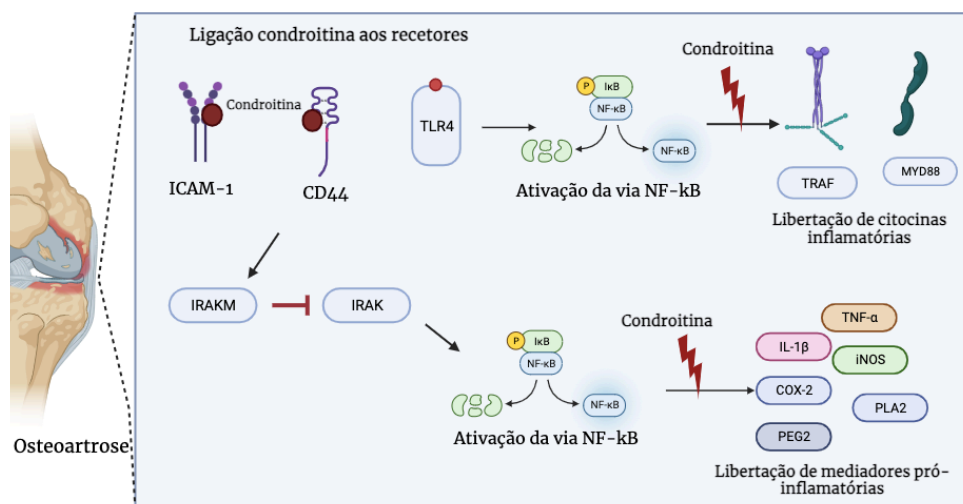


Figura 3 - Mecanismo de ação anti-inflamatório da condroitina na OA: Ligação a CD44 e à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1) liberta cinase M associada ao recetor para a IL-1 (IRAK-M), inibindo a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e, posterior, libertação de citocinas pró-inflamatórias. Interação com TLR4 inibe gene de diferenciação mieloide de resposta primária 88 (MyD88) e o fator associado ao recetor do TNF (TRAF). Adaptado de [149-151].

O intervalo de 800 a 1200 mg por dia de SC é o mais frequentemente encontrado nos diversos produtos farmacêuticos disponíveis atualmente. Dosagens de 1000 mg até 2000 mg por dia demonstram ser as mais eficazes na metanálise de 2019 do Jornal *Advanced Therapy* de Honvo et al. [153]. Tal como o sulfato de glucosamina, a condroitina é um medicamento sintomático de ação lenta na OA, com um período de, pelo menos, 3 semanas até sentir-se efeito a nível do alívio da dor, contrastando com a ação rápida dos AINES [154]. Ao contrário destes analgésicos, o SC possui um efeito sustentado de vários meses após a interrupção da administração [155]. Na metanálise publicada no *Journal of Surgery and Orthopaedic Investigation* de 2018, Zhu et al. demonstrou o impacto positivo da condroitina no alívio dos sintomas associados com a OA e na melhoria da função motora [154]. A condroitina apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade nas dosagens previamente referidas [156].

A combinação de glucosamina com condroitina é recorrentemente parte da composição dos suplementos. Porém, a literatura apresenta resultados contraditórios. De acordo com Romas-Blas et al. a combinação não acrescenta nenhum benefício *versus* o placebo ^[157]. Apesar de a combinação ser superior ao placebo a longo prazo, não consegue superar o efeito imediato proporcionado pelos AINES ^[158]. Um estudo que avaliou o impacto do SG com SC por um período de 6 anos, aferiu que esta combinação previne a perda de volume na cartilagem do joelho ^[159]. Este resultado deve ser avaliado considerando as limitações do estudo, nomeadamente a existência de heterogeneidade no grupo relativamente a fase da doença em que se encontravam e falta de discriminação da dose realizada por cada participante ^[159].

Mais recentemente, em 2022, a meta análise de Wang et al., concluiu que a combinação glucosamina-condroitina é mais potente do que cada ingrediente isoladamente, contudo, são necessários novos estudos com um número mais alargado de participantes para confirmar esta dedução ^[152]. Quando comparado com celecoxib, o AINE mais utilizado atualmente na OA, a combinação SG-SC foi superior a partir dos 6 meses, com o anti-inflamatório a apresentar maior potência nos primeiros 4 meses, cimentando a ação lenta do SG-SC nesta patologia ^[160]. Por outro lado, dado o perfil de segurança descrito anteriormente da condroitina e da glucosamina face aos AINES, a associação SC-SG poderá ser a opção ideal para utentes com condições gastrointestinais e cardíacas ^[161].

A Sociedade Internacional de Investigação da Osteoartrose, o Colégio Americano de Reumatologia e a Academia Americana de Cirurgias ortopédicas, tal como na glucosamina, não recomendam o consumo de suplementos à base de sulfato de condroitina no tratamento da dor ^[136,137,142]. O Colégio Americano de Reumatologia apenas aprova a utilização de condroitina no alívio da sintomatologia na OA da mão, esta posição é adotada também para a combinação do SC com SG ^[136]. Na orientação de 2018, a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR), também consentiu a sua aprovação quer no consumo isolado do SC e SG, quer no consumo da sua associação no tratamento da OA da mão ^[162]. A Sociedade Europeia para os Aspetos Clínicos e Económicos da Osteoporose, Osteoartrose e Doenças Musculoesqueléticas, em 2019, recomenda com um forte nível de segurança, o SC no tratamento a longo prazo da OA do joelho, contudo, é contra o consumo da combinação para o mesmo efeito ^[139,140]. Por fim, no contexto chinês, o SC é indicado com o intuito de aliviar a sintomatologia ^[138].

Ácido Hialurónico

Cerca de 43,60% da indústria do Ácido Hialurónico (AH) é relativa à sua aplicação na osteoartrose, demonstrando o impacto deste glicosaminoglicano não sulfatado na patologia ^[163].

Como parte central dos proteoglicanos, o AH é composto por repetições de ácido *D*-glucurónico com *N*-acetilglucosamina alternadas ^[164]. A sua síntese envolve três enzimas

sintetases do ácido hialurônico, a HAS1, HAS2, HAS3. De acordo com o tamanho das cadeias de AH, a enzima responsável pela produção será diferente. A HAS1 e HAS2 são responsáveis pela síntese de AH de elevado peso molecular em oposição à HAS3 que é responsável pelo AH de baixo peso molecular ^[164,165]. O AH de elevado peso molecular é o principal contribuidor para a viscoelasticidade do líquido sinovial, sendo catabolizado a AH de baixo peso molecular, através de uma das três hialuronidases. Este, por sua vez possui propriedades pro-inflamatórias e imunoestimuladoras ^[165,166]. A sua origem pode ser sintética, a partir da fermentação por bactérias *Streptococcus* ou animal, com a extração do AH da crista de galo, pele de tubarão ou da cartilagem nasal de bovinos ^[167,168]. No ser humano, o AH encontra-se no cordão umbilical, corpo vítreo e líquido sinovial. Aproximadamente 50% deste GAG está presente na pele, nomeadamente a nível da epiderme e derme ^[165,169]. Na matriz extracelular da cartilagem, o AH também é encontrado numa percentagem significativa, após síntese na membrana sinovial ^[170].

Na OA, o decréscimo na concentração de AH do líquido sinovial deve-se à maior presença de hialuronidase face ao verificado normalmente ^[168,169]. De forma a restaurar as propriedades viscoelásticas que o AH fornece no líquido, administra-se AH ^[168]. Atualmente, a nível terapêutico no contexto da OA existem duas opções nas quais o AH se apresenta: injeções intra-articulares e, no caso da suplementação, ácido hialurónico em pó para administração oral ^[168]. Tanto as injeções como o AH oral conseguem atingir as articulações e exercer o seu efeito analgésico, anti-inflamatório e mecânico ^[113]. O AH encontra-se associado a sulfato de glucosamina e sulfato de condroitina nos diversos suplementos orais presentes no mercado. O SG e SC promovem a síntese deste GAG, promovendo a manutenção da viscosidade ^[113].

A ação analgésica provém da capacidade para reduzir o impulso nervoso a nível dos terminais dos nociceptores pelo AH, afetando a sensibilidade nervosa associada à dor ^[168,171]. O papel mecânico passa por favorecer a lubrificação das articulações, absorvendo os choques e vibrações e, conseqüentemente, prevenindo a degradação das mesmas ^[171]. O AH estimula a síntese de proteoglicanos, contribuindo para a reparação da cartilagem. O efeito anti-inflamatório é possível dada a interação do AH com recetores como o CD44, ICAM1 e TLR-4 (figura 4) ^[168,171]. Ao ligar-se ao CD44 irá suprimir a libertação de IL-1 β , resultando na diminuição da expressão de metaloproteínases ^[171]. A redução da produção de IL-6, por meio da inibição da via Nf-kB é mediada pela interação com o ICAM-1 ^[171]. A ação a nível do TLR-4 irá diminuir os níveis de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β , IL-17, iNOS e a metaloproteinase MMP-13 ^[171]. Apesar do mecanismo de ação ser semelhante, o potencial anti-inflamatório é menor no AH do que na glucosamina e condroitina, contudo, a capacidade para reduzir os níveis de NO é superior no ácido em estudo ^[113].

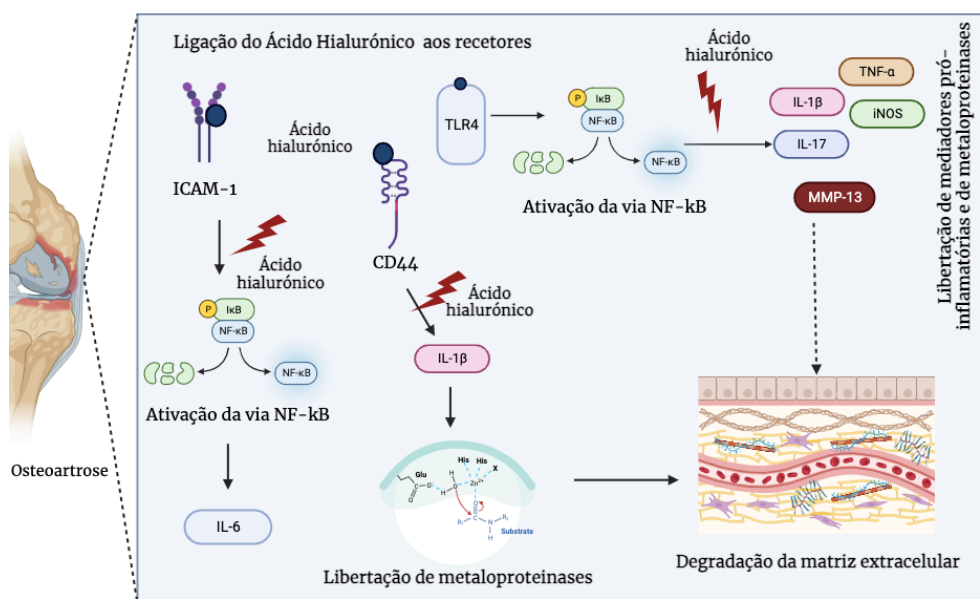


Figura 4 – Mecanismo de ação anti-inflamatório do ácido hialurônico na OA: Ligação a CD44 inibe a IL-1 β , diminuindo expressão de metaloproteínas. Interação com ICAM1, inibe a via do NF- κ B reduzindo liberação de IL-6. Ação no TLR-4 diminui liberação de mediadores pró-inflamatórios (TNF- α , IL-1 β , IL-17, iNOS e a metaloproteína MMP-13. Adaptado de ^[171].

O AH de maior peso molecular apresenta maior eficácia que o de baixo peso. Todavia, de acordo com Wang et al., o AH de baixo peso demonstrou aliviar a dor logo após 2 semanas da primeira administração ^[172]. A revisão sistemática de Guadagna et al. conclui que o AH oral era seguro e os resultados na OA eram promissores ^[169,173]. As múltiplas limitações nos ensaios realizados não permitem transmitir confiança na eficácia do AH oral, exigindo ensaios com um número maior de participantes, duração mais prolongada do tratamento em análise e, um intervalo de doses mais alargado para conseguir definir a dosagem mais indicada ^[113,173].

Apesar do foco deste tema ser a via oral, as injeções de AH são atualmente uma opção terapêutica amplamente aplicada. As injeções permitem um alívio da dor a curto prazo, como verificado pelo estudo retrospectivo de coorte de Cen et al. ^[174]. Dado o seu perfil de segurança superior aos AINES, destaca-se como uma possível opção na OA ^[175]. No entanto, a necessidade do utente se deslocar a um centro de saúde para a sua administração e o custo elevado que este tratamento acarreta para os sistemas de saúde limita a sua ampla utilização ^[176]. Apesar do valor elevado das injeções, devem mesmo assim ser ponderadas como uma opção viável dada a sua capacidade para diminuir o número de operações e gastos a longo prazo com medicação ^[176].

Tanto o injetável como o oral demonstraram ser eficazes em diferentes grupos etários, com o AH oral a ser tolerado melhor e a apresentar resultados superiores nos participantes mais velhos ^[177]. As injeções foram mais eficazes na faixa etária mais jovem ^[177].

Tal como na glucosamina, as injeções com ácido hialurónico não são recomendadas nas orientações da AAOS e do Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência (NICE) [137,178]. O ACR não suporta a utilização de injeções na OA da anca, porém indica como possível opção na OA do joelho quando os outros tratamentos não são eficazes [136]. A posição da ESCEO em relação ao AH é que deve ser somente indicado numa das três situações: utentes com contraindicação para os AINES; utentes com maior predisposição para os efeitos adversos dos AINES e, por último, utentes em que a sintomatologia associada à OA permanece mesmo após iniciação de AINES [139,140]. A OARSI adota a mesma posição que a ESCEO, recomendado apenas quando uma das condições previamente referidas está presente [140,142,143]. Os especialistas chineses reconhecem as orientações da ESCEO, contudo, dada a falta de evidência científica robusta não aprovam a sua utilização [138]. Relativamente ao AH oral, a EULAR apoia o seu consumo, recomendando também o SG e SC como medicamentos de ação lenta na OA [179].

Colagénio

O colagénio é a proteína mais abundante na matriz extracelular e no tecido conjuntivo, perfazendo um terço do total das proteínas existentes no ser humano [180,181]. Esta proteína é constituída maioritariamente por três aminoácidos, a glicina, prolina e hidroxiprolina e, com uma estrutura em tripla hélice [181]. Existem mais de 20 tipos diferentes de colagénio, cada um irá possuir propriedades, composições e estruturas distintas [180,182]. O colagénio pode ser obtido a partir da cartilagem, pele e ossos de animais como peixes, galinhas e porcos, ou através da síntese via bactérias e leveduras [180].

O colagénio tipo II (CII) corresponde a 80% do colagénio total da cartilagem [180,182]. Com o avanço da OA existe uma perda progressiva das fibras de CII superior à síntese das mesmas pelos condrócitos [113]. Dada a necessidade de repor esta perda, existe suplementação no mercado com colagénio na sua composição. O colagénio nativo não é bem absorvido pelo trato gastrointestinal, visto ser resistente à ação das proteases, é, portanto, necessário aumentar a sua biodisponibilidade. Assim, o CII nos suplementos pode apresentar-se na forma não desnaturada ou na forma hidrolisada [183].

O colagénio tipo II não desnaturado é extraído da cartilagem do esterno de galinhas, mantendo a sua estrutura em tripla hélice [183,184]. O seu mecanismo de ação é modelado pela ação das células T reguladoras que estimulam a produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e TGF- β , promovendo os condrócitos a sintetizar matriz extracelular e, consequentemente, protegendo contra o dano na articulação, reduzindo a dor e aumentando a mobilidade [184,185].

O colagénio hidrolisado (CH) distingue-se do não desnaturado na medida em que, ocorre a perda da tripla hélice através de uma desnaturação, seguida de uma hidrólise enzimática [186,187]. O seu baixo peso molecular permite que a sua solubilidade e biodisponibilidade seja maior,

resistindo à hidrólise intracelular ^[184-187]. Ao ser incorporado na cartilagem, induzirá a síntese da matriz extracelular via estimulação dos condrócitos ^[180]. A regeneração da cartilagem resulta na manutenção da estrutura, aumento da mobilidade e função motora e no alívio da dor ^[113,180-187].

A metanálise da autoria de Garcia-Coronado et al. concluiu que o colagénio era eficaz na gestão da OA ^[189]. O estudo de Lugo et al. demonstrou que o CII não desnaturado possui um potencial superior no alívio da dor associado à OA do joelho em comparação com a combinação do sulfato de glucosamina com a condroitina ^[190]. Adicionalmente, Crowley et al. demonstrou, ainda, a segurança do CII não desnaturado ^[191]. A nível do colagénio hidrolisado, Benito-Ruiz et al. comprovou a sua eficácia no aumento da mobilidade e função motora ^[192]. A dose mais eficaz depende do tipo de colagénio. No caso do CII não desnaturado a dose é de 40 mg, em oposição ao CII hidrolisado em que a dose é ligeiramente inferior, cerca de 10mg ^[183,185,188].

1.3. Conclusão

Apesar de existirem no mercado medicamentos contendo glucosamina e condroitina, os suplementos são efetivamente os produtos farmacêuticos que apresentam maior variedade de componentes e associações, nomeadamente de condroprotetores. Dado o enquadramento regulamentar em vigor em Portugal, que permite que os suplementos não sejam sujeitos a receita médica nem à mesma legislação que os medicamentos, é necessária uma atenção especial na dispensa dos mesmos ^[193]. O farmacêutico, será assim, confrontado com o aconselhamento sobre estes produtos, que representam a maioria do mercado da saúde articular, exigindo que o profissional esteja dotado de informação científica recente a nível farmacocinético e farmacodinâmico, permitindo-lhe fornecer um atendimento seguro e eficaz para o utente.

Os condroprotetores em análise, glucosamina, condroitina, ácido hialurónico e colagénio, contribuem para a manutenção da cartilagem, fornecendo os intervenientes necessários para a síntese e reparação da matriz extracelular. Como demonstrado nos diversos estudos citados, as comprovadas ações anti-inflamatória, antioxidante e analgésica permitem o alívio da dor através da gestão da inflamação e stress oxidativo associado a osteoartrose. Adicionalmente, favorecem a mobilidade e a função articular, através do aumento da lubrificação que resulta na redução da fricção permitindo uma maior flexibilidade motora.

As medidas não farmacológicas são igualmente importantes. O exercício físico, manutenção de um IMC adequado e fisioterapia permitem atuar a nível dos fatores de risco modificáveis como a obesidade e, quando acompanhadas com o consumo dos produtos farmacêuticos descritos, proporcionam recursos para uma melhor gestão da sintomatologia por parte do utente.

O consumo de medicamentos, tais como os AINES, poderá ser reduzido dado o impacto dos condroprotetores no alívio dos sintomas, minimizando os potenciais efeitos adversos e custos associados ao uso a longo prazo desta classe terapêutica.

Em suma, é fundamental que o profissional de saúde, em particular a classe farmacêutica, esteja ciente das recomendações atuais e dos estudos mais recentes, para estar capacitado a realizar uma avaliação e aconselhamento adaptado ao utente, esclarecendo o mesmo acerca da eficácia, posologia e segurança destes componentes e das suas associações.

TEMA 2 | Uso *off label* da atropina na miopia em crianças e adolescentes

2.1. Introdução

Numa sociedade cada vez mais dependente da visão, erros refratários acarretam consequências a longo prazo para os utentes e, mais tarde, para os seus cuidadores ^[194]. A visão é essencial para estabelecer relações interpessoais e, distúrbios na mesma podem impossibilitar o adequado acesso à educação, afetar a saúde mental e prejudicar o desenvolvimento de crianças e adolescentes ^[194,195].

Um dos erros de refração mais recorrentes, é a miopia ^[196-198]. Esta condição traduz-se no foco dos raios de luz, paralelos ao eixo ótico, à frente da retina durante a acomodação em repouso, resultando em dificuldades na visualização nítida dos objetos apenas à distância ^[198]. Normalmente, deve-se a pelo menos uma das três modificações: o globo ocular ser mais comprido da frente para trás, a córnea demasiado curva ou alterações na transparência do cristalino ^[197,198].

Segundo o Instituto de Miopia Internacional (IMI), a miopia pode ser classificada qualitativamente em axial e refrativa, e quantitativamente em pré-miopia, baixa miopia e alta miopia ^[196,198]. A miopia axial é caracterizada por um comprimento axial superior ao normal e, a refrativa prende-se com alterações na estrutura ou localização da córnea ^[196,198,199]. Considera-se pré-miopia, quando o grau de miopia está abaixo de 0,5; baixa miopia na qual o erro refrativo negativo encontra-se dentro do intervalo de 0,5 a 6 e, alta miopia para mais de 6 dioptrias ^[196,198,199]. Por fim, existe um caso particular de miopia no qual a mesma é secundária ou a uma patologia (cataratas ou diabetes) ou após a administração de um fármaco (pilocarpina) ou associada a uma síndrome sistémico (síndrome de Stickler) ^[196,198,200].

Até 2050, a OMS estima que 5 biliões de pessoas serão diagnosticadas com miopia, correspondendo a metade da população global, com o continente asiático a ser o mais afetado ^[201]. No contexto português, os erros refratários impactam significativamente o Sistema Nacional de Saúde, com uma prevalência de 31,9%, ou seja, 2 a 4,5 milhões de portugueses possuem um diagnóstico de astigmatismo, hipermetropia e/ou miopia ^[202].

A progressão para alta miopia, que poderá vir a afetar 10% da população nos próximos 25 anos, é responsável por inúmeras complicações visuais graves como degenerescência macular, cataratas, descolamento da retina, glaucoma e, no pior cenário, cegueira irreversível com impactos severos na qualidade de vida dos utentes e nos custos que os mesmos acarretam para os sistemas de saúde ^[201,203,204].

A miopia é uma condição multifatorial, destacando-se a importância dos fatores ambientais e genéticos, tais como, a etnia asiática, histórico familiar de miopia e menor exposição à luz exterior ^[205,206]. Crianças com pelo menos um dos progenitores com miopia estão mais

predispostas a ser diagnosticadas com esta patologia e, a possuir taxas de evolução mais aceleradas ^[207-209]. Na Ásia, a prevalência de miopia em crianças e adolescentes encontra-se, respetivamente, entre os 49,7–62% e os 65,5–96,5%, um contraste face aos números verificados noutros continentes de 6 a 20% para as crianças e 12,8 a 35% para os adolescentes ^[210]. A metanálise de Sherwin et al. comprovou que por cada hora extra semanal ao ar livre a progressão da miopia reduz em 2%, concluindo que atividades no exterior são um fator de proteção importante ^[211,212].

As medidas preventivas são fulcrais para prevenir e controlar esta epidemia, especialmente, na faixa etária dos 5 aos 18 anos ^[213,214]. A relação direta entre a progressão para alta miopia na idade adulta e a idade do primeiro diagnóstico, realça a importância destas estratégias ^[214,215]. Por cada ano em que se atrasa a idade em que a criança é diagnosticada com miopia, ocorre uma redução significativa da probabilidade de vir a progredir para alta miopia ^[210,215]. As estratégias de prevenção atualmente implementadas e recomendadas pelos especialistas atuam em diversos níveis: ótico, com a adoção de lentes multifocais e a ortoqueratologia; ambiental, através de mudanças no estilo de vida que promovam o tempo ao ar livre e reduzam a utilização de aparelhos eletrónicos por longos períodos; e a nível farmacológico, com a aplicação tópica de atropina ^[203,204,216,217].

Dada a elevada procura pela atropina para o controlo da miopia ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Sousa Gomes e, a recorrente produção do colírio de atropina para este feito pelo laboratório de manipulados da FSG, surgiu a necessidade de explorar a eficácia desta substância ativa na gestão da progressão da miopia em crianças e adolescentes.

2.2. A Atropina

A atropina consiste num alcaloide tropano de origem natural presente, maioritariamente, em plantas da família das Solanaceae, tais como a *Atropa belladonna* que deu origem à sua designação ^[218,219]. Enquanto metabólito secundário, a atropina está indiretamente envolvida no crescimento, desenvolvimento e reprodução da planta através de importantes funções de defesa que potenciam a competitividade desta e a sua capacidade para sobreviver ^[220].

Este composto é uma mistura racémica natural de 2 isómeros, *D*-hiosciamina e *L*-hiosciamina, contudo apenas o enantiómero *L*-hiosciamina possui atividade farmacológica ^[221]. Existem duas vias distintas da biossíntese da atropina. Primeiramente, ocorre a formação da *L*-ornitina a partir da *L*-arginina pela arginase. A *L*-ornitina irá sofrer uma descarboxilação em putrescina, via ornitina descarboxilase ^[218,222]. Para ocorrer a oxidação da putrescina a 4-metilamino-butanal, é necessária a metilação da putrescina pela putrescina *N*-metiltransferase, uma vez que a putrescina oxidase apenas reconhece a forma metilada deste composto.

Posteriormente, ocorre a reorganização espontânea do 4-metilamino-butanal no catião *N*-metilpirrolinium. O rearranjo da higrina, obtida da condensação do catião com o acetoacetato, origina tropinona. Esta, por sua vez, é reduzida a tropina, transformando-se em litorina ^[223,224]. O rearranjo da litorina, por uma enzima da família do citocromo P450, a Cyp80F1, resulta no aldeído de hiosciamina ^[223-225]. O aldeído é depois reduzido ao álcool primário (-) - hiosciamina que, após racemização forma atropina ^[223,224]. A segunda via distingue-se apenas no início, com a transaminação da *L*-fenilalanina a ácido fenilpirúvico e, posterior redução deste a ácido fenil-láctico ^[219,223]. Por ação da coenzima A, o ácido fenil-láctico é acoplado à tropina formando a litorina que sofre o processo anteriormente descrito, produzindo atropina ^[223-225].

A atropina comercial não é obtida através da extração de plantas, mas sim a partir da síntese química. Com uma esterificação de Fisher-Speier, em meio ácido, da tropina com o ácido trópico forma-se a atropina ^[219,226].

A atropina é um antagonista competitivo e reversível dos recetores muscarínicos de acetilcolina, impedindo a ligação da mesma às terminações nervosas pós-ganglionares, afetando, assim, os recetores das glândulas exócrinas, músculo liso, músculo cardíaco e sistema nervoso central ^[227,228]. Este anticolinérgico não seletivo, não distingue entre os diferentes tipos de recetores muscarínicos acoplados à proteína G (M1, M2, M3, M4 e M5), resultando em efeitos a nível central e periférico ^[227-230].

As indicações terapêuticas aprovadas pelos Infarmed da atropina incluem a ação antiespasmódica através da antagonização dos recetores M3, impedindo a contração da musculatura lisa induzida pela acetilcolina ^[227,231]. A aplicação pré-anestésica da atropina previne reações vagais durante, por exemplo, a intubação traqueal ^[232]. A reanimação cardiopulmonar é outro uso terapêutico deste anticolinérgico ^[232]. Ao antagonizar a inervação parassimpática do nervo vago que controla o batimento cardíaco via recetores M2 no nódulo sinusal, a atropina irá promover o efeito simpático, acelerando o batimento e causando taquicardia, sendo por esta razão igualmente indicada em casos de bradicardia sintomática e bloqueio auriculoventricular ^[227-230,232]. A atropina é considerada como um antídoto na sequência de sobredosagem ou envenenamento com inibidores da acetilcolinesterase, como os organofosforados ^[232,233]. Ao inibirem o bloqueio da ação prolongada da acetilcolina que permanece na fenda sináptica após destruição da acetilcolinesterase pelos inibidores, a atropina reverte os efeitos fatais do neurotransmissor ^[233,234]. Por fim, a nível oftálmico, quando aplicada topicamente, este anticolinérgico, a nível dos recetores muscarínicos presentes nos tecidos oculares, atua como um cicloplégico, paralisando temporariamente o reflexo de acomodação e, atua como um midriático, através do bloqueia da contração muscular do esfíncter pupilar circular, permitindo a contração do músculo radial da pupila e a dilatação da mesma ^[235,236]. Assim, irá auxiliar na realização de exames oftálmicos e no

alívio da dor e prevenção da inflamação associada a diversas patologias como irites e esclerites [236].

Existem, porém, outras ações da atropina que não foram ainda aprovadas pelo Infarmed, considerando-se, usos *off label*. A capacidade de diminuir as secreções com a antagonização dos recetores M3 presentes nas glândulas salivares, sudoríparas e mucosas, possibilita que a mesma seja útil no tratamento da hiperidrose e do ptialismo [237,238]. A aplicação da atropina na estenose pilórica hipertrófica deve-se ao relaxamento da musculatura lisa e diminuição da motilidade intestinal [239,240]. A nível do tratamento da cefaleia pós-punção da dura, a atropina tem demonstrado ser eficaz, uma vez que a ação conjunta da inibição do efeito da acetilcolina no plexo coroide e, a inibição da inervação do gânglio esfenopalatino irão provocar um aumento da secreção de líquido cefalorraquidiano e vasoconstrição cerebral, respetivamente [241,242]. Por último, a outra patologia na qual a atropina adota um lugar de destaque é a miopia [243].

2.3. Papel da Atropina na Miopia

O mecanismo de ação que explica a eficácia da atropina na miopia não se encontra completamente esclarecido, existindo diversas hipóteses em estudo.

A primeira tese defendia que a atropina era eficaz devido ao seu efeito cicloplégico [244]. De acordo com esta hipótese, a atropina atuaria nos recetores muscarínicos presentes no músculo ciliar, impedindo o esforço acomodativo excessivo que causaria miopia [244]. Porém, quando Leech, Cottrill e McBrien testaram esta teoria em galinhas sem recetores muscarínicos no seu músculo ciliar, observou-se que a atropina conseguia inibir a progressão da miopia mesmo na ausência destes recetores [244,245]. Por outro lado, a miopia em espécies sem sistema acomodativo também é possível, reforçando uma vez mais que a atropina atua por um mecanismo não acomodativo [242,246].

Os recetores muscarínicos presentes na retina, camada que reveste a parede interna do olho, foram considerados como um possível local de ação da atropina, que atuaria através da alteração da neurotransmissão retinal [244,247,258]. Após se ter verificado que em animais com células amácrinas danificadas na retina, existia um aumento do comprimento axial e das dioptrias, teorizou-se que a atropina atuaria a nível destas células impedindo a progressão da patologia em estudo [247]. No entanto, no artigo da autoria de Fisher et al. foi comprovado que a atropina continuava a exercer o seu efeito mesmo após a remoção destes interneurónios da retina [259]. Conclui-se assim que este anticolinérgico não atuaria a nível retinal, podendo ter como local de ação os recetores presentes no epitélio pigmentar da retina, no coroide ou na esclera (figura 5).

O epitélio pigmentar da retina transmite a informação para o coroide e esclera [244]. No epitélio a atropina promove a libertação de dopamina que, através de outros mensageiros, chega ao coroide [250]. A dopamina é responsável pelo controlo do crescimento do olho e pela promoção

da progressão da miopia ^[251]. A nível do coróide, camada vascular responsável por fornecer oxigênio e nutrientes à retina, a diminuição da sua espessura devido à elongação da câmara vítrea é verificada na miopia ^[248,251]. A libertação de dopamina está diretamente relacionada com a capacidade da atropina para aumentar a espessura do coróide, impedindo a acomodação e resultando numa menor contração do mesmo ^[252]. Nomeadamente, o estudo de Dong e colaboradores, reforçou esta teoria, ao comprovar que tanto a dopamina como agonistas dopaminérgicos não seletivos possuem capacidade de inibir o desenvolvimento de miopia ^[253].

A esclera, um tecido conjuntivo fibroso que protege o olho, é outro possível local de ação ^[244]. A diminuição da espessura deste tecido, em consequência da sua remodelação e enfraquecimento da matriz extracelular, poderá provocar comprimento axial excessivo e desenvolvimento do erro refratário em estudo ^[254]. A atropina demonstrou ser capaz de inibir a síntese de glicosaminoglicanos na matriz extracelular da esclera em animais e de diminuir a proliferação de fibroblastos, resultando na redução da espessura do tecido ^[255,256].

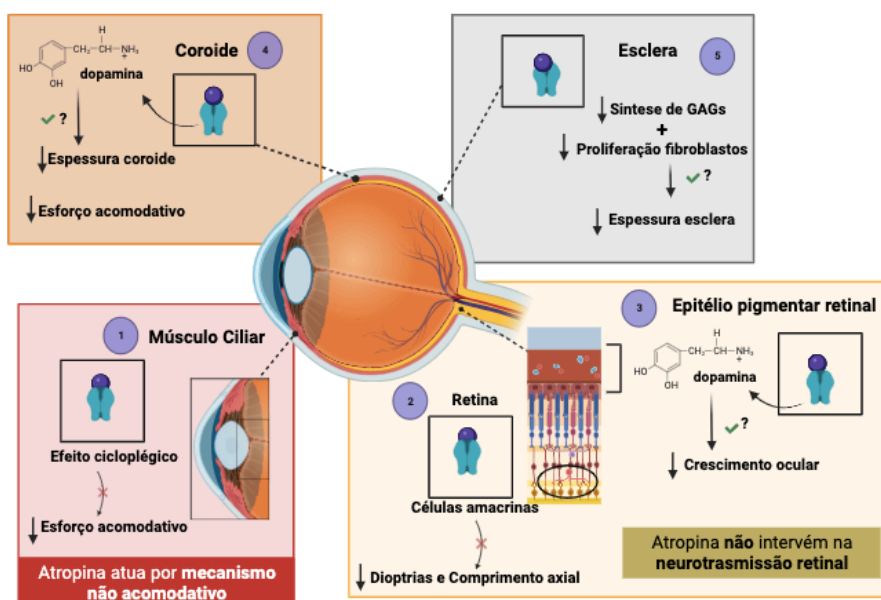


Figura 5 - Possíveis mecanismos de ação da atropina nos recetores muscarínicos: **1**- o efeito ciclopérgico da atropina nos recetores muscarínicos do musculo ciliar foi refutado; **2** - a atropina também não atua nos interneurónios da retina, as células amácrinas, não intervindo assim na neurotransmissão retinal; **3** - Atropina pode atuar no epitélio pigmentar retinal através da libertação de dopamina que contrala o crescimento ocular; **4** - A nível do coróide a atropina promove a libertação de dopamina, diminuindo a espessura desta camada e o esforço acomodativo; **5** – Na esclera, a inibição da síntese de glicosaminoglicanos (GAGs) e redução da produção de fibroblastos resulta na diminuição da espessura da esclera. Adaptado de ^[244-256].

Os recetores muscarínicos parecem não ser os únicos intervenientes importantes. Dado que apenas alguns antagonistas muscarínicos têm capacidade de inibir o desenvolvimento da miopia, estudou-se a probabilidade de outros recetores estarem envolvidos ^[244]. Tanto a atropina

como outros antagonistas muscarínicos demonstraram interagir também com os recetores adrenérgicos ^[257]. No caso do MT3, por exemplo, além de se ligar ao recetor muscarínico M4, liga-se também aos recetores adrenérgicos α_{1A} , α_{1D} e α_{2A} ^[258]. Os recetores adrenérgicos α_2 regulam a síntese de dopamina, intrinsecamente ligada ao comprimento axial ^[259].

A atropina é considerada como o único fármaco eficaz a retardar a progressão da miopia em crianças e adolescentes ^[260,261]. As doses nas quais este fármaco exerce a sua ação encontram-se entre o intervalo de 0,01% a 1%. Inicialmente, os ensaios centraram-se na concentração mais elevada de 1% de atropina, com o primeiro estudo a ser publicado em 1966 por Bedrossian et al. ^[262]. Os resultados dos diversos artigos publicados desde então, em particular, do estudo *landmark* de Chua et al. com duração de 2 anos, demonstram que a 1%, a aplicação tópica noturna de atropina é eficaz a impedir o desenvolvimento da miopia, com uma progressão de -0,28 dioptrias por ano face às -1,20 dioptrias no placebo (tabela 3) ^[263]. Mais recentemente, em 2015, Yi e seus colaboradores corroboraram a eficácia da atropina a 1%, ao averiguar que após 1 ano de tratamento, as dioptrias diminuíram -0,32 no grupo submetido ao tratamento e aumentaram -0,85 no grupo de controlo ^[264]. O comprimento axial de 0,03 mm foi menor também no grupo da atropina a 1% em relação aos 0,32 mm do grupo sem tratamento ^[264]. A concentração de 1% demonstrou, assim, resultados significativos no atraso quer da progressão das dioptrias quer do comprimento axial ^[263-265]. O maior número de efeitos adversos, tais como midríase, cicloplegia e, numa percentagem que pode chegar aos 100%, fotofobia e visão turva ao perto, limitam a utilização de atropina a 1% ^[264,266]. Estas reações adversas justificam a baixa adesão por parte das crianças e adolescentes que iniciam com uma dose mais alta ^[266]. Uma das preocupações com a prescrição desta concentração é o efeito ricochete que ocorre, principalmente para concentrações mais elevadas ^[267]. Após interrupção do regime posológico, está descrito um rápido aceleração da progressão da miopia ^[263]. As dioptrias dos participantes do ensaio de Chua et al. previamente mencionado, aumentaram -1,14D no ano após a suspensão da administração do colírio de atropina a 1%, comparativamente a um aumento de -0,38D no grupo controlo ^[263,268,269].

Recentemente, em 2020, Zhu et al. estudou a redução gradual da dosagem por um período de 4 anos. Inicialmente, nos primeiros 2 anos, a posologia constava na administração uma vez por mês do colírio, seguido de um período de transição, no terceiro ano, com uma instilação ocular de uma vez de dois em dois meses e, finalmente, no quarto ano, a suspensão total do tratamento com atropina a 1% ^[270]. Com o período de descontinuação gradual, o efeito ricochete e as reações adversas são minimizadas, aumentando a adesão das crianças ao tratamento e mantendo a capacidade de retardar a miopia ^[270].

Tabela 3 – Resumo dos resultados dos ensaios clínicos mencionados para atropina a 1% ^[263-270].

Autor (Ano)	Participantes	Duração	Efeito PM	Efeito PCA
Chua et al. (2006)	346 (Idade: 6-12 anos) Baixa a moderada miopia Etnia asiática	2	1%: -0,28D GC: -1,20D	1%:0,02mm GC:0,38mm
Fan et al. (2007)	46 (Idade: 5-10 anos) Moderada a alta miopia Etnia asiática	3	1%: -0,06D GC: -0,19D	1%:0,09mm GC: 0,70mm
Yi et al. (2015)	132 (Idade: 7-12 anos) Baixa miopia Etnia asiática	1	1%: -0,85D GC: -0,32D	1%:0,03mm GC:0,32mm
Zhu et al. (2020)	660(Idade: 6-12 anos) Moderada miopia Etnia asiática	2	1%: -0,21D GC: -0,89D	1%:0,12mm GC:0,39mm

Legenda: GC: Grupo Controlo; PCA: Progressão do Comprimento Axial; PM: Progressão da Miopia

O “Atropine for the Treatment of Childhood Myopia (ATOM)” da autoria de Chia et al. inicialmente referido, foi sucedido de um estudo dos mesmos autores com o objetivo de avaliar a eficácia e os efeitos adversos da administração de atropina a 0,5%, 0,1% e 0,01% por um período de 2 anos ^[271]. A concentração de 0,5%, considerada na gama das concentrações mais elevadas, produziu resultados muito semelhantes à de atropina a 1%, com uma progressão média nos dois anos de -0,30 dioptrias e um incremento do comprimento axial de 0,27 mm ^[271]. A atropina a 0,1% e 0,01% resultou num aumento de -0,38 e -0,49 dioptrias e de 0,28 e 0,41 mm, respetivamente ^[271]. Na Europa Polling et al. efetuou um ensaio com duração de 3 anos, no qual concluiu que o colírio de atropina a 0,5% era eficaz a travar a evolução para alta miopia, reduzindo em 75% a progressão desta patologia ^[272]. Os efeitos adversos foram mais frequentes nas concentrações mais elevadas, tratando-se principalmente de reações alérgicas reversíveis aquando da descontinuação da instilação ocular ^[271]. A 0,01%, os efeitos adversos observados são mínimos e a eficácia é comparável a atropina a 0,5% e a 0,1% ^[271]. O ATOM foi o primeiro artigo a estabelecer a dose de 0,01% como eficaz e segura para administração ^[271]. Após esta conclusão, surgiram outros ensaios com o intuito de avaliar a eficácia de concentrações mais baixas de atropina.

No “Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP)” de Yam et al., comparou-se a eficácia do colírio de atropina a 0,05%, 0,025% e 0,01% ^[273]. Uma vez mais a capacidade de retardar o desenvolvimento do erro refratário é diretamente dependente da concentração, com a concentração de 0,05% a ser a mais eficaz ^[273]. Após 1 ano de tratamento com atropina a 0,05% ocorreu uma diminuição de 67% nas dioptrias e de 51% no comprimento axial em comparação ao grupo controlo ^[273]. As concentrações de 0,025% e 0,01% atingiram uma taxa de redução das dioptrias de 43% e 27% e um atraso de 29% e 12% no comprimento axial

face ao grupo sem tratamento ^[273]. Os efeitos adversos para estas concentrações não afetaram a qualidade de vida dos participantes ^[273]. Por outro lado, Gan et al. concluiu que também os efeitos adversos são diretamente dependentes da dose ^[274]. Numa segunda fase do estudo LAMP, instituído por um período de 2 anos, inferiu-se uma vez mais, a atropina a 0,05% como a concentração mais eficaz (tabela 4). Apesar da capacidade de atuar na miopia da atropina a 0,01% corresponder a metade da atropina a 0,05%, a menor dose foi a única em que a sua ação a nível da redução das dioptrias aumentou progressivamente do primeiro para o segundo ano ^[275]. Dada a eficácia da gama de concentrações mais elevadas da atropina na miopia, Cooper et al. estabeleceu a dose de 0,02% como a dose máxima em que não são produzidos sinais clínicos ou efeitos adversos, como cicloplegia e midríase ^[276]. A eficácia da atropina a 0,01% foi testada por Clark et al. numa população étnica mais diversificada, visto que até 2015 a única etnia representada nos ensaios era a asiática ^[277]. Neste ensaio, 75% dos participantes apresentaram atrasos na progressão da miopia contra 18% do grupo de controlo ^[277]. Foi constatado que o efeito ricochete e as reações adversas são menores para as gamas de concentrações mais baixas ^[273,277]. A concentração de 0,01% é, assim, a mais frequentemente prescrita, mantendo eficácia considerável e um reduzido número de efeitos adversos ^[277-279]. Apesar dos efeitos adversos a curto prazo estarem documentados, os efeitos a longo prazo ainda não foram determinados para nenhuma concentração, sendo, portanto, necessário que futuramente a duração dos ensaios seja alargada ^[280].

Tabela 4- Resumo dos resultados dos ensaios clínicos mencionados da atropina a 0,01-0,5% ^[271-279].

Autor (Ano)	Participantes	Duração	Efeito PM	Efeito PCA
Chia et al. (2011)	400 (Idade: 6-12 anos) Moderada a alta miopia Etnia asiática	2	0,5%: -0,30D 0,1%: -0,38D 0,01%: -0,49D GC: -1,20D	0,5%: 0,27mm 0,1%: 0,28mm 0,01%: 0,41mm GC: 0,38mm
Polling et al. (2020)	124 (Idade: 5-16 anos) Moderada a alta miopia Etnia caucasiana	3	0,5%: -0,25D	0,5%: 0,11mm
Yam et al. (2019).	438 (Idade: 4-12 anos) Baixa a alta miopia Etnia asiática	1	0,05%: -0,27D 0,025%: -0,47D 0,01%: -0,59D GC: -0,81D	0,05%: 0,20mm 0,025%: 0,29mm 0,01%: 0,36mm GC: 0,41mm
Yam et al. (2020)	383 (Idade: 4-12 anos) Baixa a alta miopia Etnia asiática	2	0,05%: -0,55D 0,025%: -0,85D 0,01%: -1,12D	0,05%: 0,39mm 0,025%: 0,50mm 0,01%: 0,59mm
Wei et al. (2020)	220 (Idade: 6-12 anos) Baixa a alta miopia Etnia asiática	1	0,01%: -0,49D GC: -0,76D	0,01%: 0,32mm GC: 0,41mm

Legenda: GC: Grupo Controlo; PCA: Progressão do Comprimento Axial; PM: Progressão da Miopia.

Sem aprovação pela EMA nem pelo FDA, o uso da atropina é considerado *off label*. O Instituto Internacional da Miopia, a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) e o Conselho Europeu de Optometria e Ótica (CEO) aprovam o uso de atropina a 0,01% em crianças com miopia [205,281,282]. Nomeadamente, a AAO aconselha com um grau de evidência de I [281]. O CEO aprovou também o possível uso de atropina a 0,05%. Em ambas as concentrações referidas nas orientações do CEO, a posologia é de 1 a 2 vezes por dia [282]. As orientações da Sociedade Europeia de Oftalmologia em colaboração com o IMI e o relatório da OMS no impacto da miopia e alta miopia, seguem o protocolo clínico estabelecido por Chia e Tay, que recomenda iniciar o tratamento com a administração diária de 0,01%, monitorizando, de 6 em 6 meses as dioptrias e, o comprimento axial, durante 2 anos. Se a resposta for positiva, o tratamento será interrompido [198,280,283].

No consenso da Sociedade Mundial de Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo é recomendada a dose de 0,01% de atropina, sendo apresentado uma taxa de 50% de capacidade para reduzir o progresso da miopia [284]. No consenso de 2023, é destacado que ao longo dos anos de tratamento, os utentes poderão necessitar de doses diferentes de atropina [285]. Aprova, ainda, a prescrição excepcional de doses mais elevadas para diagnósticos de alta miopia ou aceleramentos rápidos da progressão dadas as taxas de eficácia superiores destas concentrações nestes casos avançados de miopia [284,285]. O risco de fotofobia é colmatado com a utilização de lentes fotocromáticas [285]. Por último, é reforçada a importância de não interromper abruptamente o tratamento, devendo optar-se por um desmame gradual que combate o possível efeito ricochete associado ao intervalo de concentrações 0,5% a 1% [285].

A atropina poderá ainda ser combinada com outros tratamentos não farmacológicos. A ortoqueratologia poderá ser associada à atropina e, consiste na utilização de lentes de contacto rígidas (orto-K) com uma geometria específica e permeáveis ao oxigénio, permitindo a remodelação da córnea [286]. A conjugação da atropina a 0,01% com ortoqueratologia, no ensaio clínico de Kinoshita et al. em crianças de etnia asiática exibiu eficácia superior em comparação à aplicação isolada da ortoqueratologia [287]. O comprimento axial com a combinação, aumentou apenas 0,09 mm num ano, face aos 0,19 mm do grupo submetido apenas a ortoqueratologia [287]. Esta associação apresenta um efeito sinérgico, possuindo maior eficácia a atrasar a progressão da miopia comparativa à administração isolada de doses mais elevadas de atropina [288,289]. A dilatação da pupila induzida pela atropina expõe mais a periferia da retina, potenciando o efeito das lentes orto-K no comprimento axial [198,290]. As orientações da Sociedade Europeia de Oftalmologia em colaboração com o IMI recomendam a aplicação da combinação a utentes em que a monoterapia sob a forma de atropina ou lentes orto-K não consiga atrasar o desenvolvimento da miopia e, nos quais, se observe um aceleramento do comprimento axial [283,291]. O CEO aprova também a aplicação simultânea da atropina em globos oculares com lentes orto-K,

alertando para a monitorização dos efeitos adversos que apenas se encontram definidos para cada tratamento isolado e não para a associação em si ^[282,283].

A administração de atropina em crianças e adolescentes com patologias a nível cardíaco ou epilepsia está contraindicada ^[292,293]. Nos casos de glaucoma infantil e congênito não há indicação, dada a maior probabilidade de obstruir completamente o fluxo da saída do humor aquoso ^[235,294]. A prescrição deste anticolinérgico a crianças e adolescentes com síndrome de Down ou síndrome de Marfan é controversa devido ao efeito midriático e cicloplégico que poderá afetar o seu desenvolvimento refrativo ^[291,294]. A administração sistemática do colírio de atropina em asmáticos ou utentes com doenças pulmonares pré-existentes, poderá aumentar as secreções e espessamento da mucosa ^[294]. As interações medicamentosas com alguns anti-histamínicos e antidepressivos deverão ser monitorizadas, devido ao seu potencial para exacerbar a ação antimuscarínica ^[235,294].

O colírio de atropina poderá ser preparado na farmácia hospitalar e na farmácia comunitária. Comercialmente conhecido como atropocil, apresenta-se na concentração de 1%. Sendo assim, necessário recorrer à preparação magistral e hospitalar deste medicamento quando se pretende administrar outras doses ^[235]. Para obter as concentrações mais frequentemente prescritas, como por exemplo a de 0,01% é necessário diluir o atropocil em cloreto de sódio a 0,9% numa câmara de fluxo laminar, de forma a assegurar um meio estéril ^[295,296]. A filtração esterilizante da solução de atropina precede o enchimento de frascos conta-gotas de polietileno de baixa densidade, que terão no máximo capacidade para 10 mL e, permitiram a sua administração repetida ^[65,295,296]. O rótulo da embalagem deve fornecer toda a informação necessária ao utente ^[65]. Aquando da preparação, as características organoléticas e as partículas em suspensão serão verificadas, garantindo a qualidade do colírio de atropina ^[65].

A solução de atropina a 1% é estável 28 dias após a primeira utilização ^[235]. Contudo, o prazo de validade do medicamento manipulado deverá corresponder à duração do tratamento, nunca ultrapassando os 30 dias. No caso da atropina a estabilidade da preparação magistral é somente assegurada num intervalo de 14 dias, dada a sua degradação ocorrer neste período ^[65,219,297].

2.4. Conclusão

As medidas farmacológicas demonstraram ser as medidas preventivas mais eficazes no controlo da miopia em crianças e adolescente. Apesar da miopia não constar nas indicações terapêuticas aprovadas pelas entidades competentes para a atropina, a sua administração é incorporada atualmente e, frequentemente, na prática clínica por todo o mundo, com impactos significativos na progressão desta patologia.

Embora as concentrações mais elevadas de atropina serem consideradas mais potentes no atraso do desenvolvimento da miopia em crianças, o conjunto das reações adversas e do efeito ricochete descrito limitam a sua prescrição. O protocolo de tratamento deverá ser, assim, iniciado com a administração de doses baixas de atropina, nomeadamente atropina a 0,01%. Em casos específicos, a terapia combinada de atropina com lentes orto-K poderá ser uma opção vantajosa em crianças e adolescentes que não respondam à administração isolada de atropina ou à aplicação de ortoqueratologia.

A monitorização dos efeitos adversos e a formação dos cuidadores sobre o risco de progressão para alta miopia e as suas consequências, permitem assegurar taxas de adesão superiores, fundamentais para o sucesso do tratamento.

A implementação de programas de saúde pública que incentivem mudanças nos estilos de vida, valorizando o tempo ao ar livre e reduzindo a utilização de aparelhos eletrónicos, são importantes aliados ao tratamento farmacológico. O farmacêutico adota um papel crucial na educação e reforço dos hábitos ambientais que os cuidadores deverão fomentar para ser atingido os melhores resultados possíveis nas crianças e prevenirem aceleramentos na evolução da miopia que afetam a qualidade de vida do utente.

Na preparação do colírio de atropina, tanto a nível hospitalar como a nível comunitário, é necessário um meio asséptico. A qualidade do medicamento é assegurada através da realização das verificações necessárias. No ato da dispensa do medicamento manipulado, o farmacêutico deverá proporcionar o doente com toda a informação referente às condições de armazenamento, prazo de validade, posologia e modo de administração, promovendo o uso racional do colírio de atropina e garantindo a adesão à terapêutica

Com o aumento da prevalência da miopia no futuro, é imperativo continuar a investigação sobre a ação da atropina, clarificando as implicações da administração a longo prazo e do possível efeito ricochete, de forma a direcionar o tratamento e estabelecer novos protocolos clínicos. O investimento na prevenção da miopia é o que possibilitará a travamento desta epidemia e os encargos clínicos, económicos e sociais que dela advém.

Conclusão global

O estágio curricular no âmbito da obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, possibilitou experienciar duas realidades profissionais bastante distintas.

Em farmácia Hospitalar, embora o contacto direto com o utente fosse escasso, constatei a relevância do trabalho da Dr^a Margarida para assegurar a segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos no seu circuito até ao utente. Igualmente inferi que o farmacêutico hospitalar necessita de adquirir um conhecimento alargado que abranja diferentes áreas científicas, dada a integração das mesmas na rede hospitalar.

A Farmácia Sousa Gomes proporcionou o local de estágio ideal, onde presenciei o que realmente significa um aconselhamento de excelência. No decorrer dos quatro meses e meio, pude vivenciar a prática farmacêutica num ambiente de atendimento direto ao utente, permitindo contactar com diferentes realidades socioeconómicas e, percebi ainda, o papel de destaque que o farmacêutico possui numa sociedade em que, a solidão é constante na vida de um grande número de pessoas, especialmente nos idosos.

Constatee a importância da farmácia fornecer outros serviços farmacêuticos fundamentais, que vão muito além do atendimento ao balcão. Os rastreios, as formações, a produção de medicamentos manipulados e, a preparação individual da medicação, foram apenas alguns dos serviços oferecidos e os quais presencie o impacto na qualidade de vida dos utentes que deles usufruem, mas também o efeito que os mesmos proporcionam nos sistemas de saúde. A farmácia pode e deve ser o local ao qual os utentes recorrem numa primeira instância para afeções menores, reduzindo a sobrecarga nos centros de saúde e hospitais. Apesar da população portuguesa não estar, atualmente, educada e formatada neste sentido, espero que futuramente a atitude mude e a profissão farmacêutica seja mais valorizada.

Volvidos seis meses, tanto o estágio em farmácia hospitalar como em comunitário permitiram-me colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos 5 anos de faculdade e, expandir as minhas competências sociais.

Findada esta etapa, considero que esta experiência foi verdadeiramente enriquecedora concedendo-me a oportunidade de crescer não só a nível profissional como a nível pessoal.

Bibliografia

- [1] Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. (fevereiro de 2018). Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo I: Processos de Suporte.
- [2] Omedicamed Unipessoal, Lda. (2022). Broncho-Vaxom Adulto, 7 mg cápsulas, duras: resumo das características do medicamento (aprovado em 11-11-2022 pelo INFARMED). Lisboa: Omedicamed Unipessoal, Lda.
- [3] Suárez, N., Ferrara, F., Rial, A., Dee, V., e Chabalgoity, J. A. (2020). Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 545. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>
- [4] Zagólski, O., Stręk, P., Kasprowicz, A., e Białecka, A. (2015). Effectiveness of Polyvalent Bacterial Lysate and Autovaccines Against Upper Respiratory Tract Bacterial Colonization by Potential Pathogens: A Randomized Study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 2997–3002. <https://doi.org/10.12659/MSM.893779>
- [5] Ferrara, F., Rial, A., Suárez, N., e Chabalgoity, J. A. (2021). Polyvalent Bacterial Lysate Protects Against Pneumonia Independently of Neutrophils, IL-17A or Caspase-1 Activation. *Frontiers in immunology*, 12, 562244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.562244>
- [6] Braidó, F., Tarantini, F., Ghiglione, V., Melioli, G., e Canonica, G. W. (2007). Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2(3), 335–345.
- [7] Rossi, G. A., Esposito, S., Feleszko, W., Melioli, G., Olivieri, D., Piacentini, G., Scaglione, F., e Vercelli, D. (2019). Immunomodulation Therapy – Clinical Relevance of Bacterial Lysates OM-85. *European Respiratory & Pulmonary Diseases*, 5(1), 17. <https://doi.org/10.17925/erpd.2019.5.1.17>
- [8] Ferrara, F., Rial, A., Suárez, N., e Chabalgoity, J. A. (2021). Polyvalent Bacterial Lysate Protects Against Pneumonia Independently of Neutrophils, IL-17A or Caspase-1 Activation. *Frontiers in immunology*, 12, 562244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.562244>
- [9] Troiano, G., Messina, G., e Nante, N. (2021). Bacterial lysates (OM-85 BV): a cost-effective proposal in order to contrast antibiotic resistance. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 62(2), E564–E573. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1734>
- [10] Cazzola, M., Anapurapu, S., e Page, C. P. (2012). Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 25(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.11.002>

- [11] European Medicines Agency. (2019). Bacterial lysate medicines for respiratory conditions to be used only prevention of recurrent infections. <https://www.ema.europa.eu/en/news/bacterial-lysate-medicines-respiratory-conditions-be-used-only-prevention-recurrent-infections>
- [12] Infarmed. (2019). Lisados Bacterianos – Restrições da utilização. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/3223790
- [13] Murphy, P. B., Bechmann, S., e Barrett, M. J. (2022). Morphine. *National Library of Medicine - StatPearls Publishing*. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526115/> [Acedido a 24 de fevereiro]
- [14] Balch, R. J., e Trescot, A. (2010). Extended-release morphine sulfate in treatment of severe acute and chronic pain. *Journal of pain research*, 3, 191–200. <https://doi.org/10.2147/JPR.S6529>
- [15] Rauck R. L. (2009). What is the case for prescribing long-acting opioids over short-acting opioids for patients with chronic pain? A critical review. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 9(6), 468–479. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00320.x>
- [16] Mundipharma Farmacêutica Lda. (2022). MST 10 mg Comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 18-02-2022 pelo INFARMED). Porto Salvo, Oerias: Mundipharma Farmacêutica Lda.
- [17] Mundipharma Farmacêutica Lda. (2021). Sevredol 10 mg comprimidos revestidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 07-05-2021 pelo INFARMED). Porto Salvo, Oerias: Mundipharma Farmacêutica Lda.
- [18] Subedi, M., Bajaj, S., Kumar, M. S., e Yc, M. (2019). An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 111, 443–451. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085>
- [19] Kumar, R. A., Paul, E., e TV, A. (2018). Tramadol Induced Vomiting. *Pharmacology, Toxicology and Biomedical Reports*, 4(2), 19-20. <https://doi.org/10.5530/PTB.2018.4.7>
- [20] Isola, S., Hussain, A., Dua, A., Singh, K., e Adams, N. (2022). Metoclopramide. *National Library of Medicine - StatPearls Publishing*. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519517/> [Acedido a 12 de fevereiro de 2023]
- [21] Reddymasu, S. C., Soykan, I., e McCallum, R. W. (2007). Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *The American journal of gastroenterology*, 102(9), 2036–2045. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x>
- [22] Anekar, A. A., e Cascella, M. (2023). WHO Analgesic Ladder. *National Library of Medicine - StatPearls Publishing*. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/> [Acedido a 25 de janeiro de 2023]
- [23] Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A. (2022). Tramadol Basi 100 mg/2 ml solução Injectável. Resumo das características do medicamento: aprovado em 04-03-2022 pelo INFARMED. Mortágua: Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A.

- [24] Amaechi, O., Huffman, M. M., e Featherstone, K. (2021). Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *American family physician*, 104(1), 63–72.
- [25] Nakhaee, S., Hoyte, C., Dart, R.C., Askari, M., Lamarine, R.J., e Mehrpour, O. (2021). A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. *Forensic Toxicol* 39, 293–310. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00569-0>
- [26] Labesfal – Laboratórios Almiro S.A. (2020). Metoclopramida Labesfal 10mg/2ml solução injetável. Resumo das características do medicamento: aprovado em 03-01-2020 pelo INFARMED. Santiago de Besteiros: Labesfal – Laboratórios Almiro S.A.
- [27] Protifar. (2022). Nutricia. [Online] Disponível em: <https://www.nutricia.pt/portfolio/protifar/> [Acedido a 24 de fevereiro de 2023]
- [28] Cawood, A. L., Elia, M., e Stratton, R. J. (2012). Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing research reviews*, 11(2), 278–296. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.12.008>
- [29] Li, M., Zhao, S., Wu, S., Yang, X., e Feng, H. (2021). Effectiveness of Oral Nutritional Supplements on Older People with Anorexia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 13(3), 835. <https://doi.org/10.3390/nu13030835>
- [30] Fresubin® 2 Kcal Crème. Fresenius kabi Brazil. [Online] Disponível em: <https://www.fresenius-kabi.com/br/ produtos/fresubin-2-kcal-creme> [Acedido a 1 de março de 2023]
- [31] Fresubin 2 Kcal Crème. Fresenius kabi Brazil. [Online] Disponível em: https://www.fresenius-kabi.com/br/documents/fresubin2kcalcreme_web.pdf [Acedido a 1 de março de 2023]
- [32] Fresubin® 3.2 Kcal Drink. Fresenius kabi Brazil. [Online] Disponível em: <https://www.fresenius-kabi.com/br/produtos/fresubin-3-2-kcal-drink> [Acedido a 3 de março de 2023]
- [33] Ficha Produto Fresubin® 3.2 kcal DRINK. Fresenius kabi Portugal. [Online] Disponível em: https://www.fresubin.com/pt/sites/default/files/2020-08/Ficha%20Produto_Fresubin%C2%AE%203.2%20kcal%20DRINK.pdf [Acedido a 1 de março de 2023]
- [34] Sousa, P. (2022). Colonoscopia. Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. [Online] Disponível em: <https://www.sped.pt/index.php/publico/exames-endoscopicos/colonoscopia> [Acedido a 20 de março de 2023]
- [35] Stauffer, C. M., e Pfeifer, C. (2023). Colonoscopy. *National Library of Medicine - StatPearls Publishing*. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559274/> [Acedido a 21 de março de 2023]
- [36] Harrison, N. M., e Hjelkrem, M. C. (2016). Bowel cleansing before colonoscopy: Balancing efficacy, safety, cost, and patient tolerance. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 8(1), 4–12. <https://doi.org/10.4253/wjge.v8.i1.4>

- [37] Bharucha, A. E., e Lacy, B. E. (2020). Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*, 158(5), 1232–1249.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.034>
- [38] Zhao, Q., Chen, Y. Y., Xu, D. Q., Yue, S. J., Fu, R. J., Yang, J., Xing, L. M., e Tang, Y. P. (2021). Action Mode of Gut Motility, Fluid and Electrolyte Transport in Chronic Constipation. *Frontiers in pharmacology*, 12, 630249. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.630249>
- [39] Norgine Portugal Farmacêutica, Unipessoal Lda. (2022). Moviprep, pó para solução oral. Resumo das características do medicamento: aprovado em 29-12-2022 pelo INFARMED. Lisboa: Norgine Portugal Farmacêutica, Unipessoal Lda.
- [40] Hassan, C., Bretthauer, M., Kaminski, M. F., Polkowski, M., Rembacken, B., Saunders, B., Benamouzig, R., Holme, O., Green, S., Kuiper, T., Marmo, R., Omar, M., Petruzzello, L., Spada, C., Zullo, A., Dumonceau, J. M., e European Society of Gastrointestinal Endoscopy. (2013). Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*, 45(2), 142–150. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326186>
- [41] Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda. (2017). Picoprep Pó para solução oral. Resumo das características do medicamento: aprovado em 09-05-2017 pelo INFARMED. Linda-a-Velha: Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
- [42] Laboratorios Casen-Fleet S.L.U. (2014). CitraFleet, Pó para solução oral em saqueta. Resumo das características do medicamento: aprovado em 30-05-2014 pelo INFARMED. Zaragoza: Laboratorios Casen-Fleet S.L.U.
- [43] Alfasigma Portugal, Lda. (2021). Clensia Pó para solução oral. Resumo das características do medicamento: aprovado em 06-12-2021 pelo INFARMED. Lisboa: Alfasigma Portugal, Lda.
- [44] Yoshida, N., Naito, Y., Murakami, T., Hirose, R., Ogiso, K., Inada, Y., Dohi, O., Okayama, T., Kamada, K., Uchiyama, K., Ishikawa, T., Handa, O., Konishi, H., Siah, K. T., Yagi, N., e Itoh, Y. (2016). Safety and Efficacy of a Same-Day Low-Volume 1 L PEG Bowel Preparation in Colonoscopy for the Elderly People and People with Renal Dysfunction. *Digestive diseases and sciences*, 61(11), 3229–3235. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4262-7>
- [45] Shahini, E., Sinagra, E., Vitello, A., Ranaldo, R., Contaldo, A., Facciorusso, A., e Maida, M. (2023). Factors affecting the quality of bowel preparation for colonoscopy in hard-to-prepare patients: Evidence from the literature. *World journal of gastroenterology*, 29(11), 1685–1707. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i11.1685>
- [46] Norgine Portugal Farmacêutica, Unipessoal Lda. (2023). Plenvu pó para solução oral. Resumo das características do medicamento: aprovado em 01-06-2023 pelo INFARMED. Lisboa: Norgine Portugal Farmacêutica, Unipessoal Lda.
- [47] Hochberg, I., Segol, O., Shental, R., Shimoni, P., e Eldor, R. (2019). Antihyperglycemic therapy during colonoscopy preparation: A review and suggestions for practical

- recommendations. *United European gastroenterology journal*, 7(6), 735–740. <https://doi.org/10.1177/2050640619846365>
- [48] Agha, O. Q., Alsayid, M., e Brown, M. D. (2021). Bowel preparation in diabetic patients undergoing colonoscopy. *Annals of gastroenterology*, 34(3), 310–315. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0599>
- [49] Piper, M. S., e Saad, R. J. (2017). Diabetes Mellitus and the Colon. *Current treatment options in gastroenterology*, 15(4), 460–474. <https://doi.org/10.1007/s11938-017-0151-1>
- [50] Saltzman, J. R., Cash, B. D., Pasha, S. F., Early, D. S., V. Raman Muthusamy, Khashab, M. A., Chathadi, K. V., e Fanelli, R. D. (2015). Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 81(4), 781–794. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.09.048>
- [51] Ohmiya, N., Nakagawa, Y., Horiguchi, N., Omori, T., Kamano, T., Funasaka, K., Nagasaka, M., e Shibata, T. (2021). Safety of Polyethylene Glycol Solution plus Ascorbic Acid for Bowel Preparation for Colonoscopy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology research and practice*, 2021, 6696591. <https://doi.org/10.1155/2021/6696591>
- [52] Neilson, L. J., Subashini Thirugnanasothy, e Rees, C. W. (2018). Colonoscopy in the very elderly. 127(1), 33–41. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy018>
- [53] Zhang, Y. Y., Niu, M., Wu, Z. Y., Wang, X. Y., Zhao, Y. Y., e Gu, J. (2018). The incidence of and risk factors for inadequate bowel preparation in elderly patients: A prospective observational study. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 24(2), 87–92. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_426_17
- [54] Moon W. (2013). Optimal and safe bowel preparation for colonoscopy. *Clinical endoscopy*, 46(3), 219–223. <https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.3.219>
- [55] Sarre, R. G. (2005). Bowel preparation. *Australian Prescriber*, 28(1), 16–17. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2005.011>
- [56] Indisponibilidade de medicamentos contendo propranolol. Circular Informativa Infarmed. N.º 118/CD/100.20.200, de 07/10/2022
- [57] Wołowiec, Ł., Grześk, G., Osiak, J., Wijata, A., Mędlewska, M., Gaborek, P., Banach, J., Wołowiec, A., e Głowacka, M. (2023). Beta-blockers in cardiac arrhythmias – Clinical Pharmacologist’s point of view. *Frontiers in pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043714>
- [58] Shahrokhi, M., e Gupta, V. (2023). Propranolol. *National Library of Medicine - StatPearls Publishing*. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557801/> [Acedido a 3 de maio de 2023]
- [59] Atnahs Pharma Netherlands B.V. (2022). Inderal 40 mg comprimidos revestidos. Resumo das características do medicamento: aprovado em 08-07-2022 pelo INFARMED. Amesterdão: Atnahs Pharma Netherlands B.V.

- [60] Szeleszczuk, Ł., e Frączkowski, D. (2022). Propranolol versus Other Selected Drugs in the Treatment of Various Types of Anxiety or Stress, with Particular Reference to Stage Fright and Post-Traumatic Stress Disorder. *International journal of molecular sciences*, 23(17), 10099. <https://doi.org/10.3390/ijms231710099>
- [61] Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril do Ministério da Saúde. Regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados. Diário da República: Série I-A, nº 95, 2004, 2439-2441.
- [62] Santos H.J., Cunha I.N., Coelho P.V., Cruz P., Botelho R., Faria G., Marques C., e Gomes, A. (2009). Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Conselho Nacional da Qualidade, 3ª Edição. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
- [63] Portaria nº 594/2004, 2 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República nº120/2004, Série I-B de 2004-06-02, p. 3441-3445.
- [64] European Pharmacopoeia. 10th. Vol. 1. Strasbourg: The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe; 2019. *Propranolol hydrochloride*. p. 3658-9.
- [65] Barbosa, C. M., Pinto, S., e Rocha, P. (2005) Formulário Galénico Português. CETMED - ANF.
- [66] International Journal of Pharmaceutical Compounding. (2022). Propranolol Hydrochloride 40-mg Capsule, Human, Veterinary. *CompoundingToday.com*, formula nº 3382.
- [67] European Pharmacopoeia. 10th. Vol. 1. Strasbourg: The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe; 2019. 2.9.40 *Uniformity of Dosage Units*. p. 398-9.
- [68] Portaria nº 160/2023, 12 de junho do Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº112/2023. Diário da República. Lista de medicamentos manipulados comparticipados, 1ª Série, 2023, 16-19.
- [69] Portaria n.º 769/2004, 1 de julho do Ministério da Saúde e da Economia. Decreto-Lei n.º 153/2004. Diário da República. Preço de venda ao público de medicamentos manipulados. Série I-B, 2004, 861-862
- [70] Circular 0015-2023. Legislação aplicável a medicamentos manipulados - Atualização do Fator F para cálculo do preço dos manipulados. Associação nacional de farmácias.
- [71] What is an Ostomy? (2023). United Ostomy Associations of America. [Online] Disponível em: <https://www.ostomy.org/what-is-an-ostomy/> [Acedido a 15 de maio de 2023]
- [72] Barata. M. (2010). Considerações sobre Estomas. *Associação Portuguesa de Ostomizados*. Disponível em: https://www.apostomizados.pt/upload/pdf/pdf_1308927798.pdf
- [73] Jabbal, I. S., Spaulding, A., Riccardo Lemini, Borkar, S. R., Stanek, K., e Colibaseanu, D. T. (2022). Temporary vs. permanent stoma: factors associated with the development of

- complications and costs for rectal cancer patients. 37(4), 823–833. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04116-8>
- [74] Direção Geral de Saúde. (2017). Norma nº 014/2016 atualizada a 03/03/2017 - Indicações Clínicas e Intervenção nas Ostomias de Alimentação em Idade Pediátrica e no Adulto. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142016-de-28102016-pdf.aspx>
- [75] Direção Geral de Saúde. (2017). Norma nº 012/2016 atualizada a 03/03/2017 - Indicações Clínicas e Intervenção nas Ostomias de Eliminação Urinária em Idade Pediátrica e no Adulto. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0122016-de-28102016-pdf.aspx>
- [76] Direção Geral de Saúde. (2017). Norma nº 015/2016 atualizada a 03/03/2017 - Indicações Clínicas e Intervenção nas Ostomias de Eliminação Intestinal em Idade Pediátrica e no Adulto. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2017/03/03/indicacoes-clinicas-e-intervencao-nas-ostomias-de-eliminacao-intestinal-em-idade-pediatica-e-no-adulto/>
- [77] Direção Geral de Saúde. (2017). Norma nº 011/2016 atualizada a 03/03/2017 - Indicações Clínicas e Intervenção nas Ostomias Respiratórias em Idade Pediátrica e no Adulto. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112016-de-28102016-pdf.aspx>
- [78] Convatec. Estudo inovador revela dados importantes sobre portugueses com ostomia. (2023). [Online] Disponível em: <https://www.convatec.pt/blog/archive/estudo-inovador-revela-dados-importantes-sobre-portugueses-com-ostomia/> [Acedido a 15 de maio de 2023]
- [79] American Cancer Society. (2019). What is a Colostomy? | How Does a Colostomy Work?. [Online] Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/surgery/ostomies/colostomy/what-is-colostomy.html> [Acedido a 15 de maio de 2023]
- [80] Berti-Hearn, L., e Elliott, B. (2019). Colostomy Care: A Guide for Home Care Clinicians. *Home healthcare now*, 37(2), 68–78. <https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000735>
- [81] Martins B. (2010). Considerações sobre Estomas. *Associação Portuguesa de Ostomizados*. https://www.apostomizados.pt/upload/pdf/pdf_1308927798.pdf
- [82] American Cancer Society. (2019). Colostomy Types. *American Cancer Society*. <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/surgery/ostomies/colostomy/types-of-colostomies.html>
- [83] D'Ambrosio, F., Pappalardo, C., Scardigno, A., Maida, A., Ricciardi, R., e Calabrò, G. E. (2022). Peristomal Skin Complications in Ileostomy and Colostomy Patients: What We Need to Know from a Public Health Perspective. *International journal of environmental research and public health*, 20(1), 79. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010079>

- [84] Malik, T., Lee, M. J., e Harikrishnan, A. B. (2018). The incidence of stoma related morbidity - a systematic review of randomised controlled trials. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 100(7), 501–508. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0126>
- [85] Stelton, S., Zulkowski, K., e Ayello, E. A. (2015). Practice implications for peristomal skin assessment and care from the 2014 world council of enterostomal therapists international ostomy guideline. *Advances in skin & wound care*, 28(6), 275–286. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000465374.42350.0f>
- [86] Berti-Hearn, L., e Elliott, B. (2019). Colostomy Care. 37(2), 68–78. <https://doi.org/10.1097/nhh.0000000000000735>
- [87] Burch J. (2014). Stoma care in the community. *British journal of community nursing*, 19(8), 396–400. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2014.19.8.396>
- [88] Osgood, S., e Handschuh, C. (2020) Dietary Considerations - Advice on what to eat and avoid after colostomy and ileostomy. *Continent Diversion New Ostomy Patient Guide*, 70-73. [Online] Disponível em: <https://www.ostomy.org/wp-content/uploads/2020/10/UOAA-New-Ostomy-Patient-Guide-2020-10.pdf> [Acedido a 1 de junho de 2023]
- [89] Romão, M., Figueira, D., Galante, H., Guerreiro, J., e Romano, S. (2020). Who are the ostomy patients and caregivers attending Portuguese community pharmacies? A cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*, 20, 914. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05765-7>
- [90] Catanzaro, R., Sciuto, M., e Marotta, F. (2021). Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutrition research*, 89, 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.02.003>
- [91] Misselwitz, B., Butter, M., Verbeke, K., e Fox, M. R. (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*, 68(11), 2080–2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>
- [92] Szilagyi, A., e Ishayek, N. (2018). Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*, 10(12), 1994. <https://doi.org/10.3390/nu10121994>
- [93] Milk Consumption by Country 2023. (2023). *World population review*. [Online] Disponível em: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/milk-consumption-by-country> [Acedido a 12 de junho de 2023]
- [94] Intolerância à lactose - APC. (2021). APC. [Online] Disponível em: <https://www.celiacos.org.pt/intolerancia-a-lactose/> [Acedido a 13 de junho de 2023]
- [95] Di Costanzo, M., e Berni Canani, R. (2018). Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Annals of nutrition & metabolism*, 73 Suppl 4, 30–37. <https://doi.org/10.1159/000493669>
- [96] Leis, R., de Castro, M. J., de Lamas, C., Picáns, R., e Couce, M. L. (2020). Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A

- Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients*, 12(5), 1487. <https://doi.org/10.3390/nu12051487>
- [97] De Geyter, C., Van de Maele, K., Hauser, B., e Vandenplas, Y. (2021). Hydrogen and Methane Breath Test in the Diagnosis of Lactose Intolerance. *Nutrients*, 13(9), 3261. <https://doi.org/10.3390/nu13093261>
- [98] Facioni, M. S., Raspini, B., Pivari, F., Dogliotti, E., e Cena, H. (2020). Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. *Journal of translational medicine*, 18(1), 260. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02429-2>
- [99] Suchy, F. J., Brannon, P. M., Carpenter, T. O., Fernandez, J. R., Gilsanz, V., Gould, J. B., Hall, K., Hui, S. L., Lupton, J., Mennella, J., Miller, N. J., Osganian, S. K., Sellmeyer, D. E., e Wolf, M. A. (2010). National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Annals of internal medicine*, 152(12), 792–796. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00248>
- [100] Oak, S. J., e Jha, R. (2019). The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(11), 1675–1683. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1425977>
- [101] Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *World Health Organization*. Disponível em: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>
- [102] Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, Garau M, Murphy EF, Saulnier D, Loh G, Macfarlane S, Delzenne N, Ringel Y, Kozianowski G, Dickmann R, Lenoir-Wijnkook I, Walker C, e Buddington R. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull: Funct Foods*. 2010; 7:1–19.
- [103] Chen, D., Shen, J., Zhao, W., Wang, T., Han, L., Hamilton, J. L., e Im, H. J. (2017). Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone research*, 5, 16044. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.44>
- [104] Hunter, D. J., March, L., e Chew, M. (2020). Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet* (London, England), 396(10264), 1711–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32230-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32230-3)
- [105] Hawker G. A. (2019). Osteoarthritis is a serious disease. *Clinical and experimental rheumatology*, 37 Suppl 120(5), 3–6.
- [106] Zhang, Y., e Jordan, J. M. (2010). Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*, 26(3), 355–369. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.03.001>
- [107] Allen, K. D., Thoma, L. M., e Golightly, Y. M. (2022). Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 30(2), 184–195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>

- [108] Mora, J. C., Przkora, R., e Cruz-Almeida, Y. (2018). Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *Journal of pain research*, 11, 2189–2196. <https://doi.org/10.2147/JPR.S154002>
- [109] Sen, R., e Hurley, J. A. (2023). Osteoarthritis. *National Library of Medicine - StatPearls Publishing*. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482326/> [Acedido a 15 de julho de 2023]
- [110] Liu, X., Eyles, J., McLachlan, A. J., e Mobasheri, A. (2018). Which supplements can I recommend to my osteoarthritis patients?. *Rheumatology* (Oxford, England), 57(suppl_4), iv75–iv87. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key005>
- [111] Wilson P. B. (2016). Dietary supplementation is more prevalent among adults with arthritis in the United States population. *Complementary therapies in medicine*, 29, 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.10.004>
- [112] Narciso L., Capela S., Fernandes S., Seixas M. I., Cruz M., Cabral da Fonseca J.E. (2016). Manual Informativo para o doente com osteoartrose. *Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas*. https://www.chln.pt/media/k2/attachments/servico_reumatologia/Manual%20da%20Osteoartrose.pdf
- [113] Jerosch J. (2011). Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *International journal of rheumatology*, 2011, 969012. <https://doi.org/10.1155/2011/969012>
- [114] Pereira, D., Ramos, E., e Branco, J. (2015). Osteoarthritis. *Acta medica portuguesa*, 28(1), 99–106. <https://doi.org/10.20344/amp.5477>
- [115] T. Linisha (2023). Glucosamine Supplements Market - Forecast (2023 - 2028). Industry ARC. [online] Disponível em: <https://www.linkedin.com/pulse/glucosamine-supplements-market-forecast2023-2028-linisha-t> [Acedido a 15 de julho de 2023]
- [116] Conrozier, T., e Lohse, T. (2022). Glucosamine as a Treatment for Osteoarthritis: What If It's True?. *Frontiers in pharmacology*, 13, 820971. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820971>
- [117] Reginster, J. Y., Neuprez, A., Lecart, M. P., Sarlet, N., e Bruyere, O. (2012). Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatology international*, 32(10), 2959–2967. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2416-2>
- [118] Block, J. A., Oegema, T. R., Sandy, J. D., e Plaas, A. (2010). The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed?. *Osteoarthritis and cartilage*, 18(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.07.005>
- [119] Riegger, J., Baumert, J., Zaucke, F., e Brenner, R. E. (2021). The Hexosamine Biosynthetic Pathway as a Therapeutic Target after Cartilage Trauma: Modification of Chondrocyte Survival and Metabolism by Glucosamine Derivatives and PUGNAc in an Ex Vivo Model. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7247. <https://doi.org/10.3390/ijms22147247>

- [120] Wu, D., Huang, Y., Gu, Y., e Fan, W. (2013). Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *International journal of clinical practice*, 67(6), 585–594. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12115>
- [121] Fox, B. A., e Stephens, M. M. (2007). Glucosamine hydrochloride for the treatment of osteoarthritis symptoms. *Clinical interventions in aging*, 2(4), 599–604. <https://doi.org/10.2147/cia.s1632>
- [122] Williams, C., e Ampat, G. (2022, September 4). Glucosamine Sulfate. *StatPearls Publishing*. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558930/>
- [123] Derwich, M., Górski, B., Amm, E., e Pawłowska, E. (2023). Oral Glucosamine in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 4925. <https://doi.org/10.3390/ijms24054925>
- [124] Rovati, L. C., Girolami, F., e Persiani, S. (2012). Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 4(3), 167–180. <https://doi.org/10.1177/1759720X12437753>
- [125] Chiusaroli, R., Piepoli, T., Zanelli, T., Ballanti, P., Lanza, M., Rovati, L. C., e Caselli, G. (2011). Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *International journal of rheumatology*, 2011, 939265. <https://doi.org/10.1155/2011/939265>
- [126] Veronese, N., Demurtas, J., Smith, L., Reginster, J. Y., Bruyère, O., Beaudart, C., Honvo, G., Maggi, S., e on behalf on the European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis (2020). Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 12, 1759720X20975927. <https://doi.org/10.1177/1759720X20975927>
- [127] Cheleschi, S., Tenti, S., Giannotti, S., Veronese, N., Reginster, J. Y., e Fioravanti, A. (2021). A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8980. <https://doi.org/10.3390/ijms22168980>
- [128] Tenti, S., Veronese, N., Cheleschi, S., Seccafico, I., Bruyère, O., Reginster, J. Y., e Fioravanti, A. (2022). Prescription-grade crystalline glucosamine sulfate as an add-on therapy to conventional treatments in erosive osteoarthritis of the hand: results from a 6-month observational retrospective study. *Aging clinical and experimental research*, 34(7), 1613–1625. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02151-7>
- [129] Kucharz, E. J., Kovalenko, V., Szántó, S., Bruyère, O., Cooper, C., e Reginster, J. Y. (2016). A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Current medical research and opinion*, 32(6), 997–1004. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1154521>

- [130] National Center for Complimentary and Alternative Medicine (2008). The NIH Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 22(1), 39–43.
- [131] Uitterlinden, E. J., Jahr, H., Koevoet, J. L., Jenniskens, Y. M., Bierma-Zeinstra, S. M., Degroot, J., Verhaar, J. A., Weinans, H., e van Osch, G. J. (2006). Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis and cartilage*, 14(3), 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.10.001>
- [132] Bruyère, O., Altman, R. D., e Reginster, J. Y. (2016). Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 45(4 Suppl), S12–S17. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.011>
- [133] Towheed, T. E., Maxwell, L., Anastassiades, T. P., Shea, B., Houpt, J., Robinson, V., Hochberg, M. C., e Wells, G. (2005). Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2005(2), CD002946. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002946.pub2>
- [134] Gregori, D., Giacobelli, G., Minto, C., Barbetta, B., Gualtieri, F., Azzolina, D., Vaghi, P., e Rovati, L. C. (2018). Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 320(24), 2564–2579. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19319>
- [135] Kongtharvonskul, J., Anothaisintawee, T., McEvoy, M., Attia, J., Woratanarat, P., e Thakkestian, A. (2015). Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *European journal of medical research*, 20(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40001-015-0115-7>
- [136] Kolasinski, S. L., Neogi, T., Hochberg, M. C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., Callahan, L., Copenaver, C., Dodge, C., Felson, D., Gellar, K., Harvey, W. F., Hawker, G., Herzig, E., Kwoh, C. K., Nelson, A. E., Samuels, J., Scanzello, C., White, D., Wise, B., Altman, R.D., DiRenzo, D., Fontanarosa, J., Giradi, G., Ishimori, M., Misra, D., Shah, A.A., Shmagel, A.K., Thoma, L.M., Turgunbaey, M., Turner, A.S., e Reston, J. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis care & research*, 72(2), 149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
- [137] American Academy of Orthopaedic Surgeons. (2021). Management of Osteoarthritis of the Knee (NonArthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline. <https://www.aaos.org/oak3cpg>
- [138] Zhang, Z., Huang, C., Cao, Y., Mu, R., Zhang, M. C., Xing, D., Fan, D., Ding, Y., Guo, J., Hou, Y., Jianhao, L., Veronese, N., Reginster, J. Y., Bruyere, O., Cavalier, E., e Zhang, H. (2021). 2021 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis-the Chinese viewpoint. *Aging*

clinical and experimental research, 33(8), 2141–2147. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01906-y>

[139] Bruyère, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N. K., Branco, J., Curtis, E. M., Al-Daghri, N. M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J. P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., e Reginster, J. Y. (2019). An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism*, 49(3), 337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>

[140] Arden, N. K., Perry, T. A., Bannuru, R. R., Bruyère, O., Cooper, C., Haugen, I. K., Hochberg, M. C., McAlindon, T. E., Mobasheri, A., e Reginster, J. Y. (2021). Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nature reviews. Rheumatology*, 17(1), 59–66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00523-9>

[141] Infarmed. (2007). Deliberação 020/CA/2007.

[142] McAlindon, T. E., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., Arden, N. K., Berenbaum, F., Bierma-Zeinstra, S. M., Hawker, G. A., Henrotin, Y., Hunter, D. J., Kawaguchi, H., Kwoh, K., Lohmander, S., Rannou, F., Roos, E. M., e Underwood, M. (2014). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 22(3), 363–388. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>

[143] Bannuru, R. R., Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., Arden, N. K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Kraus, V. B., Lohmander, L. S., Abbott, J. H., Bhandari, M., Blanco, F. J., Espinosa, R., Haugen, I. K., Lin, J., Mandl, L. A., Moilanen, E., Nakamura, N., Snyder-Mackler, L., Trojian, T., Underwood, M., e McAlindon, T. E. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 27(11), 1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>

[144] Grand View Research. Chondroitin Sulfate Market Size & Share Analysis Report, 2030. GVR-3-68038-501-4. Grandviewresearch.com (2023). [online] Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/chondroitin-sulfate-market>

[145] Qato, D. M., Alexander, G. C., Conti, R. M., Johnson, M., Schumm, P., e Lindau, S. T. (2008). Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*, 300(24), 2867–2878. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.892>

[146] Huskisson E. C. (2008). Glucosamine and chondroitin for osteoarthritis. *The Journal of international medical research*, 36(6), 1161–1179. <https://doi.org/10.1177/147323000803600602>

[147] Henrotin, Y., Mathy, M., Sanchez, C., e Lambert, C. (2010). Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2(6), 335–348. <https://doi.org/10.1177/1759720X10383076>

- [148] Volpi N. (2019). Chondroitin Sulfate Safety and Quality. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(8), 1447. <https://doi.org/10.3390/molecules24081447>
- [149] du Souich P. (2014). Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacology & therapeutics*, 142(3), 362–374. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.002>
- [150] Calamia, V., Mateos, J., Fernández-Puente, P., Lourido, L., Rocha, B., Fernández-Costa, C., Montell, E., Vergés, J., Ruiz-Romero, C., e Blanco, F. J. (2014). A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Scientific reports*, 4, 5069. <https://doi.org/10.1038/srep05069>
- [151] Jomphe, C., Gabriac, M., Hale, T. M., Héroux, L., Trudeau, L. E., Deblois, D., Montell, E., Vergés, J., e du Souich, P. (2008). Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 102(1), 59–65. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00158.x>
- [152] Wang, Z., Wang, R., Yao, H., Yang, J., Chen, Y., Zhu, Y., e Lu, C. (2022). Clinical Efficacy and Safety of Chondroitin Combined with Glucosamine in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2022, 5285244. <https://doi.org/10.1155/2022/5285244>
- [153] Honvo, G., Bruyère, O., Geerinck, A., Veronese, N., e Reginster, J. Y. (2019). Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Advances in therapy*, 36(5), 1085–1099. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00921-w>
- [154] Zhu, X., Sang, L., Wu, D., Rong, J., e Jiang, L. (2018). Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 13(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5>
- [155] Uebelhart D. (2008). Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 16 Suppl 3, S19–S21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.006>
- [156] Reginster, J. Y., e Veronese, N. (2021). Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging clinical and experimental research*, 33(1), 37–47. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01643-8>
- [157] Roman-Blas, J. A., Castañeda, S., Sánchez-Pernaute, O., Largo, R., Herrero-Beaumont, G., e CS/GS Combined Therapy Study Group (2017). Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 69(1), 77–85. <https://doi.org/10.1002/art.39819>

- [158] Meng, Z., Liu, J., e Zhou, N. (2023). Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 143(1), 409–421. <https://doi.org/10.1007/s00402-021-04326-9>
- [159] Raynauld, J. P., Pelletier, J. P., Abram, F., Dodin, P., Delorme, P., e Martel-Pelletier, J. (2016). Long-Term Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on the Progression of Structural Changes in Knee Osteoarthritis: Six-Year Followup Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis care & research*, 68(10), 1560–1566. <https://doi.org/10.1002/acr.22866>
- [160] Zeng, C., Wei, J., Li, H., Wang, Y. L., Xie, D. X., Yang, T., Gao, S. G., Li, Y. S., Luo, W., e Lei, G. H. (2015). Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Scientific reports*, 5, 16827. <https://doi.org/10.1038/srep16827>
- [161] Hochberg, M. C., Martel-Pelletier, J., Monfort, J., Möller, I., Castillo, J. R., Arden, N., Berenbaum, F., Blanco, F. J., Conaghan, P. G., Doménech, G., Henrotin, Y., Pap, T., Richette, P., Sawitzke, A., du Souich, P., Pelletier, J. P., e MOVES Investigation Group (2016). Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(1), 37–44. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>
- [162] Kloppenburg, M., Kroon, F. P., Blanco, F. J., Doherty, M., Dziedzic, K. S., Greibrokk, E., Haugen, I. K., Herrero-Beaumont, G., Jonsson, H., Kjekken, I., Maheu, E., Ramonda, R., Ritt, M. J., Smeets, W., Smolen, J. S., Stamm, T. A., Szekanecz, Z., Wittoek, R., e Carmona, L. (2019). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(1), 16–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>
- [163] Vantage Market Research. (2022). *Hyaluronic Acid Market - Global Industry Assessment & Forecast*. Vantage Market Research. VMR-1868. [online] Disponível em: <https://www.vantagemarketresearch.com/industry-report/hyaluronic-acid-market-1868> [Acedido a 7 de junho de 2023]
- [164] Derwich, M., Mitus-Kenig, M., e Pawlowska, E. (2021). *Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis-A Systematic Review*. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7405. <https://doi.org/10.3390/ijms22147405>
- [165] Salwowska, N. M., Bebenek, K. A., Żądło, D. A., e Wcisło-Dziadecka, D. L. (2016). Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *Journal of cosmetic dermatology*, 15(4), 520–526. <https://doi.org/10.1111/jocd.12237>
- [166] Faust, H. J., Sommerfeld, S. D., Rathod, S., Rittenbach, A., Ray Banerjee, S., Tsui, B. M. W., Pomper, M., Amzel, M. L., Singh, A., e Elisseeff, J. H. (2018). A hyaluronic acid binding peptide-polymer system for treating osteoarthritis. *Biomaterials*, 183, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.08.045>

- [167] Sze, J. H., Brownlie, J. C., e Love, C. A. (2016). Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech*, 6(1), 67. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0379-9>
- [168] Migliore, A., e Procopio, S. (2015). Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 12(1), 31–33. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.1.031>
- [169] Oe, M., Tashiro, T., Yoshida, H., Nishiyama, H., Masuda, Y., Maruyama, K., Koikeda, T., Maruya, R., e Fukui, N. (2016). Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutrition journal*, 15, 11. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0128-2>
- [170] Garantziotis, S., e Savani, R. C. (2019). Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology*, 78-79, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.02.002>
- [171] Altman, R. D., Manjoo, A., Fierlinger, A., Niazi, F., e Nicholls, M. (2015). The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*, 16, 321. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>
- [172] Wang, S. J., Wang, Y. H., e Huang, L. C. (2021). The effect of oral low molecular weight liquid hyaluronic acid combination with glucosamine and chondroitin on knee osteoarthritis patients with mild knee pain: An 8-week randomized double-blind placebo-controlled trial. *Medicine*, 100(5), e24252. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024252>
- [173] Guadagna, S., Dionisio Franco Barattini, Marius Pricop, e Rosu, S. (2018). Oral hyaluronan for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Progress in Nutrition*, 20(4), 537–544. <https://doi.org/10.23751/pn.v20i4.7581>
- [174] Cen, X., Pan, X., Zhang, B., Liu, C., Huang, X., e Zhao, Z. (2022). Hyaluronan injection versus oral glucosamine and diclofenac in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *Clinical oral investigations*, 26(3), 2703–2710. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04241-8>
- [175] Miller, L. E., Fredericson, M., e Altman, R. D. (2020). Hyaluronic Acid Injections or Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Orthopaedic journal of sports medicine*, 8(1), 2325967119897909. <https://doi.org/10.1177/2325967119897909>
- [176] Mordin, M., Parrish, W., Masaquel, C., Bisson, B., e Copley-Merriman, C. (2021). Intra-articular Hyaluronic Acid for Osteoarthritis of the Knee in the United States: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Clinical medicine insights. Arthritis and musculoskeletal disorders*, 14, 11795441211047284. <https://doi.org/10.1177/11795441211047284>
- [177] Ricci, M., Micheloni, G. M., Berti, M., Perusi, F., Sambugaro, E., Vecchini, E., e Magnan, B. (2017). Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. *Musculoskeletal surgery*, 101(1), 45–49. <https://doi.org/10.1007/s12306-016-0428-x>

- [178] Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. (2022). *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).
- [179] Jordan, K. M., Arden, N. K., Doherty, M., Bannwarth, B., Bijlsma, J. W., Dieppe, P., Gunther, K., Hauselmann, H., Herrero-Beaumont, G., Kaklamanis, P., Lohmander, S., Leeb, B., Lequesne, M., Mazieres, B., Martin-Mola, E., Pavelka, K., Pendleton, A., Punzi, L., Serni, U., Swoboda, B., Verbruggen, G., Zimmerman-Gorska, I., e Dougados, M. (2003). Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*, 62(12), 1145–1155. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.011742>
- [180] Martínez-Puig, D., Costa-Larrión, E., Rubio-Rodríguez, N., e Gálvez-Martín, P. (2023). Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients*, 15(6), 1332. <https://doi.org/10.3390/nu15061332>
- [181] Khatri, M., Naughton, R. J., Clifford, T., Harper, L. D., e Corr, L. (2021). The effects of collagen peptide supplementation on body composition, collagen synthesis, and recovery from joint injury and exercise: a systematic review. *Amino acids*, 53(10), 1493–1506. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03072-x>
- [182] Gelse, K., Pöschl, E., e Aigner, T. (2003). Collagens--structure, function, and biosynthesis. *Advanced drug delivery reviews*, 55(12), 1531–1546. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.08.002>
- [183] Linda Rath. (2022). Are Collagen Supplements Helpful for Arthritis?. *Arthritis Foundation*. <https://www.arthritis.org/health-wellness/treatment/complementary-therapies/supplements-and-vitamins/can-collagen-supplements-help-arthritis>
- [184] Castrogiovanni, P., Trovato, F. M., Loreto, C., Nsir, H., Szychlińska, M. A., e Musumeci, G. (2016). Nutraceutical Supplements in the Management and Prevention of Osteoarthritis. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2042. <https://doi.org/10.3390/ijms17122042>
- [185] Gencoglu, H., Orhan, C., Sahin, E., e Sahin, K. (2020). Undenatured Type II Collagen (UC-II) in Joint Health and Disease: A Review on the Current Knowledge of Companion Animals. *Animals: an open access journal from MDPI*, 10(4), 697. <https://doi.org/10.3390/ani10040697>
- [186] Mobasheri, A., Mahmoudian, A., Kalvaityte, U., Uzielienė, I., Larder, C. E., Iskandar, M. M., Kubow, S., Hamdan, P. C., de Almeida, C. S., Jr, Favazzo, L. J., van Loon, L. J. C., Emans, P. J., Plapler, P. G., e Zuscik, M. J. (2021). A White Paper on Collagen Hydrolyzates and Ultrahydrolyzates: Potential Supplements to Support Joint Health in Osteoarthritis?. *Current rheumatology reports*, 23(11), 78. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01042-6>
- [187] Harris, R. B., Fonseca, F. L. A., Sharp, M. H., e Ottinger, C. R. (2022). Functional Characterization of Undenatured Type II Collagen Supplements: Are They Interchangeable?. *Journal of dietary supplements*, 19(6), 717–732. <https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1931621>

- [188] Sadigursky, D., Magnavita, V. F. S., Sá, C. K. C., Monteiro, H. S., Braghiroli, O. F. M., e Matos, M. A. A. (2022). UNDENATURED COLLAGEN TYPE II FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE. *Acta ortopedica brasileira*, 30(2), e240572. <https://doi.org/10.1590/1413-785220223002240572>
- [189] García-Coronado, J. M., Martínez-Olvera, L., Elizondo-Omaña, R. E., Acosta-Olivo, C. A., Vilchez-Cavazos, F., Simental-Mendía, L. E., e Simental-Mendía, M. (2019). Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *International orthopaedics*, 43(3), 531–538. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4211-5>
- [190] Lugo, J. P., Saiyed, Z. M., e Lane, N. E. (2016). Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition journal*, 15, 14. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0130-8>
- [191] Crowley, D. C., Lau, F. C., Sharma, P., Evans, M., Guthrie, N., Bagchi, M., Bagchi, D., Dey, D. K., e Raychaudhuri, S. P. (2009). Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *International journal of medical sciences*, 6(6), 312–321. <https://doi.org/10.7150/ijms.6.312>
- [192] Benito-Ruiz, P., Camacho-Zambrano, M. M., Carrillo-Arcenales, J. N., Mestanza-Peralta, M. A., Vallejo-Flores, C. A., Vargas-López, S. V., Villacís-Tamayo, R. A., e Zurita-Gavilanes, L. A. (2009). A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *International journal of food sciences and nutrition*, 60 Suppl 2, 99–113. <https://doi.org/10.1080/09637480802498820>
- [193] Decreto-Lei nº. 136/2003 de 28 de junho de 2003, Legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares, Diário da República, 1.ª série, nº 136, 2003, 3724 - 3728.
- [194] Bashshur, Ramona e Ross, Collin. (2020). World Report on Vision. *International Journal of Eye Banking*. 8.
- [195] Chua, S.Y.L., Foster, P.J. (2020). The Economic and Societal Impact of Myopia and High Myopia. In: Ang, M., Wong, T. (eds) *Updates on Myopia*. pp. 53-56 https://doi.org/10.1007/978-981-13-8491-2_3
- [196] Flitcroft, D. I., He, M., Jonas, J. B., Jong, M., Naidoo, K., Ohno-Matsui, K., Rahi, J., Resnikoff, S., Vitale, S., e Yannuzzi, L. (2019). IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Investigative ophthalmology & visual science*, 60(3), M20–M30. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25957>
- [197] Ohno-Matsui, K., Lai, T. Y., Lai, C. C., e Cheung, C. M. (2016). Updates of pathologic myopia. *Progress in retinal and eye research*, 52, 156–187. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.12.001>

- [198] Németh, J., Tapasztó, B., Aclimandos, W. A., Kestelyn, P., Jonas, J. B., De Faber, J. H. N., Januleviciene, I., Grzybowski, A., Nagy, Z. Z., Pärssinen, O., Guggenheim, J. A., Allen, P. M., Baraas, R. C., Saunders, K. J., Flitcroft, D. I., Gray, L. S., Polling, J. R., Haarman, A. E., Tideman, J. W. L., Wolffsohn, J. S., Wahl, S., Mulder, J. A., Smirnova, I. Y., Formenti, M., Radhakrishnan, H., e Resnikoff, S. (2021). Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. *European journal of ophthalmology*, 31(3), 853–883. <https://doi.org/10.1177/1120672121998960>
- [199] March de Ribot, F., Ostrow, G. I., Epley, D. K., Iribarren, R., e Nallasamy, S. (2022). Myopia. *American Academy of Ophthalmology*. <https://eyewiki.aao.org/Myopia>
- [200] de Jong P. T. V. M. (2018). Myopia: its historical contexts. *The British journal of ophthalmology*, 102(8), 1021–1027. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311625>
- [201] Holden, B. A., Fricke, T. R., Wilson, D. A., Jong, M., Naidoo, K. S., Sankaridurg, P., Wong, T. Y., Naduvilath, T. J., e Resnikoff, S. (2016). Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 123(5), 1036–1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2016.01.006>
- [202] Alves Carneiro, V. L., e González-Méijome, J. M. (2023). Prevalence of refractive error in Portugal - A systematic review and meta-analysis. *Journal of optometry*, 16(3), 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2022.07.003>
- [203] Lawrenson, J. G., Shah, R., Huntjens, B., Downie, L. E., Virgili, G., Dhakal, R., Verkicharla, P. K., Li, D., Mavi, S., Kernohan, A., Li, T., e Walline, J. J. (2023). Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD014758. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014758.pub2>
- [204] Jonas, J. B., Ang, M., Cho, P., Guggenheim, J. A., He, M. G., Jong, M., Logan, N. S., Liu, M., Morgan, I., Ohno-Matsui, K., Pärssinen, O., Resnikoff, S., Sankaridurg, P., Saw, S. M., Smith, E. L., 3rd, Tan, D. T. H., Walline, J. J., Wildsoet, C. F., Wu, P. C., Zhu, X., ... Wolffsohn, J. S. (2021). IMI Prevention of Myopia and Its Progression. *Investigative ophthalmology & visual science*, 62(5), 6. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.5.6>
- [205] Gifford, K. L., Richdale, K., Kang, P., Aller, T. A., Lam, C. S., Liu, Y. M., Michaud, L., Mulder, J., Orr, J. B., Rose, K. A., Saunders, K. J., Seidel, D., Tideman, J. W. L., e Sankaridurg, P. (2019). IMI - Clinical Management Guidelines Report. *Investigative ophthalmology & visual science*, 60(3), M184–M203. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25977>
- [206] Walline, J. J., Lindsley, K. B., Vedula, S. S., Cotter, S. A., Mutti, D. O., Ng, S. M., e Twelker, J. D. (2020). Interventions to slow progression of myopia in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD004916. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004916.pub4>

- [207] Goss, D. A., Grosvenor, T. P., Keller, J.T., Marsh-Tootle, W., Norton, T.T., Zadnik, k. (2006). Care of the Patient with Myopia. *American Optometric Association*. <https://www.aoa.org/AOA/Documents/Practice%20Management/Clinical%20Guidelines/Consensus-based%20guidelines/Care%20of%20Patient%20with%20Myopia.pdf>
- [208] Morgan, I. G., Wu, P. C., Ostrin, L. A., Tideman, J. W. L., Yam, J. C., Lan, W., Baraas, R. C., He, X., Sankaridurg, P., Saw, S. M., French, A. N., Rose, K. A., e Guggenheim, J. A. (2021). IMI Risk Factors for Myopia. *Investigative ophthalmology & visual science*, 62(5), 3. <https://doi.org/10.1167/iov.62.5.3>
- [209] Recko, M., e Stahl, E. D. (2015). Childhood myopia: epidemiology, risk factors, and prevention. *Missouri medicine*, 112(2), 116–121.
- [210] Matsumura, S., Ching-Yu, C., e Saw, S. (2019). Global Epidemiology of Myopia. *Updates on Myopia*.
- [211] Sherwin, J. C., Reacher, M. H., Keogh, R. H., Khawaja, A. P., Mackey, D. A., e Foster, P. J. (2012). The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 119(10), 2141–2151. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.020>
- [212] Lingham, G., Yazar, S., Lucas, R. M., Milne, E., Hewitt, A. W., Hammond, C. J., MacGregor, S., Rose, K. A., Chen, F. K., He, M., Guggenheim, J. A., Clarke, M. W., Saw, S. M., Williams, C., Coroneo, M. T., Straker, L., e Mackey, D. A. (2021). Time spent outdoors in childhood is associated with reduced risk of myopia as an adult. *Scientific reports*, 11(1), 6337. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85825-y>
- [213] Hu, Y., Ding, X., Guo, X., Chen, Y., Zhang, J., e He, M. (2020). Association of Age at Myopia Onset With Risk of High Myopia in Adulthood in a 12-Year Follow-up of a Chinese Cohort. *JAMA ophthalmology*, 138(11), 1129–1134. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3451>
- [214] Chua, S. Y., Sabanayagam, C., Cheung, Y. B., Chia, A., Valenzuela, R. K., Tan, D., Wong, T. Y., Cheng, C. Y., e Saw, S. M. (2016). Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 36(4), 388–394. <https://doi.org/10.1111/opo.12305>
- [215] Wong, K., e Dahlmann-Noor, A. (2020). Myopia and its progression in children in London, UK: a retrospective evaluation. *Journal of optometry*, 13(3), 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2019.06.002>
- [216] Martínez-Pérez, C., Villa-Collar, C., Santodomingo-Rubido, J., e Wolffsohn, J. S. (2023). Strategies and attitudes on the management of myopia in clinical practice in Spain. *Journal of optometry*, 16(1), 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2022.03.002>

- [217] Foreman, J., Salim, A. T., Praveen, A., Fonseka, D., Ting, D. S. W., Guang He, M., Bourne, R. R. A., Crowston, J., Wong, T. Y., e Dirani, M. (2021). Association between digital smart device use and myopia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Digital health*, 3(12), e806–e818. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00135-7)
- [218] Gryniewicz, G., e Gadzikowska, M. (2008). Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. *Pharmacological reports*: PR, 60(4), 439–463.
- [219] Al, Behcet. (2014). The Source-Synthesis- History and Use of Atropine. *Journal of Academic Emergency Medicine*. 13. 2-3. <https://doi.org/10.5152/jaem.2014.1120141>
- [220] Teoh E. S. (2015). Secondary Metabolites of Plants. *Medicinal Orchids of Asia*, 59–73. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24274-3_5
- [221] French, R.N.E., Walter, F.G. (2016). Atropine. In: Critical Care Toxicology. *Springer*, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_153-1
- [222] Kohnen-Johannsen, K. L., e Kayser, O. (2019). Tropane Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Biosynthesis and Production. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(4), 796. <https://doi.org/10.3390/molecules24040796>
- [223] Mayur Mausoom Phukan, Samson Rosly Sangma, Kalita, D., Bora, P., Pranjal Pratim Das, Kumar, M., Pranay Punj Pankaj, Jamir, I., Dakeshwar Kumar Verma, Giridharan Bupesh, e K. Meenakshi Sundaram. (2023). Alkaloids and terpenoids: Synthesis, classification, isolation and purification, reactions, and applications. *Elsevier EBooks*, 177–213. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91684-4.00017-7>
- [224] Srinivasan, P., e Smolke, C. D. (2020). Biosynthesis of medicinal tropane alkaloids in yeast. *Nature*, 585(7826), 614–619. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2650-9>
- [225] Li, R., Reed, D. W., Liu, E., Nowak, J., Pelcher, L. E., Page, J. E., e Covello, P. S. (2006). Functional genomic analysis of alkaloid biosynthesis in *Hyoscyamus niger* reveals a cytochrome P450 involved in littorine rearrangement. *Chemistry & biology*, 13(5), 513–520. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2006.03.005>
- [226] Dewick, M. P. (2009) *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach* (3rd Ed.). New Jersy, United States of America: John Wiley & Sons.
- [227] McLendon, K., e Preuss, C. V. (2023). Atropine. *National Library of Medicine - StatPearls Publishing*. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470551/> [Acedido a 20 de julho de 2023]
- [228] Broadley, K. J., e Kelly, D. R. (2001). Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. *Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, 6(3), 142–193. <https://doi.org/10.3390/60300142>
- [229] Katzung, G.B., Masters, B.S. e Trevor, J.A. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology* (12th ed.). United States: McGraw-Hill.

- [230] Vardanyan, R., e Hruby, V. J. (2006). Anticholinergic Drugs. *Elsevier EBooks*, 195–208. <https://doi.org/10.1016/b978-044452166-8/50014-5>
- [231] Renner, U. D., Oertel, R., e Kirch, W. (2005). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Clinical Use of Scopolamine. *Therapeutic Drug Monitoring*, 27(5), 655–665. <https://doi.org/10.1097/01.fdt.0000168293.48226.57>
- [232] Accord Healthcare S.L.U. (2021). Atropina Accord 0,1 mg/ml, solução injetável em seringa pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 27-02-2021 pelo INFARMED). Barcelona, Accord Healthcare S.L.U.
- [233] Jokanović, M., Stojiljković, M., Kovač, B., e Ristić, D. (2020). Pyridinium oximes in the treatment of poisoning with organophosphorus compounds. *Handbook Of Toxicology Of Chemical Warfare Agents*, 1145–1159. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819090-6.00068-4>
- [234] King, A. M., e Aaron, C. K. (2015). Organophosphate and carbamate poisoning. *Emergency medicine clinics of North America*, 33(1), 133–151. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.09.010>
- [235] Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A. (2021). Atropocil 10 mg/ml colírio, solução: resumo das características do medicamento (aprovado em 27-03-2020 pelo INFARMED). Linda-a-Velha, Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
- [236] Stein, H., Stein, R., e Freeman, M. I. (2018). Pharmacology. *Elsevier EBooks*, 46–63. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-39477-2.00004-x>
- [237] Grimalt, R., Domínguez Tordera, P., e Callejas, M. A. (2006). Topical atropine sulfate for the treatment of axillary hyperhidrosis. *Journal of cosmetic dermatology*, 5(4), 294–296. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2006.00273.x>
- [238] Azapağası, E., Kendirli, T., Perk, O., Kutluk, G., Öz Tunçer, G., Teber, S., e Çobanoğlu, N. (2020). Sublingual Atropine Sulfate Use for Sialorrhea in Pediatric Patients. *Journal of pediatric intensive care*, 9(3), 196–200. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708552>
- [239] Lauriti, G., Cascini, V., Chiesa, P. L., Pierro, A., e Zani, A. (2018). Atropine Treatment for Hypertrophic Pyloric Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery*, 28(5), 393–399. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604116>
- [240] Shino, Y., Doi, M., Furuichi, Y., Nakai, H., e Kinoshita, S. (2018). Hypertrophic pyloric stenosis treated with co-administration of nitroglycerin and atropine sulfate. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2018.09.002>
- [241] Ahmadzade, Z., Golparvar, M., e Sepiani, S. (2023). Evaluation of the Preventive Effects of Neostigmine Plus Atropine on Post-Dural Puncture Headache. *Advanced biomedical research*, 12, 119. https://doi.org/10.4103/abr.abr_81_22
- [242] Abdelaal Ahmed Mahmoud, A., Mansour, A. Z., Yassin, H. M., Hussein, H. A., Kamal, A. M., Elayashy, M., Elemady, M. F., Elkady, H. W., Mahmoud, H. E., Cusack, B., Hosny, H., e Abdelhaq, M. (2018). Addition of Neostigmine and Atropine to Conventional Management of

- Postdural Puncture Headache: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia and analgesia*, 127(6), 1434–1439. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003734>
- [243] Galvis, V., Tello, A., Parra, M. M., Merayo-Llves, J., Larrea, J., Julian Rodriguez, C., e Camacho, P. A. (2016). Topical Atropine in the Control of Myopia. *Medical hypothesis, discovery & innovation ophthalmology journal*, 5(3), 78–88.
- [244] Tran, H. (2020). Mechanism of Action of Atropine in Controlling Myopia Progression. Review of Myopia Management. [Online] <https://reviewofimm.com/mechanism-of-action-of-atropine-in-controlling-myopia-progression/> [Acedido a 3 de agosto de 2023]
- [245] Leech, E. M., Cottriall, C. L., e McBrien, N. A. (1995). Pirenzepine prevents form deprivation myopia in a dose dependent manner. *Ophthalmic & physiological optics: the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 15(5), 351–356.
- [246] McBrien, N. A., Moghaddam, H. O., e Reeder, A. P. (1993). Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism. *Investigative ophthalmology & visual science*, 34(1), 205–215.
- [247] Fischer, A. J., McGuire, J. J., Schaeffel, F., e Stell, W. K. (1999). Light- and focus-dependent expression of the transcription factor ZENK in the chick retina. *Nature neuroscience*, 2(8), 706–712. <https://doi.org/10.1038/11167>
- [248] Upadhyay, A., e Beuerman, R. W. (2020). Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye & contact lens*, 46(3), 129–135. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000677>
- [249] Fischer, A. J., Miethke, P., Morgan, I. G., e Stell, W. K. (1998). Cholinergic amacrine cells are not required for the progression and atropine-mediated suppression of form-deprivation myopia. *Brain research*, 794(1), 48–60. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00188-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00188-7)
- [250] Mathis, U., Feldkaemper, M., Liu, H., e Schaeffel, F. (2023). Studies on the interactions of retinal dopamine with choroidal thickness in the chicken. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 261(2), 409–425. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05837-w>
- [251] Feldkaemper, M., e Schaeffel, F. (2013). An updated view on the role of dopamine in myopia. *Experimental eye research*, 114, 106–119. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.02.007>
- [252] Ye, L., Shi, Y., Yin, Y., Li, S., He, J., Zhu, J., e Xu, X. (2020). Effects of Atropine Treatment on Choroidal Thickness in Myopic Children. *Investigative ophthalmology & visual science*, 61(14), 15. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.14.15>
- [253] Dong, F., Zhi, Z., Pan, M., Xie, R., Qin, X., Lu, R., Mao, X., Chen, J. F., Willcox, M. D., Qu, J., e Zhou, X. (2011). Inhibition of experimental myopia by a dopamine agonist: different effectiveness between form deprivation and hyperopic defocus in guinea pigs. *Molecular vision*, 17, 2824–2834.

- [254] Pachenari, M., e Hatami-Marbini, H. (2021). Regional Differences in the Glycosaminoglycan Role in Porcine Scleral Hydration and Mechanical Behavior. *Investigative ophthalmology & visual science*, 62(3), 28. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.3.28>
- [255] Zhang, Z., Zhou, Y., Xie, Z., Chen, T., Gu, Y., Lu, S., e Wu, Z. (2016). The effect of topical atropine on the choroidal thickness of healthy children. *Scientific reports*, 6, 34936. <https://doi.org/10.1038/srep34936>
- [256] Lind, G. J., Chew, S. J., Marzani, D., e Wallman, J. (1998). Muscarinic acetylcholine receptor antagonists inhibit chick scleral chondrocytes. *Investigative ophthalmology & visual science*, 39(12), 2217–2231.
- [257] Imhoff, V., e Rossignol, B. (1983). Comparative effect of atropine on the adrenergic and muscarinic stimulation of phospholipid 32P labelling in isolated parotid cells: atropine, a possible blocker of alpha-adrenergic receptors. *Biology of the cell*, 49(1), 83–86. <https://doi.org/10.1111/j.1768-322x.1984.tb00224.x>
- [258] McBrien, N. A., Stell, W. K., e Carr, B. (2013). How does atropine exert its anti-myopia effects?. *Ophthalmic & physiological optics: the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 33(3), 373–378. <https://doi.org/10.1111/opo.12052>
- [259] Carr, B. J., Nguyen, C. T., e Stell, W. K. (2019). Alpha2 -adrenoceptor agonists inhibit form-deprivation myopia in the chick. *Clinical & experimental optometry*, 102(4), 418–425. <https://doi.org/10.1111/cxo.12871>
- [260] Spillmann L. (2020). Stopping the rise of myopia in Asia. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 258(5), 943–959. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04555-0>
- [261] Wu, P. C., Chuang, M. N., Choi, J., Chen, H., Wu, G., Ohno-Matsui, K., Jonas, J. B., e Cheung, C. M. G. (2019). Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye (London, England)*, 33(1), 3–13. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0139-7>
- [262] Bedrossian, R.H. (1966). Treatment of Progressive Myopia with Atropine. Munich, Germany: Presented at: *The XX International Congress of Ophthalmology*; pp. 14–9.
- [263] Chua, W. H., Balakrishnan, V., Chan, Y. H., Tong, L., Ling, Y., Quah, B. L., w Tan, D. (2006). Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*, 113(12), 2285–2291. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.062>
- [264] Yi, S., Huang, Y., Yu, S. Z., Chen, X. J., Yi, H., w Zeng, X. L. (2015). Therapeutic effect of atropine 1% in children with low myopia. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 19(5), 426–429. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2015.04.006>
- [265] Fan, D. S., Lam, D. S., Chan, C. K., Fan, A. H., Cheung, E. Y., w Rao, S. K. (2007). Topical atropine in retarding myopic progression and axial length growth in children with moderate to

- severe myopia: a pilot study. *Japanese journal of ophthalmology*, 51(1), 27–33.
<https://doi.org/10.1007/s10384-006-0380-7>
- [266] Tran, H. D. M., Tran, Y. H., Tran, T. D., Jong, M., Coroneo, M., w Sankaridurg, P. (2018). A Review of Myopia Control with Atropine. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 34(5), 374–379. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0144>
- [267] Chen, C., e Yao, J. (2021). Efficacy and Adverse Effects of Atropine for Myopia Control in Children: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Journal of ophthalmology*, 2021, 4274572. <https://doi.org/10.1155/2021/4274572>
- [268] Li, F. F., e Yam, J. C. (2019). Low-Concentration Atropine Eye Drops for Myopia Progression. *Asia-Pacific journal of ophthalmology* (Philadelphia, Pa.), 8(5), 360–365. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000256>
- [269] Kaiti, R., Shyangbo, R., e Sharma, I. P. (2022). Role of Atropine in the control of Myopia Progression- A Review. *Beyoglu eye journal*, 7(3), 157–166. <https://doi.org/10.14744/bej.2022.07742>
- [270] Zhu, Q., Tang, Y., Guo, L., Tighe, S., Zhou, Y., Zhang, X., Zhang, J., Zhu, Y., e Hu, M. (2020). Efficacy and Safety of 1% Atropine on Retardation of Moderate Myopia Progression in Chinese School Children. *International journal of medical sciences*, 17(2), 176–181. <https://doi.org/10.7150/ijms.39365>
- [271] Chia, A., Chua, W. H., Cheung, Y. B., Wong, W. L., Lingham, A., Fong, A., e Tan, D. (2012). Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*, 119(2), 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.07.031>
- [272] Polling, J. R., Tan, E., Driessen, S., Loudon, S. E., Wong, H. L., van der Schans, A., Tideman, J. W. L., e Klaver, C. C. W. (2020). A 3-year follow-up study of atropine treatment for progressive myopia in Europeans. *Eye* (London, England), 34(11), 2020–2028. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1122-7>
- [273] Yam, J. C., Jiang, Y., Tang, S. M., Law, A. K. P., Chan, J. J., Wong, E., Ko, S. T., Young, A. L., Tham, C. C., Chen, L. J., e Pang, C. P. (2019). Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology*, 126(1), 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.029>
- [274] Gan, J., Li, S. M., Wu, S., Cao, K., Ma, D., He, X., Hua, Z., Kang, M. T., Wei, S., Bai, W., e Wang, N. (2022). Varying Dose of Atropine in Slowing Myopia Progression in Children Over Different Follow-Up Periods by Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 8, 756398. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.756398>

- [275] Yam, J. C., Li, F. F., Zhang, X., Tang, S. M., Yip, B. H. K., Kam, K. W., Ko, S. T., Young, A. L., Tham, C. C., Chen, L. J., e Pang, C. P. (2020). Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. *Ophthalmology*, 127(7), 910–919. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2019.12.011>
- [276] Cooper, J., Eisenberg, N., Schulman, E., e Wang, F. M. (2013). Maximum atropine dose without clinical signs or symptoms. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 90(12), 1467–1472. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000037>
- [277] Clark, T. Y., e Clark, R. A. (2015). Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 31(9), 541–545. <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0043>
- [278] Zhao, Y., Feng, K., Liu, R. B., Pan, J. H., Zhang, L. L., Xu, Z. P., e Lu, X. J. (2019). Atropine 0.01% eye drops slow myopia progression: a systematic review and Meta-analysis. *International journal of ophthalmology*, 12(8), 1337–1343. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.08.16>
- [279] Wei, S., Li, S. M., An, W., Du, J., Liang, X., Sun, Y., Zhang, D., Tian, J., e Wang, N. (2020). Safety and Efficacy of Low-Dose Atropine Eyedrops for the Treatment of Myopia Progression in Chinese Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology*, 138(11), 1178–1184. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3820>
- [280] Holden, B.A., Mariotti, S.P., Kocur, I., Resnikoff, S., He, M., Naidoo, k., Jong, M., Jonas, J.B., Kedir, J., Minto, H., Morgan, I., Ohno-Matsui, K., Rao, G., Zhao, J., Salomão, S.R., Sankaridurg, P., Saw, S.M., Smith, E.L., Trier, K., Vitale, S., Wong, T.Y., Yekta, A.A., Pärssinen, O. (2015). The impact of myopia and high myopia: Report of the Joint World Health Organization – Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia. *World Health Organization*. [online] https://myopiainstitute.org/wp-content/uploads/2020/10/Myopia_report_020517.pdf [Acedido a 2 de agosto de 2023]
- [281] Pineles, S. L., Kraker, R. T., VanderVeen, D. K., Hutchinson, A. K., Galvin, J. A., Wilson, L. B., e Lambert, S. R. (2017). Atropine for the Prevention of Myopia Progression in Children: A Report by the *American Academy of Ophthalmology*. *Ophthalmology*, 124(12), 1857–1866. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.05.032>
- [282] González-Meijome, J.M., e O'Brien, M. (2023). Myopia management: a comprehensive approach. *European Council of Optometry and Optics*. [Online] https://ecoo.info/wp-content/uploads/2023/01/2023_01_13-Myopia-position-paper-revised-January-2023.pdf [Acedido a 1 de agosto de 2023]

- [283] Chia, A., e Tay, S.A. (2020). Clinical Management and Control of Myopia in Children. In: Ang, M., Wong, T. (eds) *Updates on Myopia*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8491-2_8
- [284] Myopia Consensus Statement. *World Society of Paediatric Ophthalmology & Strabismus*. (2016). [Online] <https://wspos.org/wspos-myopia-consensus-statement-2016/> [Acedido a 2 de Agosto de 2023].
- [285] Myopia Consensus Statement. *World Society of Paediatric Ophthalmology & Strabismus*. (2023). [Online] <https://wspos.org/wp-content/uploads/2023/06/WSPOS-Myopia-Consensus-Statement-2023.pdf> [Acedido a 2 de Agosto de 2023]
- [286] VanderVeen, D. K., Kraker, R. T., Pineles, S. L., Hutchinson, A. K., Wilson, L. B., Galvin, J. A., e Lambert, S. R. (2019). Use of Orthokeratology for the Prevention of Myopic Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 126(4), 623–636. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2018.11.026>
- [287] Kinoshita, N., Konno, Y., Hamada, N., Kanda, Y., Shimmura-Tomita, M., e Kakehashi, A. (2018). Additive effects of orthokeratology and atropine 0.01% ophthalmic solution in slowing axial elongation in children with myopia: first year results. *Japanese journal of ophthalmology*, 62(5), 544–553. <https://doi.org/10.1007/s10384-018-0608-3>
- [288] Tsai, H. R., Wang, J. H., Huang, H. K., Chen, T. L., Chen, P. W., e Chiu, C. J. (2022). Efficacy of atropine, orthokeratology, and combined atropine with orthokeratology for childhood myopia: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 121(12), 2490–2500. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.05.005>
- [289] Zhao, C., Cai, C., Ding, Q., e Dai, H. (2020). Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology*, 20(1), 478. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01746-w>
- [290] Wan, L., Wei, C. C., Chen, C. S., Chang, C. Y., Lin, C. J., Chen, J. J., Tien, P. T., e Lin, H. J. (2018). The Synergistic Effects of Orthokeratology and Atropine in Slowing the Progression of Myopia. *Journal of clinical medicine*, 7(9), 259. <https://doi.org/10.3390/jcm7090259>
- [291] Chen, Z., Huang, S., Zhou, J., Xiaomei, Q., Zhou, X., e Xue, F. (2019). Adjunctive effect of orthokeratology and low dose atropine on axial elongation in fast-progressing myopic children-A preliminary retrospective study. *Contact lens & anterior eye: the journal of the British Contact Lens Association*, 42(4), 439–442. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.10.026>
- [292] Yuan, Y., Zhu, C., Liu, M., Zhou, Y., Yang, X., Zheng, B., Li, Z., Mao, X., e Ke, B. (2021). Efficacy of combined orthokeratology and 0.01% atropine for myopia control: the study protocol for a randomized, controlled, double-blind, and multicenter trial. *Trials*, 22(1), 863. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05825-1>

- [293] Hirsbein, D., Genevois, O., Proust, N., e Calenda, E. (2006). Are eye drops of atropine completely safe for heart?. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 97. https://doi.org/10.1093/bja/el_532
- [294] Haines, C. (2020). Systemic Side Effects of Atropine Eye Drops. *Myopia Profile*. [Online] <https://www.myopiaprofile.com/articles/systemic-side-effects-of-atropine-eye-drops> [Acedido a 1 de agosto de 2023]
- [295] Saito, J., Imaizumi, H., e Yamatani, A. (2019). Physical, chemical, and microbiological stability study of diluted atropine eye drops. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 5, 25. <https://doi.org/10.1186/s40780-019-0154-2>
- [296] Wongwirawat, N., Kuchonthara, N., Boontanomwong, S., e Pongpirul, K. (2022). Hospital-prepared low-dose atropine eye drops for myopia progression control using atropine sulfate injection diluted in normal saline and lubricants. *BMC research notes*, 15(1), 342. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06240-8>
- [297] Berton, B., Chennell, P., Yessaad, M., Bouattour, Y., Jouannet, M., Wasiak, M., e Sautou, V. (2020). Stability of Ophthalmic Atropine Solutions for Child Myopia Control. *Pharmaceutics*, 12(8), 781. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080781>

Anexos

Anexo 1 - Registo de Levantamento de Medicação.



REGISTO DE LEVANTAMENTO DE MEDICAÇÃO

(DEPOIS DAS 19H E FIM DE SEMANA)

Medicamento	Quantidade	Identificação do doente (colante)	Assinatura e de quem levanta	Nº MEC	Assinatura do acompanhante	Nº MEC	Data	Hora

Anexo 2 - Registo de Fracionamento de Comprimidos.

DATA	MEDICAMENTO (DCI, LABORATÓRIO DOSE, FF)	VALIDADE INICIAL	LOTE	QUANTIDADE FRACCIONADA	VALIDADE FINAL ATRIBUIDA	CÓPIA RÓTULO/ETIQUETA	OPERADOR NOME/Nº MEC.	VALIDAÇÃO NOME/Nº MEC.
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			

REQUISICÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Serviços Farmacêuticos
do

N.º _____

Anexo X

SERVIÇO _____
SALA _____

Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
<i>Total</i>					<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	--	--

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.)

[illegible]

Número de série 2628246

VIA FARMÁCIA

MINISTÉRIO
DA SAÚDE

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
 (Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^(*))

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente

(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo,
n.º de utente do SNS)**QUADRO A**Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com
identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____

(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____

Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

QUADRO B**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** ____/____/____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)**QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

- Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;
- Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM****Anexo 5** - Registo necessário para a requisição distribuição e administração de hemoderivados.

VIA SERVIÇO



**MINISTÉRIO
DA SAÚDE**

HOSPITAL

SERVICO

(Arquivar no processo clínico do doente)

Médico _____ (Nome legível) N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente (nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS) QUADRO A
	Apor etiqueta autocolante, cópia ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISICÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacéutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	QUADRO B
---	------------------------

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º 121 / 22 (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico ____ N.º Mec. ____

(*) Exceccionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração^(*))[illegible]

(**) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.

Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 6 - Resumo dos Medicamentos para as preparações colonoscópicas.

Preparação colonoscopia

Para que o exame a que vai ser submetido seja realizado em boas condições, o seu intestino deve estar completamente limpo.

Regime dietético (a seguir 2 dias antes do procedimento):

Nos 2 dias anteriores ao exame não se deve ingerir: **Frutas, legumes e verduras, cereais com casca, sementes, nem crus nem cozinhados**

Pequeno-almoço: infusão de tília, erva cidreira ou chá. Biscoitos secos ou pão.

Almoço e jantar: Sopas brancas (batata, arroz e massa). Caldos de carne. Carnes magras, cozidas ou grelhadas (peru, frango, coelho). Fiambre. Peixes magros, cozidos ou grelhados (pescada, marmota, faneca, robalo, linguado, carapau). Arroz, puré de batata, ovo cozido. Pão branco, biscoitos secos. Queijo fresco, iogurte.

No dia anterior ao exame realizar um pequeno-almoço ligeiro. Após esta refeição e após o início da ingestão do preparado de limpeza intestinal, **não** ingerir mais nenhum **alimento sólido**. Apenas ingerir líquidos transparentes sem gás nem álcool: água, chás claros, sumos de fruta sem polpa (maçã), refrigerantes, bebidas isotónicas, café (pouca quantidade) sem leite. Adicionalmente, pode ingerir gelatinas de cor clara (ananás, laranja, limão, pêssego, tuti-frutti), mas apenas entre a 1a e a 2a dose. Não ingerir com cores

- Não é recomendado ingerir apenas água isoladamente.

- Não ingerir suplementos alimentares.

NOTA IMPORTANTE: Se utente é diabético, deverá, na véspera e no próprio dia do exame, fazer um controlo mais apertado das suas glicemias capilares, nomeadamente, de manhã em jejum, antes das principais refeições, ao deitar e sempre que tiver sintomas de hipoglicémia. As hipoglicémias devem sempre ser corrigidas com bebidas claras açucaradas ou rebuçados para chupar. É importante manter a ingestão contínua

ANTIAGREGANTES PLAQUETARES	
Princípio ativo (Nome comercial)	Nº dias antes do exame que se suspende a medicação
Ticlopidina (Tiklyd®, Aplaket®, Ticlodix®)	10 dias
Clopidogrel (Plavix®), Prasugrel (Effient®), Ticagrelor (Brilique®), Dipyridamol (Persantin®, Aggrenox®), Indobufeno (Ibustrin®), Triflusal (Tecnosal®), Cilostazol	5 dias
Ácido acetilsalicílico (Aspirina®, AAS®, Cartia®, Tromalyt®)	Não suspender exceto se procedimentos complexos (mucosectomia ou disseção submucosa). Neste caso, se não houver contraindicação, suspender 7 dias.

No caso do clensia:

ANTICOAGULANTES	
Princípio ativo (Nome comercial)	Nº dias antes do exame que se suspende a medicação
Varfarina (Varfine®), Acenocumarol (Sintrom®) (Fluidiona, Fenprocumona)	5 dias, deverá realizar uma análise do INR na véspera do exame
Dabigatran (Pradaxa®), Apixabano (Eliquis®), Rivaroxabano (Xarelto®), Edoxabano (Lixiana®), Fondaparinux (Arixtra®)	3 dias (pelo menos 72 horas) 5 dias (pelo menos 120 horas) se Pradaxa® e insuficiência renal moderada
Enoxaparina (Lovenox®), Dalteparina (Fragmin®)	1 dia (pelo menos 24 horas)

ANTIAGREGANTES PLAQUETARES	
Princípio ativo (Nome comercial)	Nº dias antes do exame que se suspende a medicação
Ticlopidina (Tiklyd®, Aplaket®, Ticlodix®)	10 dias
Clopidogrel (Plavix®), Prasugrel (Effient®), Ticagrelor (Brilique®), Dipyridamol (Persantin®, Aggrenox®), Indobufeno (Ibustrin®), Triflusal (Tecnosal®), Cilostazol	7 dias
Ácido acetilsalicílico (Aspirina®, AAS®, Cartia®, Tromalyt®)	Não suspender.

Se utente for habitualmente **obstipado(a)** ou se tiver realizado uma **colonoscopia** prévia com **preparação intestinal inadequada**, deverá adquirir, adicionalmente, **bisacodilo** (ex. Dulcolax®) e fazer 1 ou 2 comprimidos nas 2 noites anteriores ao exame.

Medicação Habitual

Existem diferentes preparados no mercado, os mais prescritos/utilizados são: **Citrafleet; Clensia; Endofalk; Eziclen; Klean-prep; Moviprep; Picoprep e Plenvu,**

- Não é necessário suspender a toma da medicação habitual por completo, devendo-se tomar até 12 horas antes do exame, com algumas exceções apresentadas de seguida.

- Os medicamentos para hipertensão ou arritmias cardíacas poderão ser tomados até 6 horas antes do exame.

- Se diabético não tomar a insulina ou antidiabéticos orais a partir do momento em que se inicia a preparação.

- Suspender a toma de ferro oral 7 dias antes do exame.

O intervalo de suspensão dos seguintes medicamentos anticoagulantes e antiagregantes aplica-se a todos, exceto no caso do **Clensia**:

ANTICOAGULANTES	
Princípio ativo (Nome comercial)	Nº dias antes do exame que se suspende a medicação
Varfarina (Varfine®), Acenocumarol (Sintrom®) (Fluidiona, Fenprocumona)	5 dias, deverá realizar uma análise do INR na véspera do exame (valor igual ou inferior a 1,5)
Dabigatran (Pradaxa®), Apixabano (Eliquis®), Rivaroxabano (Xarelto®), Edoxabano (Lixiana®), Fondaparinux (Arixtra®)	2 dias (pelo menos 48 horas) 3 dias (pelo menos 72 horas) se Pradaxa® e insuficiência renal moderada

Posologia:

Para facilitar a ingestão do produto, poderá colocar o preparado a refrescar no frigorífico. Procure andar durante a preparação intestinal de forma a contribuir para uma melhor limpeza do intestino.

É preferível regimes repartidos por 2 dias, contudo em todos os casos o preparado poderá ser feito de uma só vez ou na véspera ou no próprio dia mediante o horário no qual a colonoscopia se irá realizar.

Os regimes repartidos são preferíveis pois são melhor tolerados e cumpridos pelos utentes.

• Citrafleet

Dissolver cada saqueta em 150-200mL de água fria. Mexer bem durante 2-3 minutos até o produto ficar completamente dissolvido. Se ficar quente, aguardar até arrefecer, antes de beber toda a solução. A solução ficará com aspeto turvo.

Na véspera do exame

- Fazer uma refeição ligeira pobre em fibras, cerca de 2 horas antes da 1ª dose.
- Noite da véspera (19h ou 20h): Tomar os primeiros 150-200mL de solução (1ª saqueta).
- Espere 30 minutos e depois ingira 2L de líquidos transparentes (7 a 8 copos), num período máximo de 2 horas (ritmo de 250mL a cada 15 minutos).
- Até à hora de deitar, poderá continuar a ingerir líquidos transparentes.

No dia do Exame

- 4-5 horas antes do exame: Tomar os segundos 150-200mL de solução (2ª saqueta). Proceder do mesmo modo como indicado acima – ingerir 2 litros de líquidos transparentes.
- Nos intervalos entre as 2 tomas e até 2 a 3 horas antes do exame, poderá continuar a ingerir líquidos transparentes.
- NÃO INGERIR NADA NO MÍNIMO 2 a 3 HORAS ANTES DO EXAME

- **Clensia**

Deitar o conteúdo de 2 saquetas A (grandes) e 2 saquetas B (pequenas) num recipiente (Dose 1) e juntar água até um total de 1 Litro. Deitar o conteúdo das outras 2 saquetas A (grandes) e 2 saquetas B (pequenas) noutra recipiente (Dose 2) e juntar água até um total de 1 Litro. Misturar bem até a solução ficar transparente ou ligeiramente turva (poderá demorar até 8 minutos).

Na véspera do exame

- Fazer uma refeição ligeira pobre em fibras, cerca de 2 horas antes da 1ª dose.
- **Noite da véspera (19h ou 20h):** Tomar a **Dose 1**, bebendo **250mL a cada 15- 20 minutos**; se sentir náuseas pode diminuir o ritmo de ingestão. Na hora seguinte, ingerir pelo menos 500mL de líquidos transparentes. Até à hora de deitar, poderá continuar a ingerir líquidos transparentes.

No dia do Exame

- **4-5 horas antes do exame:** Tomar a **Dose 2**, bebendo **250mL a cada 15-20 minutos**. Na hora seguinte, proceder do mesmo modo como indicado acima, **ingerir pelo menos 500mL de líquidos transparentes**. Nos intervalos entre as 2 tomas e até 2 a 3 horas antes do exame, poderá continuar a ingerir **líquidos transparentes**.

- NÃO INGERIR NADA NO MÍNIMO 2 a 3 HORAS ANTES DO EXAME

- **Endofalk**

Dissolver o conteúdo de 2 saquetas em 500 ml de água morna. De seguida juntar mais 500 ml de água. Misturar bem a solução. A dose habitual é de 3l, até um máximo de 4l de Endofalk.

Na véspera do exame

- Fazer uma refeição ligeira pobre em fibras, cerca de 2 horas antes da 1ª dose.
- **Noite da véspera (19h ou 20h):** Ingerir 250 ml de 15 em 15 minutos, durante 3 a 4 horas. Deve beber sempre os 3 litros de Endofalk, mesmo que lhe pareça que não é necessário.

Dissolver cada saqueta em 1L de água morna e misturar bem (4 saquetas em 4L de água).

Na véspera do exame

- Fazer uma refeição ligeira pobre em fibras, cerca de 2 horas antes da 1ª dose.
- **Noite da véspera (19h ou 20h):** Tomar a **solução**, bebendo os **250mL de 15 minutos em 15 minutos**, se sentir náuseas pode diminuir o ritmo de ingestão. Ingerir 2 litros em 2 horas.

- Até à hora de deitar, poderá continuar a ingerir **líquidos transparentes**

No dia do Exame

- **4-5 horas antes do exame:** Tomar a **solução**, bebendo **250mL de 15 minutos em 15 minutos**. Proceder do mesmo modo como indicado acima, **ingerir 2 litros em 2 horas de líquidos transparentes**.

- Nos intervalos entre as 2 tomas e até 2 a 3 horas antes do exame, poderá continuar a ingerir **líquidos transparentes**.

- NÃO INGERIR NADA NO MÍNIMO 2 a 3 HORAS ANTES DO EXAME

- **Moviprep**

Dissolver as saquetas A e B em 1 litro de água morna. Misturar bem até a solução ficar transparente ou ligeiramente turva (poderá demorar até 5 minutos).

Na véspera do exame

- Fazer uma refeição ligeira pobre em fibras, cerca de 2 horas antes da 1ª dose.
- **Noite da véspera (19h ou 20h):** Tomar a **1ª dose**, bebendo 250mL de 15-15 minutos durante **1 hora**; se sentir náuseas pode diminuir o ritmo de ingestão. Em seguida, ingerir pelo menos 500 ml de líquidos transparentes.

- Até à hora de deitar, poderá continuar a ingerir líquidos transparentes

No dia do Exame

Caso não consiga beber de forma contínua as soluções para preparação pode fracionar a preparação, bebendo 1,5 litros na véspera e 1,5 litros no dia do exame.

No dia do Exame

- Nos intervalos entre as 2 tomas e até 2 a 3 horas antes do exame, poderá continuar a ingerir **líquidos transparentes**.

- NÃO INGERIR NADA NO MÍNIMO 2 a 3 H

- **Eziclen**

Deitar o conteúdo de um dos frascos de 176mL (**Dose 1**) e juntar água até um total de 500mL. Deitar o conteúdo do outro frasco de 176mL (**Dose 2**) e juntar água até um total de 500mL.

Na véspera do exame

- Fazer uma refeição ligeira pobre em fibras, cerca de 2 horas antes da 1ª dose.
- **Noite da véspera (19h ou 20h):** Tomar a **Dose 1**, bebendo os **500mL durante 30 minutos a 1 hora**; se sentir náuseas pode diminuir o ritmo de ingestão. Na hora seguinte, ingerir pelo menos 1 litro de líquidos transparentes. Até à hora de deitar, poderá continuar a ingerir líquidos transparentes.

No dia do Exame

- **4-5 horas antes do exame:** Tomar a **Dose 2**, bebendo **500mL a cada 30 minutos a 1 hora**. Na hora seguinte, proceder do mesmo modo como indicado acima, **ingerir pelo menos 1 litro de líquidos transparentes**.

- Nos intervalos entre as 2 tomas e até 2 a 3 horas antes do exame, poderá continuar a ingerir **líquidos transparentes**.

- NÃO INGERIR NADA NO MÍNIMO 2 a 3 HORAS ANTES DO EXAME

- **Klean-Prep**

- **4-5 horas antes do exame:** Tomar a **dose 2**, bebendo 250mL de 15 minutos em 15 minutos durante **1 hora**. Proceder do mesmo modo como indicado acima, ingerir pelo menos **500 mL de líquidos transparentes**.

- Nos intervalos entre as 2 tomas e até 2 a 3 horas antes do exame, poderá continuar a ingerir **líquidos transparentes**.

- NÃO INGERIR NADA NO MÍNIMO 2 a 3 HORAS ANTES DO EXAME

- **Picoprep**

Dissolver cada saqueta em 150-200mL de água fria. Mexer bem durante 2-3 minutos até o produto ficar completamente dissolvido. Se ficar quente, aguardar até arrefecer, antes de beber toda a solução. A solução ficará com aspeto turvo.

Na véspera do exame

- Fazer uma refeição ligeira pobre em fibras, cerca de 2 horas antes da 1ª dose.
- **Noite da véspera (19h ou 20h):** Tomar os primeiros 150-200mL de solução (**1ª saqueta**). Após 30 minutos, **ingerir 2 litros de líquidos transparentes** (7 a 8 copos), num período máximo de **2 horas** (ritmo de 250mL a cada 15 minutos).

- Até à hora de deitar, poderá continuar a ingerir líquidos transparentes

No dia do Exame

- **4-5 horas antes do exame:** Tomar os segundos 150-200mL de solução (**2ª saqueta**). Proceder do mesmo modo como indicado acima, **ingerir 2 litros de líquidos transparentes**.

- Nos intervalos entre as 2 tomas e até 2 a 3 horas antes do exame, poderá continuar a ingerir **líquidos transparentes**.

- NÃO INGERIR NADA NO MÍNIMO 2 a 3 HORAS ANTES DO EXAME

- **Plenvu**

Dissolver o conteúdo da saqueta da **Dose 1** em 500mL de água. Dissolver o conteúdo das **saquetas A e B da Dose 2** em 500mL de água. Misturar bem até a solução ficar transparente ou ligeiramente turva (poderá demorar até 8 minutos).

Na véspera do exame

- Fazer uma refeição ligeira pobre em fibras, cerca de 2 horas antes da 1ª dose.
- **Noite da véspera (19h ou 20h):** Tomar a **Dose 1**, bebendo **250mL de 15-15 minutos durante 30 minutos**; se sentir náuseas pode diminuir o ritmo de ingestão. Na meia hora seguinte, **ingerir pelo menos meio litro de líquidos transparentes**.
- Até à hora de deitar, poderá continuar a ingerir líquidos transparentes

No dia do Exame

- **4-5 horas antes do exame:** Tomar a **Dose 2**, bebendo **250mL de 15 em 15 minutos durante 30 minutos**. Na meia hora seguinte, proceder do mesmo modo como indicado acima - ingerir pelo menos **meio litro de líquidos transparentes**.
- Nos intervalos entre as 2 tomas e até 2 a 3 horas antes do exame, poderá continuar a ingerir **líquidos transparentes**.
- **NÃO INGERIR NADA NO MÍNIMO 2 a 3 HORAS ANTES DO EXAME**

Anexo 7 - Ficha de preparação de cápsulas de Cloridrato de Propranolol 40 mg.



Farmácia Sousa Gomes
Rosa de Sá Machado Barbosa – Sociedade Farmacêutica, Lda.
Direção Técnica: Rosa de Sá Machado Barbosa
Licenciada em Ciências Farmacêuticas)
Contribuinte nº 506 435 873

FICHA DE PREPARAÇÃO

Medicamento: Cápsulas de propranolol

Teor em substância(s) activa(s): 1 cápsula contém 0,040g de Propranolol

Forma farmacêutica: Cápsula Data de preparação: 09/03/2023

Número do lote: 158/23B Quantidade a preparar: 100 cápsulas

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Forma-cópia	Quantidade para 100 cápsulas	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Celulose microcristalina	225612	Acofarma	F.FIX	7,04g	7,04g	7,0g		
Propranolol	224844	Acofarma	F.FIX	4,00g	4,00g	4,00g		
Cápsulas n.º 4	225278	Acofarma	F.FIX	4,0g	4,0g	—		

Preparação

Preparação	Rubrica do Operador
1. Pesar as matérias-primas separadamente;	
2. Homogeneizar a tenacidade do amido de milho e do propranolol, em almofariz de porcelana;	
3. Em almofariz de vidro, misturar os pós de acordo com o método de diluição geométrica;	
4. Proceder ao enchimento dos invólucros previamente selecionados, em capsulador mecânico;	
5. Acondicionar as cápsulas.	

Rubrica do Director Técnico	Data

1/4

Rotulagem

- Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
- Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia	Identificação do Médico prescritor
Identificação do Director-Técnico	Identificação do Doente
Endereço e telefone da Farmácia	
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	
Teor em substância(s) activa(s)	Data da preparação
Quantidade dispensada	Prazo de utilização
Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento	Condições de conservação
Posologia	Nº do lote
Via de administração	Mantém fora do alcance das crianças
	Advertências (precauções de manuseamento, etc.)
	Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)



Farmácia Sousa Gomes

Direção Técnica: Rosa Sá Machado Barbosa

Cápsulas de propranolol a 40 mg Conservar a temperaturas inferiores a 25 °C

Lote: 158/23B Manter fora do alcance das crianças

50 cápsulas Data Preparação: 09/03/23

R.D. Frei Caetano Brandão 22/40-4700-031 Braga Telefone: 253202630 Cont:506435873

Operador: _____

Aparelhagem usada:

Balança analítica Mettler Toledo PB153
Capsulador mecânico

Embalagem

Tipo de embalagem: Frasco

Capacidade do recipiente: 30 ml

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Plástico		Acofarma

Operador: _____

Prazo de utilização e condições de conservação

Condições de conservação:

Temperaturas inferiores a 25°C.

Operador: _____

Prazo de utilização: 6 meses.

Operador: _____

Rubrica do Director Técnico	Data

2/4

Verificação

ENSAIO EFECTUADO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Uniformidade de massa (de acordo com a Farmacopeia Europeia)	Determinar a massa média de 20 cápsulas retiradas aleatoriamente; Não mais do que 2 caps poderão diferir mais de 10% e menos de 20% da massa média	M1=0.151 g 0 Conforme	

Aprovado ☐

Rejeitado ☐

Supervisor: _____

Anotações:

Preparado para uso interno para utentes a fazer propranolol (PIM) sem possibilidade de substituição de terapêutica.

1g de propranolol _____ 1,31ml

4g de propranolol _____ 5,24ml

para 100 caps 21ml - 5,24ml = 15,76ml de celulose
x 0,447= 7,04g de celulose

Anexo 8 - Formação Interna sobre Aconselhamento Farmacêutico ao ostomizado.

OSTOMIAS

CONCEITOS CHAVE E A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Francisca Araújo | Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Estágio Farmácia Sousa Gomes | Junho de 2023



UNIPORTO

OSTOMIA - DEFINIÇÃO E CAUSAS [1,2,3,4]

STOMA = Boca / Abertura

Abertura de um orifício, através de um procedimento cirúrgico, realizado na **zona abdominal** ou outra, com o intuito de **eliminar efluentes ou fornecer alimentos**.

O orifício denomina-se por **estoma**.



Podem ocorrer em qualquer fase da vida, quer a nível **pediátrico** quer a nível **geriátrico**

Não diminuem a esperança média de vida

Estima-se que existam **22 mil ostomizados** em Portugal

Estomas podem apresentar 3 aspetos: regular, retraído, com prolapso

2

OSTOMIA - SUBTIPOS [1,4,5,6,7,8]

As ostomias podem ser **temporárias** ou **permanentes**.

Existem diversos subtipos consoante a localização do estoma



3

OSTOMIA - OSTOMIAS DE ELIMINAÇÃO [1,3,8,11]



Ileostomia – Intestino delgado

Absorção de nutrientes como vitaminas, minerais, proteínas, Hidratos de carbono e gorduras

Feces consistência **líquida e ácidas**



Urostomia

Conduto ileal/ Bricker

Bilateral

Bolsa Indiana

Colostomia – Intestino grosso

Colostomia ascendente

Feces semilíquidas e muito irritantes

Colostomia transversa

Feces semisólidas e irritantes

Colostomia descendente

Feces sólidas e não irritantes

4

OSTOMIA - PRINCIPAIS CAUSAS [2,4]

Causas

10-12 mil dos 22 mil

- **Neoplasias:** cancro do colon e reto; carcinoma da bexiga; cancro do ânus
- Doenças inflamatórias intestinais: colite ulcerosa; doença de Crohn
- Doença diverticular
- Incontinência urinária
- Doença renal aguda
- Malformações congénitas
- Traumas a nível abdominal e pélvico

5

OSTOMIA - DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [10]

SACOS



Transparente

Em ambulatório
Permite visualização do estoma



Híbrido

Opaco mas com janela



Opaco

6

OSTOMIA - DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [10]

SACOS

Aberto ou drenável



Urostomia
Com torneira para drenagem



Ileostomia
Sistema de encerramento com velcro ou clip para permitir drenagem

Fechado



Colostomia
De utilização única com filtro para eliminar gases e odor

7

OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [13, 14]

SACOS

1 peça

Saco + placa



2 peças

Placa à parte



OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [13, 14]

SACOS

VANTAGENS

Plano e discreto, ideal para roupas justas

Fáceis de manusear: Indicado para idosos, pessoas com dificuldade de mobilidade e visão

Adere melhor à pele, mesmo que a seja irregular ou tenha cicatrizes

Menor risco de descolar-se, proporcionando mais confiança

Menos caros

DESvantagens

Troca mais frequente – risco de danificar a pele e de complicações maiores

Pouco prática em ostomizados com vida mais ativa

Não reutilizáveis

1 peça

Saco + placa



OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [13, 14]

SACOS

VANTAGENS

Mais prático para ostomizados com estilo de vida ativo

Troca menos frequente (2 a 3 dias) – menos danos na barreira cutânea

Mais flexibilidade (permite ajustar tamanho e posição)

Troca mais rápida

DESvantagens

Menos discreto

Risco de fugas é maior

Mais caro

2 peça

Placa à parte



OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [15, 16]

Placas/Barras protetoras

Plana



Convexa



Abdômens lisos
Estomas alongados
Grávidas

Abdômens irregulares com
rugas, cicatrizes
Estomas retraídos

OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [17]

Placas/Barras protetoras

Rígidas



Mais resistentes à ação
dos efluentes

Flexíveis



Abdômens irregulares
Grávidas
Hérnia periestomal

Recortáveis



Primeiros 2 meses pós cirurgia
Crianças

Pré-cortadas



OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [18, 19]

Anel e Pasta em tiras

Moldáveis, preenche as dobras e cavidades

Diminui o risco de fugas

Absorve a umidade

Duráveis e resistentes à erosão



OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [19-21]

Tiras de fixação e cinto

Elastica, adaptando-se aos movimentos da zona abdominal

Evita que a placa se desloque, fornecendo mais segurança



OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [22-25]

Lubrificante

Efluente permanecem no fundo

Diminuição do risco de fuga

Facilita esvaziamento



Pó cicatrizante

Absorve a umidade

Promove a adesão

Reduz irritação



Cinta abdominal

Tecido elástico e flexível

Permite maior contenção da zona abdominal

Aconselhar no caso da hérnia periestomal e de desportos como natação



OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [36-39]

Protetor cutâneo

- Aumenta a adesão à pele
- Mantém a integridade
- Proteção contra irritações e agressões



Spray Removedor

- Facilita a remoção
- Preserva a integridade
- Indolor
- Elimina os resíduos do adesivo

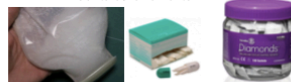


16

OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [36-38]

Gelificante

- Solidifica as fezes no ileostomizado
- Previne fugas
- Reduz efeito balão
- Facilita esvaziamento



Desodorizante

- Elimina odores
- Colocado dentro do saco



17

OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [35,36]

Irrigação

Lavagem intestinal: Introdução de água no cólon através do estoma, estimulando contrações que esvaziarão o conteúdo fecal presente no organismo.

Treino do intestino para funcionar em determinados períodos, sob prescrição médica e com ajuda do enfermeiro estomaterapeuta – regula a função intestinal

Só para colostomizados descendentes com destreza física e motora

Demora 2-3 meses a fazer efeito, continuar o uso do saco neste período.



Irrigação por gravidade



Irrigação por bomba

18

OSTOMIA – HIGIENIZAÇÃO E APLICAÇÃO [37]

Troca do saco

- Sempre que estiver 2/3 cheio
- Em sensação de fuga, ardor ou desconforto

Higienização e material necessário

1. Lavar bem as mãos antes e depois do procedimento
2. Sabão neutro e compressas TNT ou esponja suave para lavar o estoma e a pele com movimentos circulares
3. Toalha suave para enxugar a pele após a lavagem
4. Fazer a depilação com a tesoura de pontas arredondadas para melhorar a adesão
5. Colocar o **saco de baixo para cima** e acessórios



Nota: **Retira-se o saco de cima para baixo**
Pode ir para lixo normal

19

OSTOMIA – HIGIENIZAÇÃO E APLICAÇÃO [37]

Aplicação dos dispositivos

1 PEÇA



Remover o papel do protetor do adesivo



Ajustar a abertura do saco com o estoma e colocar o saco por cima
Aplicar de **baixo para cima**



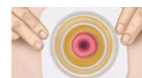
Adaptar com ajuda do calor das mãos o penso contra a pele.
Manter pressão no dispositivo de 30 a 60 segundos

20

OSTOMIA – HIGIENIZAÇÃO E APLICAÇÃO [37]

Aplicação dos dispositivos

2 PEÇAS COM FIXAÇÃO MECÂNICA (SISTEMA CLICK)



Colocar a placa sobre o estoma e pressionar firmemente



Posicionar o saco sobre o aro plástico da placa.
Pressionar de baixo para cima até ouvir um click, indicando que o aro da placa está encaixado no aro do saco



21

OSTOMIA – HIGIENIZAÇÃO E APLICAÇÃO [37]

Aplicação dos dispositivos

2 PEÇAS COM FIXAÇÃO ADESIVA



Remover o papel do protetor do adesivo da placa



Segurar o saco sem tocar no adesivo e dobrar
Alinhar o bordo final da placa com a parte inferior do saco



Pressionar o saco ao adesivo de baixo para cima.
Correr o dedo pelo adesivo, assegurando que está bem fixo

22

OSTOMIA – ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO [38,39]

Medicação

Medicamento		Ostomia
Laxantes	Risco desidratação e desequilíbrio eletrolítico Não usar Na colostomia só evitar laxantes contacto	Ileostomia e colostomia
Contracetivos orais	Absorção incompleta Método barreira complementar ou método hormonal diferente	Ileostomia
AINES	Irritação gástrica e hemorragia Evitar uso Paracetamol e preferível	Ileostomia e colostomia
Diuréticos	Aumento do volume de urina e desequilíbrio eletrolítico Precaução na utilização	Ileostomia e urostomia
Medicamentos com alumínio ou magnésio	Risco de obstipação Evitar uso, a não ser que esteja obstipado	Ileostomia e colostomia
	Risco de diarreia Evitar uso	Ileostomia
Antiácidos (cálcio)	Formação de cristais Evitar uso	Urostomia

23

OSTOMIA – ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO [38,39]

Alterações organolépticas urina e fezes

Medicamento	Efeito
Vitaminas	Urina amarela escura , mau odor
Suplementos de Ferro	Fezes e urina mais escura
Antibióticos	Fezes verdes
AINES/Anticoagulantes	Vermelho nas fezes

24

OSTOMIA – ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO [40-42]

Alimentação

Não existe **restrições alimentares**
Beber no mínimo 1,5L de água
Mastigar bem para evitar obstrução

Cada ostomizado deverá perceber os efeitos que alimentos possam ter no seu organismo

Produção de gás	Produção de odores	Controlo de odores
Alcool	Alho	Iogurte natural
Banana	Cebola	Salsa
Carne de Vaca	Couve	Sumo de mirtilo
Feijão	Peixe	Soro do leite

25

OSTOMIA – ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO [43-45]

Água

Banho de imersão ou chuveiro, com ou sem saco.
Evitar sabonetes à base de óleo e cremes gordos
Exposição/contacto com sabão, água e ar não prejudicará o estoma
A água não entra no estoma



Prática de natação reforçar aderência e utilizar saco impermeável
Existem cintas impermeáveis



Viagem

Reforçar importância de kit de emergência/viagem

Composto por: tesoura, material para higienização, dispositivos extra (com placas previamente recortadas)

Declaração do profissional de saúde, que confirme a necessidade de utilização dos materiais para ostomia.



OSTOMIA – ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO [46-48]

Atividade física e íntima

Ostomizados podem praticar exercício físico, optar por desportos menos violentos (boxe, luta livre, futebol)
Optar por yoga, corrida, pilates, natação, ciclismo



Na mulher a função sexual não está diminuída; no homem a potencia sexual pode ser afetada.
Optar por materiais mais confortáveis e sacos de dimensões mais reduzidas
Esvaziar o saco antes



OSTOMIA – ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO [49,50]

Gravidez

Mulher ostomizada pode engravidar e ter um parto normal
Ostomização não contribui para um risco superior de complicações durante o parto, se a utente for saudável
Falar primeiro com o médico antes de tentar engravidar
Estoma vai alterando tamanho com crescimento da barriga



População pediátrica

Existem sacos adaptáveis a crianças
Desportos como futebol e luta livre poderão não ser aconselháveis
Importância do kit de emergência
Com crescimento, estoma altera o tamanho



OSTOMIA – COMPLICAÇÕES E ACONSELHAMENTO [51-53]

Referenciar ao médico/enfermeiro estomaterapeuta: necrose com alteração da cor do estoma, edema, infeção, hemorragia peristomal, estenose e prolapso estomal.

Complicações em que farmacêutico pode intervir:



Avaliar cuidados de higiene (não usar creme gordos, depilar só com tesoura)
Aconselhar spray barreira
Se sentir dor ou sangramento encaminhar para médico



Aconselhar cinta abdominal



Dermatite

Evitar fugar com placa convexa e cinto



Hérnia peristomal

Diluir vinagre em água (na proporção de 1:2 ou 1:3), aplicar compressas desta solução durante 20min 1x/mês.

Retração do estoma

Formação de cristais

OSTOMIA – OSTOMIA DE RESPIRAÇÃO [54,55]

Traqueostomia



Respiração exclusiva pelo estoma
Maioria são temporárias
Causas: Tumor na laringe, Insuficiência respiratória grave; paragem cardíaca ou respiratória; cirurgia ao pescoço

Dispositivos médicos e acessórios



OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [56-58]

Cânulas



Colocada no pescoço/traqueia
Não é trocada em casa, só em contexto hospital
Na placa depois cola-se o fixador para fixar à traqueia



Guia
Auxilia na troca cânula extern

Cânula externa



Encaixada dentro da cânula externa
Deve ser retirada frequentemente para limpeza (4 vezes ao dia)



Cânula interna

OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [55-57]

Cânulas

Existem vários tipos de cânulas: metálicas, silicone sem balão (sem cuff) e silicone com balão (com cuff)



Cânula metálica

Higienização mais fácil
Contraindicado: radioterapia pescoço ou cabeça; ressonância magnética e tomografia
Sempre sem cuff



Cânula sem cuff

Possui mais acessórios (indicados pelo médico)
Aplicado a utente: respiração autónoma, engolir, não ligado a ventilador, crianças



Cânula com cuff

Para utentes com maior risco de broncos aspiração, ligados a ventilador
Permite que o ar proveniente do ventilador chegue aos pulmões

OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [55-56]

Cânulas

Existem 2 tipos de cânulas externa: fenestrada e não fenestrada



Cânula fenestrada

Melhora a voz
Maior risco de complicações, se a abertura não estiver no local correto
Não comum



Cânula não fenestrada

Utilização temporária

OSTOMIA – LIMPEZA DA CÂNULA INTERNA [55-57]

Cânulas

- 1 - Lavar bem as mãos antes do processo e utilizar luvas descartáveis
- 2- Traqueostomizado deve estar sentado ou na posição deitada com a cabeça elevada
- 3 - Realizar a limpeza antes da alimentação
- 4 - Retirar a cânula interna
- 5 - Limpeza com água, detergente neutro e escovilhão fino ou pinça e gaze, retirando toda a secreção dentro e fora
- 6 - Enxaguar bem e secar a cânula interna com gaze ou papel toalha
- 8- Recolocar na cânula externa e girar o conector até travar (caso possua trava giratória)



Nota: Se a cânula interna cair no chão, realizar a limpeza e encaixar novamente

OSTOMIA – DISPOSITIVOS MÉDICOS E ACESSÓRIOS [55-56]

Penso protetor

Para absorver a humidade
Mantém a pele seca e sem irritações
Fixado com auxílio da banda



Filtro permutador do calor e humidade

quecer e humidificar a mistura respiratória, evita a condensação nos tubos respiratórios, reduzindo assim o possível risco de contaminação cruzada.



Reduz irritação das vias aéreas



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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