



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Inês Alexandra Sousa Fernandes



2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Inês Alexandra Sousa Fernandes

Hospital Trofa Saúde - Braga Sul

setembro de 2023 a outubro de 2023

Farmácia Castro Mendes

novembro de 2023 a fevereiro de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Rita Sá Lima

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Teresa Freitas

Abril de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 7 de abril de 2024

Inês Alexandra Sousa Fernandes

Resumo

O presente relatório foi elaborado no âmbito do meu estágio curricular, que decorreu de setembro a fevereiro do ano letivo 2023/2024, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Encontra-se dividido em duas partes: uma primeira onde estão descritas as atividades realizadas tanto na Farmácia Hospitalar (Secção A) como na Farmácia Comunitária (Secção B) e uma segunda parte onde se encontram aprofundados os temas de desenvolvimento.

No que diz respeito aos dois meses de estágio em farmácia hospitalar, realizado no Hospital Privado de Braga, é possível encontrar uma breve contextualização do local e funcionamento acompanhado de um cronograma de atividades realizadas. Em destaque, são abordadas três destas atividades: Uso *off-label* do bevacizumab (Avastin®) em contexto hospitalar; Intervenção farmacêutica na reclamação de desinfetante cirúrgico; O uso do lauromacrogol 400 (Etoxisclero®) na escleroterapia. Relativamente aos quatro meses de estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Castro Mendes, encontra-se novamente uma contextualização e um cronograma de atividades aqui em destaque: Formação sobre a Saúde e Higiene Oral para crianças em idade escolar; Preparação de um manipulado de permetrina 5% em vaselina; Dosagem desadequada na prescrição de um anti-histamínico para uma criança.

Todas as atividades abordadas surgem com o objetivo de demonstrar a diversidade de funções do farmacêutico no contexto profissional bem como relembrar o contributo deste na sociedade e no bem-estar geral do utente.

A segunda parte concerne os temas de desenvolvimento que surgiram no contexto da farmácia comunitária: Deficiência de Vitamina B12 em Doentes Diabéticos Tipo 2 medicados com Metformina; Dispositivo Médico Natural (NeoBianacid®) em alternativa aos medicamentos Inibidores da Bomba de Protões. Os temas constituem a abordagem mais científica deste relatório e por isso, esta parte apresenta um carácter mais detalhado e rigoroso.

Sobre o tema da Deficiência de Vitamina B12 em Doentes Diabéticos Tipo 2 Medicados com Metformina, realizei adicionalmente uma formação interna para a equipa da farmácia.

O relatório termina com uma breve conclusão, seguida de anexos relevantes e de todas as referências bibliográficas consultadas para a escrita do mesmo.

Agradecimentos

Hoje termina o ciclo mais intenso (e mais bonito) da minha vida e em mim, reina o sentimento de felicidade. Felicidade por ter alcançado o tão desejado objetivo. Porém, tal não teria sido possível se não tivesse desde o primeiro dia, as pessoas certas ao meu lado. Por isso, sinto-me privilegiada e eternamente grata.

À **Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto**, que foi a minha casa durante estes anos e que tão bem me acolheu. A todos os docentes e, em particular à minha orientadora de estágio, a **Professora Doutora Helena Carmo**, que me acompanhou ao longo destes meses com a exigência que a caracteriza aliada à maior disponibilidade e carinho possível. Foi um gosto enorme, Professora.

Ao **Hospital Privado de Braga** e a todos os seus funcionários que me trataram de forma exímia durante os dois meses de estágio. Em especial, agradecer à minha monitora, **Doutora Rita Sá Lima**, pelas histórias que vivemos, pela intensidade profissional do dia-a-dia, pelo companheirismo, pela partilha de conhecimento e, acima de tudo, por ter ficado até hoje na minha vida.

À **Farmácia Castro Mendes** e a toda a equipa, principalmente por me terem feito apaixonar por esta profissão na qual, agora, me imagino toda a vida. Não posso deixar de destacar a **Doutora Carina Pereira**, a **Doutora Maria J. Monteiro** e a **Doutora Mariana Pereira** que foram os meus pilares, todos os dias, até ao dia em que entrego este relatório. À minha monitora, **Doutora Teresa Freitas**, a quem nunca vou conseguir agradecer pelo que fez e continua a fazer por mim. Pela excelente profissional e excelente pessoa que é. O mundo precisa de mais pessoas assim. Estas foram, e são, o meu porto de abrigo, a minha referência, e a minha inspiração profissional.

À **minha família**, em especialmente aos **meus pais e irmã**, por me darem a oportunidade de estudar mesmo que isso representasse uma série de dificuldades e responsabilidades. Obrigada por terem suportado as minhas derrotas e celebrado todas as minhas conquistas.

Ao meu **namorado**, que me acompanhou e incentivou desde o 1º dia. Teve sempre a paciência, a compreensão e o amor na dose certa. Se hoje alcanço este objetivo é, em muito, devido a ele.

Por fim, **aos meus amigos**, que são a família que eu escolhi. Aos que o curso me deu e que sabem melhor que ninguém o que eu vivi: **Catarina Carvalho, Beatriz Santos, Beatriz Losa e Liliana Silva** mas em particular à minha **Joana**, que será eternamente a minha parceira da FFUP e da vida.

Ao meu grupo de amigos pessoal, **Eduarda, Rita(s), Lili, Andreia(s), Bianca, Catarina, Elodie** e ainda à minha melhor amiga **Ju** (que tanto me aturou, particularmente nestes últimos tempos) bem como aos respetivos homens: Vocês fizeram toda a diferença neste percurso!

Índice Geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular..... 1

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar 1

- 1- Contextualização do estágio curricular 1
- 2 - Cronograma e sua explicação 2
- Atividade 1: Uso *off-label* do bevacizumab (Avastin®) em contexto hospitalar 4
- Atividade 2: Intervenção farmacêutica na reclamação de desinfetante cirúrgico 6
- Atividade 3: O uso do lauromacrogol 400 (Etoxisclerol®) na escleroterapia 8

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária..... 11

- 1-Contextualização do estágio curricular 11
- 2-Cronograma e sua explicação 12
- Atividade 1: Formação sobre a saúde e higiene oral para crianças em idade escolar 14
- Atividade 2: Preparação de um manipulado de permetrina 5% em vaselina..... 16
- Atividade 3: Dosagem desadequada na prescrição de um anti-histamínico para uma criança 18

Parte 2 – Temas de desenvolvimento 21

Tema 1 - Deficiência de Vitamina B12 em Doentes Diabéticos Tipo 2 Medicados com Metformina 21

- 1. Enquadramento do tema no contexto de farmácia comunitária 21
- 2. Vitamina B12 (Cobalamina) 21
 - 2.1. Funções da Vitamina B12 no organismo 22
 - 2.2. Mecanismo de absorção da Vitamina B12 – da dieta às células-alvo 22
 - 2.3. Deficiência de Vitamina B12..... 24
 - 2.3.1. Manifestações Clínicas da Deficiência de Vitamina B12..... 25
 - 2.3.2. Diagnóstico da Deficiência de Vitamina B12 26
- 3. Diabetes Mellitus e a Metformina 26
- 4. Deficiência de Vitamina B12 e a Metformina 27
 - 4.1. Mecanismos propostos 27
- 5. O papel do farmacêutico e conclusões gerais..... 29

Tema 2 - Dispositivo Médico Natural (Neobianacid®) em alternativa aos medicamentos

Inibidores da Bomba de Protões..... 31

- 1. Enquadramento do tema no contexto de farmácia comunitária 31
- 2. Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) 32
- 3. Inibidores da Bomba de Protões..... 33
- 4. Dispositivos Médicos Naturais no tratamento da DRGE..... 34
- 5. Dispositivo Médico Poliprotect (NeoBianacid®) 36
 - 5.1 Fração polissacarídica..... 37
 - 5.2 Fração mineral..... 37
 - 5.3 Fração flavonoide 38
 - 5.4 Alegações terapêuticas como dispositivo médico..... 38
- 6. A eficácia e tolerabilidade do Poliprotect (NeoBianacid®) na prática clínica 39
- 7. Conclusão..... 41

Conclusão global 43

Bibliografia 44

Anexos 56

Índice de Figuras

Figura 1 - Estado inicial da mácula 29/05/2023.....	6
Figura 2 - Estado da mácula após a administração com o bevacizumab 18/09/2023.....	6
Figura 3 - Estrutura química da Vitamina B12. Ilustração adaptada de [48]	21
Figura 4 - Ilustração representativa do complexo percurso da Vitamina B12 no organismo: Digestão, absorção, transporte e função intracelular. [52]	24
Figura 5 - Ilustração esquemática de como a metformina pode afetar a absorção de Vitamina B12.	29
Figura 6 - Ilustração comparativa na função protetora entre o Poliprotect e o muco fisiológico [105]	36

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Hospitalar do HPB	2
Tabela 2 – Resumo das Características dos Produtos.....	7
Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Castro Mendes	12
Tabela 4 - Resumo dos principais pontos abordados na Formação Escolar	15

Índice de Anexos

Anexo A - Apresentação PowerPoint relativa à formação interna intitulada “Vitamina B12 e Metformina: Qual a ligação?” realizada no estágio curricular na Farmácia Castro Mendes.....	56
Anexo B - Anexo VIII - Regras de Classificação [Jornal Oficial da União Europeia].....	65
Anexo C - Rotulagem e Folheto Informativo do NeoBianacid	70

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ANF – Associação Nacional de Farmácias

DCI – Denominação Comum Internacional

DGS – Direção Geral da Saúde

DM – Diabetes Mellitus

DMI – Degenerescência Macular relacionada com a Idade

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

EMA – do inglês: European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos)

INT 2 – Internamento de Neonatologia

INT 3 – Internamento de Medicina Interna

LASA – do inglês: Look-alike, sound-alike (Aspeto semelhante, som semelhante)

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SABA - Solução Antissética de Base Alcoólica

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VEGF – Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

VMER – Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1- Contextualização do estágio curricular

No dia 4 de setembro de 2023 teve início o meu estágio curricular em farmácia hospitalar. Para tal, foi minha opção o Hospital Privado de Braga pertencente ao Grupo Trofa Saúde onde permaneci, por um período de dois meses. Este hospital localiza-se na freguesia de Nogueira, na Rua da Igreja nº 61, 4715-196 e foi o primeiro Hospital Privado a surgir na localidade de Braga.

Os serviços farmacêuticos do Grupo Trofa Saúde são dirigidos pela Dra. Patrícia Moura, especialista em farmácia hospitalar. No caso do Hospital Privado de Braga, os serviços farmacêuticos são assegurados pela Farmacêutica e Diretora Técnica Dra. Rita Sá Lima que me acompanhou de forma exímia durante todo o estágio. A farmácia encontra-se no piso -1 do hospital com o horário de funcionamento das 9h00 às 18h00 exceto ao fim-de-semana e feriados. Fora deste período existe um protocolo interno de levantamento de medicação que pode ser efetuado por um profissional de saúde, se acompanhado por um segundo profissional de saúde, e preenchendo devidamente o documento afixado na farmácia com a medicação e quantidade, a hora do levantamento e ainda o serviço e o doente para o qual foi necessária.

Como é de conhecimento geral, o Grupo Trofa Saúde caracteriza-se por uma rede hospitalar de excelência, de instalações modernas e confortáveis, corpo clínico experiente e de referência, disponibilizando uma vasta lista de serviços dos quais não posso deixar de destacar a Urgência (Adultos e Pediátrica - 24h), a Consulta Externa, Imagiologia, Gastroenterologia, Medicina Dentária, Medicina Física e de Reabilitação, Bloco Operatório, Maternidade e Cuidados Neonatais, Internamento e Cuidados Intensivos. Referencio estes entre outros, uma vez que foram os serviços com os quais mais contactei no decorrer do meu estágio, quer pela reposição dos seus *stocks* ideais de fármacos, quer pelo acompanhamento dos utentes no que diz respeito à preparação da sua medicação e ao seguimento da evolução clínica correspondente. Isto é possível graças ao sistema informático, *Thom System*, utilizado por todos os profissionais do hospital, permitindo assim a uniformização dos dados clínicos dos utentes e a gestão dos produtos farmacêuticos e respetivos *stocks* nos diferentes serviços. É também a partir do *Thom System*, que se geram os mapas de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), uma das atividades pelas quais fui responsável ao longo de todo o meu estágio em farmácia hospitalar.

2 - Cronograma e sua explicação

As atividades que tive oportunidade de realizar durante o estágio em farmácia hospitalar encontram-se sumariadas na **tabela 1**.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Hospitalar do HPB

<u>Atividades</u>	<u>Setembro</u>	<u>Outubro</u>
Observação do pedido mensal de fármacos e produtos farmacêuticos	X	X
Receção e confirmação de encomendas seguida do devido armazenamento	X	X
Controlo de prazos de validade e inventário parcial	X	X
Observação no controlo de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados	X	X
Controlo e registo dos gases medicinais	X	X
Monitorização da temperatura e da humidade da farmácia. Monitorização da temperatura do frigorífico	X	X
Satisfação dos pedidos de reposição dos <i>stocks</i> ideais dos serviços hospitalares	X	X
Observação da validação de prescrições médicas	X	X
Fracionamento, embalagem e etiquetagem de medicamentos	X	X
Formação de suporte básico de vida	X	

O estágio permitiu-me conhecer a realidade dos serviços farmacêuticos no contexto hospitalar e o quanto se revela importante o papel do farmacêutico no que diz respeito ao controlo e gestão do *stock* ideal de fármacos e produtos farmacêuticos da farmácia e de todos os outros serviços hospitalares. Neste sentido, pude observar o pedido mensal à Farmácia Central (localizada no hospital central, em Vila do Conde) bem como confirmar, receber e armazenar as encomendas, não só do pedido mensal como as que frequentemente aconteciam por transferências entre hospitais do GTS a quando da falta de *stock*. O armazenamento deve respeitar as condições de identificação (etiquetagem), temperatura e humidade. A propósito da identificação, a farmácia dispõe de uma série de fármacos cuja terminação se encontra sublinhada e a letra maiúscula (*Tall man lettering*) tentando, desta forma, minimizar os erros associados aos medicamentos LASA – “*Look-alike, Sound-alike*” – isto é, fármacos com fonética, grafia e/ou aparência semelhante e que são

responsáveis por um em cada quatro erros de medicação [1,2]. Existe também afixado na parede da farmácia e até de outros serviços do hospital, uma página impressa com fotografias e exemplos de medicamentos LASA para que realmente o erro possa ser minimizado.

Na farmácia do Hospital Privado de Braga, os dias começam com o débito ao doente ou transferência ao serviço para o qual se levantou medicação no horário de encerramento da farmácia. De seguida, é feita a validação das prescrições médicas. É imperativo que o farmacêutico procure compreender atentamente a informação clínica do doente, com recurso concomitante às notas redigidas pelos médicos e enfermeiros no *Thom System* e aos resultados das análises clínicas. A validação deve ser feita com a máxima atenção uma vez que permite prevenir eventuais erros e/ou interações medicamentosas.

No início da tarde, são gerados os mapas da medicação correspondente ao intervalo das 16h01 às 16h01 do dia seguinte permitindo, assim, a preparação das malas de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) para os serviços de Internamento de Medicina Interna (INT3), Cuidados Intensivos (UCI) e Neonatologia (INT2). À sexta-feira são preparadas três malas de forma a assegurar o fim-de-semana. Ao contrário da validação que foi unicamente observacional, este procedimento foi por mim executado logo desde a primeira semana, sempre com o acompanhamento e confirmação final da Dr.^a Rita Sá Lima. O mesmo aconteceu no que diz respeito à satisfação dos pedidos para reposição dos *stocks* ideais dos serviços. Esta reposição encontra-se distribuída por diferentes dias da semana: segunda-feira - reposição da Urgência e INT; terça-feira - reposição da UCI; quarta-feira – Bloco de partos; quinta-feira – novamente Urgência, INT; sexta-feira – de novo, a UCI quando esta se encontra ocupada e ainda o Bloco Operatório. Quando surge a necessidade, é feita a reposição dos serviços de Fisioterapia, Medicina Dentária, Consulta Externa, Gastroenterologia e Imagiologia. Às quartas-feiras, acresce ainda o controlo do *stock* e dos prazos de validade.

No que diz respeito à reposição de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos é obrigatório o preenchimento do anexo X, que consta na Portaria n.º 981/98, de 8 de junho da legislação farmacêutica. Também a dispensa de hemoderivados e sugamadex exige um controlo particular, nomeadamente o preenchimento de documentos que justifiquem a necessidade da sua utilização. No caso dos hemoderivados, uma vez que são inerentes riscos de transmissão de doenças infecciosas e no caso do sugamadex porque deve ser unicamente utilizado quando não ocorre ou existe risco de não ocorrer reversão da anestesia geral pós-cirurgia.

Por fim, tive ainda a oportunidade de participar no inventário parcial da farmácia e numa formação, lecionada pela enfermeira Carolina Araújo, enfermeira de Urgência e VMER, com o objetivo de recordar as noções básicas e fundamentais de suporte básico de vida. Esta formação é, para os

trabalhadores do Grupo Trofa Saúde, de renovação periódica obrigatória, o que me pareceu extremamente importante e útil.

O estágio hospitalar foi surpreendentemente enriquecedor e despertou em mim sempre o espírito de crítica e interesse, tal como aconteceu particularmente nas atividades que decidi desenvolver e que se encontram abaixo descritas.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Uso *off-label* do bevacizumab (Avastin®) em contexto hospitalar

A prescrição *off-label* de medicamentos é uma prática cada vez mais frequente na terapêutica. Segundo a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* – EMA), o uso *off-label* de um medicamento refere-se a situações em que este é utilizado intencionalmente para uma finalidade médica, em condições não previstas pela Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e não mencionadas no Resumo das Características do Medicamento (RCM) [3,4]. O médico prescreve e o farmacêutico dispensa, então, em condições diferentes das preconizadas. Estas condições podem estar relacionadas com a indicação terapêutica, com a posologia, a população abrangida, a forma farmacêutica ou a via de administração do medicamento [5]. Apesar de não se basear na aprovação do quadro da AIM, o uso carece do devido suporte em investigação credível capaz de justificar a necessidade. A sua utilização faz sentido quando realmente não existe no mercado uma alternativa aprovada que demonstre a mesma eficácia e uma relação benefício/risco aceitável. Em muitos casos, o uso *off-label* é já considerado prescrição padrão de tratamento e por isso, não constitui uma violação às boas práticas médicas desde que sejam cumpridos determinados critérios de segurança [3,5].

Neste contexto, e no decorrer do meu estágio hospitalar, deparei-me com a dispensa frequente do bevacizumab para o serviço de Oftalmologia. Apesar de já conhecer o fármaco, o meu interesse surgiu quando compreendi que, no que toca à sua utilização oftalmológica, se trata de um exemplo de um uso *off-label*. Deste modo, decidi compreender melhor a sua utilização na terapêutica bem como os resultados que tem vindo a demonstrar nesta área.

De entre os vários casos em que os serviços farmacêuticos fizeram a dispensa deste medicamento, o serviço de Oftalmologia do HPB permitiu-me acompanhar em concreto a evolução de um caso clínico. Garantindo o anonimato e a privacidade dos dados, foi possível analisar documentos de descrição ocular que permitem comparar o antes e depois da administração do fármaco no que ao desenvolvimento da patologia diz respeito.

O uso *off-label*, comprovado e generalizado, do bevacizumab está relacionado com o tratamento da Degenerescência Macular relacionada com a Idade (DMI). Esta patologia é uma doença

degenerativa da área central da retina denominada de mácula. Favorece a deterioração das células epiteliais provocando turvação da visão central [6]. Inicialmente, pode manifestar-se com essa turvação, alteração da estimativa de distâncias e maior sensibilidade à luz [6]. Finalmente, pode surgir a visualização de uma mancha preta que, com o tempo, tende a aumentar o seu tamanho. É, assim, considerada a causa mais comum de perda da acuidade visual nas pessoas de idade avançada. A sua origem parece ser multifatorial estando, prevalentemente, relacionada com o tabagismo, a excessiva exposição solar e a diabetes. Ainda assim, esta não pode ser prevenida por estar intimamente relacionada com a idade [6,7,8].

A DMI assume dois tipos: DMI atrófica ou não exsudativa e a DMI exsudativa [9]. É no tratamento desta última que o uso do bevacizumab se tem revelado eficaz [6].

Este fármaco é um anticorpo monoclonal que se liga ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Como o nome indica, este fator é um dos principais responsáveis pela angiogénese, ou seja, pela formação de novos vasos sanguíneos [10]. Assim, o bevacizumab, inibe a ligação aos recetores (VEGFR-1 e VEGFR-2) presentes nas células epiteliais. Por este motivo, a sua utilização está unicamente aprovada, sob a forma de administração intravenosa, para o tratamento de diferentes tipos de cancro, uma vez que permite regredir a vascularização tumoral.

No campo da Oftalmologia representa um uso *off-label* não só por envolver uma indicação terapêutica não aprovada, mas também uma forma de administração - injeção intravítrea - também não aprovada [11]. Além disto, está disponível no mercado um medicamento alternativo, com maior base científica e por isso, aprovado para Oftalmologia, o ranibizumab que se apresenta com o mesmo mecanismo de ação [12]. Ainda assim, o bevacizumab é prática difundida nos hospitais, essencialmente por motivos económicos, uma vez que apresenta um custo menor que o ranibizumab [11].

Na DMI exsudativa formam-se vasos sanguíneos anormais sob a retina causando vazamento de fluido e sangue que por sua vez podem desencadear o edema. Este edema é graficamente visualizado e a sua diminuição após administração do bevacizumab efetivamente notória. O bevacizumab, como anti-VEGF, impede o crescimento de vasos sob a retina, ou seja, não só ajuda a estabilizar como em alguns casos, consegue efetivamente melhorar a acuidade visual por diminuição do edema macular. Em pacientes com idade avançada isto pode traduzir-se numa melhoria significativa da qualidade de vida.

As imagens abaixo apresentadas foram gentilmente cedidas pelo serviço de Oftalmologia do Hospital Privado de Braga e refletem precisamente a melhoria do edema após administração intravítrea do fármaco em três sessões faseadas no tempo. O utente apresentava no olho esquerdo (assinalado como OS: *oculus sinestra*), a 29/05/2023 – data do primeiro exame, inflamação e edema associados à degenerescência macular (Imagem A). A imagem da direita (Imagem B), abaixo

apresentada, mostra o resultado a 18/09/2023 após as injeções com o bevacizumab. É facilmente visível a melhoria nos parâmetros de inflamação bem como diminuição do edema, o que na prática se traduz numa melhoria gradual da acuidade visual e consequentemente, da qualidade de vida.

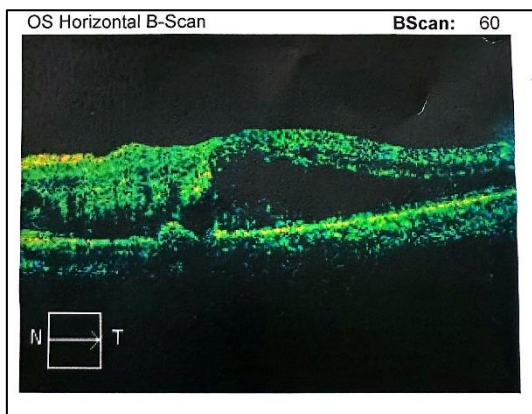


Figura 1 - Estado inicial da mácula 29/05/2023

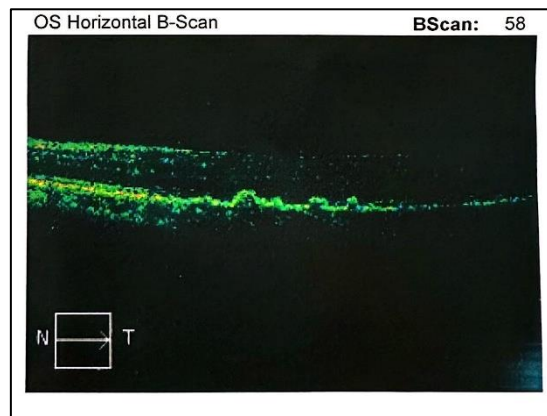


Figura 2 - Estado da mácula após a administração com o bevacizumab 18/09/2023

Atividade 2: Intervenção farmacêutica na reclamação de desinfetante cirúrgico

Os farmacêuticos hospitalares são parte essencial no funcionamento da complexa estrutura hospitalar, desempenhando um papel determinante na qualidade dos serviços de saúde. Durante o meu estágio fui sempre consciencializada para a crescente expansão de atividades e responsabilidades do farmacêutico que, neste contexto, deixam de estar unicamente centradas no medicamento [13]. É exemplo disso mesmo a intervenção farmacêutica realizada no âmbito de uma reclamação do desinfetante cirúrgico do hospital.

Os serviços farmacêuticos foram contactados pelo enfermeiro coordenador do Bloco Operatório e pelo Médico Cirurgião, com objetivo de alertar sobre a insatisfação do desinfetante à data utilizado no bloco. Segundo estas declarações, que os serviços farmacêuticos confirmaram com a restante equipa, o desinfetante era bastante diferente do que habitualmente utilizavam e não permitia uma correta e segura desinfeção pré-cirurgia.

A técnica de preparação pré-cirúrgica das mãos tem vindo a sofrer alterações ao longo dos anos, sendo atualmente mais consensual, mais adotada e conforme as diretrizes da Direção Geral da Saúde (DGS) que constam na Norma nº007/2019 de 16/10/2019 ponto 5 alínea b), a técnica de preparação com SABA (Solução Antissética de Base Alcoólica) nas mãos e antebraços [14]. Contudo, antes da primeira cirurgia do dia, deve-se primeiramente proceder à limpeza sob água corrente e sabão com pH neutro, uma vez que a desinfeção não substitui a limpeza inicial das mãos [14].

Neste sentido, o desinfetante não cumpre os requisitos para que o procedimento, na perspetiva da equipa de cirurgia, seja realmente prático e eficaz.

Os serviços farmacêuticos foram importantes não só como intermediários entre a delegada comercial do laboratório e o corpo clínico, como foram cruciais em transformar a insatisfação sentida em justificações concretas e científicas. Para tal, foi fundamental compreender, aplicando também os conhecimentos adquiridos durante a faculdade – nomeadamente na unidade curricular de Tecnologia Farmacêutica – a composição do desinfetante em causa (que passo a denominar por desinfetante X evitando visar a marca referente) para, deste modo, apurar que componentes seriam responsáveis pela reclamação em aberto.

Os serviços farmacêuticos contactaram o departamento de compras do GTS a fim de, em conjunto, encontrar uma alternativa viável quer do ponto de vista cirúrgico, quer do ponto de vista económico visto este último ser inegavelmente importante. Neste sentido, surge o desinfetante Y como alternativa. A composição e as características do produto foram analisadas bem como comparadas às do produto da queixa e encontram-se descritas na tabela que se segue.

Tabela 2 – Resumo das Características dos Produtos

	Desinfetante X	Desinfetante Y
Indicações	Desinfecção higiénica e cirúrgica	Desinfecção higiénica e cirúrgica
Composição	Álcool Etílico 65% Propanol 8% Cloreto de didecildimetilamónio - (biocida) 0,25% Agentes dermoprotetores e excipientes q.b.p 100ml: - Glicerol, Propano-1,2-diol e extrato de camomila - Aroma citrodor e água purificada	Álcool Etílico 70% Álcool Isopropílico 20% Agentes dermoprotetores e excipientes: - PEG 7 – <i>Glyceryl Cocoate</i> 2,5% - Água 7,5% - Corante CI 42051 0,00015%

As soluções SABA caracterizam-se pela mistura de etanol e álcool isopropílico 60-70% (ou só um álcool) complementada com substâncias dermoprotetoras e excipientes [14]. Apesar de ambos garantirem o mínimo de percentagem alcoólica, a diferença entre eles é notória: 73% do desinfetante da queixa face aos 90% do desinfetante Y que surgiu, então, como proposta a alternativa. Tal diferença reflete-se, na prática, uma vez que uma menor percentagem alcoólica oferece, efetivamente, uma maior resistência à fricção, um maior tempo de secagem e por isso, uma menor praticidade e rapidez no momento da desinfecção pré-cirúrgica.

Contudo, a maior reclamação feita prendia-se com o facto de descreverem a sensação de mãos grudentas, demasiado pegajosas que se refletiam na impossibilidade total de colocação das luvas. A presença de agentes dermoprotetores surge nestas formulações para que a irritação cutânea seja mínima e para que a manutenção da hidratação da pele seja assegurada após as variadas utilizações. O desinfetante X apresenta uma quantidade muito superior destes compostos: aproximadamente 27% comparado aos 2,5% de um único agente: O PEG 7 *glyceryl cocoate*.

No desinfetante de queixa, temos o glicerol considerado humectante, lubrificante e hidratante e o propano-1,2-diol que além disto se caracteriza por ser viscoso. Possui ainda, o extrato de camomila que, por ação do flavonoide que contém – a apigenina – possui efeito calmante, hidratante e antisséptico.

Os serviços farmacêuticos procuram soluções face ao conhecimento que possuem. Foi para mim importante compreender que a escolha do material e produto utilizado deve ser feita em função do público-alvo. O desinfetante X poderá ser utilizado diariamente em contexto social e mesmo no hospital para desinfecção dos visitantes ou restantes funcionários. Muito provavelmente será, neste contexto, melhor aceite dada as suas características hidratantes e suavizantes. Contudo, quando o contexto passa a ser o do bloco operativo, as características devem ser revistas e apropriadas para o objetivo e a necessidade de utilização.

Esta atividade surge essencialmente com o interesse de demonstrar que o ciclo de estudos em Ciências Farmacêuticas prepara o farmacêutico para a resolução de vários cenários, muitas vezes não centrados unicamente no medicamento.

Atividade 3: O uso do lauromacrogol 400 (Etoxisclerol®) na escleroterapia

Durantes os dois meses de estágio hospitalar, muitos foram os fármacos com os quais tive contacto pela primeira vez. Quando era o caso, a minha monitora, Dra. Rita Sá Lima fazia questão de me elucidar sobre a ação farmacológica da substância ativa bem como o seu uso no contexto hospitalar. Foi, neste sentido, que surgiu o meu interesse no polidocanol - antiga Denominação Comum Internacional (DCI), pela qual ainda é reconhecido este fármaco.

O interesse surge não só porque o desconhecia completamente, mas também porque, na altura do inventário da farmácia, pude constatar que apenas o Hospital Privado de Braga possuía este fármaco na concentração de 1% uma vez que, todas as restantes farmácias do grupo, possuíam apenas o polidocanol a 0,5% e a 2%.

A escleroterapia é um procedimento minimamente invasivo usado há mais de 150 anos visando o tratamento das varizes dos membros inferiores [15]. Consiste na injeção de agentes esclerosantes e substâncias de carácter irritativo, nas veias varicosas, com objetivo de provocar uma reação

inflamatória no endotélio que, por sua vez, conduz à fibrose e oclusão da veia [16]. As veias varicosas são veias que se encontram dilatadas e que podem causar dor e desconforto generalizado. Para além disso, a procura de intervenção médica está muito relacionada ao desagrado no que diz respeito à parte estética. A sua causa é ainda desconhecida.

Relativamente às veias de menor calibre, a literatura científica suporta a prática convencional que privilegia a escleroterapia face à cirurgia. A escleroterapia parece estar associada a uma menor incapacidade precoce e a menor dor comparativamente à cirurgia vascular [17]. Esta última é escolha em determinados tipos, tamanhos e níveis de refluxo venoso das veias. Ainda assim, e apesar de pouco comuns, podem existir complicações por reação alérgica ao agente utilizado, por formação de coágulos sanguíneos ou hiperpigmentação, entre outras complicações mais severas mas também, mais raras [16].

A escleroterapia pode recorrer a diferentes tipos de substâncias que vão desde os agentes osmóticos aos álcoois e detergentes. Estas substâncias podem ainda ser aplicadas na forma líquida ou na forma de microespuma viscosa [16]. Atualmente, em Portugal só existe polidocanol comercializado sob o nome de Etoxisclerol®, fabricado pelo laboratório de Kreussler (Alemanha), e distribuído em Portugal pela Rubeaspharma [18]. É uma solução injetável fácil de manipular, à base de lauromacrogol 400 e existe em diferentes concentrações (5mg/mL, 10mg/mL, 20 mg/mL e 30mg/mL) em ampolas de 2mL, uma vez que, a concentração escolhida no tratamento difere em função dos diferentes tipos de veias a tratar. Apesar de existirem outras substâncias esclerosantes, o lauromacrogol 400 é o mais amplamente utilizado. As suas propriedades farmacológicas prendem-se com o facto de este ser um detergente não iónico que danifica o endotélio dos vasos sanguíneos onde é aplicado [19]. O dano desencadeia um processo inflamatório que, por sua vez, leva à formação de um cordão fibroso e culmina na oclusão do calibre. O cordão fibroso acabará depois por ser reabsorvido e desaparecer.

Para melhor compreender a ação desde fármaco e a técnica de escleroterapia, a Dra. Rita Sá Lima agilizou, em concordância e disponibilidade do médico especialista e da utente daquela sessão, a possibilidade de assistir à realização deste procedimento. Foi para mim uma mais valia uma vez que, me permitiu esclarecer a questão pela qual surgiu o interesse inicial neste fármaco: a utilização do polidocanol 1%, enquanto que os restantes hospitais do GTS utilizavam o polidocanol 0,5% e 2% misturando estes dois últimos para obter uma concentração aproximada de 1,25%. Esta diluição também está descrita como uma possibilidade válida. A diluição com soro é que não é solução aprovada. Contudo, facilmente compreendi que a concentração de 1% foi requisitada à farmácia

pelo médico do HPB, por ser a que é realmente recomendada pelo Resumo das Características do Medicamento (RCM) para veias de menor calibre [20].

A sessão decorreu em cerca de 20 minutos e foi realizada com o auxílio de um fleboscópio, isto é, uma luz que permite guiar e identificar a veia de onde são provenientes os pequenos vasos. Desta forma, a picada para a injeção é feita no local certo e melhor e mais definitivo o resultado se torna. Após a picada é nitidamente perceptível a perda da cor da veia que rapidamente reaparece com o ligeiro edema venoso. A utente confirmou ser um procedimento praticamente indolor. A escleroterapia pode rondar 1 a 4 sessões com intervalo de 28 dias uma vez que antes desse período de tempo é difícil garantir a resolução do processo inflamatório e, por isso, não se deverá voltar a aplicar. Também a dose máxima de utilização deve ser respeitada: 2 mg por kg de peso corporal e por dia [20]. Já no que diz respeito à forma como o fármaco se pode apresentar, também pude compreender as principais diferenças da utilização em microespuma ou em líquido. A microespuma apresenta um maior volume e é preferencialmente considerada para as veias de grande calibre. É mais fácil de direcionar a microespuma na utilização, contudo está associada a mais fibrose, inflamação e hiperpigmentação. Por sua vez, o fármaco quando se encontra na forma líquida apresenta movimento próprio após injeção pelo que exige mais experiência e atenção na aplicação mas, é também cientificamente mais apropriado para as veias que têm calibres menores.

No fim da sessão deve ser iniciada a compressão imediata uma vez que, sem a compressão, torna-se quase ineficaz o processo de fibrose. No fundo, é necessário permitir que o processo inflamatório mantenha as paredes venosas juntas para impedir que regressem à forma original onde o sangue flui de forma normal. Foram colocadas de imediato meias de compressão à utente, que foi também aconselhada a utilizá-las por um período mínimo de 24h-72h [18]. A aplicação de pentosano polissulfato sódico (Thrombocid®), por estabilizar a membrana vascular e restabelecer a microcirculação nos tecidos lesados, foi também recomendação para aproximadamente 7 dias, na tentativa de reduzir o aparecimento das equimoses.

Ainda assim, importa lembrar que a escleroterapia apenas resolve as veias dilatadas. O problema pode reaparecer, não porque essas veias não ficaram devidamente tratadas mas porque as outras, com o tempo, acabam igualmente por dilatar tornando-se visíveis. Esta atividade permitiu-me conhecer não só a ação farmacológica do fármaco como o procedimento clínico envolvido.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu entre o dia 6 de novembro e o dia 6 de março na Farmácia Castro Mendes localizada na Rua de Moçambique nº 98, Creixomil – Guimarães. A farmácia encontra-se bem localizada uma vez que, apesar de não se encontrar no centro da cidade, está em zona de fácil acesso, com estacionamento e fica próxima de um hospital. Por isso mesmo, é frequentada por utentes de outras localidades, alguns turistas e ainda, utentes assíduos.

Tem a estrutura base de uma habitação constituída por três pisos. O primeiro piso, único ao qual os utentes têm acesso, contém para além do local de atendimento propriamente dito, um gabinete de atendimento personalizado onde a farmácia presta alguns serviços farmacêuticos que vão desde a medição da pressão arterial, glicemia, colesterol à administração de vacinas e medicamentos injetáveis. É ainda neste piso que ocorre a conferência e receção de encomendas e onde se encontra o laboratório de medicamentos manipulados, serviço frequentemente requisitado pelos utentes da Farmácia Castro Mendes. No segundo piso, está armazenado o excedente de medicamentos dado o elevado *stock* da farmácia. Por fim, no terceiro piso encontra-se o excedente da parte da dermocosmética, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementação alimentar, veterinária, bucodentários e puericultura.

A Farmácia Castro Mendes encontra-se aberta todos os dias do ano, no horário de funcionamento das 8h30-23h00 nos dias úteis e das 09h00-21h00 nos fim-de-semanas e feriados. A acompanhar este horário, possui também um serviço de atendimento aos utentes em veículo automóvel, que classifico como um ponto forte que leva muitos utentes a procurar a farmácia dada a comodidade associada.

Atualmente, dispõe de uma equipa constituída por 11 farmacêuticos, 4 técnicos de farmácia, 3 elementos da logística e ainda pela diretora técnica, a Dra. Cristina Castro Mendes.

Associada à farmácia, existe mais recentemente, a Loja da Farmácia, uma loja online de produtos de saúde e beleza que se destaca, na minha ótica, pela permanente disponibilidade de conversar e ser aconselhado por um farmacêutico através da linha telefónica ou através de uma ferramenta de conversação *online*. Para um bom funcionamento do *website* existe ainda uma equipa apenas a isto dedicada.

Apesar de todos os membros da farmácia terem contribuído diariamente para a minha aprendizagem, foi responsabilidade maior da Dra. Teresa Freitas acompanhar o meu estágio durante os quatro meses.

2-Cronograma e sua explicação

As atividades que tive oportunidade de realizar durante o estágio em farmácia comunitária encontram-se sumariadas na **tabela 3**.

Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Castro Mendes

<u>Atividades</u>	<u>Novembro</u>	<u>Dezembro</u>	<u>Janeiro</u>	<u>Fevereiro</u>
Receção, conferência e entrada de encomendas	X	X	X	X
Armazenamento e organização dos produtos	X			
Etiquetagem dos preços	X	X	X	X
Realização de formações	X	X	X	X
Observação de regularização de devoluções		X	X	X
Assistência e auxílio na preparação de manipulados		X	X	X
Observação do controlo de benzodiazepinas e psicotrópicos		X	X	X
Observação de atendimentos		X		
Atendimento com supervisão		X		
Atendimento autónomo		X	X	X

Durante o primeiro mês de estágio na Farmácia Castro Mendes exerci essencialmente funções que permitiram conhecer melhor a organização e funcionamento do *backoffice* da farmácia. Realizei a receção, conferência e entrada de encomendas, atividades que mantive até ao final do estágio e que se revelaram extremamente importantes para familiarização com os produtos, marcas e laboratórios com que a farmácia trabalha. Dada a dimensão da farmácia, o facto de ter tido um mês para auxiliar a equipa de logística na arrumação dos produtos, elucidou-me bastante sobre a localização destes e, por sua vez, revelou-se essencial para posteriormente reduzir o tempo da procura aquando do atendimento autónomo. A organização na Farmácia Castro Mendes baseia-se na ordem alfabética e principalmente nos métodos FIFO (*First In, First Out*) e FEFO (*First Expried, First Out*).

Neste seguimento, iniciei também a etiquetagem dos produtos, processo que exige atenção à verificação do *stock* existente, à validade dos produtos e às alterações de preço.

Importa referir a possibilidade, desde o primeiro dia, de assistir a formações quer na farmácia quer fora dela, sobre os mais variados assuntos. Destaco a formação praticamente diária dos farmacêuticos como um dos pontos mais fortes da farmácia e um dos motivos de maior evolução pessoal ao longo do meu estágio.

Após o primeiro mês, passada a adaptação inicial, comecei a observar tanto a realização de devoluções e respetiva regularização, como o controlo de entradas e saídas de benzodiazepinas e psicotrópicos, sendo esta última apenas responsabilidade dos farmacêuticos.

No início de dezembro, comecei também a assistir e auxiliar na preparação de medicamentos manipulados bem como a observar atendimentos ao balcão. Não posso negar que os maiores desafios começaram nesse momento uma vez que, se deu o meu primeiro contacto com o sistema Sifarma Módulo Atendimento e com os utentes.

A meio do mês de dezembro, comecei progressivamente os atendimentos, inicialmente os mais simples e sempre com supervisão da minha monitora, Dra. Teresa Freitas e por fim, terminei o mês realizando atendimento autónomo, sempre com a inteira disponibilidade de toda a equipa para me auxiliar nas dúvidas e questões que iam surgindo.

Tive ainda a oportunidade de realizar o fecho do mês com a minha monitora, efetuando a conferência e faturação do receituário às entidades responsáveis, tendo em conta o sistema de comparticipação associado.

No atendimento, destaco o aconselhamento de MNSRM para as diferentes sintomatologias apresentadas pelo utente, o aconselhamento em dermocosmética e o aconselhamento na secção veterinária, como as maiores dificuldades sentidas. A formação contínua pelos representantes das diferentes marcas e laboratórios, aliada ao meu estudo diário, foi permitindo colmatar essas minhas lacunas.

Os meses de janeiro e fevereiro foram essencialmente de atendimento ao balcão. No entanto, não deixaram de ser dias desafiantes uma vez que a farmácia possui um elevado movimento de utentes de diferentes classes sociais e faixas etárias sendo que, por isso, tenham surgido sempre diferentes casos e questões de aprendizagem.

Para além das habituais receitas eletrónicas, vários atendimentos foram surgindo com a apresentação de receitas manuais e essa foi mais uma das minhas dificuldades ultrapassadas no decorrer do estágio. A dispensa com receita manual carece de atenção redobrada dado os múltiplos critérios que deve cumprir pelo que, na Farmácia Castro Mendes, estas são confirmadas por, pelo menos, mais dois farmacêuticos além do profissional que realizou o atendimento.

A capacidade de aconselhamento de MNSRM, de comunicação com o utente e o trabalho em equipa são os pontos que relevo com maior preponderância na minha evolução ao longo dos 4 meses em farmácia comunitária.

3 -Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Formação sobre a saúde e higiene oral para crianças em idade escolar

Nas primeiras semanas do meu estágio, demonstrei interesse em executar uma atividade fora da farmácia que ajudasse a relembrar que o papel do farmacêutico na sociedade ultrapassa, em muito, o atendimento ao balcão. Neste sentido, foi imediata a disponibilidade da Farmácia Castro Mendes em programar, junto do Jardim de Infância do Salgueiral (SARC), uma formação para crianças entre os 3 e os 5 anos de idade. A educadora responsável questionou sobre a hipótese de a farmácia abordar o tema da saúde e higiene oral por se aperceber das dúvidas e erros frequentes no quotidiano das crianças. O desafio foi de imediato aceite, não só por se tratar de um tema frequentemente desvalorizado, mas também por este exemplificar a abrangência de conhecimento que o farmacêutico comunitário possui. A verdade é que, o envolvimento da comunidade farmacêutica na promoção da saúde oral tem vindo a ser gradualmente reconhecido e estudado a nível mundial mas, pelo menos em Portugal, pouco se reconhece este nosso contributo [21].

A saúde oral é fundamental para a saúde em geral, bem-estar e qualidade de vida. Todos os sistemas e órgãos do corpo podem ser afetados pela região oral [21,22]. A preocupação sobre este tema não é algo recente. A história dos tempos mais primitivos reconhece a utilização das próprias unhas e até de pedaços de madeira para a realização da limpeza oral. Já entre os anos 5000 e 6000 a.C terá surgido a pasta dentífrica e algum tempo depois, o elixir [21]. Apesar de existir alguma preocupação, pouco se reconhece o impacto da saúde oral na saúde como um todo. Por exemplo, uma cárie pode facilmente desencadear dificuldades na alimentação ou mesmo na fala. Uma infeção bacteriana na cavidade oral pode desencadear uma infeção generalizada grave por passagem de bactérias para a corrente sanguínea. Até mesmo algumas doenças crónicas como doenças cardiovasculares, diabetes e cancro podem ter origem numa deficiente higiene oral [21].

A população infantil apresenta extrema relevância nesta temática uma vez que, as doenças orais constituem um dos seus principais problemas de saúde e, também porque a educação das crianças de hoje, representa a criação dos corretos hábitos de higiene, dos adultos de amanhã. Na verdade, a saúde oral da criança começa no período pré-natal pela existência de transmissão vertical de bactérias, algo desconhecido para a maioria das grávidas. A própria condição aumenta por si só o risco de cárie sendo assim os seus hábitos preponderantes para a saúde oral futura dos filhos [21,23]. Posteriormente, é durante o crescimento das crianças que são adquiridos os hábitos de higiene e alimentação, por influência dos pais e dos educadores/professores. Isto leva-me a questionar sobre a consciência e a preparação dos mesmos para este papel. Contudo, se por momentos o questiono, não posso deixar de ressaltar que é também nossa a responsabilidade de, enquanto profissionais de saúde habilitados para a prestação de informação e aconselhamento ao

público, promover a saúde oral perpetuando técnicas de prevenção e hábitos de higiene, seja nas crianças ou nos adultos que com elas lidam [24,25].

Neste seguimento, no dia 5 de dezembro de 2023, acompanhada pela Dra. Mariana Pereira, realizei uma formação escolar com o objetivo de transmitir às crianças conselhos para que no dia-a-dia pudessem criar ou reforçar bons hábitos de higiene e compreender a verdadeira importância da saúde oral. Adequado ao público-alvo, e em parceria com a *Elgydium*, pude compilar numa apresentação *PowerPoint* os pontos-chave e ainda, oferecer-lhes uma série de produtos dentários, nomeadamente pastas dentífricas adequadas para a idade. No final, entreguei ainda um diploma de participação bastante merecido uma vez que, confesso, muito mais do que estava à espera, a atenção e interesse no assunto foi notória de início ao fim. Tornámos a apresentação numa conversa que me permitiu compreender a ótica das crianças bem como as preocupações e as dúvidas da educadora relativamente a este assunto.

Os principais pontos abordados encontram-se, de forma resumida, elencados na **tabela 3**.

Tabela 4 - Resumo dos principais pontos abordados na Formação Escolar

1. A importância de ter dentes saudáveis 2. Anatomia da cavidade oral 3. “Os inimigos da boca” e as técnicas preventivas 4. Correta escovagem e o uso do fio dentário	5. A adequada escolha da escova e pasta dentífrica 6. A educação alimentar e o papel na Saúde Oral 7. A necessidade e importância das consultas dentárias
--	---

No contexto da farmácia, o papel do farmacêutico é fundamental para que, com o devido aconselhamento, o utente possa optar pelos produtos mais adequados às suas necessidades. No que diz respeito às escovas, reforçar ao utente que as escovas macias são as mais apropriadas para o uso diário, uma vez que permitem minimizar os danos nos dentes e gengivas, ajuda a desmistificar o conhecimento popular de que as duras são mais eficazes na remoção da placa bacteriana. Também na seleção da pasta dentífrica pode haver o nosso contributo uma vez que, por existir tanta variedade no mercado, o utente sente dificuldades em compreender qual deve optar. A saúde oral das crianças tem igualmente muito a beneficiar com o nosso aconselhamento por, como já referido, existirem cuidados diferentes a ter nesta faixa etária: lavagem oral mesmo antes da primeira erupção de dentes, pasta dentífrica e escova adequada à idade e a recomendação do uso de colutório apenas a partir dos 6 anos de idade, são alguns dos exemplos em que o nosso aconselhamento pode ajudar [21].

Numa fase inicial do meu estágio, o aconselhamento nesta área foi uma das dificuldades por mim sentidas. Ao contrário do que eu esperava, existe uma elevada procura de produtos bucodentários e/ou informação sobre estes na farmácia. Deste modo, a realização desta atividade permitiu não só contribuir para a formação das crianças em idade escolar, como também me permitiu sentir mais confortável sobre as diferentes recomendações a ter no atendimento.

Atividade 2: Preparação de um manipulado de permetrina 5% em vaselina

Ao longo dos quatro meses de estágio na Farmácia Castro Mendes, tive a oportunidade de acompanhar e auxiliar a preparação de alguns medicamentos manipulados. Entende-se por medicamento manipulado aquele que é “preparado segundo fórmulas magistrais ou oficinais e cuja preparação compete às farmácias ou serviços farmacêuticos hospitalares, sob a direta responsabilidade de um farmacêutico” [26].

Apesar da maioria das substâncias ativas já se apresentarem atualmente comercializadas no mercado, ainda existem algumas lacunas terapêuticas e por isso, os medicamentos manipulados continuam a justificar-se pela capacidade de permitirem personalizar uma fórmula de acordo com as necessidades individuais adaptadas à terapêutica, nomeadamente na população geriátrica e pediátrica [27].

A 12 de janeiro de 2024, com a supervisão e orientação da Dra. Carina Pereira, preparei o manipulado de permetrina 5% em vaselina para 3 adultos que se deslocaram à farmácia com prescrição médica subsequente a um diagnóstico de escabiose (doença vulgarmente conhecida como sarna). O tratamento deve ser feito nos parceiros íntimos e em todos os membros do agregado familiar mesmo na ausência de sintomas [28].

O agente etiológico da sarna é o ácaro *Sarcoptes scabiei*. No ser humano é uma das parasitoses mais frequentes, sendo causada pela subespécie *Sarcoptes scabiei var hominis* [29]. A doença não é recente, sendo que Aristóteles (384-322 a.C.) foi a primeira pessoa a identificá-la com a denominação de “piolho no corpo” [29]. Destaca-se pela sua alta infeciosidade, persistência dos sintomas provocados (nomeadamente o prurido e as lesões cutâneas) e pelo facto de frequentemente desencadear surtos. É fundamentalmente transmitida pelo contacto direto, contudo, também pode ocorrer transmissão por vetorização do tipo fomite, menos comum uma vez que, abandonando o corpo do hospedeiro, o parasita perde gradualmente a capacidade de voltar a contagiar [29,30]. A verdade é que o risco aumenta com o período de contacto, sendo que por isso, a via sexual parece ser a mais predominante na transmissão humana [29]. Prevê-se que afete anualmente 300 milhões de pessoas a nível mundial, o que era totalmente desconhecido para

mim mas congruente com o número de prescrições médicas com que tive contacto na Farmácia Castro Mendes [30].

A atuação no tempo certo e uma comunicação adequada são essenciais para o sucesso do tratamento [31]. Os fármacos tópicos constituem a primeira linha de tratamento entre os quais se inclui, então, a permetrina [32,33]. Esta substância ativa tem mostrado ser eficaz no tratamento da escabiose [31, 32]. O seu mecanismo de ação produz neurotoxicidade por atuar na membrana da célula nervosa do parasita, desregulando os canais de sódio dependentes da voltagem, através dos quais é regulada a polarização da membrana [33,34,35]. Esta desregulação culmina na paralisia e morte do parasita [34,36]. Na prescrição em causa, o médico recomendava uma aplicação bidiária (12h/12h) da pomada, escrupulosamente aplicada desde o pescoço até à planta dos pés.

Antes de iniciar a manipulação propriamente dita, o farmacêutico deve conferir a posologia pretendida e com base nas matérias primas, calcular a quantidade que será necessária preparar. De seguida, é fundamental garantir a limpeza e desinfeção da área e dos materiais de trabalho (utilizando álcool a 70%). É o cumprimento das boas práticas laboratoriais, descritas na Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, que permite assegurar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento manipulado [26].

Após colocação de luvas, iniciei então a pesagem em balança analítica previamente calibrada. De seguida, coloquei a permetrina em gobelé na manta de aquecimento, de forma a conseguir incorporá-la mais facilmente na vaselina sólida. Esta incorporação pode ser feita por espatulação ou, como no nosso caso, recorrendo a um agitador mecânico semi-automático que permite uma mistura homogénea já na embalagem final.

Na ficha técnica de preparação deve constar o nome do utente bem como o nome do médico prescritor, para além de toda a informação necessária para o procedimento incluindo informações sobre as matérias-primas e os materiais de embalagem. O prazo de utilização e as condições de conservação são também pontos que devem estar mencionados. No caso deste medicamento manipulado, a validade é de 180 dias e deve preferencialmente ser conservado à temperatura ambiente, protegido da luz. O farmacêutico operador deve certificar-se que a fórmula magistral se encontra conforme no que à cor, aspeto e massa final diz respeito, rubricando o campo de verificação também presente na ficha técnica de preparação. Esta rubrica deve ser feita adicionalmente pelo farmacêutico supervisor de forma a garantir a dupla verificação.

O passo seguinte é assegurar a correta rotulagem do medicamento manipulado através do completo preenchimento dos dados no Sifarma: nome do utente e do médico prescritor, nome do medicamento, quantidade das matérias-primas e quantidade total preparada, número do lote, data

de preparação, prazo de validade e condições de armazenamento. Neste caso, deve também constar o alerta para uso unicamente externo.

Finalmente, a Farmácia Castro Mendes dispõe de um ficha de cálculo de preço previamente preparada em Excel, de modo a obter automaticamente o valor final substituindo apenas os dados de cada preparação. Tendo por base a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho é facilmente calculado o preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos manipulados preparados pelas farmácias, pela adição do valor dos honorários de manipulação ao valor das matérias-primas e dos materiais de embalagem, ao qual acresce o valor final do IVA (6%) [37]. No que diz respeito ao honorários, este valor é diferente consoante a quantidade preparada e a forma farmacêutica do produto acabado. Importa salientar que este cálculo é ainda dependente do Fator F cujo valor é atualizado automaticamente e anualmente na proporção de crescimento do índice de preços ao consumidor divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística (INE).

Consultando o Despacho n.º 18694/2010 do Diário da República, onde consta o regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, podemos verificar que a permetrina não é uma substância ativa alvo de comparticipação pelo que, o medicamento manipulado de permetrina 5% em vaselina é pago na totalidade pelo utente [38].

Esta atividade permitiu-me lembrar e aplicar as competências adquiridas ao longo do curso no que diz respeito à preparação de medicamentos. Paralelamente permitiu compreender a realidade dos medicamentos manipulados na farmácia comunitária, a procura por este serviço e as normas que devem ser respeitadas.

Atividade 3: Dosagem desadequada na prescrição de um anti-histamínico para uma criança

O estágio curricular permitiu-me compreender o papel fundamental do farmacêutico no circuito do medicamento. A nível hospitalar, o farmacêutico apresenta a responsabilidade de validar as prescrições médicas e, desta forma, evitar possíveis erros na medicação que por sua vez podem prejudicar o utente. É denominado de erro de medicação, um incidente evitável, na prescrição ou na dispensa, que pode causar dano ao doente ou originar uma utilização inapropriada dos medicamentos [40].

Em farmácia comunitária, o farmacêutico é muitas vezes o primeiro profissional de saúde a quem o doente recorre, para além de ser parte integrante no processo de dispensa de medicamentos após prescrição médica. Cada prescrição deve ser cuidadosamente verificada pelo farmacêutico com base na necessidade, adequação ao doente (contraindicações, interações, alergias, etc.),

posologia (dose, frequência e duração do tratamento) e nas condições do doente/sistema para uso do medicamento (aspectos legais, sociais e económicos), de modo a detetar Problemas Relacionados com os Medicamentos e, desta forma, evitar Resultados Negativos associados à Medicação [39].

Neste sentido, durante o decorrer do meu estágio, várias foram as falhas identificadas nas prescrições médicas, sendo que em algumas delas o farmacêutico necessitou mesmo de comunicar diretamente com o médico de forma a solucionar de imediato.

Já no período em que realizava atendimento autónomo, surge o caso de uma dosagem desadequada na prescrição de um anti-histamínico para uma criança. A revisão da medicação total prescrita e as questões que efetuei permitiram-me compreender que estava perante um diagnóstico de varicela numa criança na faixa etária dos 5 aos 10 anos.

A varicela é uma das doenças transmissíveis mais comuns na infância. É uma doença muito contagiosa, causada pelo vírus *Herpes varicella zoster*, que se contrai através do contacto direto com a pele infetada ou com partículas de saliva libertadas pelo doente [41]. Manifesta-se com pequenas manchas vermelhas (máculas) que evoluem para lesões sólidas da pele até à formação de pequenas vesículas que, por sua vez, progridem para crostas [41]. Estas lesões da pele caracterizam-se pelo prurido intenso. O tratamento passa, essencialmente, pelo controlo e alívio dos sintomas associados.

A prescrição em causa era composta por um medicamento antiviral (aciclovir) e um anti-histamínico (bilastina) concordante com o quadro de varicela. Aquando da abertura da receita eletrónica no sistema informático constatei que o medicamento prescrito pela designação comercial (Lergonix® 20mg comprimidos orodispersíveis) não estava disponível no *stock* da farmácia. No entanto, como esta dosagem é habitualmente apenas prescrita para adultos e crianças com mais de 12 anos, fui alertada para um possível erro por parte do médico prescritor [42]. O medicamento em causa contém a bilastina como substância ativa que atua como antagonista seletivo dos recetores H1 periféricos da histamina. É rapidamente absorvida após administração oral sendo que a sua ação é prolongada e não sedativa [43]. A bilastina inibe reações de edema e rubor na pele induzidas pela histamina durante 24 horas após administração de uma única dose [42]. O perfil de segurança do medicamento demonstra que a dose terapêutica oral de 10mg uma vez por dia é a apropriada para a população pediátrica na faixa etária de 6 a 11 anos com um peso corporal de pelo menos 20 kg [42].

Assim, antes de efetuar a dispensa procurei a opinião da minha monitora, Dra. Teresa Freitas, que concordou em aconselhar um novo contacto com o médico de forma a esclarecer a situação de

dosagem inadequada para a criança. Algumas horas depois, a família regressa à farmácia, com uma nova receita, desta vez com a dosagem de 10mg adequada então à idade. Uma vez que a criança não aceitava a toma de comprimidos revestidos, o médico alterou a dosagem, mas manteve a opção dos comprimidos orodispersíveis que rapidamente dispersam na boca e por isso, facilmente são engolidos, o que permitiu maximizar a adesão à terapêutica. Os cuidadores da criança agradeceram a atenção prestada porque realmente teria sido um lapso que o médico confessou e que, felizmente, acabou por corrigir.

A principal responsabilidade do farmacêutico é a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo sempre o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança [39]. Desta forma, a presente situação sustenta o contributo dos farmacêuticos na redução dos erros de medicação. A própria comunicação com o médico deve, na minha ótica, ser prática mais frequente uma vez que esta é fundamental para que o utente tenha acesso ao medicamento adequado.

Por fim, como a prescrição médica continha apenas o medicamento antiviral e o anti-histamínico oral, aconselhei a cuidadora sobre produtos de uso tópico que poderiam ser importantes no alívio sintomático (nomeadamente no prurido) e prevenção das marcas associadas à manifestação cutânea da varicela.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 - Deficiência de Vitamina B12 em Doentes Diabéticos Tipo 2 Medicados com Metformina

1. Enquadramento do tema no contexto de farmácia comunitária

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças mais comuns em todo o mundo e a sua prevalência continua a aumentar. De acordo com as recomendações americanas e europeias, a metformina (cloridrato de 1,1-dimetilpiguánida) é considerada o antidiabético oral de primeira linha em doentes com DM tipo 2 [44,45]. É o nono medicamento mais prescrito no mundo e estima-se que pelo menos 120 milhões de pessoas diabéticas tomem este medicamento [44]. Os efeitos adversos mais frequentes relacionados com a metformina não são graves e geralmente resultam em distúrbios gastrointestinais temporários e autolimitados [45]. Contudo, nos últimos 20 anos, tem surgido a evidência de um efeito adverso mais preocupante: a deficiência de vitamina B12 como consequência da toma deste medicamento [44]. Esta deficiência é frequentemente subdiagnosticada e subtratada, pelo que saber reconhecer em farmácia a sintomatologia num utente que toma metformina, pode ser fulcral para alertar e aconselhar a suplementação [46]. Desta forma, o farmacêutico pode prevenir as complicações mais sérias associadas à carência desta vitamina, como é o caso do comprometimento neurológico a longo prazo [47].

2. Vitamina B12 (Cobalamina)

A Vitamina B12 pertence ao grupo das 9 vitaminas hidrossolúveis e é conhecida por ser a maior (PM=1355) e a quimicamente mais complexa [48]. Esta complexidade é facilmente confirmada pela sua estrutura química. A Vitamina B12 apresenta o cobalto como átomo central, o que lhe confere o nome de cobalamina e a possibilidade de acelerar uma série de reações metabólicas importantes. O cobalto não atua como catalisador metabólico direto mas é, então, essencial para a função biológica da Vitamina B12 conferindo-lhe a possibilidade de participar nas reações de transferência do grupo metil, importante em várias vias metabólicas [48]. Ligado ao átomo de cobalto

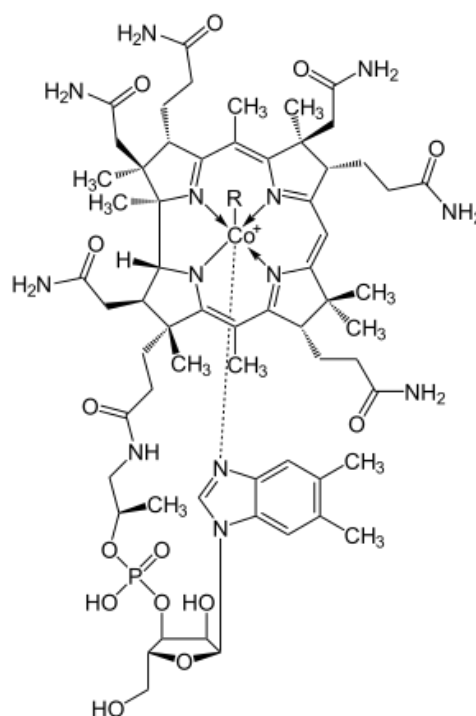


Figura 3 - Estrutura química da Vitamina B12.
Ilustração adaptada de [48]

encontra-se um grupo radical que conforme é alterado dá origem às diferentes cobalaminas: Cianocobalamina (CN); Hidroxicobalamina (OH); Metilcobalamina (CH₃) e Adenosilcobalamina (Adenosil) [48,49]. Apesar de existirem todas estas formas, apenas a metilcobalamina e a adenosilcobalamina são biologicamente ativas pelo que todas acabam por ser convertidas nestas a nível celular [48]. No que diz respeito ao espectro destas duas formas bioativas, a metilcobalamina está essencialmente relacionada à parte neurológica e a adenosilcobalamina mais relacionada à obtenção de energia celular [48].

O ser humano não consegue sintetizar Vitamina B12 pelo que a sua aquisição depende exclusivamente da ingestão de alimentos de origem animal ou, então, através do recurso à suplementação.

2.1. Funções da Vitamina B12 no organismo

A Vitamina B12 é essencial para o correto funcionamento de vários sistemas enzimáticos que realizam uma série de funções metabólicas fundamentais no organismo [49]. É crucial para o processo de renovação celular e funciona como cofator na síntese do DNA [44,49,50]. Participa também no metabolismo dos aminoácidos e ácidos gordos [44]. Além disso, a Vitamina B12 funciona como cofator de duas enzimas extremamente importantes: A metionina-sintetase e a L-metilmalonil-CoA mutase [44,49,50]. A primeira encontra-se no interior da célula, no citosol, e é responsável pela conversão da homocisteína em metionina. Para tal é necessária a presença de metilcobalamina uma vez que se dá a transferência do grupo metil (CH₃) entre estas duas moléculas. A regeneração da metionina é essencial para a síntese de S-adenosilmetionina e ácidos nucleicos. [49]. Se isto não acontece por falta, por exemplo, da Vitamina B12, a homocisteína acumula-se sendo o aumento da sua concentração está relacionado com o aumento do risco de doenças cardiovasculares e neurológicas (a homocisteína plasmática é utilizada no diagnóstico da deficiência de Vitamina B12) [49,52]. Deste modo, a manutenção da integridade do sistema nervoso e do sistema cardiovascular é também da responsabilidade desta vitamina. A L-metilmalonil-CoA mutase, é a outra enzima dependente da presença de vitamina B12, nomeadamente da forma adenosilcobalamina. Esta enzima permite obter energia no Ciclo de *Krebs* por conversão do ácido metilmalónico em ácido succínico. Para além disso, atua também na síntese do grupo heme, motivo pelo qual se reconhece a importância da Vitamina B12 nos glóbulos vermelhos [49].

2.2. Mecanismo de absorção da Vitamina B12 – da dieta às células-alvo

A Vitamina B12 é absorvida pelas células-alvo através de um percurso complexo que envolve uma série de proteínas e recetores, conforme ilustrado na **figura 4**. Contudo, compreender o mecanismo de várias etapas pelo qual esta vitamina é absorvida é fundamental para compreender a deficiente

absorção que ocorre na presença de determinados medicamentos, como é o caso da metformina [44].

A absorção depende primeiramente da ingestão de alimentos que contenham Vitamina B12. Nestes, encontra-se geralmente ligada a proteínas pelo que, a Vitamina B12 é clivada no estômago pela ação do ácido gástrico e da pepsina [44,52]. Logo esta primeira etapa da absorção consegue explicar a interferência associada ao uso prolongado de outros medicamentos, para além da metformina, como é o caso dos inibidores da bomba de prótons [44,52]. Estes atuam a nível gástrico, precisamente suprimindo o ácido que é então responsável pela clivagem da Vitamina B12 dos alimentos. O mesmo acontece na classe dos Antagonistas dos Recetores de Histamina 2 (H2RAs) [44,52]. Logo, se esta clivagem não acontece, a Vitamina B12 não fica livre para complexar com outras proteínas necessárias para continuar o percurso de absorção ficando esta, então, diminuída.

Quando tudo ocorre como esperado, a Vitamina B12 fica livre no estômago e consegue então, de seguida, unir-se à Proteína R, também chamada de haptocorrina, uma glicoproteína presente na saliva e a nível gástrico [44,52]. Esta união permite proteger a Vitamina B12 do ambiente ácido e enzimático do estômago podendo desta forma, prosseguir intacta até ao intestino. Aí, o complexo com a Proteína R é destruído por proteases pancreáticas que voltam a deixar a Vitamina B12 no estado livre [44,52]. O facto desta vitamina ficar livre no intestino é fundamental para um dos passos mais importantes da absorção uma vez que, livre, a Vitamina B12 complexa agora com o Fator Intrínseco [44,52]. Este fator é também uma proteína que, apesar de ser secretada pelas células parietais do estômago, só se consegue ligar à Vitamina B12 no intestino uma vez que necessita de um ambiente com pH alcalino. A formação do complexo B12 -Fator Intrínseco é, como anteriormente referido, um dos passos mais importantes da absorção porque sem esta ligação, a Vitamina B12 não consegue ser absorvida uma vez que, é o complexo B12- Fator Intrínseco que passa por endocitose na zona terminal do intestino denominada de íleo [44]. Esta passagem ocorre pela interação com o recetor de cubilina expresso no lado apical dos enterócitos ileais que apresenta domínios específicos para o reconhecimento deste complexo. Contudo, para que esta interação possa ocorrer há necessidade da presença de catiões de cálcio na membrana que permitem aumentar a afinidade do complexo para o recetor. Esta é a etapa mais crítica para a compreensão da interação da metformina na absorção da Vitamina B12. A importância da ligação ao Fator Intrínseco explica também uma menor absorção na presença de algumas doenças, particularmente na Anemia Perniciosa [51, 54]. Este tipo de anemia é considerada rara e consiste numa doença autoimune que incapacita a produção do Fator Intrínseco e, por sua vez, impede então a absorção de Vitamina B12 [54]. Após interação complexo-recetor, o Fator Intrínseco é decomposto e a Vitamina B12 fica mais uma vez livre para circular agora até ao citoplasma. Uma

vez na corrente sanguínea, a Vitamina B12 liga-se a transcobalaminas (TC-I e particularmente à TC-II), proteínas séricas que permitem encaminhar esta vitamina aos tecidos-alvo ou ao local onde maioritariamente se encontra armazenada, o fígado, e em menor quantidade, os rins.

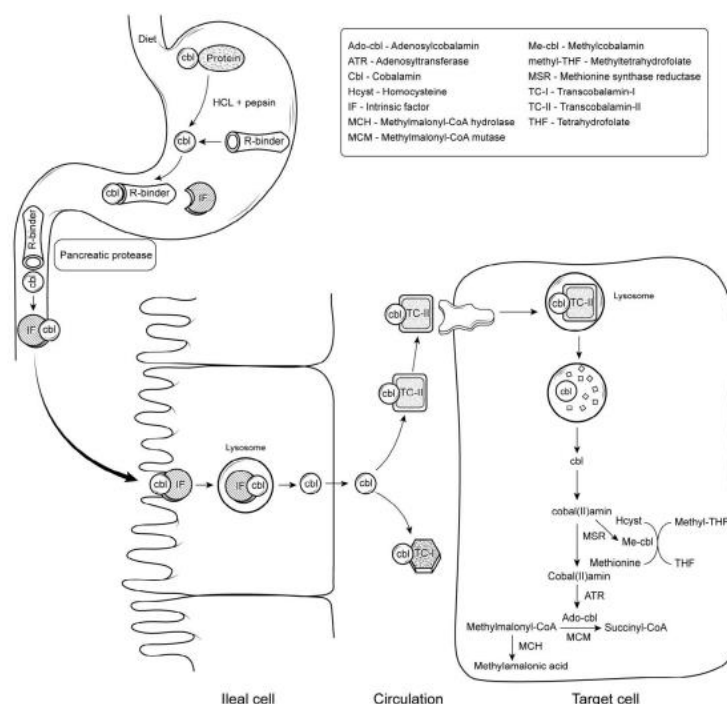


Figura 4 - Ilustração representativa do complexo percurso da Vitamina B12 no organismo: Digestão, absorção, transporte e função intracelular [52].

2.3. Deficiência de Vitamina B12

A natureza complexa e de múltiplas etapas da absorção da Vitamina B12 no trato gastrointestinal aumenta a possibilidade de má absorção quando o processo é interrompido ou prejudicado em algum momento [52]. Para além disso, a deficiência desta vitamina também pode surgir por ausência desta na dieta [51]. Como a Vitamina B12 só se encontra em alimentos de origem animal, esta é uma questão para alerta em pessoas veganas ou vegetarianas estritas [52,57].

A deficiência de Vitamina B12 surge, ainda, muitas vezes associada à idade avançada [52,55]. A capacidade do organismo absorver esta vitamina tende a reduzir-se fisiologicamente ao longo dos anos [55]. Associado à idade avançada surgem os tratamentos de longa duração com fármacos que influenciam o mecanismo natural de absorção (por ex., inibidores da bomba de protões, metformina...) [52,55]. Adicionalmente, entre 20-50% dos idosos sofrem de Gastrite Atrófica, patologia autoimune que por ataque às células parietais, causa hipocloridria e diminuição da síntese de fator intrínseco, ambos cruciais para a absorção da Vitamina B12 [55,56]. Por fim, ainda relacionado à idade, a habitual baixa ingestão alimentar de Vitamina B12 é comum uma vez que a

população idosa tende a estar frequentemente subnutrida uma vez que, geralmente, tem tendência a se alimentar pior.

Como anteriormente referido, algumas patologias interferem também na absorção desta vitamina. É o caso da Anemia Perniciosa, da Gastrite Atrófica e do Síndrome Pós-Gastrectomia, todas estas relacionadas com a presença de Fator Intrínseco diminuído [50,57]. Quando a absorção ileal está fisicamente comprometida, o que acontece em patologias como a Doença de Chron ou em momentos como a ressecção ileal e infeções parasitárias, também a deficiência de Vitamina B12 pode estar presente. Possivelmente, até a infeção persistente por *Helicobacter pylori* pode interferir no processo de absorção [52,57].

Como é habitual, também a componente genética pode ser responsável pela carência de Vitamina B12, seja por deficiência em proteínas que participam ativamente no processo, nomeadamente mutações no gene TCNII (que codifica a transcobalamina II) e no gene GIF (que codifica o Fator Intrínseco), seja por patologia autoimune que prejudica etapas importantes para a absorção final, como é o caso da Anemia Perniciosa ou do Síndrome de Sjögren, onde há baixa síntese de Fator Intrínseco dada a existência de anticorpos contra este fator [52,55,57].

Por fim, a deficiência de Vitamina B12 associada ao uso prolongado de alguns medicamentos também está descrita, sendo exemplo algumas classes já referidas, inibidores da bomba de protões, antagonistas H2 e, como será abordado, o uso prolongado da metformina em doentes diabéticos tipo 2. [52,57].

2.3.1. Manifestações Clínicas da Deficiência de Vitamina B12

O quadro clínico da deficiência de Vitamina B12 consiste principalmente em manifestações neurológicas e hematológicas [50,52,58,59]. A nível neurológico pode existir comprometimento cognitivo, incluindo sintomas de demência, e ainda manifestações de neuropatia periférica traduzidas em sintomas de dormência e/ou parestesia [50,52]. Adicionalmente, sintomatologia de fadiga, depressão e alteração de humor podem surgir [52]. A nível hematológico, inclui-se a anemia (macrocítica, megaloblástica), leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia e a trombocitose [50,58]. Por fim, a deficiência de Vitamina B12 também se pode traduzir em manifestações cutâneas que por serem menos específicas e menos comuns, são frequentemente desvalorizadas: hiperpigmentação, icterícia e vitiligo. Por sua vez, indivíduos que habitualmente recorrem a suplementação multivitamínica podem potencialmente usufruir de uma proteção adicional à deficiência de Vitamina B12 [51,59]

2.3.2. Diagnóstico da Deficiência de Vitamina B12

A forma para diagnosticar a deficiência de Vitamina B12 é uma temática considerada controversa na literatura científica. Os testes de diagnóstico dependem da determinação direta da vitamina circulante ou, de forma indireta, dos biomarcadores que se acumulam como resultado da falta de Vitamina B12: a homocisteína e o ácido metilmalónico [52]. No plasma, a Vitamina B12 circula ligada à transcobalamina I ou à transcobalamina II por isso, a deficiência pode também ser determinada a partir da quantidade plasmática do complexo da Vitamina B12 com a transcobalamina II. Acredita-se que este complexo traduza a quantidade de Vitamina B12 biodisponível uma vez que é esta a transcobalamina responsável pela transferência da vitamina recém-absorvida para os tecidos-alvo [52].

Contudo, apenas a medição da homocisteína e do ácido metilmalónico parecem ser medições efetivamente representativas [52, 58].

3. Diabetes Mellitus e a Metformina

Tanto as diretrizes americanas como as europeias recomendam o uso de metformina como terapia farmacológica de primeira linha em DM2 [44,45]. A metformina pertence ao grupo de fármacos utilizados como hipoglicemiantes chamados de biguanidas. Este fármaco reduz os níveis séricos de glicose através de vários mecanismos sem aumentar a secreção da insulina [44]. O seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido mas pensa-se que atue principalmente na inibição de enzimas críticas na gliconeogénese no fígado, diminuindo assim a produção de glicose [51]. A metformina inibe também a lipogénese, aumenta a sensibilidade à insulina (por estimulação da sinalização) e aumenta a captação da glicose no intestino e músculos [44, 51]. Para além disso, a metformina retarda o esvaziamento gástrico o que contribui para a diminuição do apetite e por isso, muitas vezes está associada à perda de peso [51].

Um dos motivos para ser considerada primeira linha é o facto da metformina ser segura, eficaz e permitir ser utilizada em regime de monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antidiabéticos [51,52]. Estudos recentes demonstram que a metformina pode reduzir complicações macro e microvasculares pelo seu papel na inibição do processo de dano celular nos vasos principalmente pela sua ação na proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e pela capacidade de reduzir espécies reativas de oxigénio a nível intracelular [64,65].

Outro motivo que leva a ser escolha preferencial prende-se com o facto dos seus efeitos adversos serem geralmente ligeiros e autolimitados: náuseas, vómitos, cólicas e diarreia ocorrem em 30 a 45% dos pacientes [51,52]. Porém, pode ainda resultar em acidose láctica sendo esta condição mais grave mas também menos comum entre os pacientes com DM2 [51].

Adicionalmente, a diminuição da absorção de Vitamina B12 é também um efeito adverso conhecido da metformina [44,51,52]. Existe atualmente uma bom suporte científico para sustentar a relação entre este fármaco e a deficiência em Vitamina B12 em doentes com DM2 [44].

4. Deficiência de Vitamina B12 e a Metformina

Nas últimas duas décadas tem surgido um interesse crescente em compreender o impacto da metformina na deficiência de Vitamina B12 em pacientes com DM2 [44,51]. Apesar da evidência científica ter surgido depois, a primeira menção desta associação foi feita em 1971 por Tomkin *et al.* que recomendou que todos os pacientes em terapia prolongada com metformina fossem avaliados anualmente para esta deficiência sérica [51]. Depois disso, surge então a evidência suportada por vários estudos experimentais, observacionais e revisões sistemáticas [44]. Uma meta-análise recente que inclui 31 estudos demonstrou que os pacientes que tomavam prolongadamente metformina tiveram risco significativamente maior de deficiência de Vitamina B12 quando comparados com indivíduos também diabéticos mas que não tomavam este fármaco [67]. A meta-análise demonstra também a proporcionalidade que existe entre as concentrações séricas mais baixas consoante a maior dose e/ou maior duração do tratamento com metformina [67]. Um outro estudo de evidência forte, por se basear num ensaio clínico realizado e controlado durante cerca de 4 anos, relatou uma redução 19% nos níveis de Vitamina B12 associada à toma de metformina [76]. Mais uma revisão, também com pacientes com DM2 e uso de metformina, revelou logo após apenas 4 meses de tratamento com este fármaco uma diminuição significativa nos níveis séricos de Vitamina B12 [68]. Um estudo observacional igualmente recente, avaliou a associação da dose e duração do tratamento com metformina e a deficiência de Vitamina B12, usando um Índice de Uso da Metformina [57]. Este índice é calculado pela multiplicação da quantidade diária de metformina (mg) pela duração temporal da toma (anos) [57]. Este parâmetro foi classificado como o mais significativo para avaliar o risco de desenvolver deficiência de Vitamina B12 e, por isso, proposto como ferramenta de avaliação válida para identificar doentes com risco desta carência, definindo para tal um valor máximo para resultado do cálculo deste índice [57]. A deteção precoce permite antecipadamente fornecer estratégias apropriadas para intervenção.

4.1. Mecanismos propostos

Diversos mecanismos foram propostos para compreender como a metformina interfere na absorção de Vitamina B12. Em 1977, após a primeira menção por Tomkin *et al.* em 1971, Caspary e Creutzfeldt propuseram um mecanismo que procurava explicar através da alteração que a metformina provoca no microbioma intestinal [51,69]. Nesta perspetiva, essa alteração desencadearia um supercrescimento bacteriano e as bactérias acabavam por se ligar ao complexo

Vitamina B12-Fator Intrínseco impedindo a sua absorção [69]. Outro mecanismo proposto baseava-se na alteração da motilidade gastrointestinal que provocava redução de absorção de vitaminas no geral [70]. Até o facto da metformina modificar o metabolismo e reabsorção dos ácidos biliares foi um mecanismo proposto na altura. Neste caso, a modificação que a metformina causava resultava no comprometimento da circulação entero-hepática da Vitamina B12 e por sua vez, afetaria a sua absorção [44]. Na verdade, estes mecanismos até podem ser desencadeados pela metformina e atuarem concomitantemente, contudo, não eram suficientemente capazes de explicar tal diminuição na absorção desta vitamina.

Atualmente, a hipótese mais aceite está relacionada com o antagonismo que a metformina provoca no catião cálcio, tendo sido a reversão do comprometimento no mecanismo de absorção pela suplementação de cálcio, muito importante para sustentar esta hipótese como a mais consensual na comunidade científica [52, 57]. Recordando o mecanismo de absorção da Vitamina B12, classificado como dependente de cálcio, constata-se a necessidade da presença do ião cálcio na membrana do recetor de cubilina para permitir o posterior reconhecimento do complexo B12-Fator Intrínseco [51]. Aquilo que acontece é que a metformina encontra-se protonada, ou seja, tal como o cálcio, apresenta carga positiva quando se dirige para o contacto com a membrana celular ileal [51,52]. Os catiões divalentes de cálcio presentes na membrana são deslocados por aproximação da metformina que desencadeia forças de repulsão [51,52]. Tal deslocamento prejudica a ligação dependente de cálcio do complexo B12-Fator Intrínseco ao recetor ileal de cubilina e por isso, interfere na absorção, diminuindo-a [52]. O comprometimento que a metformina causa no funcionamento do mecanismo de absorção da Vitamina B12 encontra-se ilustrado na **figura 5**. A diminuição da absorção de Vitamina B12, por sua vez, desencadeia consequências clínicas que resultam da soma das consequências isoladas da deficiência nesta vitamina com as complicações diretas já conhecidas da DM. É o caso da neuropatia periférica, complicação primária da DM2 e uma manifestação direta da deficiência de Vitamina B12 [52]. Também as manifestações psiquiátricas devem ser salientadas. Níveis diminuídos desta vitamina já têm vindo a ser associados a sintomas depressivos bem como a sinais que revelam comprometimento cognitivo [71, 72, 73]. Estudos feitos em indivíduos que tomavam metformina e tinham deficiência de Vitamina B12 demonstraram agravamento no desempenho cognitivo e aumento de risco de depressão [74,75].

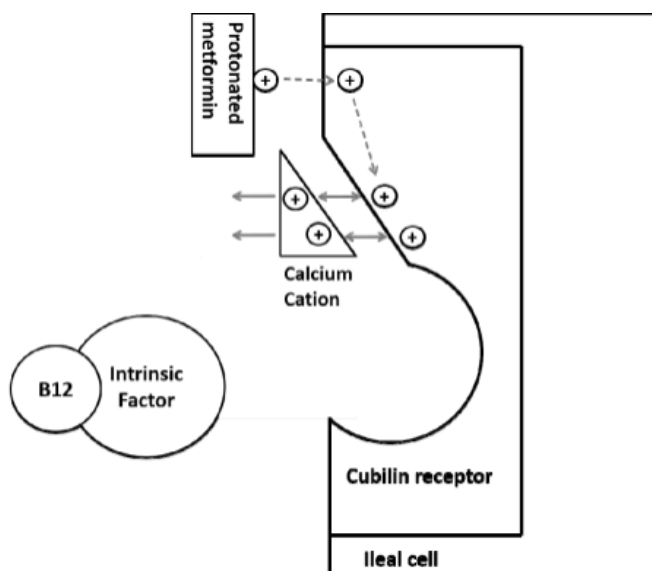


Figura 5 - Ilustração esquemática de como a metformina pode afetar a absorção de Vitamina B12.

A aproximação da metformina protonada desloca o catião cálcio da membrana. Como a absorção da Vitamina B12 é dependente da presença deste íão, esta fica diminuída por impossibilidade de ligação do complexo Vitamina B12-Fator Intrínseco ao recetor de cubilina. [52].

5. O papel do farmacêutico e conclusões gerais

O farmacêutico tem a obrigação profissional de se manter informado e atualizado a nível científico, motivo pelo qual a formação contínua é tão importante nesta área [77]. É principal responsabilidade do farmacêutico zelar pela saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral pelo que a deteção precoce na farmácia é fundamental para evitar o aparecimento de muitos problemas de saúde relacionados com a medicação [77]. Assim, no contexto de farmácia também o estado nutricional pode ser avaliado. O farmacêutico consegue avaliar o estado físico do utente sendo que, no caso de carência de Vitamina B12, importa focar na possível apresentação de palidez, quelite angular, icterícia, hiperpigmentação e/ou alterações do peso [78]. Esta avaliação pode ser acompanhada de questões durante a entrevista para a dispensa da medicação sobre o tipo de dieta para verificar se estão asseguradas as fontes dietéticas de vitamina B12, nomeadamente com a ingestão de alimentos de proveniência animal [78]. É também essencial obter informação sobre a medicação total, compreendendo se para além da metformina toma mais algum fármaco que atue sinergicamente para a deficiência desta vitamina (por ex., inibidores da bomba de protões). Questões sobre o recurso a suplementação, prática de exercício físico ou até mesmo o histórico de doenças conhecidas podem ser importantes [78]. Ouvir o utente e a sintomatologia por ele descrita alerta, muitas vezes, para manifestações clínicas já presentes relacionadas com a carência (por ex., cansaço, falta de memória, dormência dos membros, etc.) [78]. Se o farmacêutico está na presença

de um utente com DM2 onde reconhece o uso prolongado de metformina e, simultaneamente, reconhece alguma destas manifestações, tem o dever da intervenção para promover o direito a um tratamento com qualidade, efetividade e, acima de tudo, segurança [77,78]. Contudo, a intervenção pode existir antes mesmo do problema surgir, aquilo a que chamamos de prevenção. É o caso do aconselhamento de suplementação cujo objetivo é sempre prevenir défices, sobretudo nas populações de risco onde a alimentação não é suficientemente capaz de prevenir [78]. Este é o objetivo da suplementação apesar de, na prática comunitária, a procura pela suplementação surja maioritariamente quando o défice já está instaurado. Ainda assim, o farmacêutico deve estar consciente desta associação e procurar reconhecer a população de risco [78]. A dispensa de metformina e, até mesmo a dispensa simultânea deste fármaco e um IBP, são das mais comuns no dia-a-dia de farmácia comunitária. Por esta razão, o papel do farmacêutico, se devidamente informado, pode ser crucial para prevenir ou mesmo solucionar tal carência através da passagem de informação ao utente e do aconselhamento de suplementos vitamínicos com Vitamina B12 na composição. Existem várias opções no mercado pelo que deve existir apenas o cuidado em relação à dose, absorção e possíveis contraindicações [78]. Ao contrário do que acontece com outros suplementos em que o farmacêutico recebe o aconselhamento por risco de sobredosagem, no caso da Vitamina B12, isto é não acontece facilmente. Por ser uma vitamina hidrossolúvel, é facilmente excretada pela urina e até mesmo pelas fezes, pelo que o organismo só retém até à quantidade máxima que é necessária [57,78]. A sobredosagem num indivíduo saudável é extremamente rara, contudo, algumas doenças podem ser fator de risco para que a sobredosagem possa, de facto, ocorrer. Como é excretada essencialmente na urina, pessoas que apresentem problemas renais podem ter maior risco de acumular a Vitamina B12 [79]. Adicionalmente, também as doenças hepáticas devem ser consideradas pois o papel do fígado em armazenar esta vitamina pode estar comprometido [79]. Além da insuficiência renal e hepática, a sobredosagem de Vitamina B12 pode ser detetada na doença de Gaucher, no lúpus eritematoso sistémico e na artrite reumatoide [79]. Nestas doenças imunológicas e inflamatórias, o aumento da concentração de Vitamina B12 ocorre muito provavelmente devido ao aumento da transcobalamina II durante a fase aguda da inflamação [79]. Como efeitos adversos da sobredosagem de Vitamina B12, as manifestações dermatológicas são as mais frequentemente relatadas, desde erupções cutâneas à exacerbação da acne [79]. Também sintomas gastrointestinais podem surgir como é o caso das náuseas e vómitos [79].

Quando não estamos perante um utente com as mencionadas patologias, o aconselhamento do suplemento é considerado seguro e a este, o farmacêutico não deve esquecer de aliar as medidas não-farmacológicas como a otimização da dieta, prática de atividade física e o acompanhamento ou referenciação ao médico para possível revisão da terapêutica (por ex., compreender se existe

efetivamente necessidade de prolongar a toma do inibidor da bomba de prótons) [57, 78]. À luz das consequências para a saúde associadas à deficiência de Vitamina B12 em pacientes com DM2 que tomam metformina, seria prudente rastrear periodicamente os níveis séricos desta vitamina, especialmente nas populações de alto risco [57]. Há também evidências na literatura para recomendar o Índice de Uso de Metformina como ferramenta de avaliação desse mesmo risco [57].

Tema 2 - Dispositivo Médico Natural (NeoBianacid®) em alternativa aos medicamentos Inibidores da Bomba de Prótons

1. Enquadramento do tema no contexto de farmácia comunitária

A abordagem às doenças do trato gastrointestinal superior faz parte da prática diária profissional dos farmacêuticos. Todos os dias, os farmacêuticos capacitam os utentes para que façam melhores escolhas e assumam um melhor controlo da sua própria saúde [80]. Deste modo, é elevada a procura em farmácia comunitária por soluções para a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), patologia cuja prevalência varia entre 10 e 20% nos países ocidentais e que é influenciada por fatores externos, como é o caso da dieta e do peso corporal [80,81].

Estão disponíveis diferentes MNSRM para tratar os sintomas de refluxo, dor epigástrica, azia ou indigestão incluindo alginatos, antiácidos, inibidores da bomba de prótons e antagonistas H2, agentes protetores da mucosa, entre outros, o que torna as farmácias pontos de acesso prioritário e preferencial para o aconselhamento dos melhores produtos [80,81].

Recentemente, também tem surgido no mercado a opção de dispositivos médicos para o alívio sintomático dos distúrbios do trato gastrointestinal superior, cuja dispensa e aconselhamento tem vindo a ser frequentemente solicitada. Para melhor compreender o seu perfil de eficácia e segurança, realizei um levantamento bibliográfico sobre um destes dispositivos, o Poliprotect, comercializado sob a marca comercial NeoBianacid® para, não só compreender o papel dos dispositivos médicos no tratamento destas doenças, como compreender o seu funcionamento e de que maneira se podem destacar dos inibidores da bomba de prótons.

De forma a que possa ser realizada uma intervenção adequada ou, se necessário, o encaminhamento para o médico especialista, é fundamental conhecer bem o produto para além de reconhecer e avaliar os fatores de risco pessoais, juntamente com os sintomas descritos e a sua frequência [80]. Por isso, o papel dos farmacêuticos é estratégico no correto aconselhamento e na adesão dos utentes aos MNSRM e produtos de saúde, evitando principalmente os efeitos adversos

que surgem associados ao uso inadequado e de longo prazo dos medicamentos, tal como se tem vindo a verificar com os fármacos inibidores da bomba de prótons [84].

2. Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

As doenças gastrointestinais superiores apesar de não serem doenças potencialmente fatais, afetam significativamente a qualidade de vida dos doentes [84]. Na verdade, entre 25 a 40% da população mundial já sofreu de alterações gastrointestinais superiores caracterizadas pela sintomatologia comum e característica de dor epigástrica, azia e/ou refluxo gastroesofágico [86].

Dentro destas perturbações, a DRGE é uma das patologias gastrointestinais mais comuns, sendo considerada crónica com fases de recorrência e remissão ao longo do tempo [81]. Tem maior prevalência nos países ocidentais, estando presente em 10 a 20% dos adultos, principalmente em obesos e grávidas [81,86]. No que diz respeito às grávidas, a DRGE está associada às alterações fisiológicas, hormonais e anatómicas que, muitas vezes, influenciam as funções gastroesofágicas [81]. O seu desenvolvimento tem origem multifatorial e apresenta-se com manifestações clínicas do refluxo gastroesofágico e as lesões da mucosa secundárias ao mesmo [86,89,90]. Ocorre quando o conteúdo gástrico composto por ácido, bile, pepsina, conteúdo alimentar e microrganismos, retorna ao esófago por declínio na depuração esofágica e nos mecanismos anti-refluxo [89]. Por outro lado, a lesão da mucosa é causada pela combinação da ação direta do ácido gástrico, que danifica as células da mucosa, e ainda pelo mecanismo imunológico e inflamatório no qual as citocinas libertadas desencadeiam a migração de neutrófilos que, por sua vez, desencadeiam uma cascata de vias inflamatórias que resultam na produção de espécies reativas de oxigénio e em mais danos celulares [89,90]. No que diz respeito à DRGE, a causa mais comum é o peristaltismo secundário onde o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior ocorre de forma espontânea, não relacionada à deglutição persistindo durante mais tempo que o normal (mais de 10 segundos) [88, 89]. O estímulo dominante para estes relaxamentos, apesar de outros existirem, é a distensão do estômago proximal no período pós-prandial, o que explica a maior sintomatologia manifestada após as refeições [89]. O aumento da idade, o histórico familiar e o consumo crónico de certos medicamentos (como é o caso das benzodiazepinas ou dos antagonistas de cálcio) são fatores de risco significativos [91].

Segundo as mais recentes diretrizes, atualizadas pelo *American College of Gastroenterology*, os inibidores da bomba de prótons continuam a ser recomendados como tratamento de primeira linha, com ênfase no uso de curta duração e na dose mais baixa para controlar os sintomas. Ainda assim, nem sempre existe resposta a esta classe de medicamentos e o seu uso nem sempre é recomendado, razão pela qual o conhecimento de alternativas se torna fundamental [87,88].

3. Inibidores da Bomba de Protões

Apesar da secreção de ácido não estar aumentada nesta patologia, e a sua causa estar essencialmente relacionada com disfunções de motilidade, o contacto do ácido com a mucosa é a principal causa dos sintomas mais comuns e das lesões inflamatórias no estômago [91]. De facto, a acidez gástrica é capaz de determinar o grau de lesão na mucosa [92,93].

Os inibidores da bomba de protões apresentam uma elevada eficácia porque se ligam covalentemente (e, portanto, irreversivelmente) aos grupos sulfidrilo das cisteínas da bomba $H^+/K^+/ATPase$, inativando a bomba e a etapa final na produção de ácido pela célula parietal [91]. Uma vez que não existe um teste-padrão para diagnosticar a DRGE, é muitas vezes utilizado o tratamento empírico com um fármaco inibidor da bomba de protões para confirmação de diagnóstico, por se tratar de um método simples, não invasivo e rentável em termos de cuidados primários principalmente na presença de sintomas comuns e sem manifestações de alarme [93]. O fármaco mais utilizado é o omeprazol [93]. Os sintomas geralmente diminuem ou desaparecem entre 7 a 14 dias após início do tratamento [93]. Todavia, hoje também se sabe que apesar de serem base para o diagnóstico inicial e o tratamento de primeira linha, a ação destes fármacos depende da extensão em que as manifestações clínicas são mais ou menos atribuíveis ao aumento da acidez gástrica [91]. Isto é, por exemplo, o que acontece no caso da DRGE não erosiva onde o ácido não é o responsável pela azia sentida e, por isso, não há resposta ao fármaco inibidor da bomba de protões [91]. Vários estudos com pacientes que apresentam sintomas da DRGE relatam a falta de resposta adequada a esta classe de medicamentos [91]. Deste modo, constata-se algumas limitações quanto à sua eficácia, nomeadamente o pequeno tempo de semi-vida plasmático, o menor efeito farmacodinâmico durante a noite e o início de ação lento cujo efeito máximo ocorre apenas após 3-5 dias do início do tratamento [91,92]. O tratamento de doentes com DRGE refratária é, assim, uma das tarefas mais desafiadoras na prática clínica que envolve esta patologia. Além disso, importa lembrar que, nos últimos anos, várias vezes foi suscitada a preocupação sobre uma possível prescrição inadequada, uma vez que existe uma utilização aparentemente excessiva destes medicamentos em cenários com indicação incerta, muitas vezes em doses elevadas e durante um prazo demasiado longo, contribuindo significativamente para o aumento do risco de desenvolvimento de potenciais efeitos adversos [94]. Para além dos efeitos secundários mais ligeiros como dor de cabeça, náuseas, diarreias e/ou vómitos, o uso prolongado ou desadequado destes fármacos tem sido associado a efeitos mais graves, ainda que mais raros, como infeções por prejudicar a microbiota intestinal e facilitar o crescimento de bactérias patogénicas, sendo de destacar a infeção por *Clostridium difficile* [94,95]. Ainda relacionado com a absorção intestinal, esta classe de medicamentos parece estar associada também à deficiência de nutrientes, nomeadamente de ferro, Vitamina B12 e magnésio, como aliás foi referido no **Tema 1** do presente

relatório, relativamente ao uso concomitante da metformina e inibidores da bomba de prótons na deficiência de Vitamina B12 [94,95]. Distúrbios renais, hepáticos e cardiovasculares também têm sido apontados mas com menos evidências associadas [94,95]. Adicionalmente, e não menos importante, estes fármacos estão associados a interações medicamentosas por aumentarem o pH gástrico, prejudicando a absorção e a biodisponibilidade de outros fármacos uma vez que podem interferir com a ionização de moléculas com características ácidas e básicas. Para além disso, podem provocar interações medicamentosas ao inibir competitivamente o citocromo P450 que, como se sabe, determina a metabolização de vários fármacos [94].

No que diz respeito às doenças gastrointestinais, e apesar do tratamento ser amplamente aceite e recomendado, a taxa de resposta a estes fármacos não é totalmente satisfatória. Isto pode ser explicado porque o mecanismo fisiopatológico da azia compreende uma complexidade para além do refluxo gastroesofágico [83]. Neste sentido, algumas terapias complementares aos inibidores da bomba de prótons têm sido estudadas e as evidências demonstram bons resultados nomeadamente no que diz respeito a alguns dispositivos médicos e a agentes protetores da mucosa [91]. O refluxo gastroesofágico é tratado, portanto, não só com medicamentos que se focam na produção de ácido gástrico mas também com agentes que contrariam o efeito direto do refluxo ácido na mucosa gastroesofágica [96].

4. Dispositivos Médicos Naturais no tratamento da DRGE

Segundo o Regulamento dos Dispositivos Médicos (UE) 2017/745, o termo “dispositivo médico” é definido como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos”, que visa a investigação, prevenção, diagnóstico e o tratamento de doenças [97,98,99]. No caso dos dispositivos médicos, o efeito terapêutico pretendido não pode ser alcançado por meios de ação farmacológica, imunológica ou metabólica [97,98,99].

Por outro lado, e de acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, o termo “medicamento” é definido como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [100].

Pode então concluir-se que, apesar da finalidade dos dispositivos médicos poder ser a mesma que a dos Medicamentos, os meios utilizados para a alcançar têm que ser necessariamente diferentes.

Geralmente, os dispositivos médicos atuam de forma física, traduzida, entre outros exemplos, na ação mecânica, no efeito barreira, ou em alterações de pH [99].

Assim, é de extrema importância analisar o principal mecanismo de ação do produto para que este fique integrado na categoria correta [101]. A maior dificuldade prende-se precisamente com o facto de a dedução desse mecanismo ser feita maioritariamente com base nas alegações do fabricante [101]. Ainda que estas alegações tenham que ser suportadas com evidências científicas, a exposição da informação depende da forma como são interpretados os conceitos de ação farmacológica, imunológica ou metabólica. Isto só acontece porque não existe ainda regulamentação que emita um parecer objetivo e explícito sobre estas definições (dispositivos médico *versus* medicamento) na prática, originando a controvérsia que existe em torno dos dispositivos médicos e que deu origem aos chamados dispositivos médicos *borderline* ou fronteira. Estes resultam, então, da possível controvérsia, ou mesmo discordância, entre as posições assumidas pelos fabricantes e as interpretações das entidades responsáveis pela regulamentação do setor [102]. Estas interpretações, por apresentarem um carácter em parte subjetivo, dificultam a demarcação da fronteira dos produtos e da respetiva legislação a aplicar [102].

O Regulamento 2017/745 foi atualizado em 2021, e introduziu algumas novidades neste setor e reforçou particularmente o papel dos “dispositivos médicos feitos de substâncias”, que incluem principalmente substâncias de origem natural [98]. Estes têm a especificidade de ser compostos por um número elevado de moléculas que agem em sincronia como se de um sistema se tratasse [98]. O Regulamento 2017/745 atualizado apresenta uma nova regra para a classificação do risco dos dispositivos médicos feitos de substâncias, que atende não só ao tempo de exposição como também à via de administração e à possível forma de absorção [103].

Os dispositivos médicos feitos de substâncias podem ter particular interesse em casos de pacientes com DRGE que não respondem ou que perdem progressivamente a resposta aos inibidores da bomba de prótons [83]. A estes, acrescem os casos de crianças, grávidas e doentes que simultaneamente apresentam outras patologias como patologias hepáticas e osteoporose, para os quais estes fármacos estão contraindicados [105]. Dispositivos médicos feitos de substâncias que aderem ao epitélio gastrointestinal são designados de agentes protetores da mucosa [105]. É o caso do Poliprotect, comercializado como um produto inteiramente natural e que constitui o dispositivo médico com nome comercial NeoBianacid®.

5. Dispositivo Médico Poliprotect (NeoBianacid®)

O Poliprotect é um dispositivo médico feito a partir de substâncias naturais e, portanto, feito de vários constituintes que atuam em sinergia, permitindo criar um complexo que visa a formação de uma película com efeito barreira na mucosa [99, 105]. De acordo com a diretiva dos dispositivos médicos [ver Anexo B] encontra-se integrado na classe IIa uma vez que é administrado através da cavidade oral até à faringe [97,103]. Esta classe corresponde aos dispositivos médicos de médio risco uma vez que não deverá haver absorção sistémica deste nem dos produtos do seu metabolismo [97,103]. Ainda assim, esta classe carece da emissão de um certificado de conformidade pela entidade responsável, cuja demarcação CE deverá constar na rotulagem do produto [102]. Cada comprimido de NeoBianacid® contém na sua composição uma fração polissacarídica originada na sua composição pelos extratos de: *Aloe vera* (43mg), *Malva sylvestris* (41mg) e *Althaea officinalis* (21mg), aliada a uma fração mineral originada da sua composição em calcário e bicarbonato de sódio (346mg de *Limestone* e 78mg de *Nahcolite*) [81,104,105,106]. Para além disto, contém uma fração flavonoide originada dos extratos de *Glycyrrhiza glabra* (23mg) e *Matricaria recutita* (23mg) [81,104,105,106]. Por fim, encontra-se também na composição deste produto açúcar de cana, goma arábica e um aroma natural de hortelã [81,104,105,106]. Esta combinação foi desenvolvida com o objetivo de reproduzir as características do muco fisiológico conforme demonstrado na **figura 6** [105]. A componente polissacarídica apresenta propriedades mucoadesivas e por isso, consegue originar a película responsável pelo efeito barreira equivalente ao da mucina, glicoproteína naturalmente presente no muco. Por sua vez, a componente mineral dispersa na componente polissacarídica replica a ação do bicarbonato permitindo manter um pH perto da mucosa que não a danifica pois neutraliza o ácido existente [105].

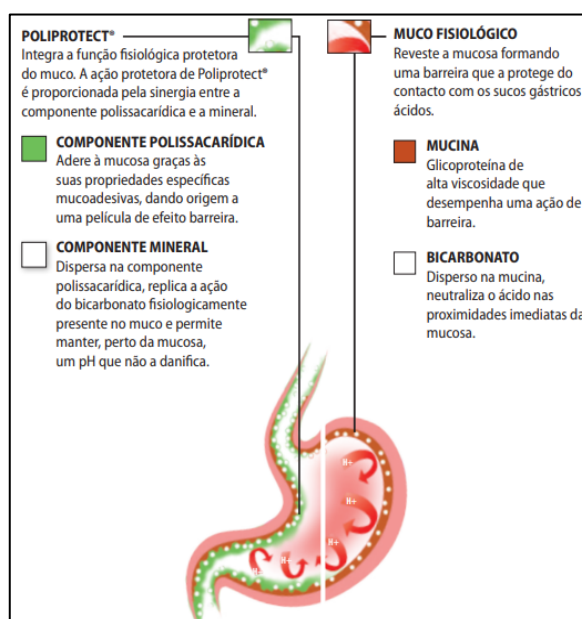


Figura 6 - Ilustração comparativa na função protetora entre o Poliprotect e o muco fisiológico [105]

5.1 Fração polissacarídica

Para uma melhor compreensão da ação dos extratos que compõem esta fração, importa analisar os mesmos de forma individualizada.

O gel mucilaginoso incolor das folhas de *Aloe vera* tem sido amplamente utilizado pelas suas propriedades farmacológicas e cosméticas [107]. Contém mais de 75 compostos diferentes incluindo vitaminas, enzimas, minerais, açúcares, antraquinonas, ácido gordos, entre outros [107]. A *Aloe vera* é tradicionalmente utilizada no tratamento de queimaduras, feridas e processos anti-inflamatórios a nível dermatológico [107]. No entanto, também demonstrou ser relevante no tratamento da DRGE pela sua ação antiulcerosa [107]. Este efeito é atribuído aos polissacarídeos principalmente ao acemanano que apresenta características anti-inflamatórias e imunomoduladores por aumentar a expressão IL-6 e IL-8 e a ligação de NF-kB ao DNA [107]. *Aloe vera* possui também ação antioxidante nomeadamente a eliminação de radicais livres, redução da peroxidação lipídica e regulação positiva de enzimas antioxidantes [108].

Tal como a *Aloe vera*, a *Malva sylvestris* pode ser utilizada em patologias dermatológicas, inflamações e, também, em distúrbios gastrointestinais onde apresenta igualmente atividade antiulcerosa [109]. Um estudo experimental em ratos, revelou que um extrato aquoso de *Malva sylvestris* aumentou a produção de muco e aumentou a elasticidade do tecido da mucosa por inibição da elastase e da tripsina [110]. Os ingredientes ativos incluem a polissacarídeos, taninos, antioxidantes, antocianinas, ácidos gordos e minerais [110].

Por fim, a fração polissacarídica do Poliprotect contém o extrato de *Althaea officinalis* que tem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antiulcerosas [111]. Contém centenas de compostos bioativos diferentes incluindo polissacarídeos, flavonoides, taninos, cumarinas, entre outros [111].

Em conclusão, todos os extratos da fração polissacarídica apresentam ação anti-inflamatória, antioxidante e imunomoduladora uma vez que os seus constituintes participam ativamente em processos que, de uma forma ou de outra, contribuem para a proteção da mucosa gástrica [112].

5.2 Fração mineral

Em relação à fração mineral, o calcário (*Limestone*) é uma rocha sedimentar composta principalmente por carbonato de cálcio (CaCO_3) [113,114]. Este mineral já se encontra amplamente presente na composição de diversos MNSRM no âmbito do tratamento da DRGE [114]. A sua ação tem como base a reação com o ácido clorídrico presente no estômago através da estimulação do consumo de H^+ que, por sua vez, leva à diminuição do pH [114].

Por sua vez, o *Nahcolite* é um mineral composto principalmente por bicarbonato de sódio (NaHCO_3) [115]. À semelhança do que acontece com o carbonato de cálcio, este mineral atua através de uma reação ácido-base que neutraliza a acidez gástrica característica desta patologia [115].

5.3 Fração flavonoide

Completam a ação do complexo Poliprotect as propriedades de uma fração flavonoide de *Glycyrrhiza glabra* e *Matricaria recutita* [81,104,105,106].

A *Glycyrrhiza glabra* contém diferentes fitocompostos, como glicirrizina, ácido 18- β -glicirretínico, glabrina A e B e isoflavonas, que demonstraram diversas atividades farmacológicas que, uma vez mais se refletem em atividades anti-inflamatórias e antioxidantes [116].

A *Matricaria recutita* é comumente conhecida como camomila [117]. Neste caso, a principal ação decorre da redução da produção de ácido e do aumento da secreção de mucina, prostaglandina E2 e diminuição dos leucotrienos que resulta numa atividade antiulcerosa [117].

5.4 Alegações terapêuticas como dispositivo médico

O benefício clínico deste tipo de produtos protetores da mucosa depende de fornecer à mucosa uma matriz complexa, semelhante ao muco fisiológico, capaz de aderir, tamponar o pH e limitar assim a estimulação do ácido, bile e outros sensibilizadores do lúmen gastrointestinal [106].

O Poliprotect foi desenvolvido para se aliar ao tratamento de sintomas relacionados com a DRGE e dispepsia funcional nomeadamente, dificuldade de digestão, dor, ardor e refluxo gastroesofágico [105]. Para além disso, surge na tentativa de colmatar a lacuna terapêutica destes sintomas em adultos refratários ao tratamento convencional, crianças e mulheres grávidas ou a amamentar [81,105].

Contudo, há uma incongruência grande entre o que é a definição de dispositivo médico, que é destituído por definição de atividade farmacológica, e a informação científica que se encontra disponível sobre cada um dos constituintes desta formulação. A análise dos extratos das plantas e da componente mineral pressupõe uma atividade farmacológica, nomeadamente anti-inflamatória e antioxidante, que coloca este dispositivo na fronteira que separa os dispositivos médicos dos medicamentos. As principais alegações terapêuticas do produto, nomeadamente o efeito de barreira física e tamponamento de pH, podem ser o motivo que justifica a classificação deste como um dispositivo médico. Ainda assim, do ponto de vista farmacêutico, não podem ser descartadas as ações farmacológicas, imunológicas e metabólicas a que os constituintes estão associados.

Em conclusão, após uma análise mais aprofundada deste produto, e aplicando os conhecimentos académicos até agora adquiridos, questiono a possível ambiguidade do NeoBianacid® que o poderá colocar numa fronteira difícil de enquadrar claramente como um dispositivo médico.

6. A eficácia e tolerabilidade do Poliprotect (NeoBianacid®) na prática clínica

Em estudos em animais *ex vivo*, o Poliprotect diminuiu notavelmente as lesões da mucosa gástrica induzidas por etanol e indometacina (anti-inflamatório não esteroide) bem como diminuiu as lesões da mucosa esofágica induzida pela solução ácido-pepsina-bile, para além de demonstrar mucoadesividade por um período de pelo menos duas horas [106].

Recentemente, alguns estudos têm surgido para comprovar a utilidade do Poliprotect na DRGE e dispepsia funcional e outros com o objetivo de comparar a sua ação à de um inibidor da bomba de prótons que é habitualmente escolhido, o omeprazol.

Um estudo de curta duração, aproximadamente 30 dias, foi efetuado numa população dividida em três grupos: Grupo 1 (n=30): Pacientes que apresentavam sintomas leves de DRGE a tomar NeoBianacid de forma isolada; Grupo 2 (n=4): Pacientes com sintomas graves de DRGE apenas a tomar um inibidor da bomba de prótons; Grupo 3 (n=6): Pacientes com sintomas graves de DRGE que tomaram um inibidor da bomba de prótons e o NeoBianacid [118]. Neste estudo a comparação foi generalizada aos inibidores da bomba de prótons pelo que tanto o omeprazol como o lansoprazol ou o esomeprazol foram incluídos [118]. A avaliação foi acompanhada do registo de sintomas manifestados ao longo do tempo: azia, refluxo, dor epigástrica, dispepsia e impacto geral na qualidade de vida dos pacientes [118]. No Grupo 1, e em 70% dos pacientes, todos os parâmetros melhoraram [118]. Foram registados apenas sintomas leves e com pouca frequência de episódios semanais [118]. Os resultados do Grupo 2 e 3 foram ainda melhores [118]. Na verdade, os melhores resultados foram alcançados no Grupo 3 que combina a terapêutica de inibidor da bomba de prótons com o NeoBianacid, comparativamente à terapêutica convencional isolada do inibidor da bomba de prótons [118]. O presente estudo ajudou a suportar a eficácia e tolerabilidade do NeoBianacid® tanto de forma isolada como complementar da terapêutica.

Um outro estudo, com objetivo semelhante, foi realizado entre 2017 e 2021, atendendo ao uso do NeoBianacid® entre pacientes, médicos e farmacêuticos com base em inquéritos realizados em Itália e Espanha (n=583) [81]. Mais de 90% dos médicos de clínica geral classificaram a eficácia do Poliprotect como boa/excelente no controlo da azia, 80% na dor e cerca de 70% nas dificuldades de digestão [81]. Relataram a utilização do Poliprotect como extremamente útil em alternativa aos inibidores da bomba de prótons. Na classe médica entrevistada no estudo, 79% dos gastroenterologistas demonstraram elevada satisfação na melhoria dos sintomas típicos da DRGE [81]. O produto foi utilizado em monoterapia em aproximadamente 63% dos pacientes e bastante

defendido por estes que se mostraram altamente satisfeitos [81]. No que diz respeito aos farmacêuticos participantes do estudo, estes mencionaram a faixa etária dos 31-50 anos como o público de maior procura na farmácia, procura esta que, tal como o aconselhamento, segue as indicações terapêuticas mencionadas no folheto informativo do produto [81]. Estes farmacêuticos recomendaram o produto principalmente para sintomas típicos da DRGE (75%), dor epigástrica (74%) e na gravidez e/ou amamentação (66%) [81]. Sugeriram ainda o NeoBianacid® como um produto de 1ª linha para distúrbios gastrointestinais superiores em mais de metade dos casos surgidos no quotidiano da farmácia [81]. É importante ressaltar que a classe profissional médica não relatou nenhuma interação entre o Poliprotect e medicamentos [81].

Um estudo publicado em 2023 no *American Journal of Gastroenterology* avaliou a eficácia do Poliprotect versus omeprazol em pacientes do sexo feminino e masculino com idade entre os 18 e 70 anos cujos principais critérios de inclusão foram a sintomatologia de azia, dor epigástrica e refluxo sem lesões erosivas detetadas pela endoscopia [106]. O procedimento terá sido feito num ensaio duplamente cego, durante um período de 4 semanas [106]. O esquema de tratamento com o Poliprotect foi diferente nas duas primeiras semanas: 1 comprimido 5 vezes por dia (meia hora depois do pequeno-almoço, almoço e jantar; meio da tarde e antes da hora de dormir) enquanto que nas duas semanas seguintes, a toma do Poliprotect foi feita sob necessidade e vontade do paciente (até ao máximo de 8 vezes por dia) para se sentir bem [106]. Durante este período, o grupo a tomar inibidor da bomba de prótons – omeprazol 20mg - fê-lo sempre com uma toma única (meia hora antes do pequeno-almoço) [106]. O benefício clínico do Poliprotect e do omeprazol foi evidente logo no primeiro dia de tratamento e aumentou ao longo das primeiras duas semanas [106]. Depois disso, o Poliprotect continuou a aumentar favoravelmente o seu efeito, mesmo quando passou para o tratamento autónomo, sob critério próprio, que passou a 2 ou 3 vezes por dia [106]. Um tratamento de duas semanas com Poliprotect, proporcionou uma eficácia não inferior ao omeprazol no tratamento de sintomas de refluxo gastroesofágico não erosivo e dispepsia funcional dolorosa [106]. O estudo permitiu adicionalmente argumentar sobre um maior benefício para os pacientes que tomam Poliprotect após a sua paragem. A suspensão da toma de inibidores da bomba de prótons pode ser seguida da pioria de sintomas devido ao chamado efeito rebote do ácido gástrico, pelo que o grupo que apenas tomou omeprazol recorreu mais a medicação de emergência [106]. O Poliprotect sob demanda neutralizou o previsível agravamento dos sintomas que se segue à suspensão do tratamento com inibidores da bomba de prótons [106]. Os dados demonstraram também que o Poliprotect não altera a microbiota intestinal, ao contrário do que demonstraram acontecer logo após duas semanas de tratamento diário com 20 mg de omeprazol após comparação das fezes analisadas na colheita antes e depois do tratamento [106]. Isto é

justificado porque, ao contrário da atividade hipossecretora dos inibidores da bomba de prótons, a atividade tampão do Poliprotect é exercida pelos componentes minerais incorporados na matriz vegetal e, por isso, não afetam a secreção de ácido propriamente dita, o que por sua vez não leva a alterações na composição da microbiota intestinal [83,106].

Em conclusão, estes resultados obtidos demonstraram em primeiro lugar, que o Poliprotect pode ser prescrito em alternativa ao inibidor da bomba de prótons como tratamento de primeira linha para azia e dor ou queimação epigástrica, na ausência de sinais ou lesões detetadas na endoscopia [83]. Em segundo lugar, um tratamento inicial benéfico com Poliprotect pode ser mantido e até melhorado progressivamente com uma ingestão sob demanda de 2 a 3 comprimidos por dia [83,106]. Em terceiro lugar, é também de grande relevância a observação de que Poliprotect pode ser utilizado para a descontinuação de um tratamento com inibidor da bomba de prótons, evitando o agravamento sintomático que acompanha o efeito rebote de aumento exponencial do ácido gástrico. Esta condição induz muitas vezes os pacientes a continuar ou retomar o tratamento destes fármacos tornando-se, assim, numa utilização crónica [106].

7. Conclusão

A interpretação de literatura científica transmite habitualmente a sensação de confiabilidade e veracidade que nem sempre se encontra garantida. É neste sentido que o tema dos conflitos de interesse tem sido amplamente mencionado despertando a devida atenção à produção e revisão de artigos. Dentro destes, o mais comum é considerar os conflitos de interesse relacionados com o financiamento das pesquisas e divulgação dos dados consoante a vontade e necessidade dos patrocinadores que, nestes casos, se encontram relacionados, de uma forma ou de outra com o conteúdo abordado. É objetivo dos patrocinadores alcançar algum tipo de reconhecimento e/ou rentabilidade decorrente dessas mesmas publicações pelo que, caso sejam encontrados, os conflitos de interesse devem estar mencionados e devem ser tidos em conta pelos leitores, uma vez que, desencadeiam uma compreensão restrita das reais dimensões do estudo.

É precisamente isto que acontece nas publicações do NeoBianacid®. O **ponto 6.** descrito no presente relatório aborda as questões de eficácia e tolerabilidade do produto baseado na existência de apenas três artigos científicos. Acontece que, o facto de ser reduzida a quantidade de suporte científico é agravada pelo facto desses mesmos artigos incluírem conflitos de interesses. Ambos são financiados pela empresa Aboca, fabricante do dispositivo médico, e em ambos estão autores que apresentam vínculo a este projeto. Isto não significa que os dados e evidências apresentadas, sejam falsas mas que a interpretação pode, de alguma forma, estar condicionada.

O produto não deixa de ser, na minha ótica, uma boa alternativa para os inibidores da bomba de prótons, nomeadamente nos casos especiais acima descritos. Contudo, é obrigação dos farmacêuticos desenvolver um olhar crítico sobre os produtos que estão disponíveis na farmácia, compreendendo que tanto os produtos de síntese como os de origem natural, apresentam desvantagens ou questões de alguma controvérsia. Neste caso, a difícil demarcação do produto como dispositivo médico e os conflitos de interesses inerentes aos estudos, resultam num alerta que reforça ainda mais a aplicação dos conhecimentos farmacêuticos para a passagem de correta informação ao utente.

É ainda importante acrescentar uma outra crítica ao produto. Durante a minha pesquisa para a elaboração deste tema de desenvolvimento, consegui encontrar a composição quantitativa dos ingredientes apenas através de documentos científicos da marca fabricante, contudo, esta informação não se encontra facilmente ao acesso da população em geral. Os utentes têm o direito de conhecer a composição do produto através da rotulagem, no entanto, neste caso, isso não acontece **[ver Anexo C]**.

Posto isto, é imperativo reforçar o senso crítico dos farmacêuticos, nomeadamente dos farmacêuticos comunitários, que ao lidarem diariamente com diferentes produtos, devem procurar conhecê-los da melhor forma possível permitindo, assim, capacitar o utente nas suas escolhas diárias.

Conclusão global

A conclusão deste relatório de estágio traduz o fim do ciclo mais desafiante (e o mais bonito) da minha vida. O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto foi a minha primeira opção e hoje, estou feliz por nunca ter duvidado que escolher com o coração é realmente escolher de forma certa.

A realização do estágio curricular permitiu aplicar na prática os conhecimentos adquiridos durante o percurso académico, bem como elucidar sobre a realidade farmacêutica, tanto em contexto hospitalar como em farmácia comunitária. Por isso, foi para mim, a experiência mais enriquecedora do curso e aquela onde pude observar um maior crescimento profissional e até mesmo pessoal.

Os dois meses em estágio no Hospital Privado de Braga foram cruciais para compreender que, no contexto hospitalar, o farmacêutico é encarado como um membro da equipa de saúde, com responsabilidade sobre os resultados da terapêutica medicamentosa, pelo que a sua intervenção tem um impacto determinante na qualidade dos serviços de saúde, com reflexo na otimização dos resultados dos doentes.

Por sua vez, os quatro meses na Farmácia Castro Mendes foram o melhor exemplo que podia ter sobre o papel do farmacêutico comunitário e a responsabilidade deste na sociedade. A farmácia e a equipa em geral mostraram-me, desde o primeiro dia, que ser um bom farmacêutico é uma arte que não está ao alcance de todos. Requer a honestidade e empatia com cada utente baseada na correta transmissão de informação que só acontece quando procuramos manter-nos devidamente atualizados. É uma profissão de extrema exigência e responsabilidade e, o utente procura-nos em primeiro lugar, precisamente por isso.

Termino a citar o Papa Francisco num discurso realizado como forma de agradecimento público aos farmacêuticos e que, para mim, representa o testemunho mais bonito e mais verdadeiro sobre esta profissão que, a partir de hoje, passarei a desempenhar.

“O apostolado dos ouvidos. Ouvir, ouvir, ouvir, parece aborrecido algumas vezes mas, para a pessoa que fala é um carinho de Deus através de vocês. Os farmacêuticos são esta mão próxima, estendida, que não entrega só os medicamentos, mas transmite coragem e proximidade.

Farmacêuticos, este trabalho não é uma atividade, é uma missão!”

Papa Francisco

Bibliografia

- [1] Bryan, R., Aronson, J. K., Williams, A., & Jordan, S. (2021). The problem of look-alike, sound-alike name errors: Drivers and solutions. *British journal of clinical pharmacology*, 87(2), 386–394. <https://doi.org/10.1111/bcp.14285>
- [2] de Sousa Gouveia, C. (2020). Estratégias para Prevenção de Erros Look-alike Sound-alike Experiência Profissionalizante na Vertente de Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária (Doctoral dissertation, Universidade da Beira Interior (Portugal)). <http://hdl.handle.net/10400.6/10596>
- [3] Gaspar, A., Morgado, S., & Morgado M. Medicamentos frequentemente sujeitos a prescrição off-label. *Boletim CIM*. 2020: 1-4. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_janeiro_marcy_2020_af_34_33897205e99eb4ec995a.pdf [Acedido a 10 de outubro de 2023]
- [4] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), 2017.
- [5] European Patients' Academy on Therapeutic Innovation, 2015. [Online] Disponível em: <https://toolbox.eupati.eu/resources/utilizacao-para-uma-indicacao-nao-aprovada-off-label/?lang=pt-pt> [Acedido a 20 de outubro de 2023]
- [6] Rêgo, S. M. S. D. F. (2012). Degenerescência Macular Relacionada com a Idade (Doctoral dissertation, Universidade da Beira Interior). <http://hdl.handle.net/10400.6/1162>
- [7] Tavares, S. O. F. (2021). Papel dos anti-VEGF na atrofia macular: consequência do tratamento ou progressão natural da Degenerescência Macular da Idade? (Master's thesis). <https://hdl.handle.net/10316/98319>
- [8] Brillpharma. Degenerescência macular associada à idade (DMI). 2020. Disponível em: <https://brillpharma.pt/degeneracao-macular-relacionada-a-idade-dmri/> [Acedido a 2 de novembro de 2023]
- [9] Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. Degenerescência Macular da Idade. 2014. Disponível em: https://spoftalmologia.pt/wp-content/uploads/2014/03/degenerescencia_macular_da_idade.pdf [Acedido a 26 de outubro de 2023]
- [10] Infarmed. Ministério da Saúde. Relatório de Avaliação Prévia de Medicamento para uso em Meio Hospitalar. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/035_Bevacizumab_ParecerNet.pdf/9adf51ce-04d5-4b73-bc81-9d40d413690a [Acedido a 01 de novembro de 2023]
- [11] Silva, A. F. M. (2018). Uso off-label de medicamentos: um tema controverso (Doctoral dissertation). <http://hdl.handle.net/10400.1/12508>

- [12] Alarcão, J., Costa, J., Fareleira, F., Borges, M., & Carneiro, A. V. (2013). Prescrição off-label: Análise científica tendo como exemplo a utilização de bevacizumab em oftalmologia. *Acta Médica Portuguesa*, 26(4), 409-419. <http://hdl.handle.net/10451/32795>
- [13] Gomes, J., Gonçalves, J., Barros, V., & Mota, G. P. (2021). Estudo Valorização do Desempenho do Farmacêutico Hospitalar. School of Business & Economics. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/estudofh_final_212586107260cb531ba1ccf.pdf [Acedido a 29 de outubro de 2023]
- [14] Direção Geral de Saúde, Norma nº007/2019, de 16/10/2019. Higiene das Mãos nas Unidades de Saúde. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/higiene-das-maos-nas-unidades-de-saude.pdf> [Acedido a 29 de outubro de 2023]
- [15] Comunidade Sanar. Escleroterapia de Varizes com Espuma de Polidocanol. 2021. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/escleroterapia-de-varizes-com-espuma-de-polidocanol-colunistas> [Acedido a 20 de novembro de 2023]
- [16] Mendes, A. P. Doença Venosa Crónica. CIM. 2017: 1-4. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_doenca_venosa_cronica_581032585a1ff7444ee21.pdf [Acedido a 21 de novembro de 2023]
- [17] Gloviczki, P., & Gloviczki, M. L. (2012). Guidelines for the management of varicose veins. *Phlebology*, 27 Suppl 1, 2–9. <https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012s28>
- [18] Paulino, A., Balhau, A. P., Formiga, A., Lourenço, A., Marques, A., Mourato, B., Almeida, C. C., Almeida, C. E., Casal, D., Coimbra, E., Gomes, F., Magro, J., Pinheiro, L. P., Silveira, L., Lima, M., Pratas, N., Vaz, P., Correia, S. & Bilhin, T. Varizes dos Membros Inferiores Aspetos Práticos. 2018. p.37-42; 159-188. Disponível em: https://www.spcir.com/wp-content/uploads/2019/11/LIVRO_CIRURGIA_VASCULAR_VWEB-1.pdf [Acedido a 10 de novembro de 2023]
- [19] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Tratamento Esclerosante Não Estético de Varizes de Membros Inferiores. 2017. Disponível em https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/06/837210/relatorio_escleroterapia_mmii_final.pdf [Acedido a 3 de janeiro de 2024]
- [20] Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH. Resumo das Características do Medicamento – Lauromacrogol 400. Wiesbaden, Alemanha 2020.
- [21] Carvalhais, F. P. M. (2014). Saúde Oral em Idade Escolar: O Papel Fundamental do Farmacêutico (Doctoral dissertation, Universidade Fernando Pessoa (Portugal)). <http://hdl.handle.net/10284/4877>

- [22] Mendes, A. P. Saúde Oral na Criança. Ficha técnica do CIM. 2012: 1-2. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft101_saude_oral_na_crianca_52510809_95b043049989a1.pdf [Acedido a 7 de janeiro de 2024]
- [23] Antunes, C. C. B. (2016). A medicina dentária e a gestação: estarão as grávidas cientes da importância da saúde oral para elas próprias e para a criança que irá nascer? (Doctoral dissertation).
- [24] Blebil, A., Dujaili, J., Elkalmi, R., Tan, H. L. K., Tai, M. S., & Khan, T. M. (2020). Community Pharmacist's Role in Providing Oral Health-care Services: Findings from Malaysia. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(1), 64–71. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_152_19
- [25] McMillan, S. S., Hu, J., El-Den, S., O'Reilly, C. L., & Wheeler, A. J. (2021). Pharmacy participation in dental and oral health care: a scoping review protocol. *JB1 evidence synthesis*, 19(7), 1651–1658. <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00209>
- [26] Infarmed. Ministério da Saúde. Medicamentos Manipulados. 2011. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/31_Medicamentos_Manipulados.pdf/5ae18274-df2c-477b-ad80-100cd4ef8b18?version=1.0 [Acedido a 15 de janeiro de 2024]
- [27] Infarmed. Ministério da Saúde. Medicamentos Manipulados. Inspeção de Medicamentos Manipulados. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados> [Acedido a 16 de janeiro de 2024]
- [28] Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV). Escabiose ou Sarna Vulgar. 2017. Disponível em: <https://www.spdv.pt/op/document/?co=220&h=c6dfe&in=1> [Acedido a 20 de janeiro de 2024]
- [29] Rodrigues, S.O. T. Sarna Humana. 2014. *Master Thesis*. Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4425/1/PPG_21784.pdf [Acedido a 20 de janeiro de 2024]
- [30] Mendes, A. P. Escabiose. CIM. 2016: 1-3. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_escabiose_23961552859412a39ede8a.pdf [Acedido a 20 de janeiro de 2024]
- [31] Vasanwala, F. F., Ong, C. Y., Aw, C. W. D., & How, C. H. (2019). Management of scabies. *Singapore medical journal*, 60(6), 281–285. <https://doi.org/10.11622/smedj.2019058>
- [32] Thompson, R., Westbury, S., & Slape, D. (2021). Paediatrics: how to manage scabies. *Drugs in context*, 10, 2020-12-3. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-12-3>
- [33] Comunidade Sanar. Escabiose na APS: Resumo com mapa mental. 2021. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/escabiose-na-aps-resumo-com-mapa-mental-ligas> [Acedido a 20 de janeiro de 2024]

- [34] Richards R. N. (2021). Scabies: Diagnostic and Therapeutic Update. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 25(1), 95–101. <https://doi.org/10.1177/1203475420960446>
- [35] Sunderkötter, C., Wohlrab, J., & Hamm, H. (2021). Scabies: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Arzteblatt international*, 118(41), 695–704. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0296>
- [36] Facts P. Reregistration Eligibility Decision (RED) Fact Sheet. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, U.S. Government Printing Office; 2007.
- [37] Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Ministério da Economia e da Saúde. *Diário da República*, 1.ª série-B n.º 153., 2004.
- [38] Despacho Normativo n.º 18694/2010, de 31 de agosto, Regime Geral das Participações do Estado no Preço dos Medicamentos, *Diário da República*, 1.ª série, n.º 168.
- [39] Santos, H. J. da Cunha, N. I. Coelho, V. P. Cruz, P. Botelho, R. Faria, G. Marques, C. Gomes, A. Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 2009. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf [Acedido a 15 de fevereiro de 2024]
- [40] Simón, A. Prevenção de erros de medicação na comunidade. Ficha técnica do CIM. 2018: 1-3. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_prevencao_de_erros_i_11485675855af992035bf34.pdf [Acedido a 15 de fevereiro de 2024]
- [41] Serviço Nacional de Saúde (SNS24). Doenças Infeciosas: Varicela. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/varicela/> [Acedido a 17 de fevereiro de 2024]
- [42] Menarini International Operations Luxembourg S.A. Resumo das Características do Medicamento – Lergonix (Bilastina). Luxemburgo 2023.
- [43] Mösges, R., Lee, D. L., Abong, J., Siasoco, B., Chow, S. K., Leong, J. L., Singh, H., Kuljit, S., & Campomanes, B. (2016). Role of bilastine in the management of allergic rhinitis and urticaria: an Asia-Pacific consensus statement. *Asia Pacific allergy*, 6(1), 56–66. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2016.6.1.56>
- [44] Sayedali, E., Yalin, A. E., & Yalin, S. (2023). Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 14(5), 585–593. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i5.585>
- [45] Baig, F. A., Khan, S., & Rizwan, A. (2022). Frequency of Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetic Patients Taking Metformin. *Cureus*, 14(3), e22924. <https://doi.org/10.7759/cureus.22924>

- [46] Alhaji J. H. (2022). Vitamin B12 Deficiency in Patients with Diabetes on Metformin: Arab Countries. *Nutrients*, 14(10), 2046. <https://doi.org/10.3390/nu14102046>
- [47] Kakarlapudi, Y., Kondabolu, S. K., Tehseen, Z., Khemani, V., J, S. K., Nousherwani, M. D., Saleem, F., & Abdelhameed, A. N. (2022). Effect of Metformin on Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Factors Associated With It: A Meta-Analysis. *Cureus*, 14(12), e32277. <https://doi.org/10.7759/cureus.32277>
- [48] Torres, A. Formas de Vitamina B12. Disponível em: <https://www.vitamina-b12.net/formas/> [Acedido a 2 de fevereiro de 2024]
- [49] González-Montaña, J. R., Escalera-Valente, F., Alonso, A. J., Lomillos, J. M., Robles, R., & Alonso, M. E. (2020). Relationship between vitamin B12 and cobalt metabolism in domestic ruminant: an update. *Animals*, 10(10), 1855.
- [50] Langan, R. C., & Goodbred, A. J. (2017). Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *American family physician*, 96(6), 384–389
- [51] Al Zoubi, M. S., Al Kreasha, R., Aqel, S., Saeed, A., Al-Qudimat, A. R., & Al-Zoubi, R. M. (2024). Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A narrative review. *Irish journal of medical science*, 10.1007/s11845-024-03634-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11845-024-03634-4>
- [52] Ahmed M. A. (2016). Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand?. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 19(3), 382–398. <https://doi.org/10.18433/>
- [53] USDA. (2005). Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Disponível em: <https://nap.nationalacademies.org/read/10490/chapter/1> [Acedido a 24 fevereiro de 2023]
- [54] dos Santos, B. C. O., Nogueira, R., Brigas, D., & Marques, A. (2023). Pormenores que Contam: Descrição de um Caso de Anemia Perniciosa. *Gazeta Médica*, 42-45.
- [55] Baik, H. W., & Russell, R. M. (1999). Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annual review of nutrition*, 19, 357–377. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.357>
- [56] Wong, C. W. (2017). Vitamin B12 deficiency in the elderly. En R.R. Watson (Ed.), *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging* (pp-159-166). Elsevier.
- [57] Fituri, S., Akbar, Z., & Ganji, V. (2023). Impact of metformin treatment on cobalamin status in persons with type 2 diabetes. *Nutrition reviews*, nuad045. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad045>

- [58] Andrade, R., Soares, C., Spínola, A. C., & Rei, S. (2021). Associação entre Défice de Vitamina B12 e o Agravamento da Neuropatia em Doentes Diabéticos Tipo 2 e Pré-diabéticos Medicados com Metformina: Revisão Narrativa da Literatura. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 16(1), 9-12.
- [59] Pflipsen, M. C., Oh, R. C., Saguil, A., Seehusen, D. A., Seaquist, D., & Topolski, R. (2009). The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM*, 22(5), 528–534. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.05.090044>
- [60] Ts, R., Ranganathan, R. S., Solai Raja, M., & Srivastav, P. S. S. (2023). Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Metformin Therapy. *Cureus*, 15(4), e37466. <https://doi.org/10.7759/cureus.37466>
- [61] American Diabetes Association. Blood Glucose & A1C Diagnosis. Disponível em <https://diabetes.org/about-diabetes/diagnosis> [Acedido a 5 de março de 2024].
- [62] World Health Organization. Disponível em http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/ [Acedido a 5 de março de 2024]
- [63] Associação Protetora dos Diabéticos em Portugal. Relatório do Observatório Nacional da Diabetes. Disponível em <https://apdp.pt/3d-flip-book/relatorio-do-observatorio-nacional-da-diabetes/> [Acedido a 5 de março de 2024]
- [64] Herman, R., Kravos, N. A., Jensterle, M., Janež, A., & Dolžan, V. (2022). Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1264. <https://doi.org/10.3390/ijms23031264>
- [65] Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- [66] Gardner, D. G. e Shoback, D. (2011). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9ª Edição. Nova York, The McGraw-Hill Companies, Inc.
- [67] Yang, W., Cai, X., Wu, H., & Ji, L. (2019). Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Journal of diabetes*, 11(9), 729–743. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12900>
- [68] Chapman, L. E., Darling, A. L., & Brown, J. E. (2016). Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolism*, 42(5), 316–327. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008>
- [69] Caspary, W. F., & Creutzfeldt, W. (1971). Analysis of the inhibitory effect of biguanides on glucose absorption: inhibition of active sugar transport. *Diabetologia*, 7(5), 379–385. <https://doi.org/10.1007/BF01219474>

- [70] Buvat D. R. (2004). Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *American family physician*, 69(2), 264–266.
- [71] Tiemeier, H., van Tuijl, H. R., Hofman, A., Meijer, J., Kiliaan, A. J., & Breteler, M. M. (2002). Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *The American journal of psychiatry*, 159(12), 2099–2101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.2099>
- [72] Penninx, B. W., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Fried, L. P., Allen, R. H., & Stabler, S. P. (2000). Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *The American journal of psychiatry*, 157(5), 715–721. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.715>
- [73] Moore, E., Mander, A., Ames, D., Carne, R., Sanders, K., & Watters, D. (2012). Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *International psychogeriatrics*, 24(4), 541–556. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002511>
- [74] Biemans, E., Hart, H. E., Rutten, G. E., Cuellar Renteria, V. G., Kooijman-Buiting, A. M., & Beulens, J. W. (2015). Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. *Acta diabetologica*, 52(2), 383–393. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0661-4>
- [75] Moore, E. M., Mander, A. G., Ames, D., Kotowicz, M. A., Carne, R. P., Brodaty, H., Woodward, M., Boundy, K., Ellis, K. A., Bush, A. I., Faux, N. G., Martins, R., Szoek, C., Rowe, C., Watters, D. A., & AIBL Investigators (2013). Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes care*, 36(10), 2981–2987. <https://doi.org/10.2337/dc13-0229>
- [76] de Jager, J., Kooy, A., Leher, P., Wulffelé, M. G., van der Kolk, J., Bets, D., Verburg, J., Donker, A. J., & Stehouwer, C. D. (2010). Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c2181. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2181>
- [77] Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio. 2001. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_farmaceutico_e_o_pessoal_de_apoio_5695580485ab147f4836e5.pdf [Acedido a 10 de março de 2024]
- [78] Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão. Haeon. Energia e Vitalidade: A importância da Suplementação. Disponível em: <https://www.escolasaudegestao.pt/> [Acedido a 10 de março de 2024]
- [79] Koprivica, M., & Bjelanović, J. (2021). Hypervitaminosis B12. *Medicinski časopis*, 55(4), 139–143.

- [80] International Pharmaceutical Federation. Managing reflux symptoms in the community pharmacy. Quick reference guide for pharmacists. 2023. Disponível em: <https://www.fip.org/file/5436> [Acedido a 27 de março de 2023]
- [81] Cioeta, R., Muti, P., Rigoni, M., Morlando, L., Siragusa, F., Cossu, A., & Giovagnoni, E. (2022). Effectiveness and tolerability of Poliprotect, a natural mucosal protective agent for gastroesophageal reflux disease and dyspepsia: Surveys from patients, physicians, and pharmacists. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 2, 969831.
- [82] Woodland, P., Batista-Lima, F., Lee, C., Preston, S. L., Dettmar, P., & Sifrim, D. (2015). Topical protection of human esophageal mucosal integrity. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 308(12), G975-G980.
- [83] Corazziari, E. S. (2020). Medical devices made of substances in the management of patients with gastrointestinal diseases. *Pharm. Adv*, 1, 27-29.
- [84] Keber, E., Rocco, P., Musazzi, U. M., Morselli-Labate, A. M., Floris, N. P., Pedrazzini, A., ... & Giua, C. (2021). The management of upper gastrointestinal symptoms: a study on community pharmacies in Italy. *FARMACIÂ*, 68(2), 401-409.
- [85] Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Doença do Refluxo Gastro-Esofágico (DRGE). 2009. Disponível em: https://www.sped.pt/images/Publicacoes_SPED/Monografia_DRGE_I_1.pdf [Acedido a 30 de março de 2023]
- [86] El-Serag H, Talley N (2004) The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 19: 643–654. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01897.x>
- [87] Smith, W., & Davila, N. (2023). Gastroesophageal reflux disease: 2021 guideline updates and clinical pearls. *The Nurse practitioner*, 48(7), 24–25. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000000000000065>
- [88] Katz, P. O., Dunbar, K. B., Schnoll-Sussman, F. H., Greer, K. B., Yadlapati, R., & Spechler, S. J. (2022). ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American journal of gastroenterology*, 117(1), 27–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>

- [89] Kasugai, K., & Ogasawara, N. (2024). Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology and New Treatment Trends. *Internal medicine* (Tokyo, Japan), 63(1), 1–10. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1551-23>
- [90] Sharma, P., & Yadlapati, R. (2021). Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1486(1), 3–14. <https://doi.org/10.1111/nyas.14501>
- [91] Savarino, V., Marabotto, E., Zentilin, P., Demarzo, M. G., de Bortoli, N., & Savarino, E. (2021). Pharmacological Management of Gastro-Esophageal Reflux Disease: An Update of the State-of-the-Art. *Drug design, development and therapy*, 15, 1609–1621. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S306371>
- [92] Rocha, A. R. A. (2017). *Novos Inibidores da Bomba de Protões antagonistas competitivos com o potássio-Vonoprazan* (Doctoral dissertation, Universidade Fernando Pessoa (Portugal)).
- [93] Macedo, S. S. A. P. (2012). *Meios de diagnóstico na doença de refluxo gastro-esofágico*.
- [94] Martín de Argila de Prados, C., López Cardona, J., & Argüelles-Arias, F. (2023). Safe use of proton-pump inhibitors. *Revista espanola de enfermedades digestivas*, 115(9), 475–479. <https://doi.org/10.17235/reed.2023.9834/2023>
- [95] Maideen N. M. P. (2023). Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam medical journal*, 59(2), 115–127. <https://doi.org/10.4068/cmj.2023.59.2.115>
- [96] Boardman, H. F., & Heeley, G. (2015). The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitors. *International journal of clinical pharmacy*, 37(5), 709–716. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0150-z>
- [97] Regulamento (UE) nº 2017/745, de 5 de abril, Dispositivos Médicos, *Jornal Oficial da União Europeia*.
- [98] Bilia, A. R., Corazziari, E. S., Govoni, S., Mugelli, A., & Racchi, M. (2021). Medical Devices Made of Substances: Possible Innovation and Opportunities for Complex Natural Products. *Planta medica*, 87(12-13), 1110–1116. <https://doi.org/10.1055/a-1511-8558>
- [99] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Dispositivos Médicos. 2016. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos> [Acedido a 30 de março de 2023]

- [100] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, Estatuto do Medicamento, Diário da República, Série 1.
- [101] European Commissio. Medical Devices. Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative. Disponível: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10328/attachments/1/translations> [Acedido a 03 de abril de 2024]
- [102] Agostinho, P. F. (2017). Classificação e fronteiras de dispositivos médicos (Doctoral dissertation).
- [103] Leone, M. G. (2022). Medical devices made of substances: a new challenge. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 2, 952013.
- [104] Corazziari, E.S., Ribichini, E. Therapy of Upper Gastrointestinal Symptoms: Experience with a Medical Device Made of Natural Substances. *Curr Treat Options Gastro* (2024). <https://doi.org/10.1007/s11938-024-00440-w>
- [105] NeoBionacid. Aboca S.p.A. Società Agricola. Itália. Folheto Informativo. Disponível em: <https://doc.gruppoaboca.com/media/5482/ptleabioan-b-web.pdf> [Acedido a 1 de abril de 2024]
- [106] Corazziari, E. S., Gasbarrini, A., D'Alba, L., D'Ovidio, V., Riggio, O., Passaretti, S., Annibale, B., Cicala, M., Repici, A., Bassotti, G., Ciacci, C., Di Sabatino, A., Neri, M., Bragazzi, M. C., Ribichini, E., Radocchia, G., Iovino, P., Marazzato, M., Schippa, S., & Badiali, D. (2023). Poliprotect vs Omeprazole in the Relief of Heartburn, Epigastric Pain, and Burning in Patients Without Erosive Esophagitis and Gastroduodenal Lesions: A Randomized, Controlled Trial. *The American journal of gastroenterology*, 118(11), 2014–2024. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002360>
- [107] Sánchez, M., González-Burgos, E., Iglesias, I., & Gómez-Serranillos, M. P. (2020). Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(6), 1324. <https://doi.org/10.3390/molecules25061324>
- [108] Panahi, Y., Khedmat, H., Valizadegan, G., Mohtashami, R., & Sahebkar, A. (2015). Efficacy and safety of Aloe vera syrup for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controlled trial. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*, 35(6), 632–636. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(15\)30151-5](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(15)30151-5)
- [109] Paul, Z. A., Malla, A. T., Dar, M. A., & Masoodi, M. H. (2023). Phytochemistry and Pharmacological Activity of *Malva sylvestris* L: A Detailed Insight. *Combinatorial chemistry & high*

throughput screening, 10.2174/0113862073269336231009110313. Advance online publication. <https://doi.org/10.2174/0113862073269336231009110313>

[110] Batiha, G. E., Tene, S. T., Teibo, J. O., Shaheen, H. M., Oluwatoba, O. S., Teibo, T. K. A., Al-Kuraishy, H. M., Al-Garbee, A. I., Alexiou, A., & Papadakis, M. (2023). The phytochemical profiling, pharmacological activities, and safety of *malva sylvestris*: a review. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 396(3), 421–440. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02329-w>

[111] Xue, T., Ruan, K., Tang, Z., Duan, J., & Xu, H. (2023). Isolation, structural properties, and bioactivities of polysaccharides from *Althaea officinalis* Linn.: A review. *International journal of biological macromolecules*, 242(Pt 4), 125098. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125098>

[112] Zaghlool, S. S., Abo-Seif, A. A., Rabeh, M. A., Abdelmohsen, U. R., & Messiha, B. A. S. (2019). Gastro-Protective and Anti-Oxidant Potential of *Althaea officinalis* and *Solanum nigrum* on Pyloric Ligation/Indomethacin-Induced Ulceration in Rats. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 8(11), 512. <https://doi.org/10.3390/antiox8110512>

[113] Šiler, P., Kolářová, I., Bednárek, J., Janča, M., Musil, P., & Opravil, T. (2018, June). The possibilities of analysis of limestone chemical composition. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 379, p. 012033). IOP Publishing.

[114] Santos, N. G. L. M. D. (2020). *Minerais e Medicamentos-Uma Parceria Milenar* (Master's thesis).

[115] Park, S. H., Lee, K. N., Lee, O. Y., Choi, M. G., Kim, J. H., Sung, I. K., Jang, J. Y., Park, K. S., Chun, H. J., Kim, E. Y., Lee, J. K., Jang, J. S., Kim, G. H., Hong, S. J., Lee, Y. C., Choi, S. C., Kim, H. S., Kim, T. O., Baik, G. H., & Jeon, Y. C. (2023). A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Esomeprazole/Sodium Bicarbonate 20/800 mg in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and liver*, 17(2), 226–233. <https://doi.org/10.5009/gnl220023>

[116] Pastorino, G., Cornara, L., Soares, S., Rodrigues, F., & Oliveira, M. B. P. P. (2018). Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy research: PTR*, 32(12), 2323–2339. <https://doi.org/10.1002/ptr.6178>

[117] Gupta, V., Mittal, P., Bansal, P., Khokra, S. L., & Kaushik, D. (2010). Pharmacological potential of *Matricaria recutita*-A review. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2(1), 12-6.

[118] Silva, G. Graham, S. Yilmaz, A. Ugur, Z. Neville, C. McEvoy, C. Kee, F. Young, I. Woodside, J. Green, B. METABOLISM, LIFESTYLES AND LIVER-GUT AXIS. (2020). Eur J Clin Invest, 50: e13369. <https://doi.org/10.1111/eci.13369>

Anexos

Anexo A - Apresentação PowerPoint relativa à formação interna intitulada “Vitamina B12 e Metformina: Qual a ligação?” realizada no estágio curricular na Farmácia Castro Mendes.

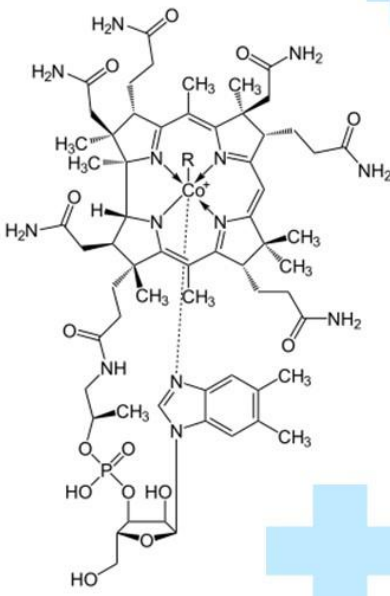


Vitamina B12 e Metformina

Qual a ligação?

Estágio Curricular M1CF

Inês Fernandes
Fevereiro 2024





VITAMINA B12 (COBALAMINA)

O que é e qual a sua importância?^[1,2]

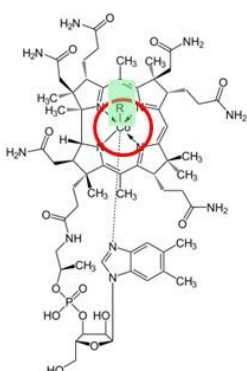
- Pertence ao grupo das 9 vitaminas **hidrossolúveis** e é a maior (PM=1355) e **quimicamente mais complexa**;
- Fórmula química **C₆₃H₈₈N₁₄O₁₄PCo**

CN = Cianocobalamina

OH = Hidroxicobalamina

CH₃ = Metilcobalamina

Desoxiadenosina = Adenosil-cbl



Presença de cobalto

COBALAMINAS

O cobalto catalisa algumas reações químicas importantes

Figura 1 – Estrutura química Vitamina B12 [2]

02

- Os seres humanos não são capazes de sintetizar a vitamina B12 pelo que a obtêm exclusivamente dos alimentos de origem animal (fígado de bovino, amêijoas, salmão, truta...);
- Todas as formas de vitamina B12 são convertidas intracelularmente em adenosil-Cbl e metilcobalamina, as formas biologicamente ativas a nível celular

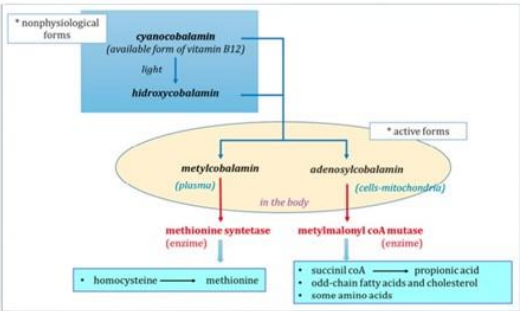


Figura 2 - Ilustração da conversão da Vitamina B12 nas suas formas ativas [2]

03

PRINCIPAIS FUNÇÕES [1,2,3,4]

Renovação celular

Cofator na síntese do DNA

Formação Glóbulos Vermelhos

Integridade do Sistema Nervoso

Metabolismo de aminoácidos e ácidos gordos



Cofator de duas enzimas importantes:

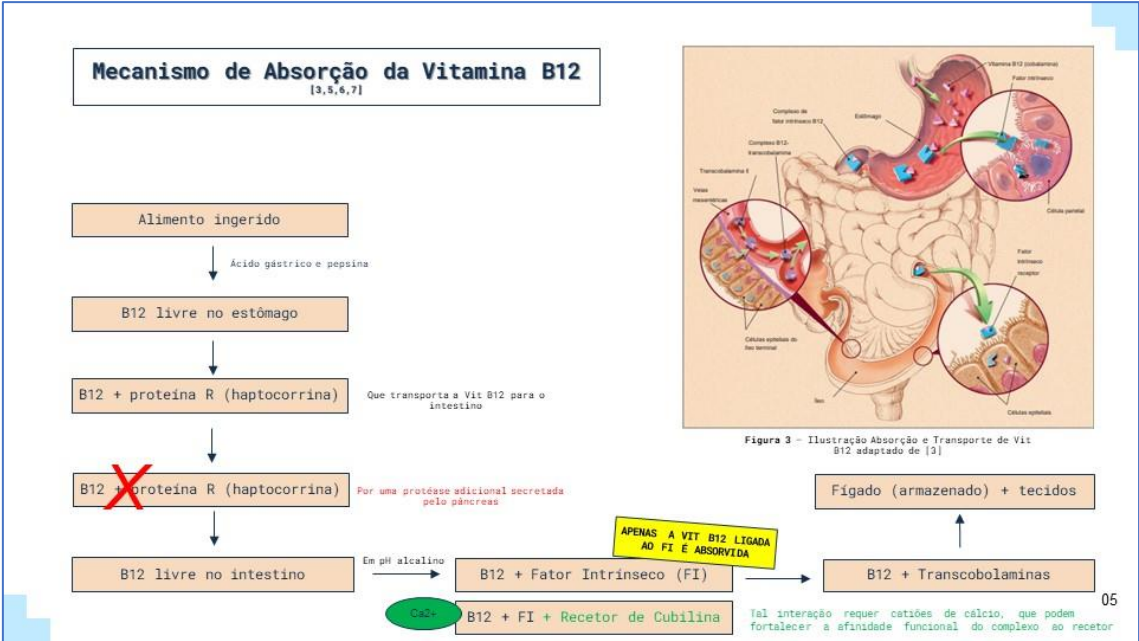
Metionina-sintetase

Presente no interior da célula e é responsável pela metilação da homocisteína. Se isto não acontece a homocisteína acumula-se e aumenta o risco de doenças cardiovasculares e neurológicas. Também é afetada pela Vitamina B6.

L-metilmalonil-CoA mutase

Fundamental para a obtenção de energia no ciclo de Krebs e também para a formação do grupo heme da hemoglobina.

04



Deficiência de Vitamina B12

[3]

Quais os fatores de risco?

Diminuição da absorção ileal Doença de Crohn Ressecção ileal Infecção por ténia	Ingestão inadequada Abuso de álcool	Uso prolongado de medicamentos Bloqueadores histamínicos H2 Inibidores da Bomba de Protões Metformina
Fator intrínseco diminuído Gastrite atrofica Anemia perniciosa Síndrome pós-gastrectomia	Idade Pessoas com mais de 75 anos	
Genético Deficiência de transcobalamina II	Veganos ou vegetarianos estritos (incluindo bebés quando amamentados por mães veganas ou vegetarianas)	

06

O que é que a deficiência em Vit B12 pode provocar? [3,9]



Fadiga



Perda de memória



Falta de
concentração



Sensação de
formigueliro nas
mãos, pernas e pés

07

Outras Manifestações Clínicas de Deficiência de Vit B12 [3]

Cutâneas

Hiperpigmentação

Icterícia

Vitiligo

Gastrointestinais

Glossite

Hematológicas

Anemia (macrocítica, megaloblástica)

Leucopenia

Pancitopenia

Trombocitopenia

Trombocitose

Neuropsiquiátricas

Areflexia

Comprometimento cognitivo (incluindo sintomas como a demência)

Irritabilidade

Neuropatia periférica



08

Estado nutricional: Como avaliar no contexto de farmácia?

1. Avaliação Física

Palidez
Quelite angular
Icterícia
Hiperpigmentação
Alterações de peso do utente

2. O que perguntar?

Como é a alimentação? *Intake* de vegetais, proteína, alimentos fortificados
Que medicação toma? IBPs, Antagonistas H2, Metformina?
Faz suplementação?
Faz exercício?
Notou perda de peso recente?
História de cansaço? Ou doenças conhecidas?

09

A Metformina e a Vitamina B12 ⁽⁶⁾

- Diabetes Mellitus é uma **das doenças mais comuns** em todo o mundo;
- De acordo com as recomendações americanas e europeias, a **metformina é considerada o anti-diabético oral de primeira linha** para doentes com **DM tipo 2**
- A metformina é o **9º medicamento mais prescrito no mundo** e estima-se que **120 milhões de pessoas com diabetes tomem este medicamento**;
- A metformina pode ser utilizada em **monoterapia** ou em **combinação**;
- A maioria dos **efeitos adversos** da metformina são considerados **ligeiros e autolimitados**.

10

A Metformina e a Vitamina B12 [5,10,11,12,13]

A toma de Metformina diminui a absorção de Vitamina B12

1ª hipótese: A metformina alterava o microbioma = **supercrescimento bacteriano** = ligação do complexo B12+FI às bactérias em vez de ser absorvido

2ª hipótese: A metformina altera a **motilidade intestinal** = redução na absorção Vit B12

3ª hipótese: Alteração no metabolismo e reabsorção dos ácidos biliares, resultando em comprometimento da circulação entero-hepática da vitamina B12

11



Hipótese atualmente mais aceita [5,10,11,12,13]

Metformina antagoniza o catião Ca^{2+} → Interfere na ligação do complexo B12+FI ao receptor ileal da cubilina

A molécula protonada da metformina dirige-se para o núcleo de hidrocarboneto da membrana ileal e desloca os cátions divalentes de cálcio por forças de repulsão.

Tal deslocamento prejudica a ligação dependente de cálcio do complexo ao receptor.

12

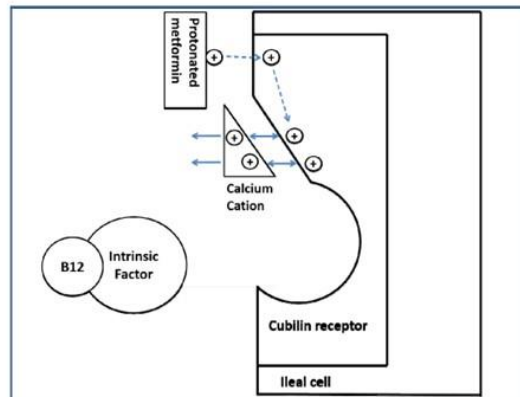


Figura 4 – Ilustração do mecanismo de inibição da absorção de vitamina B12 pela metformina adaptado de [11].

13

Quando recomendar um suplemento nutricional?

O objetivo da suplementação é **prevenir** défices

A forma ideal de prevenir um défice é obviamente através da alimentação contudo, muitas vezes isto não é possível, especialmente nas populações de risco.

1. Pessoas com risco de défice de Vit B12

Anemia perniciosa;
Dieta *vegan* ou *vegetariana* estrita;
Pessoas com cirurgia bariátrica
Idade
Alimentação desequilibrada e/ou álcool

2. Atentar a utentes com uso prolongado de medicação

IBPs, Antagonistas H2 e Metformina



14



Caso Prático – Farmácia Comunitária

Sr. António Manuel
68 anos

Autónomo nas AVDs, vive sozinho, viúvo

Patologias: Diabetes tipo 2, Hipertensão arterial (HTA)

Medicação habitual: Omeprazol 40mg 1x/dia, Metformina 850 1x/dia, Enalapril + Hidroclorotiazida 1x/dia

Pede aconselhamento porque se tem sentido cansado e com menos apetite. Sente pontualmente algumas dormências.

Caso prático adaptado da apresentação da Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão

15

Questão 1

Perante as informações recolhidas, que fatores de risco identificam nesta situação?

(A) Descompensação da diabetes

(B) Descompensação da hipertensão

(C) Refluxo gastroesofágico

☒ (D) Défice nutricional

(A) Cansaço

☒ (B) Idade avançada, alimentação inadequada, medicação

(C) Sexo masculino

(D) Não tem fatores de risco

Questão 2

De que se poderia suspeitar à partida?

16

Questão 3

O que aconselharia, neste caso?

- (A) Referenciação médico
 (B) Toma de um suplemento alimentar
 (C) Toma de um suplemento alimentar com Vitamina B12
 (D) Aumento da ingestão de carnes vermelhas

EM FARMÁCIA

Recomendação de suplementação com Vitamina B12 na composição.

Importante ter em conta a dose, absorção e eventuais contraindicações



Medidas não farmacológicas:

Otimização da dieta;
 Atividade física;
 Acompanhamento médico e revisão da terapêutica (Precisa continuar a toma de IBP?)

Caso prático adaptado da apresentação da Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão

17

Bibliografia

- [1] Torres, A. Formas de Vitamina B12. Disponível em: <https://www.vitamina-b12.net/formas/> [Acedido a 2 de fevereiro de 2024]
- [2] González-Montaña, J. R., Escalera-Valente, F., Alonso, A. J., Lomillos, J. M., Robles, R., & Alonso, M. E. (2020). Relationship between vitamin B12 and cobalt metabolism in domestic ruminant: an update. *Animals*, 10(10), 1855.
- [3] Langan, R. C., & Goodbred, A. J. (2017). Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *American family physician*, 96(6), 384-389.
- [4] Sayedali, E., Valin, A. E., & Valin, S. (2023). Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 14(5), 585-593. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v14.i5.585>
- [5] Al Zoubi, M. S., Al Kreesha, R., Aqeel, S., Saeed, A., Al-Qudimat, A. R., & Al-Zoubi, R. M. (2024). Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A narrative review. *Irish journal of medical science*, 10.1007/s11845-024-03634-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11845-024-03634-4>
- [6] Ahmed M. A. (2016). Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand?. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*, 19(3), 382-398. <https://doi.org/10.18433/jspk7p>
- [7] USDA. (2005). Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Disponível em: <https://nap.nationalacademies.org/read/10490/chapter/1> [Acedido a 24 fevereiro de 2023]
- [8] Stover P. J. (2010). Vitamin B12 and older adults. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 13(1), 24-27. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328333d157>
- [9] Langan, R. C., & Zawistowski, K. J. (2011). Update on vitamin B12 deficiency. *American family physician*, 83(12), 1425-1430.
- [10] Infante, M., Leoni, M., Caprio, M., & Fabbri, A. (2021). Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World journal of diabetes*, 12(7), 916-931. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v12.i7.916>
- [11] Ahmed M. A. (2016). Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand?. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*, 19(3), 382-398. <https://doi.org/10.18433/jspk7p>
- [12] Fituri, S., Akbar, Z., & Ganji, V. (2023). Impact of metformin treatment on cobalamin status in persons with type 2 diabetes. *Nutrition reviews*, nuae045. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae045>
- [13] Sayedali, E., Valin, A. E., & Valin, S. (2023). Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 14(5), 585-593. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v14.i5.585>

18

Anexo B - Anexo VIII - Regras de Classificação [Jornal Oficial da União Europeia]

L 117/140

PT

Jornal Oficial da União Europeia

5.5.2017

ANEXO VIII

REGRAS DE CLASSIFICAÇÃO

CAPÍTULO I

DEFINIÇÕES ESPECÍFICAS ÀS REGRAS DE CLASSIFICAÇÃO

1. DURAÇÃO DE UTILIZAÇÃO
 - 1.1. «Temporário», normalmente destinado a ser utilizado de forma contínua durante menos de 60 minutos.
 - 1.2. «Curto prazo», normalmente destinado a ser utilizado de forma contínua durante um período compreendido entre 60 minutos e 30 dias.
 - 1.3. «Longo prazo», normalmente destinado a ser utilizado de forma contínua durante um período superior a 30 dias.
2. DISPOSITIVOS INVASIVOS E ATIVOS
 - 2.1. «Orifício corporal», qualquer abertura natural do corpo, bem como a superfície externa do globo ocular, ou qualquer abertura artificial permanente como, por exemplo, um estoma.
 - 2.2. «Dispositivo invasivo de tipo cirúrgico»:
 - a) Um dispositivo invasivo que penetra no corpo através da sua superfície, incluindo através das membranas mucosas dos orifícios corporais, por intervenção cirúrgica ou no âmbito de uma intervenção cirúrgica; e
 - b) Um dispositivo que penetra no corpo por outra via que não um orifício corporal.
 - 2.3. «Instrumento cirúrgico reutilizável», um instrumento que se destina a cortar, perfurar, serrar, raspar, remover, agafar, afastar, aparar ou a procedimentos semelhantes, no âmbito de intervenções cirúrgicas, sem ligação a qualquer dispositivo ativo, e destinado pelo fabricante a ser reutilizado depois de terem sido efetuados os procedimentos adequados, como limpeza, desinfeção e esterilização.
 - 2.4. «Dispositivo terapêutico ativo», qualquer dispositivo ativo utilizado isoladamente ou em combinação com outros dispositivos para manter, modificar, substituir ou restabelecer funções ou estruturas biológicas no âmbito de um tratamento ou da atenuação de uma doença, lesão ou deficiência.
 - 2.5. «Dispositivo ativo para diagnóstico e monitorização», qualquer dispositivo ativo utilizado isoladamente ou em combinação com outros dispositivos para fornecer informações com vista à deteção, diagnóstico, monitorização ou tratamento de estados fisiológicos, estados de saúde, doenças ou malformações congénitas.
 - 2.6. «Sistema circulatório central», os seguintes vasos sanguíneos: artérias pulmonares, aorta ascendente, arco da aorta, aorta descendente até à bifurcação aórtica, artérias coronárias, artéria carótida comum, artéria carótida externa, artéria carótida interna, artérias cerebrais, tronco braquicefálico, veias coronárias, veias pulmonares, veia cava superior e veia cava inferior.
 - 2.7. «Sistema nervoso central», o cérebro, as meninges e a espinal medula.
 - 2.8. «Pele ou membrana mucosa lesada», uma superfície de pele ou uma membrana mucosa que apresente uma alteração patológica ou provocada por doença ou lesão.

CAPÍTULO II

REGRAS DE APLICAÇÃO

- 3.1. A aplicação das regras de classificação rege-se pela finalidade prevista dos dispositivos.
- 3.2. Se o dispositivo em questão se destinar a ser utilizado em combinação com outro dispositivo, as regras de classificação são aplicáveis separadamente a cada um deles. Os acessórios de um dispositivo e de um produto que conste da lista do anexo XVI devem ser classificados por si mesmos, separadamente do dispositivo com o qual são utilizados.
- 3.3. O *software* que comanda um dispositivo ou influencia a sua utilização é classificado na mesma classe desse dispositivo.

Se o *software* for independente de qualquer outro dispositivo, deve ser classificado por si mesmo.

- 3.4. Se o dispositivo não se destinar a ser utilizado única ou principalmente numa determinada parte do corpo, deve ser considerado e classificado com base na utilização especificada mais crítica.
- 3.5. Caso a um mesmo dispositivo sejam aplicáveis várias regras ou, dentro da mesma regra, várias sub-regras, baseadas na sua finalidade prevista, aplicam-se a regra e a sub-regra mais rigorosas que conduzem à classificação superior.
- 3.6. No cálculo da duração referida no capítulo I, secção 1, «de forma contínua» deve significar:
- a) Toda a duração de utilização do mesmo dispositivo sem ter em conta as interrupções temporárias de utilização durante um procedimento ou a remoção temporária para fins como limpeza ou desinfeção do dispositivo. Deve determinar-se se a interrupção de utilização, ou a remoção, é temporária em função da duração da utilização anterior e posterior ao período em que a utilização é interrompida ou o dispositivo removido; e
 - b) A utilização acumulada de um dispositivo destinado pelo fabricante a ser substituído imediatamente por outro do mesmo tipo.
- 3.7. Considera-se que um dispositivo permite um diagnóstico direto quando proporciona por si próprio o diagnóstico da doença ou da condição em questão ou quando fornece informações decisivas para o diagnóstico.

CAPÍTULO III

REGRAS DE CLASSIFICAÇÃO

4. DISPOSITIVOS NÃO INVASIVOS

4.1. Regra n.º 1

Todos os dispositivos não invasivos são classificados na classe I, a não ser que se aplique uma das seguintes regras.

4.2. Regra n.º 2

Todos os dispositivos não invasivos destinados à condução ou ao armazenamento de sangue, fluidos, células ou tecidos corporais, líquidos ou gases com vista à eventual perfusão, administração ou introdução no corpo são classificados na classe IIa:

- caso possam ser ligados a um dispositivo ativo da classe IIa, da classe IIb ou da classe III, ou
- caso se destinem a ser utilizados para a condução ou o armazenamento de sangue ou de outros fluidos corporais ou para o armazenamento de órgãos, partes de órgãos ou células e tecidos corporais, com exceção dos sacos de sangue; os sacos de sangue são classificados na classe IIb.

Em todos os outros casos, esses dispositivos são classificados na classe I.

4.3. Regra n.º 3

Todos os dispositivos não invasivos destinados a alterar a composição biológica ou química de tecidos ou células de origem humana, sangue, outros fluidos corporais ou outros líquidos para implantação ou administração no corpo são classificados na classe IIb, exceto se o tratamento em que o dispositivo for utilizado consistir em filtração, centrifugação ou trocas de gases ou calor, caso em que são classificados na classe IIa.

Todos os dispositivos não invasivos que consistam numa substância ou numa mistura de substâncias destinados a ser utilizados *in vitro* em contacto direto com células, tecidos ou órgãos humanos retirados do corpo humano ou utilizados *in vitro* com embriões humanos, antes da sua implantação ou administração no corpo, são classificados na classe III.

4.4. Regra n.º 4

Todos os dispositivos não invasivos que entrem em contacto com pele ou membrana mucosa lesada são classificados na:

- classe I, caso se destinem a ser utilizados como barreira mecânica, para compressão ou para absorção de exsudados,
- classe IIb, caso se destinem a ser utilizados principalmente em lesões cutâneas que tenham fissurado a derme ou as membranas mucosas e que só possam cicatrizar *per secundam intentionem*,

— classe IIa, caso se destinem principalmente a controlar o microambiente da pele ou membrana mucosa lesada, e

— classe IIb em todos os outros casos.

Esta regra aplica-se também aos dispositivos invasivos que entrem em contacto com uma membrana mucosa lesada.

5. DISPOSITIVOS INVASIVOS

5.1. Regra n.º 5

Todos os dispositivos invasivos em relação aos orifícios corporais, exceto os dispositivos invasivos de tipo cirúrgico, que não se destinem a ser ligados a um dispositivo ativo ou que se destinem a ser ligados a um dispositivo ativo da classe I são classificados na:

- classe I, se se destinarem a uma utilização temporária,
- classe IIa, se se destinarem a uma utilização a curto prazo, exceto se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou na cavidade nasal, caso em que são classificados na classe I, e
- classe IIb, se se destinarem a uma utilização a longo prazo, exceto se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou na cavidade nasal, e se não forem suscetíveis de absorção pela mucosa, caso em que são classificados na classe IIa.

Todos os dispositivos invasivos em relação aos orifícios corporais, exceto os dispositivos invasivos de tipo cirúrgico, que se destinem a ser ligados a um dispositivo ativo da classe IIa, da classe IIb ou da classe II são classificados na classe IIa.

5.2. Regra n.º 6

Todos os dispositivos invasivos de tipo cirúrgico destinados a utilização temporária são classificados na classe IIa, a não ser que:

- se destinem especificamente a controlar, diagnosticar, monitorizar ou corrigir disfunções cardíacas ou do sistema circulatório central através de contacto direto com essas partes do corpo, caso em que são classificados na classe III,
- sejam instrumentos cirúrgicos reutilizáveis, caso em que são classificados na classe I,
- se destinem especificamente a ser utilizados em contacto direto com o coração, o sistema circulatório central ou o sistema nervoso central, caso em que são classificados na classe III,
- se destinem a fornecer energia sob a forma de radiação ionizante, caso em que são classificados na classe IIb,
- tenham um efeito biológico ou sejam absorvidos, na totalidade ou em grande parte, caso em que são classificados na classe IIb, ou
- se destinem à administração de medicamentos por meio de um sistema de entrega, se essa administração de medicamento for efetuada de forma potencialmente perigosa atendendo ao modo de aplicação, caso em que são classificados na classe IIb.

5.3. Regra n.º 7

Todos os dispositivos invasivos de tipo cirúrgico destinados a uma utilização a curto prazo são classificados na classe IIa, a não ser que:

- se destinem especificamente a controlar, diagnosticar, monitorizar ou corrigir disfunções cardíacas ou do sistema circulatório central através de contacto direto com essas partes do corpo, caso em que são classificados na classe III,
- se destinem especificamente a ser utilizados em contacto direto com o coração, o sistema circulatório central ou o sistema nervoso central, caso em que são classificados na classe III,
- se destinem a fornecer energia sob a forma de radiação ionizante, caso em que são classificados na classe IIb,
- tenham um efeito biológico ou sejam absorvidos, na totalidade ou em grande parte, caso em que são classificados na classe III,
- se destinem a sofrer uma transformação química no corpo, caso em que pertencem à classe IIb, exceto se forem colocados nos dentes, ou
- se destinem a administrar medicamentos, caso em que são classificados na classe IIb.

6.3. Regra n.º 11

O *software* destinado a prestar informações utilizadas para a tomada de decisões com fins terapêuticos ou de diagnóstico é classificado na classe IIa, exceto se tais decisões tiverem um impacto que possa causar:

- a morte ou uma deterioração irreversível do estado de saúde de uma pessoa, caso em que é classificado na classe III, ou
- uma deterioração grave do estado de saúde de uma pessoa ou uma intervenção cirúrgica, caso em que é classificado na classe IIb.

O *software* destinado a monitorizar os processos fisiológicos é classificado na classe IIa, exceto se se destinar à monitorização de parâmetros fisiológicos vitais, quando a natureza das variações desses parâmetros seja passível de resultar em perigo imediato para o doente, caso em que é classificado na classe IIb.

Todo o restante *software* é classificado na classe I.

6.4. Regra n.º 12

Todos os dispositivos ativos destinados a administrar no corpo humano e/ou a remover dele medicamentos, fluidos corporais ou outras substâncias são classificados na classe IIa, a menos que tal seja efetuado de forma potencialmente perigosa, atendendo à natureza das substâncias ou da parte do corpo em causa e ao modo de aplicação, caso em que são classificados na classe IIb.

6.5. Regra n.º 13

Todos os outros dispositivos ativos são classificados na classe I.

7. REGRAS ESPECIAIS

7.1. Regra n.º 14

Todos os dispositivos que incluam, como parte integrante, uma substância que, se utilizada separadamente, pode ser considerada um medicamento na aceção do artigo 1.º, ponto 2, da Diretiva 2001/83/CEE, incluindo um medicamento derivado de sangue ou plasma humanos, na aceção do artigo 1.º, ponto 10, da referida diretiva, e que tenha uma ação acessória à dos dispositivos, são classificados na classe III.

7.2. Regra n.º 15

Todos os dispositivos utilizados na contraceção ou na prevenção da transmissão de doenças sexualmente transmissíveis são classificados na classe IIb, exceto se se tratarem de dispositivos implantáveis ou de dispositivos invasivos destinados a uma utilização a longo prazo, caso em que são classificados na classe III.

7.3. Regra n.º 16

Todos os dispositivos especificamente destinados a ser utilizados para desinfetar, limpar, lavar ou, se for caso disso, hidratar lentes de contacto são classificados na classe IIb.

Todos os dispositivos especificamente destinados a ser utilizados para desinfetar ou esterilizar dispositivos médicos são classificados na classe IIa, exceto se se tratarem de soluções desinfetantes ou de máquinas de lavar e desinfetar destinadas especificamente a ser utilizadas para desinfetar dispositivos invasivos, como etapa final do processamento, caso em que são classificados na classe IIb.

Esta regra não se aplica aos dispositivos destinados à limpeza, unicamente por ação física, de dispositivos que não sejam lentes de contacto.

7.4. Regra n.º 17

Os dispositivos especificamente destinados a registar imagens de diagnóstico geradas por raios X são classificados na classe IIa.

7.5. Regra n.º 18

Todos os dispositivos fabricados mediante a utilização de tecidos ou células de origem humana ou animal, ou seus derivados, não viáveis ou tornados não viáveis, são classificados na classe III, a não ser que sejam fabricados mediante a utilização de tecidos ou células de origem animal, ou seus derivados, não viáveis ou tornados não viáveis e sejam dispositivos destinados a entrar em contacto unicamente com pele intacta.

7.6. Regra n.º 19

Todos os dispositivos que incorporam nanomateriais ou consistem em nanomateriais são classificados na:

- classe III, se apresentarem um potencial elevado ou médio de exposição interna,
- classe IIb, se apresentarem um potencial baixo de exposição interna, e
- classe IIa, se apresentarem um potencial negligenciável de exposição interna.

7.7. Regra n.º 20

Todos os dispositivos invasivos em relação aos orifícios corporais, exceto os dispositivos invasivos de tipo cirúrgico, que se destinem à administração de medicamentos por inalação são classificados na classe IIa, a não ser que o seu modo de ação tenha um impacto essencial na eficácia e segurança do medicamento administrado ou se destinem a tratar condições de risco de vida, caso em que são classificados na classe IIb.

7.8. Regra n.º 21

Os dispositivos constituídos por substâncias ou combinações de substâncias que se destinem a ser introduzidas no corpo humano por via de um orifício corporal ou aplicadas na pele e que sejam absorvidas pelo corpo humano ou nele dispersas localmente são classificados na:

- classe III se os dispositivos, ou os seus produtos de metabolismo, forem absorvidos sistemicamente pelo corpo humano para atingirem a finalidade prevista,
- classe III se atingirem a finalidade prevista no estômago ou no trato gastrointestinal inferior e se os dispositivos, ou os seus produtos de metabolismo, forem absorvidos sistemicamente pelo corpo humano,
- classe II se forem aplicados na pele ou se forem aplicados na cavidade nasal ou na cavidade oral até à faringe, e se atingirem a finalidade prevista nessas cavidades, e
- classe IIb em todos os outros casos.

7.9. Regra n.º 22

Os dispositivos terapêuticos ativos com uma função de diagnóstico integrada ou incorporada que determina de modo importante a gestão do doente pelo dispositivo, como os sistemas de circuito fechado ou os desfibriladores automáticos externos, são classificados na classe III.

Anexo C - Rotulagem e Folheto Informativo do NeoBianacid®

COMPOSIÇÃO

Substâncias funcionais:

- **Poliprotect**, complexo molecular sinérgico de polissacarídeos* e de minerais naturais Limestone e Nahcolite.
Titulado em polissacarídeos (peso molecular > 20.000 Dalton) ≥ 7,6% (40 mg por comprimido)
- **Fração flavonóica***

Contém também: açúcar de Cana*, goma arábica, aroma natural de Hortelã.
**Ingrediente de Agricultura Biológica*

MODO DE USO

Ingira um comprimido quando sentir necessidade, deixando-o dissolver lentamente na boca.

Em caso de refluxo gastroesofágico, recomenda-se um comprimido após as refeições principais e um à noite antes de se deitar. Em caso de ardor e de sensação de estômago pesado associada a dificuldades de digestão (dispepsia), um comprimido após a refeição. Em qualquer um dos casos, caso seja necessário, é possível repetir a ingestão mais vezes por dia, mesmo com intervalos curtos. O produto pode ser tomado também pelas crianças, com idades a partir dos 6 anos, com a mesma posologia. O produto também pode ser tomado durante períodos prolongados.

Contém 15 comprimidos para chupar de 1,55 g cada um
23,3 g e

gluten free

CE 0373

INDICAÇÕES

NeoBianacid Acidez e Refluxo é indicado para o tratamento das problemáticas relacionadas com a acidez, como o ardor, dor, refluxo gastroesofágico e gastrite. É indicado também para o tratamento dos sintomas associados à dispepsia (dificuldade de digestão), como o arcos, sensação de estômago pesado e meteorismo.

NeoBianacid Acidez e Refluxo pode ser útil em fase de prevenção, nas situações que podem induzir irritações da mucosa (ingestão de fármacos anti-inflamatórios/analgésicos não-esteróides, períodos de stress psicológico, mudanças de estação, alimentação e estilos de vida incorretos).

O produto também é adequado para o uso durante a gravidez, durante a amamentação e em crianças com idade superior a 6 anos.

COMO ATUA

Poliprotect **COMPONENTE POLISSACARÍDICA**
☐ COMPONENTE MINERAL

NeoBianacid Acidez e Refluxo é um dispositivo médico à base de complexos moleculares vegetais e minerais, que forma uma película de efeito barreira na mucosa, protegendo-a do contacto com os sucos gástricos e com as substâncias irritantes.

NeoBianacid Acidez e Refluxo contém **Poliprotect**, um complexo molecular fruto da investigação Aboca que, graças às suas propriedades mucoadesivas, reproduz a atividade protetora do muco fisiológico.

Poliprotect atua graças à sinergia entre a componente polissacarídica (peso molecular > 20.000 Dalton), caracterizada por uma elevada afinidade com a mucosa, e a componente mineral (Limestone e Nahcolite).

CONTRARIA O ARDOR, PROTEGE A MUCOSA

DISPOSITIVO MÉDICO Classe IIa

Aboca 15

ASPTBIA15COX-C

8 032472 006824

LOT

ABOCA spa Società Agricola
 Loc. ABOCA, 20
 52037 SANSEPOLCRO (AR)
 P. IVA: 01704430519

Substâncias funcionais: Poliprotect, complexo molecular sinérgico de polissacarídeos* e de minerais naturais Limestone e Nahcolite, *titulado em polissacarídeos (peso molecular > 20.000 Dalton) ≥ 7,6% (40 mg por comprimido); Fração flavonóica**.

Contém também: açúcar de Cana*, goma arábica, aroma natural de Hortelã. *Ingrediente de Agricultura Biológica

23,3g e  0373

15 comprimidos para chupar de 1,55 g cada um



LOT

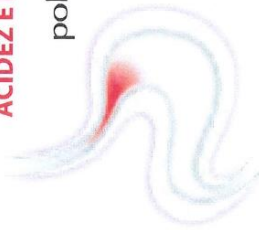
MODO DE USO

Ingira um comprimido quando sentir necessidade, deixando-o dissolver lentamente na boca. Em caso de refluxo gastroesofágico, recomenda-se um comprimido após as refeições principais e um à noite antes de se deitar. Em caso de ardor e de sensação de estômago pesado associada a dificuldades de digestão, um comprimido após a refeição. É possível repetir a ingestão mais vezes por dia, mesmo com intervalos curtos.

Crianças a partir dos 6 anos de idade, com a mesma posologia. O produto também pode ser tomado durante períodos prolongados.

Bianacid
neo
ACIDEZ E REFLUXO

Com
poliprotect



Comprimidos
para chupar

100%
natural

CONTRARIA O ARDOR, PROTEGE A MUCOSA

DISPOSITIVO MÉDICO Classe IIa

ETPTBIA15COX-B



Aboca S.p.A. Società Agricola - Località Aboca, 20 - 52037 Sansepolcro (AR) - Italia - www.aboca.com

ABOCA spa Società Agricola
Loc. ABOCA, 20
52037 SANSEPOLCRO (AR)
P. IVA: 01704430519



ABOCA spa Società Agricola
Loc. ABOCA, 20
52037 SANSEPOLCRO (AR)
P. IVA: 01784430519

Substâncias funcionais:

- Poliprotect, complexo molecular sinérgico de polissacarídeos* e de minerais naturais (Limestone e NaHCO₃, titulado em polissacarídeos (peso molecular > 20.000 Dalton) ≥ 7,6% (40 mg por comprimido);
- Fração flavonóica*.

Contêm também: acúcar de Cana*, goma arábica, aroma natural de Hortelã.
**Ingrediente de Agricultura Biológica*

69,8 g e 45 comprimidos para chupar de 1,55 g cada um



Bianacid neo
ACIDEZ E REFLUXO
(com)
poliprotect

 Comprimidos
 para chupar

100% natural

CONTRARIA O ARDOR, PROTEGE A MUCOSA

 0373

LOT

DISPOSITIVO MÉDICO Classe IIa

Aboca S.p.A. Società Agricola - Località Aboca, 20 - 52037 Sansepolcro (AR) - Italia - www.aboca.com

MODO DE USO

Inglia um comprimido quando sentir necessidade, deixando-o dissolver lentamente na boca.

Em caso de refluxo gastroesofágico, recomenda-se um comprimido após as refeições principais e um à noite antes de se deitar. Em caso de ardor e de sensação de estômago pesado associada a dificuldades de digestão, um comprimido após a refeição.

É possível repetir a ingestão mais vezes por dia, mesmo com intervalos curtos. Crianças a partir dos 6 anos de idade, com a mesma posologia.

O produto também pode ser tomado durante períodos prolongados.

EIPBIMASCOL-B



DISPOSITIVO MÉDICO Classe IIa

NeoBianacid Acidez e Refluxo é um dispositivo médico à base de complexos moleculares vegetais e minerais, que desempenha uma ação protetora e lenitiva da mucosa gastroesfágica útil para contrariar rapidamente o ardor, a dor e a sensação de acidez, ou seja, os sintomas típicos da irritação e da inflamação da própria mucosa.

NeoBianacid Acidez e Refluxo é um produto 100% natural, biológico, sem glúten e de gosto agradável.

COMO ATUA

NeoBianacid Acidez e Refluxo forma uma película de efeito barreira na mucosa, protegendo-a do contacto com os sucos gástricos e com as substâncias irritantes.

NeoBianacid Acidez e Refluxo contém **Poliprotect**, um complexo molecular fruto da investigação Aboca que, graças às suas propriedades mucoadesivas, **reproduz a atividade protetora do muco fisiológico**.

Poliprotect atua graças à sinergia entre a **componente polissacarídica** (peso molecular > 20.000 Dalton), caracterizada por uma elevada afinidade com a mucosa e a **componente mineral** (Limestone e Nahcolite).

Completam a ação de **Poliprotect** as propriedades antioxidantes da componente de flavonoides que contraria a irritação provocada pelos radicais livres.

INDICAÇÕES

NeoBianacid Acidez e Refluxo é indicado para o tratamento das problemáticas relacionadas com a acidez, como o **ardor, dor, refluxo gastroesfágico e gastrite**.

É indicado também para o tratamento dos **sintomas associados à dispepsia** (dificuldade de digestão), como o ardor, sensação de estômago pesado e meteorismo.

NeoBianacid Acidez e Refluxo pode ser útil **em fase de prevenção, nas situações que podem induzir irritações da mucosa** (ingestão de fármacos anti-inflamatórios/analégsicos não-esteroides, períodos de stress psicofísico, mudanças de estação, alimentação e estilos de vida incorretos). O produto também é adequado para o uso durante a **gravidez, durante a amamentação** e em **crianças com idade superior a 6 anos**.



Frasco de vidro de:
45 comprimidos para chupar
de 1,55 g cada um
15 comprimidos para chupar
de 1,55 g cada um

ASSOCIAÇÃO COM FÁRMACOS

NeoBianacid Acidez e Refluxo pelo seu mecanismo de ação, pode ser utilizado seja em associação com inibidores da bomba de prótons e antagonistas H_2 , seja nos períodos de suspensão do tratamento, de acordo com as indicações do médico.

MODO DE USO

Ingira um comprimido quando sentir necessidade, deixando-o dissolver lentamente na boca.

Em caso de refluxo gastroesfágico, recomenda-se a toma de um comprimido após as refeições principais e um à noite antes de se deitar.

Em caso de ardor e de sensação de estômago pesado associada a dificuldades de digestão (dispepsia), tome um comprimido após a refeição.

Em qualquer um dos casos, caso seja necessário, é possível repetir a ingestão mais vezes por dia, mesmo com intervalos curtos.

O produto pode ser tomado também pelas crianças, com idades a partir dos 6 anos, com a mesma posologia.

O produto também pode ser tomado durante períodos prolongados.

Recomenda-se que utilize o produto até 6 meses após a abertura do frasco.

Feche cuidadosamente o frasco após a utilização.

ABOCA spa Società Agricola
Loc. ABOCA 29
52037 SANSEPOLCRO (AR)
P. IVA: 01704430519

COMPOSIÇÃO

Substâncias funcionais:

- **Poliprotect:**
Complexo molecular sinérgico de **polissacarídeos*** (obtidos do *Aloe vera*, *Malva sylvestris* e *Althaea officinalis*) e **minerais naturais** Limestone e Nahcolite. **Titulado em polissacarídeos** (peso molecular >20.000 Dalton) $\geq 7,6\%$ (40 mg por comprimido).
- **Fração flavonóica*** (obtida da *Matricaria recutita* e *Glycyrrhiza glabra*)

Contém também: açúcar de Cana*, goma arábica, aroma natural de hortelã.

*Ingrediente de Agricultura Biológica

ADVERTÊNCIAS

Não utilizar se existir hipersensibilidade ou alergia individual em relação a um ou mais componentes. Se os sintomas persistirem, consulte o médico.
Recomenda-se que tome o produto em intervalos de, pelo menos, duas horas da ingestão de fármacos, principalmente as tetraciclina.
O conteúdo de glicirizina originado pelo Alcaçuz é inferior ao valor que é indicado como causa de um possível aumento da pressão arterial.
Conservar em local fresco, seco, afastado de fontes de calor e ao abrigo da luz. Manter fora do alcance das crianças. A data de validade refere-se ao produto íntegro e corretamente conservado.

VALIDADE

Ver data de validade na embalagem. Não utilizar após a data de validade indicada.

EMBALAGEM DE VENDA

45 comprimidos para chupar de 1,55 g cada, num frasco de vidro.

15 comprimidos para chupar de 1,55 g cada, num frasco de vidro.

Data da última revisão: 12/2016

POLIPROTECT
COMPLEXO MOLECULAR SINÉRGICO DE POLISSACARÍDEOS E MINERAIS NATURAIS DE AÇÃO SEMELHANTE AO MUÇO

Poliprotect é um complexo inovador desenvolvido pela Investigação Aboca, que alia **uma componente polissacarídica** específica (peso molecular > de 20.000 Dalton) com uma **componente mineral natural** (Nahcolite e Limestone).

Esta combinação foi adequadamente estudada para **reproduzir as características fisiológicas do muco**, uma substância que o nosso organismo usa para se proteger dos sucos gástricos e **composta essencialmente por mucina e por bicarbonato**. Na verdade, os sucos gástricos embora sejam indispensáveis para os processos digestivos, poderão danificar a mucosa se esta não estiver protegida pela ação do muco.

POLIPROTECT
Integra a função fisiológica protetora do muco. A ação protetora de Poliprotect é proporcionada pela sinergia entre a componente polissacarídica e a mineral.

COMPONENTE POLISSACARÍDICA
Adere à mucosa graças às suas propriedades específicas mucoadesivas, dando origem a uma película de efeito barreira.

COMPONENTE MINERAL
Dispersa na componente polissacarídica, replica a ação do bicarbonato fisiologicamente presente no muco e permite manter, perto da mucosa, um pH que não a danifica.

MUCO FISIOLÓGICO
Reveste a mucosa formando uma barreira que a protege do contacto com os sucos gástricos ácidos.

MUCINA
Glicoproteína de alta viscosidade que desempenha uma ação de barreira.

BICARBONATO
Disperso na mucina, neutraliza o ácido nas proximidades imediatas da mucosa.



Aboca S.p.A. Società Agricola - Loc. Aboca, 20 - 52037 Sansepolcro (AR) - Italia - www.aboca.com
Empresa com sistema de gestão de qualidade ISO 9001 e ISO 13485 e sistema de gestão ambiental ISO 14001 certificados.

PT/ANVISA

ABOCA S.p.A. Società Agricola
Loc. ABOCA, 20
52037 SANSEPOLCRO (AR)
P. IVA: 01704430519



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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