



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

João Paulo da Cruz Sampaio

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

João Paulo da Cruz Sampaio

Istituto Nazionale dei Tumori
janeiro de 2024 a abril de 2024

Farmácia Birra
maio de 2024 a agosto de 2024

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos Somoza

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Vito Ladisa

Monitora Farmácia Comunitária: Dra. Carolina Oliveira

Setembro de 2024

Declaração de Integridade

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

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

João Paulo da Cruz Sampaio

Resumo

O presente relatório é referente ao estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, realizado no 5º ano, para se proceder à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Durante este estágio que teve uma duração de 6 meses, tanto foram abordadas a vertente de farmácia hospitalar, no *Instituto Nazionale dei Tumori*, entre Janeiro e Abril, e a vertente de farmácia comunitária, entre Maio e Agosto, na Farmácia Birra.

O presente relatório apresenta o trabalho efetuado ao longo de todo o estágio, encontrando-se dividido em duas partes. Relativamente à parte I, aqui abordam-se as atividades que foram sendo desenvolvidas tanto em farmácia hospitalar como em farmácia comunitária. Das atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar realçam-se a dispensa da prescrição de um fármaco experimental de uso oral, o adagrasib e a sua utilização no tratamento do cancro do pulmão, e a preparação de um fármaco de administração intravenosa. Quanto às atividades desenvolvidas em farmácia comunitária salientam-se a candidíase vulvovaginal e a vaginose bacteriana e como proceder à sua deteção e tratamento, a contraindicação da toma de suplementos com carotenoides por parte de fumadores e o uso do propranolol no controlo da taquicardia ansiosa. A parte II apresenta dois temas de desenvolvimento científico: a suplementação com CoQ10 no tratamento de doenças neurodegenerativas e o uso *off label* de atropina na miopia em crianças e adolescentes.

Agradecimentos

Sem saber o que esperar e com tanto ainda por dizer, dou por terminado este percurso de 5 anos na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Vivi cada um destes dias como se fossem os últimos, e o que eu daria só para os viver novamente.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por ter sido e por continuar a ser o lugar a que sempre poderei chamar “casa”. Estes 5 anos passados aqui encontram-se preenchidos com as melhores memórias que guardo até hoje. A vida é feita de ciclos, mas devemos ter orgulho e nunca nos esquecer das nossas origens.

À Farmácia Birra, por me terem acolhido e integrado na vossa equipa da melhor maneira possível. À Dra. Carolina, pela paciência, conselhos e acompanhamento que hoje fazem de mim um melhor farmacêutico. À Dra. Cláudia, Dr. Pedro, Dra. Susana, Dra. Joana, Dra. Patrícia, Dra. Inês, Dra. Filipa, Cristina e Tatiane, por toda a disponibilidade e por sempre me auxiliarem e ensinarem.

Aos elementos integrantes do *Istituto Nazionale dei Tumori*, pela oportunidade de poder vivenciar um estágio curricular além-fronteiras. Ao Dr. Vito Ladisa, Carlo, Nicola, Marc, Marta, Giulia, Federica, Marco, Ernesto, Giovana por esses 3 meses inesquecíveis onde, mesmo estando longe de Portugal e de amigos e família, sempre me fizeram sentir em casa.

À Magui, Leo, Victória, Sofs, Fi, Vidal, Inês, Xana, Dani, Jeca, Nica, Maul, Gabriel, Josué, Henrique e Diogo por terem sido o meu porto seguro e por estarem sempre lá, quer seja nos bons ou maus momentos. Mais do que amigos, uma grande família onde sempre irei ser recebido de braços abertos e que estarão lá para mim quando mais for preciso, tal como eu estarei quando todos vocês mais precisarem de mim.

Ao meu tão querido Grupo de Fados da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto agradeço por tudo o que foram estes últimos 5 anos e pela bonita história que escrevemos juntos. Um especial obrigado ao David, Francisco, Bernardo e Afonso por me terem acompanhado ao longo desta jornada sempre com o sonho de alcançarmos o tão desejado Horizonte sobre o Muro. Agradeço também a todos aqueles com quem partilhei o meu tempo no Grupo e dos quais recordo tantos momentos passados a dar guitarradas, ou então a fazer tudo menos isso. A todos vós, um enorme obrigado.

À Prof. Benilde, Prof. Mário e D. Conceição, que me guiaram ao longo de todos estes anos e que tanto contribuíram para a minha educação. Hoje, mais do que um aluno dedicado e esforçado para querer sempre ser melhor, sou também uma melhor pessoa por tudo aquilo que me ensinaram e, a vós, deixo um sincero obrigado.

Aos meus pais e à minha irmã, deixo um enorme obrigado pois, sem vocês, nada disto seria possível. Por tudo o que sempre fizeram, fazem e farão por mim e que me permite, dia após dia, alcançar os meus sonhos e viver uma vida feliz. Sempre me ensinaram que, mais importante do que saber para onde vamos, é saber de onde partimos. Não sei se alguma vez serei capaz de retribuir tudo aquilo que fizeram por mim, mas expresso aqui a minha enorme gratidão por tudo o que tenho na vida.

Por último, deixo aqui um excerto de um poema de Ricardo Reis cuja paixão pela poesia e, em especial, pelo enorme Fernando Pessoa possui graças à minha querida Mãe. Mais do que simplesmente expressar a minha adoração, espero que sirva de mote para todos aqueles que o lerem que devem ser sempre fiéis à vossa pessoa e que deixem sempre um bocadinho de vós, em tudo o que fazem e por onde quer que passem.

*Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.*

Odes de Ricardo Reis. Fernando Pessoa. Lisboa: Ática, 1946

Índice geral

Declaração de integridade	3
Agradecimentos	4
Resumo	5
Índice geral	6
Índice de figuras	8
Índice de tabelas	8
Índice de anexos	8
Lista de abreviaturas	9
Parte 1- Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	
Secção A- Farmácia Hospitalar (Erasmus)	
Context of the curricular internship	11
Timeline and its explanation	11
Examples of activities developed	13
Activity 1- Dispensing the prescription of an experimental drug for oral use.....	13
Activity 2- Adagrasib and its use in lung cancer	14
Activity 3- Preparation of a drug for intravenous administration	17
Secção B- Farmácia Comunitária	
Contextualização do estágio curricular	19
Cronograma de atividades e sua explicação	20
Exemplo de atividades desenvolvidas	22
Atividade 1- Panfleto para distribuição na Farmácia Birra sobre a candidíase vulvovaginal e vaginose bacteriana	22
Atividade 2- Formação interna sobre a toma de suplementação com carotenoides em fumadores e respetiva contra-indicação	24
Atividade 3- Propranolol e o seu uso no controlo da taquicardia ansiosa	25

Parte 2- Temas de desenvolvimento

Tema 1- CoQ10 e o seu uso no tratamento das doenças neurodegenerativas.....	28
Contextualização	28
Epidemiologia e fisiopatologia das doenças neurodegenerativas	28
1) Doença de Alzheimer	28
2) Doença de Parkinson.....	29
3) Esclerose Lateral Amiotrófica	29
Coenzima Q10	30
1) Biodisponibilidade.....	32
2) Suplementação.....	33
Evidências clínicas.....	33
1) Mecanística da CoQ10 e o seu benefício na DA	34
2) Mecanística da CoQ10 e o seu benefício na DP.....	34
3) Mecanística da CoQ10 e o seu benefício na ELA	35
Conclusão	35
Tema 2- Atropina e o seu uso <i>off label</i> na miopia em crianças e adolescentes	
Contextualização	36
Epidemiologia e Fisiopatologia da Miopia	36
Atropina	37
Mecanística da Atropina na Miopia	39
Evidências clínicas.....	40
Conclusão	43
 Conclusão global	 44
Bibliografia.....	45
Anexos	57

Índice de Figuras

Figure 1- Molecular structure of adagrasib

Figura 2- Estrutura química da Coenzima Q10

Figura 3- Estados de oxidação da Coenzima Q10

Figura 4- Síntese da Coenzima Q10

Figura 5- Papel da Coenzima Q10 na cadeia transportadora de eletrões

Figura 6- Estrutura química da atropina

Índice de Tabelas

Table 1- Schedule of activities developed throughout the curricular internship in hospital pharmacy

Table 2- Draw of the study

Tabela 3- Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular na Farmácia Birra

Índice de Anexos

Anexo 1- Panfleto distribuído às utentes da Farmácia Birra sobre a candidíase vulvovaginal e a vaginose bacteriana

Lista de abreviaturas

ALT- Alanina aminotransferase
AMP- Adenosina Monofosfato
AST- Aspartato aminotransferase
ATP- Adenosina Trifosfato
BHE- Barreira Hematoencefálica
DA- Doença de Alzheimer
DNA- Ácido Desoxirribonucleico
DP- Doença de Parkinson
ELA- Esclerose Lateral Amiotrófica
EMA- Agência Europeia de Medicamentos
FB- Farmácia Birra
FDA- *Food and Drug Administration*
FEFO- *First Expired First Out*
FIFO- *First In First Out*
HEPA- *High Efficiency Particle Air*
IMI- Instituto Internacional de Miopia
INT- *Istituto Nazionale dei Tumori*
MNSRM- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
OMS- Organização Mundial de Saúde
PVP- Preço de Venda ao Público
RCM- Resumo das Características do Medicamento
ROS- Espécies Reativas de Oxigénio
SNC- Sistema Nervoso Central

Parte 1- Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar (Erasmus)

1-Context of the curricular internship

My intracurricular internship in Hospital Pharmacy took place at Fondazione IRCCS “*Instituto Nazionale dei Tumori*” (INT), in Milan, one of the largest oncology hospitals in the Lombardy region. The hospital’s first departments were opened in 1928, and in the following year, the hospital was recognized as a Scientific Institute of Hospitalization and Care (IRCCS). Since then, INT has been considered one of the best and leading oncologic hospitals in Milan, which comes from both continuous research services into new therapies, as well as better care for patients. It was awarded the designation of a Global Cancer Center by the Organization of European Cancer Institutes (OECI) for their extraordinary work.

For three months, from January to April 2024, I had the opportunity to experience three distinct departments in the hospital: the Centralized Pharmaceutical Production Unit (CPPU), the Distribution Unit (DU) and the Experimental Studies Department (ESD). All the departments that make up the hospital pharmacy are interconnected in order to increase the effectiveness of all the pharmaceutical services, with the adequate and rational use of medicine and medical equipment, always with the common goal of minimizing risks to patients and maximizing treatments and their general well-being.

INT is composed of a team of 5 pharmacists, 5 nurses, 4 technicians, 4 administrative staff, 8 warehouse assistants and the director and advisor of my hospital internship, Dr. Vito Ladisa.

2-Timeline and its explanation

Through the following table, I briefly describe the activities I carried out accomplishing throughout my time at *Instituto Nazionale dei Tumori*.

Table 1 – Schedule of activities developed throughout the curricular internship in hospital pharmacy

	Carried it out independently
	Carried it out under supervision, with one of the team members
	Doesn't apply

Activities realized	January	February	March	April
Reception of experimental drugs				
Validation and dispensing of drug prescriptions				
Storage and reposition of stock				
Research about pharmaceutical chemotherapy				
Validation of chemotherapy preparations				
Confirmation of materials and equipment used to infusions				

I started the internship in the ESD, where the tasks required to do were the validation and dispensing of drugs prescriptions, whether intravenous or oral administration. According to the hospital own rules, only the duly certified and authorized professionals can perform most of the tasks that need to be performed by the different departments. Therefore, most of the activities that were able to be developed were always supervised by a member of the staff.

In the next months, I was allocated to the CPPU where I was able to follow the day-to-day life of the pharmacists working there. This is a department whose function is to control and validate the oncology therapies manufactured in that same department, and which are required by the various hospital departments. This is a process that demands a great care and attention from pharmacists, as it is the last step before the patient receives the therapy and a minor mistake or distraction can be fatal. In the last weeks of the internship, I was installed in the DU where the services provided are like those of a community pharmacy. However, only oncological drugs or post-surgical medication is dispensed for patients being treated in the INT.

3- Examples of activities developed

Activity 1: Dispensing the prescription of an experimental drug for oral use

Introduction:

The Istituto Nazionale dei Tumori participates in more than two hundred clinical trials, being this such an important dimension of this institute since it is an international and national reference when it comes to oncologic investigation and cancer treatment.

The prescription chosen for this activity concerns the study with EUDRACT number 2016-003097-41, open by Sanofi-Aventis S.p.A. This is a phase 3 randomized, open-label, multicenter study with the objective to compare isatuximab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma^[1].

With this study it was expected to:

- ❖ demonstrate the benefit of isatuximab's addition to prolong the Progression Free Survival (PFS).
- ❖ determine the pharmacokinetics profile of isatuximab in combination with pomalidomide
- ❖ evaluate the immunogenicity of isatuximab

Table 2- Draw of the study

Arm	Intervention
Experimental (Isatuximab + Pomalidomide+ Low-dose dexamethasone)	Duration of the study for a patient includes a period for screening of up to 3 weeks.
Control (Pomalidomide + Low-dose dexamethasone)	The cycle duration is 28 days and patients will continue study treatment until disease progression, unacceptable AE's (adverse effects), patient wish, or any other reason. Dose regimen: dosed at 10mg/kg will be given IV on Days 1, 8, 15 and 22 in the first cycle, then Days 1 and 15 in subsequent cycles.

Development

A prescription was made of the drug “isatuximab 500 mg”, more specifically, a perfusion for the first day of the therapeutic cycle, and the pharmaceutical received the same in a digital format, in a software used by the institute called “*i.v. SOFT*”. The prescription would contain the following information: name of study and reference numbers, prescribing doctor and corresponding department, number of prescriptions, patient’s randomization number, medical diagnosis, prescribed drug as well the dose and type of liquid vehicle where it should be prepared (for this case it was 100ml of saline solution at 0.9%). According to this study drawing, each unit of the drug has a specific kit number, with the Data Manager of the study being responsible for informing the pharmaceutical of the corresponding kit numbers to the units which should be dispensed. The dispensed units were delivered to the nurse in charge, who then took them to the respective department. For the end of this process, the pharmaceutical must record on paper the drug’s dispensation that occurred.

Conclusion

This activity points to illustrate portion of what happens in a double-randomized study that compares a given treatment against placebo, when administration is solely intravenous, and highlight the contrasts in the dispensing of injectable drugs in the clinical trials sector from the INT pharmacy. Whereas the process for injectable drugs is already largely digitalized (the prescription is computerized, as is all of its bookkeeping, including dispensations). The record of all operations, including the reception of drugs corresponding to each study, just like every dispensing, it is a fundamental task to be carried out by any place that participates in a clinical trial because not only are these records checked amid occasional visits to the study site, but may too be required and checked on if audits are made in the test site. Moreover, keeping up records about these operations is essential to guarantee the unwavering quality and reproducibility of the study, as well as better assist investigations. This activity is a good example of drugs that have already been approved for the treatment of other pathologies but are being examined to evaluate the effectiveness of new therapeutic applications.

Activity 2: Adagrasib and its use in lung cancer

Introduction

During my stay at the ESD, I was asked by the pharmacists present to do some research about adagrasib, recently approved drug by the FDA, and its use in lung cancer, as well the mechanism of action, metabolism, interactions and adverse effects that could be caused using adagrasib.

Development

Adagrasib is a small molecule inhibitor of the Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) G12C mutant protein, which can be found in up to 13% of refractory cases of non-small cell lung cancer (NSCLC).

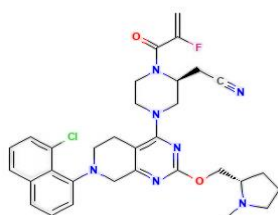


Figure 1- Molecular structure of adagrasib

The mutation mentioned above produces a constitutively active protein receptor that stimulates excessive cell growth. So, it is the role of adagrasib to bind to and lock the abnormal receptor into an inactive conformation and, consequently, it inhibits the cell growth and proliferation in tumour cell lines. Study reports suggest that adagrasib is capable to induce objective responses in 43% of the patients who present with refractory non-small cell lung cancer. The drug received accelerated approval in the United States in 2022 for adults with NSCLC confirmed to have this mutation. It is the second small molecule inhibitor approved for this purpose, following sotorasib^[2].

Adagrasib is marketed under the brand name *Krazati* and comes in 200 mg tablets. The recommended dosage is 600 mg taken orally twice daily, continuing until either the disease progresses, or side effects become unacceptable. Side effects are common, affecting nearly all patients and often leading to dose interruptions, dose adjustments, or permanent discontinuation. Frequently reported side effects include diarrhoea, nausea, vomiting, loss of appetite, abdominal pain, fatigue, muscle and joint pain. There's also the low hypothesis of occurring some severe adverse effects, which can include gastrointestinal bleeding, prolonged QTc intervals, liver toxicity and interstitial lung disease^[2]. Adagrasib-related side effects are generally mild and manageable with dose modifications (interruptions and/or reductions), concomitant medications, such as anti-diarrheal and anti-emetics, or lifestyle changes associated with individual patient counselling.

In terms of adagrasib's metabolization, it is metabolized in the liver via the cytochrome P450 system, largely CYP3A4. Six oxidation metabolites have been identified, with the two most abundant, M10 and M11, being pharmacodynamically active. However, these metabolites only represent 15-30% of the total drug levels in plasma. While CYP3A4 is capable of metabolizing

adagrasib, studies using human liver hepatocytes suggest that these results are limited to liver CYP3A4, even though CYP3A4 is also abundant in the intestine. Because of its known toxicity, drugs that inhibit or induce CYP3A4 activity should be avoided or the dose of adagrasib should be adjusted according^[3]. Furthermore, drugs that are substrates of CYP3A4 may be affected by concurrent treatment with adagrasib. CYP3A4 substrates with narrow therapeutic index, such as alprazolam, cyclosporine, fentanyl or lovastatin can lead to increased exposure of CYP3A4 substrates, potentially increasing the risk of severe adverse effects associated with concomitant medication. When using strong inducers of CYP3A4, such as carbamazepine or rifampine, it can lead to a decreased exposure to adagrasib, potentially reducing efficacy^[4]. Adagrasib also has its effects when it comes to brain penetration. This is highly restricted by ABCB1 (also known as P-glycoprotein), in combination with ABCB2 (known as breast cancer resistance protein or BCRP). Due to the high incidence of brain metastases in KRAS^{G12C}-mutated NSCLC of approximately 50%, this higher brain disposition of adagrasib might be therapeutically beneficial. The nearly complete saturation of ABCB1-dependent efflux at the blood-brain barrier (BBB) was observed in mice at a dose of 200 mg/kg, which is comparable to the human dose of 600 mg twice daily. This dose is 6.7 times higher than the 30 mg/kg dose used in the referenced study. A sufficient brain penetration of adagrasib can be achieved at a dose of 200 mg/kg and, therefore, able to potentially treat brain metastases^[3].

In terms of interactions, the consumption of grapefruit and grapefruit juice should be avoided during approximately the first 8 days of treatment with adagrasib. The intake of grapefruit before adagrasib reaches steady state could significantly increase its plasma levels. This effect is likely due to grapefruit compounds inhibiting majorly CYP3A4, an enzyme responsible for metabolizing adagrasib, during first-pass metabolism in the gut wall^[4]. Routine liver tests (ALT, AST, alkaline phosphatase, and bilirubin) are recommended prior to the beginning of the treatment, and every 1 month for the first 3 months to guarantee the patient does not experience abnormalities. In case of liver test abnormalities, and depending on the severity of those, the adagrasib dosage should be adjusted- either reduced, temporarily held, or permanently discontinued^[2].

Conclusion

Therefore, adagrasib is a resourceful drug to combat lung cancer and more studies must be made to assure the safety of the usage of this drug for all the patients in need.

Activity 3: Preparation of a drug for intravenous administration

Introduction

When it comes to the preparation of injectable drugs it is required extreme precision, as these kinds of medications are most often administered directly into the bloodstream or internal compartments of the human body. Certain conditions must be gathered so a drug can be considered safe and ready to be administrated to a patient^[5].

Therefore, the injectable drug preparation unit at INT strictly follows the Good Manufacturing Practices in a hospital setting. Some critical points include:

- Obligation of hand disinfection, hair tying, and the use of caps, gowns, gloves, masks (at least surgical grade), and appropriate footwear are mandatory, where there is an appropriate room to put on the required Personal Protective Equipment (PPE).
- Dedicated rooms, within the unit, for the drug's preparation.
- Preparation must occur in laminar flow chambers (which contain HEPA filters) by qualified professionals, who wear an additional gown, nitrile gloves covered by a second pair of latex surgical gloves and an FFP3 mask.
- Drug preparation requires two operators- while one performs the preparation, the other monitors the entire process (in some preparations, a device executes the role of the second monitor).
- All materials and drug containers are sterilized with ultraviolet lamps before entering the preparation rooms, through an antechamber that connects them to the unit's common area.

Another option is available where robots capable of automate almost the entirety of the preparation process are used^[6,7].

Development

The gynecology department prescribed 200 mg of etoposide in 500ml of physiological saline for infusion. The control station confirmed and validated the prescription, authorizing the preparation in one of the rooms. The, an operator initiated the procedure with the aid of a device that performs the double-check in place of the second operator.

Brand and dosage of the vial: Teva, 20 mg/ml (50 ml vial, totaling 1g of etoposide per vial - only one vial is needed for the preparation);

Calculations:

Dose = 200 mg

50 ml * 20mg/ml = 1000mg of etoposide

50ml ... 1000 mg;

x ... 200 mg;

$x = (50 \times 200) / 1000 = 10$ mL of solution needed from the vial

Acceptable deviation: $\pm 5\%$;

Effective deviation: -0.01% (preparation is within acceptable limits); $10 \times (99.99/100) = 9.999$ ml of solution aspirated

Final solution volume in the bag = 500ml + 9.999ml = 509.999ml

Preparation Procedure:

a. The saline bag was placed on the auxiliary device's scale, which weighed the bag and recorded a photo.

b. A 10ml syringe was used to aspirate the drug, which was also weighed by the auxiliary device and recorded a photo.

c. The vial containing etoposide was weighed by the auxiliary device, which recorded a photo.

d. The operator aspirated 9.50ml from the vial, placed the syringe on the auxiliary device's scale, which weighed the syringe (now containing the drug) and recorded a photo.

e. The operator injected the syringe's contents into the 500ml saline bag and placed the bag on the auxiliary device's scale, which weighed the final preparation and recorded a photo. The device confirms that the final dose is correct.

f. After confirming the necessary data, the auxiliary device printed the label to be added to the preparation. This was sent to the control station, where a pharmacist verified the records and confirmed that the preparation was ready for administration, subsequently releasing it.

Conclusion

The extemporaneous preparation of injectable drugs is a distinguishing function of hospital pharmacy compared to other areas of the pharmaceutical profession, such as community pharmacy. In addition to requiring greater precision in terms of dosage and quality and safety requirements, at INT, these preparations often involve drugs that are exclusive to the hospital environment. This activity demonstrated both the technical aspects of the preparation and the organization necessary to maintain a unit of this level, including structure, general rules, and routine procedures.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária ou hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular, na vertente de Farmácia Comunitária, decorreu no período entre 13 de maio e 13 de agosto. Teve lugar na Farmácia Birra, que possui uma localização privilegiada no coração da cidade do Porto, em plena Praça da Liberdade.

A Farmácia Birra apresenta um horário de funcionamento alargado, das 8h às 22h e encontra-se aberta 365 dias por ano. Este horário bastante comum nas farmácias centrais do Porto, aliado à sua localização privilegiada, coloca a farmácia numa posição estratégica e cria uma vantagem competitiva. A junção de todos estes fatores leva a que a Farmácia Birra tenha uma população de utentes muito heterogénea, desde utentes habituais com uma idade mais avançada que procuram adquirir a sua medicação crónica até clientes esporádicos de várias idades e nacionalidades, passando ainda por utentes portugueses que recorrem à farmácia pontualmente com o objetivo de resolver problemas isolados ou adquirir produtos de dermocosmética.

A Farmácia Birra faz parte do grupo SOFARMA, juntamente com outras 7 farmácias, distribuídas pelos distritos do Porto e de Braga. A equipa é composta por 5 Farmacêuticos: Dr. Pedro Coutinho, Dra. Cláudia Duarte, Dra. Joana Martins, Dra. Susana Ribeiro e Dra. Carolina Oliveira; 3 Técnicas de Farmácia: Dra. Patrícia Moreira, Dra. Inês Rego e Dra. Filipa Pinto, e uma especialista em dermocosmética: Cristina Rocha.

A Farmácia Birra oferece uma variedade de serviços, incluindo a medição da pressão arterial (parâmetro bioquímico cuja avaliação é a mais frequente), controlo da glicémia e peso e. Além disso, disponibiliza também a administração de injetáveis e um aconselhamento personalizado em dermocosmética. A farmácia possui também um serviço de entrega ao domicílio.

A nível do espaço exterior, este encontra-se identificado com uma cruz verde luminosa, tal como exigem os requisitos enunciados no Manual de Boas Práticas para Farmácia Comunitária, o nome da farmácia, horário de funcionamento, a identificação da Diretora Técnica e informações que concernem os descontos aplicados no estabelecimento. No que toca ao espaço interior, este encontra-se bem organizado com lineares contendo produtos dermocosméticos, puericultura e bucodentários, um gabinete de atendimento personalizado, zona de receção de encomendas, de armazenamento de medicamentos e um armazém onde se encontram os excedentes.

O software utilizado é o Spharmv4.93.5t da SoftReis®, um sistema completo que permite a gestão de encomendas e devoluções, tal como de reservas, consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM), acesso a dados científicos e à ficha do utente, permitindo também o aviamento ao balcão.

2-Cronograma de atividades e sua explicação

Ao longo deste estágio tive a oportunidade de realizar as atividades que se encontram descritas na seguinte tabela.

Tabela 3- Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular na Farmácia Birra

Atividade		Maio	Junho	Julho	Agosto
Acertos de stock				X	X
Armazenamento de produtos		X	X	X	X
Atendimento ao público	Acompanhado	X	X		
	Autónomo		X	X	X
Atividades 1, 2 e 3			X	X	
Controlo de validade e realização de devoluções				X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos		X	X	X	X
Gestão de reservas			X	X	X
Marcação de preços		X	X	X	X
Reposição de stock		X	X	X	X
Temas 1 e 2			X	X	

O meu estágio foi realizado com um horário fixo, entre as 10h e as 18h, contando com uma hora de pausa para almoço. Apesar de o estágio ter tido uma duração total de três meses, logo no primeiro mês tive a oportunidade de contactar praticamente com todas as tarefas. Na primeira semana, foquei-me única e exclusivamente em funções do *BackOffice*. A receção e o armazenamento de encomendas foram as primeiras atividades que realizei de forma autónoma e, embora seja esta uma tarefa com alguma simplicidade, é de realçar a sua extrema importância pois uma falha neste processo pode perturbar o atendimento ao público. Ao longo dessa semana, comecei a familiarizar-me melhor com os vários medicamentos, aprendendo tanto os seus nomes comerciais como as diferentes apresentações. Relativamente aos produtos de venda livre, aprendi como proceder ao cálculo do Preço de Venda ao Público (PVP) e como identificar e corrigir erros, isto é, identificar itens que não foram requisitados ou com prazos de validade curtos. Visto que o grupo SOFARMA tem um departamento exclusivamente responsável pelas encomendas, na FB as

encomendas não são feitas diariamente nem de forma direta. Como tal acabei por não ter nenhum contacto com esta função, mas todo o processo foi-me exemplificado e explicado.

Ainda na primeira semana, comecei a repor o stock, onde me foi explicado a importância dos sistemas First Expired First Out (FEFO) e First In First Out (FIFO). Tive também a oportunidade de contactar com o público pela primeira vez, mais concretamente, através da medição de parâmetros bioquímicos. Ao longo da segunda semana, comecei a observar atendimentos e já realizei alguns mais simples, sob a supervisão da minha monitora. Pelo final da segunda semana, já me encontrava confiante para realizar atendimentos que não exigissem um aconselhamento muito pormenorizado. Nos meses que se seguiram, fui-me integrando e adaptando cada vez mais à equipa e à sua metodologia de trabalho. Ao longo desse período atendi principalmente utentes com receitas médicas que me permitiu identificar interações medicamentosas, por exemplo, ou então fármacos da mesma classe terapêutica presentes em diferentes receitas. Nesta altura passei também a realizar, de forma totalmente independente, processos de devolução devido a prazos de validade ou ordens de recolha, assim como correções de stock, uma vez que estas são tarefas de maior complexidade. Relativamente à conferência do receituário, esta foi uma tarefa a qual apenas observei.

Para além de ter de me familiarizar com o sistema informático, as principais dificuldades no atendimento com que me deparei inicialmente estão relacionadas com a identificação do medicamento em questão pelo nome comercial, a dispensa de medicamentos que se encontravam prescritos em receitas manuais, que acabaram por requerer uma maior atenção aos detalhes, ou então o aconselhamento terapêutico de forma a encontrar soluções de MNSRM para os utentes estrangeiros que vinham à FB em busca de um certo medicamento que existe no seu país, sendo que este poderia não existir em Portugal ou ser sujeito a receita médica. Por fim, procedi também à dispensa de medicamentos controlados como os psicotrópicos e estupefacientes onde é exigido um controlo mais rigoroso. Considero que o facto de o meu contacto com o público ter sido iniciado tão cedo foi um fator benéfico para toda a aprendizagem e evolução que tive ao longo destes 3 meses.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Panfleto para distribuição na Farmácia Birra sobre a candidíase vulvovaginal e vaginose bacteriana

Contextualização:

Num dos meus primeiros atendimentos foi-me solicitado, por uma mulher jovem, um aconselhamento acerca de uma situação sua em que todos os sintomas apresentados indicavam que se trataria de uma candidíase vulvovaginal ou vaginose bacteriana. Apesar de este tipo de infeções ocorrerem com bastante frequência nos dias de hoje, é um tema sobre o qual os utentes têm pouca literacia e, devido a tal facto, não sabem cumprir com as devidas medidas de prevenção de forma a minimizar o risco de este género de infeções ocorrerem.

Desenvolvimento:

A candidíase vulvovaginal é uma infeção vaginal provocada, maioritariamente, pelo crescimento excessivo do fungo do género *Candida*, em que numa grande maioria dos casos costuma ser o fungo da espécie *Candida albicans* (podendo também ser *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, entre outras).

A frequência com que esta patologia ocorre é bastante alta, sendo que a estimativa é de cerca de 75% das mulheres sexualmente ativas irão sofrer, no mínimo, um episódio de candidíase vulvovaginal ao longo da sua vida^[8].

Os principais fatores de risco da candidíase vulvovaginal são^[9,10,11]:

- Toma de contraceptivos orais, que gera um aumento dos níveis de estrogénios e do pH vaginal, facilitando a proliferação do fungo
- Tratamento com alguns antibióticos, sobretudo os de largo espectro (tetraciclina e cefalosporinas)
- Sistema imunitário debilitado (fadiga, quimioterapia, doenças)
- Diabetes, onde o aumento dos níveis plasmáticos de glicose pode levar ao crescimento de fungos, que utilizam o glicogénio como fonte de energia.
- Gravidez, onde se observa um aumento dos níveis de estrogénio que, consequentemente, levam a um aumento do glicogénio na mucosa vaginal, facilitando o desenvolvimento desta infeção.
- Menopausa que, devido às alterações hormonais, causa variações ao nível da flora vaginal, mais concretamente, a diminuição de lactobacilos.

A candidíase vulvovaginal caracteriza-se pelo surgimento de um corrimento espesso, grumoso e esbranquiçado, inodoro e bastante semelhante a requeijão; dor durante o ato sexual,

ardor ao urinar e um prurido na zona íntima (vagina/vulva), acompanhado de um ligeiro inchaço e vermelhidão dos lábios vaginais^[11,12].

O tratamento desta infeção deve ser feito com antifúngicos, em que o modo de administração do tratamento pode ser intravaginal, com a utilização de, por exemplo, clotrimazol (sendo que as formas farmacêuticas disponíveis são comprimidos vaginais, cápsulas moles vaginais e creme vaginal). Numa situação em que haja inflamação e prurido ao nível vulvar, o creme vaginal deve ser utilizado externamente na zona inflamada. Oralmente, as terapêuticas existentes podem ser o fluconazol na dose de 150 mg ou o itraconazol a 200 mg^[8,13,18].

A vaginose bacteriana é uma infeção vaginal que resulta de um desequilíbrio da flora vaginal, devido ao aumento do seu pH. Isto ocorre devido à diminuição das bactérias aeróbias (*Lactobacillus* sp.) que acabam por ser substituídas por bactérias anaeróbias (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* sp., *Mycoplasma hominis*, entre outras). Esta é a infeção vaginal que ocorre com maior regularidade nas mulheres em idade fértil^[14].

Entre os principais fatores de risco desta patologia destacam-se o tratamento com alguns antibióticos, as relações sexuais desprotegidas, os produtos de higiene desadequados, a menstruação prolongada (altera o pH vaginal, tornando-o mais alcalino e que favorece o crescimento de bactérias nocivas), o stress e a utilização de DIU (dispositivo intrauterino)^[14,15].

Um odor intenso e desagradável a peixe acompanhado de desconforto vaginal e um corrimento branco-acinzentado, aquoso e fino são as principais manifestações de vaginose bacteriana. Distingue-se claramente da candidíase vulvovaginal pela ausência de dor durante o ato sexual e de vermelhidão e inflamação na zona da vulva^[14,16].

O tratamento para esta infeção bacteriana consiste na administração de antibacterianos por via oral (por exemplo, a administração de metronidazol 500 mg ou clindamicina 300 mg) ou então na forma de creme vaginal e óvulos. Existe, ainda, disponível no mercado um dispositivo médico (*Gyno-Canesbalance*®), cujo uso permite um tratamento eficaz desta infeção bacteriana. Este é constituído por ácido láctico, que ajuda a eliminar o mau odor e a restabelecer o pH vaginal normal, limitando o crescimento de bactérias nocivas e, para além disso, contém glicogénio que fornece os nutrientes necessários aos *Lactobacillus*, favorecendo o seu crescimento^[15,16,17].

Conclusão:

Com esta atividade senti que consegui contribui melhor para a educação das utentes na saúde vaginal/saúde íntima através da realização deste panfleto (anexo 1). São muito frequentes os casos de infeções vaginais e, infelizmente, o conhecimento da população em geral sobre este género de infeções é baixo. Simultaneamente, esta atividade também me permitiu aprofundar o meu conhecimento sobre este tema e, assim, melhorar o meu aconselhamento farmacêutico neste tipo de situações.

Atividade 2: Formação interna sobre a toma de suplementação com carotenoides em fumadores e respetiva contra-indicação

Contextualização:

Durante uma formação dada à equipa da farmácia sobre produtos cosméticos foi mencionado, de forma muito breve, pela formadora, que a suplementação com carotenoides nos fumadores era contra-indicada. Tal informação suscitou-me bastante interesse e decidi perceber o porquê de tal acontecer. Após uma pesquisa extensiva, decidi realizar uma formação interna para toda a equipa da farmácia sobre como este tipo de suplementação é contra-indicada nesta população em específico e como pode ser complementada através de uma alimentação rica em frutas e vegetais.

Desenvolvimento:

Os carotenoides são uma família de compostos pigmentados que são sintetizados por microrganismos e plantas, mas não por humanos e animais. Nas plantas, têm a capacidade de contribuir para a maquinaria fotossintética e protegê-las dos danos provocados pela luz solar. Frutas e vegetais constituem a maior fonte de carotenoides na dieta humana. São apresentados como microcomponentes neste tipo de alimentos e são responsáveis pelas colorações amarela, vermelha e laranja que estes apresentam.

Pensa-se que os carotenoides são responsáveis pelas propriedades benéficas que as frutas e vegetais têm na prevenção de enfermidades, incluindo doenças cardiovasculares, cancro e outras doenças crónicas. São importantes fontes dietéticas de vitamina A e, nos últimos anos, têm sido um dos grandes focos de investigação ^[19].

Mecanicamente falando, o carotenoide com um maior e mais marcado potencial antioxidante é o β -caroteno, atuando na diminuição de radicais livres responsáveis por causar danos no DNA. São capazes de proteger as células dos danos causados pelo stress oxidativo, induzido por espécies reativas de oxigénio (ROS), que levam ao envelhecimento celular e aparecimento precoce de várias doenças crónicas. É também, devido à sua capacidade de ser convertido em vitamina A e ácido retinóico, que tem uma enorme importância na manutenção da função visual e da pele. Os β -carotenos possuem também a capacidade de fazer ocorrer apoptose em células tumorais, ao induzirem citotoxicidade por parte dos macrófagos contra estas células ^[20,22].

Estes podem, então, ser obtidos diretamente a partir dos alimentos onde a ingestão através da dieta é, geralmente, considerada mais segura e eficaz. As autoridades têm vindo a reduzir os números de ingestão recomendada de beta-carotenos, com o Reino Unido a especificar um valor

máximo de 7mg deste composto a partir de suplementos, enquanto a European Food Safety Authority sugere um limite de 15mg, de forma a ser considerado um uso seguro^[20].

No entanto, o poder antioxidante associado aos beta-carotenos, por exemplo, pode sofrer alterações e passar a ser pró-oxidante em certas situações. Estudos clínicos feitos em humanos suportam esse fator pró-oxidante que o beta-caroteno pode ter quando suplementado a níveis farmacológicos, o que leva a um aumento da incidência de cancro do pulmão em fumadores no estudo ATBC (Alpha-Tocopherol Beta-Carotene) e aumento da mortalidade derivada de doença cardiovascular em fumadores, ex-fumadores e trabalhadores expostos a amianto no estudo CARET (Beta-carotein and retinol efficiency trial). Foi observado um aumento de 16% na incidência de cancro pulmonar entre os participantes que receberam suplementação de beta-caroteno durante uma média de 6 anos. O mecanismo de interação entre o β -caroteno e os compostos presentes no tabaco consiste na capacidade que o β -caroteno, nas células do pulmão, tem para interagir com xenobióticos, mais especificamente, o benzo(a)pireno, inalados através do fumo do tabaco. Tal acontece devido ao facto de que o beta-caroteno, em altas doses, promove a conversão do benzo(a)pireno em metabolitos ativos que, consequentemente, aumenta o seu potencial mutagénico. O β -caroteno pode também reagir com radicais livres de oxigénio ou nitrogénio que gera peroxidação lipídica e genotoxicidade no pulmão (ou em outros tecidos). É, desta forma, que se aumenta a exposição do pulmão aos compostos carcinogénicos presentes no fumo do tabaco, levando a alterações ao nível do DNA e, potencialmente, à formação de tumores^[21,23].

São estas as observações que sugerem a possível resposta bifásica do beta-caroteno que promove a saúde e bem-estar quando em níveis dietéticos, mas que pode efeitos adversos quando tomada em grandes quantidades.

Conclusão:

Graças a esta atividade, sinto que contribui positivamente para a educação e formação da equipa da farmácia. No que diz respeito à suplementação, este é um tema cada vez mais complexo devido à crescente variedade de produtos disponíveis no mercado. Esta diversidade de opções para as várias necessidades nutricionais e o facto de a grande maioria deste tipo de produtos ser de venda livre permite que os utentes possam comprá-los sem orientação médica, aumentando o risco de uso inadequado, interações e de ser, por vezes, contraindicado para populações em específico. Como tal, é importante ter um conhecimento detalhado sobre este tema de forma a poder dar o melhor aconselhamento farmacêutico possível. Relativamente ao β -caroteno esta é uma molécula que poderá ter benefício ou prejudicar a saúde do consumidor, dependendo da sua utilização.

Atividade 3: Propranolol e o seu uso no controlo da taquicardia ansiosa

Contextualização:

Com o aparecimento de uma recorrente prescrição de propranolol, cuja utilização servia para o controlo da ansiedade e da taquicardia ansiosa, numa faixa etária jovem e em contexto académico, senti a necessidade de compreender com mais precisão as indicações, posologias e benefícios inerentes à escolha deste fármaco para este tipo de situações.

Desenvolvimento:

O propranolol é um beta-bloqueador não seletivo e, como tal, é um antagonista que inibe competitivamente os recetores adrenérgicos do tipo β_1 e β_2 . Podemos encontrar os recetores β_1 nos cardiomiócitos e, com uma ativação destes recetores, ocorre um aumento da adenosina monofosfato cíclica, também conhecida como AMP, levando a um acréscimo de cálcio intracelular e que, consequentemente, conduz ao aumento da contratilidade das fibras musculares^[24,25]. É o bloqueio destes recetores β -adrenérgicos que conduz a uma diminuição do débito cardíaco, com uma subsequente diminuição do aporte de oxigénio e do *remodeling* cardíaco, que se caracteriza por alterações adaptativas ao nível do miocárdio. No que toca à ativação dos recetores β_2 , esta traduz-se num aumento de AMP cíclico e que ativa a proteína cinase A, levando a um relaxamento do músculo em vários vasos e órgãos. Por isso, com um bloqueio destes recetores, o esperado será uma ação contrária à descrita anteriormente, ou seja, uma pequena constrição dos brônquios e vasos^[26]. Sendo assim, os estímulos adrenérgicos que ocorrem no miocárdio irão sofrer uma inibição ao atuar o propranolol. Essa inibição ocorre também no músculo liso vascular e brônquico, o que justifica o motivo deste ser contraindicado em pessoas com historial de asma brônquica ou broncoespamos^[24].

Das várias indicações terapêuticas associadas ao propranolol, este está também indicado para o controlo da ansiedade e da taquicardia ansiosa. Os sintomas da ansiedade podem ser caracterizados como sendo psicológicos (medo, tensão, dificuldades de concentração, apreensão) e somáticos (tremores, palpitações, taquicardia, aumento da sudorese, perturbações gastrointestinais e hiperventilação), que estão associados a uma hiperatividade noradrenérgica periférica^[24,27]. Desde as primeiras pesquisas se verificou que os sintomas da ansiedade se associam a uma descarga do sistema nervoso simpático, mas continua a ser desconhecida a relação dos sintomas periféricos com a etiologia central da ansiedade. Foi demonstrado, em certos estudos, que os pacientes com distúrbios de pânico reportaram os sintomas somáticos, principalmente de natureza cardiovascular, com uma maior frequência do que aqueles com perturbação da ansiedade generalizada em resposta ao acréscimo da libertação de catecolaminas^[28,29].

Estudos realizados na década de 60 evidenciaram que o propranolol produzia uma melhoria significativa nos pacientes com ansiedade, principalmente naqueles com sintomas do foro

somático. Os sintomas psicológicos relacionados com a ansiedade podem também ser controlados com este fármaco, apesar de ser em menor grau. A experiência veio a sugerir que doses elevadas eram necessárias para controlar estes sintomas, ou então, períodos de administração mais longos. Como tal, os fármacos da classe das benzodiazepinas tendem a apresentar maior eficácia^[27,30].

As propriedades que permitem ao propranolol o controlo da ansiedade resultam, em maioria, da sua atividade periférica, e não da central, o que pode explicar a falta de eficácia no tratamento a longo prazo dos transtornos de ansiedade, exceto no transtorno de pânico. Este fármaco ajuda a interromper o ciclo vicioso gerado por avaliações negativamente exageradas da realidade e sensações corporais de origem simpática, como o aumento da ventilação ou as palpitações (bastante comuns em ataques de pânico). Visto que são apresentados este tipo de sintomas cardiovasculares aquando da ocorrência de ataques de pânico, o propranolol provoca um bloqueio beta que apazigua os sintomas ao nível do coração e, conseqüentemente, acabam por acalmar as pessoas que sofrem deste tipo de ataques. Evidências clínicas suportam a explicação de que indivíduos que sofrem de altos níveis de ansiedade generalizada apresentam pouquíssimas melhorias com propranolol, enquanto são registados efeitos mais favoráveis no tratamento da ansiedade social ou de desempenho, onde a hiperativação adrenérgica pode desencadear a resposta de medo e com melhores resultados^[31].

A disfunção cognitiva ou bloqueio mental causados pelo medo e stress podem tornar-se debilitantes ou, até mesmo, incapacitantes para músicos, atores e estudantes com ansiedade induzida pelo medo do palco ou pela realização de um teste. É essa ansiedade de desempenho, especialmente no aluno, que limita as suas competências num exame e afeta a perceção da sua real capacidade académica, comprometendo a sua prestação intelectual^[32]. Por conseguinte, o propranolol vem atuar no sentido de reduzir a ansiedade e o desconforto associados a estas situações, como foi possível observar num conjunto de alunos submetidos ao Scholastic Aptitude Test (SAT) em que, após receberem uma dose única de 40 mg de propranolol, se notou uma melhoria no desempenho entre os estudantes ansiosos^[33]. A melhoria no desempenho após esta terapêutica também foi notada em estudos controlados por placebo num outro tipo de desempenho, mais concretamente, em cirurgiões, músicos e atores, os quais relataram benefícios na coordenação motora que, possivelmente, pode ser afetada pela ansiedade^[30].

Um outro fator muito importante e vantajoso neste tipo de situações revelou ser a ausência de sedação associada a esta classe de fármacos, especialmente neste contexto em que é necessário um alto estado de alerta, embora o fármaco possa ter um efeito ansiolítico central por atravessar a BHE^[30,34].

Conclusão:

De forma geral, os β -bloqueadores como o propranolol são bem tolerados e apresentam poucos efeitos colaterais significativos em doses terapêuticas, sendo uma opção de baixo risco para pacientes sem contraindicações.

PARTE 2- Temas de desenvolvimento

Tema 1- CoQ10 e o seu uso no tratamento das doenças neurodegenerativas

Contextualização

As doenças neurodegenerativas constituem uma causa comum e crescente de morbilidade e mortalidade a nível mundial, especialmente na população idosa.

A Doença de Parkinson (DP), Doença de Alzheimer (DA) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) possuem algumas características bastantes semelhantes no que toca à epidemiologia, patologia e manifestação clínica, associando-se à persistência de neuroinflamação e disfunção mitocondrial, com um consequente acumular de espécies reativas de oxigénio (ROS) e stress oxidativo. Nesta perspetiva, a função da CoQ10 como antioxidante com propriedades anti-inflamatórias e a sua suplementação têm sido sugeridos, nos últimos anos, como uma estratégia promissora adjuvante ao tratamento destas doenças ^[52,53].

Epidemiologia e fisiopatologia das doenças neurodegenerativas

1) Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença progressiva que consiste na aglomeração de proteínas nocivas- beta-amiloide e tau- nos neurónios, onde simultaneamente se tem a diminuição do número de neurotransmissores cerebrais como a acetilcolina, resultando na interrupção do fluxo sináptico normal, supressão da função cerebral e, por conseguinte, morte celular. Ocorre, inicialmente, nas zonas cerebrais responsáveis pela memória e acaba por se estender, posteriormente, a outras áreas que controlam comportamento social, linguagem e raciocínio, culminando numa incapacidade generalizada e, consequentemente, morte^[54].

Sendo a mitocôndria uma fonte de produção fundamental de biomoléculas essenciais no desempenho das suas funções e de espécies reativas com a responsabilidade de oxidarem o DNA mitocondrial, é possível inferir que a disfunção mitocondrial acaba por ter um grande peso na DA. Com o comprometimento da produção de ATP que leva os níveis de cálcio a desregularem-se através do cessar da atividade da bomba $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPase}$, associados aos danos oxidativos, resulta tudo num comprometimento das funções celulares^[154,155]. Os metais de transição localizados no cérebro e a consequente desregulação da sua homeostasia resultam num acréscimo da sua biodisponibilidade e são exemplos disso o Cu^{2+} e o Fe^{3+} , que vão formar agregados com a proteína beta-amiloide, através de uma ligação a 3 resíduos de histidina^[156]. As ROS, responsáveis pelo stress oxidativo,

também estão envolvidas na hiperfosforilação da proteína tau e tal irá resultar na formação de uns emaranhados neurofibrilares (ou NFTs, resultantes do inglês “*Neurofibrillary Tangles*”)^[157,158].

Os casos de DA relatados no continente europeu, durante o ano de 2019, atingiram um número aproximadamente de 9 milhões de casos (correspondente a 1,73% da população) e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a taxa de mortalidade por ocorrência de DA e outras demências em Portugal atingiu um total de 6482, apresentando maior incidência na população do sexo feminino ^[54,55,56].

Estudos recentes evidenciam que a DA está associada a danos provenientes da disfunção mitocondrial e stress oxidativo e, nesta doença, possivelmente como uma resposta adaptativa ao stress, a biossíntese de CoQ10 está aumentada numa tentativa de criar uma defesa antioxidante contra os produtos resultantes das ROS. Curiosamente, os níveis de CoQ10 no líquido cefalorraquidiano (LCR) destes doentes encontram-se reduzidos ^[57].

2) Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa progressiva e crónica que resulta de um decréscimo de dopamina no cérebro, mais concretamente, na substância negra, tendo como principais sintomas o tremor, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. A DP não se caracteriza apenas pela perda neuronal, mas também pelos corpos e neurites de Lewy. À medida que a doença vai progredindo, surgem sinais de disfagia, disartria, gastroparesia, motilidade gastrointestinal prejudicada, fadiga, depressão e comprometimento da função cognitiva^[60,159,160]. À semelhança da DA, a disfunção mitocondrial, stress oxidativo e todos aqueles mecanismos responsáveis pelos danos das biomoléculas e pela morte neuronal^[161,162]. Dos neurotransmissores de maior importância, destaca-se, claramente, a dopamina que se encontra em vesículas e o seu excedente presente no citosol pode sofrer oxidação por ação da monoamina oxidase (MAO), por exemplo^[159,160,163].

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2019, as estimativas globais mostraram mais de 8,5 milhões de pessoas com doença de Parkinson. Já são várias as evidências que vêm comprovar que o comprometimento da função mitocondrial é proveniente do decréscimo da atividade do complexo I e dos níveis de CoQ10, resultando na diminuição de células dopaminérgicas, o que acaba por ser um dos fatores que mais contribui para a fisiopatologia desta doença ^[61,62].

3) Esclerose Lateral Amiotrófica

A ELA é uma doença neurodegenerativa fatal, que se caracteriza pela degeneração progressiva que atinge os neurónios motores do córtex cerebral, tronco encefálico e medula espinal

[64]. Os neurónios motores (neurónios eferentes) são responsáveis por transmitir o impulso nervoso do SNC para os músculos voluntários ou esqueléticos e é esta a consequência da formação de agregados proteicos no interior dos neurónios motores, resultando em paralisia e diminuição de massa muscular. Ainda que o porquê da formação de agregado não seja, para já, totalmente compreendida, a disfunção mitocondrial e o stress oxidativo têm sido implicados [65,66].

Apesar de ser uma doença rara, tem-se notado uma incidência (número de casos novos) crescente de ELA nos últimos anos, fruto da melhor assistência médica à população em geral e da cada vez maior precisão no diagnóstico por parte dos profissionais de saúde. No entanto, não se pode excluir um aumento real da incidência, que se estima atualmente em 2,16/100.00 habitantes/ano na Europa, não havendo um valor exato determinado a nível mundial, contudo pensa-se que a incidência por ano, no mundo, seja de 2 casos por 100.000 habitantes, sendo mais incidente nos homens [67,68].

A neuroinflamação, disfunção mitocondrial e stress oxidativo estão envolvidos na sua patogénese, que é onde se pode observar os níveis séricos mais diminuídos de CoQ10 e, significativamente, mais elevados da sua forma oxidada e da sua proporção em comparação com os níveis de CoQ10 totais (o que poderá estar associado ao aumento do stress oxidativo) [69,70].

Coenzima Q10

A CoQ10 é uma molécula lipofílica endógena que apresenta na sua constituição um núcleo de benzoquinona e uma cadeia lateral hidrofóbica com 10 unidades de isopreno e possui um papel crucial em diversos processos relacionados com o metabolismo energético[35]. O anel lipídico da benzoquinona é o responsável pela sua atividade redox, enquanto a cauda hidrofóbica funciona como uma âncora, fixando a molécula na membrana celular. Dessa forma, a molécula mantém-se estável dentro da bicamada fosfolipídica[36,38].

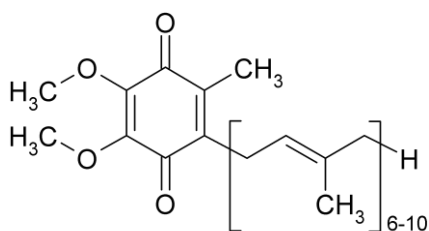


Figura 2- Estrutura química da Coenzima Q10^[73]

São 3 os estados de oxidação em que esta se pode apresentar: a forma totalmente oxidada (ubiquinona), o radical livre intermediário (ubisemiquinona) e a totalmente reduzida (ubiquinol, a quem é atribuído a função antioxidante), e está presente na porção hidrofóbica da bicamada

fosfolipídica de todas as membranas celulares, especialmente nas mitocôndrias, tanto na forma reduzida como na forma oxidada^[39].

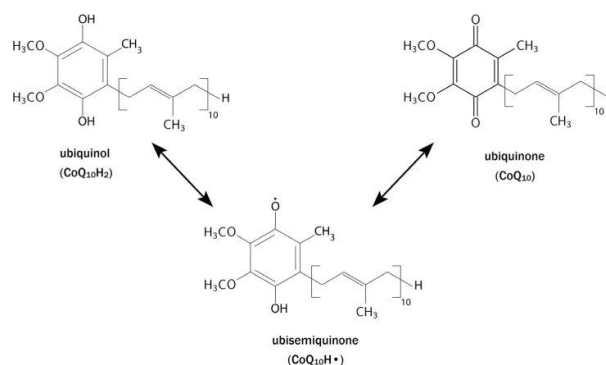


Figura 3- Estados de oxidação da Coenzima Q10

A síntese da CoQ10 é um processo de grande complexidade que ocorre na membrana interna da mitocôndria e, para tal, é necessária uma variedade de compostos, como vitaminas (vitamina B2, B3, B6, B12 e C) e aminoácidos (tirosina ou fenilalanina), em que um déficit em qualquer deles pode afetar negativamente a produção de CoQ10.

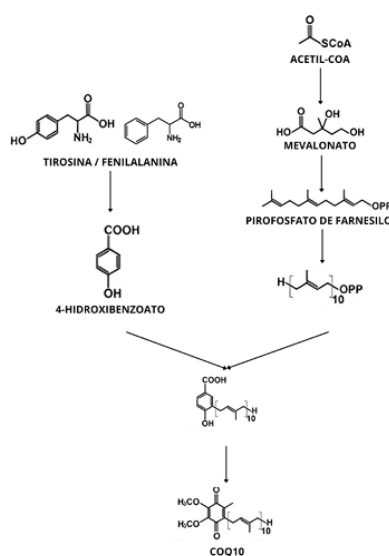


Figura 4- Síntese da Coenzima Q10^[74]

Os tecidos que apresentam maior aporte de energia, como é o caso do coração, fígado, rins e músculo esquelético, apresentam um número maior de mitocôndrias nas suas células e encontram-se dependentes da manutenção dos níveis adequados de CoQ10 para garantir um correto funcionamento^[35,42].

A CoQ10 está presente na membrana interna da mitocôndria e pertence à cadeia transportadora de elétrons, em que o seu papel consiste em aceitar os elétrons provenientes dos complexos I e II e efetuar a passagem dos mesmos para o complexo III, de forma a permitir o transporte eficiente de elétrons pela cadeia e, consequentemente, a produção de ATP. É, então, um fator de alta relevância para os órgãos com grandes necessidades energéticas, como o coração, permitindo a manutenção e o correto funcionamento do músculo cardíaco [43,44,45].

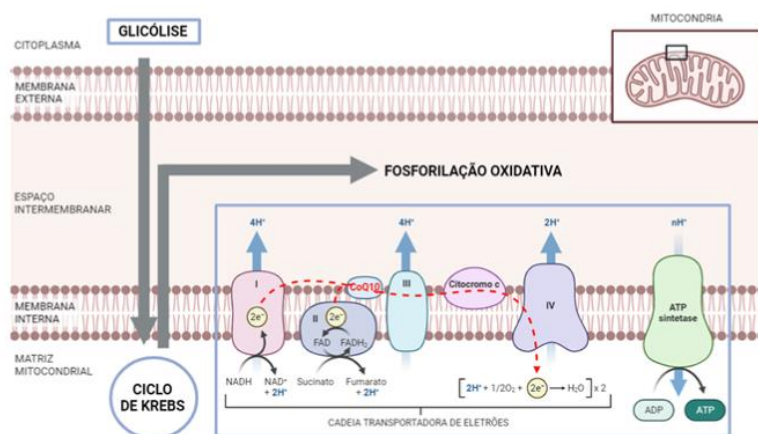


Figura 5- Papel da Coenzima Q10 na cadeia transportadora de elétrons (elaborado no BioRender)

O nível sérico de CoQ10 para um adulto saudável é de, aproximadamente, 1 µmol/L, sendo obtida maioritariamente através da sua síntese tecidual e é o único antioxidante lipossolúvel conhecido capaz de ser sintetizado pelo organismo humano. Pode também ser ingerida através do consumo de carnes vermelhas, peixes ricos em gordura como o salmão, a sardinha e o atum, bem como através da soja, espinafres e frutos secos^[42,46]. No entanto, em indivíduos que sigam uma dieta mediterrânica, estima-se que a ingestão média desta quinona esteja entre 3-5 mg/dia, uma quantidade bastante reduzida face às necessidades estimadas de 500 mg/dia. Por isso, percebe-se a complicação que é, apenas com a alimentação, alcançar as necessidades fisiológicas, quanto mais neutralizar deficiências patológicas existentes^[39,47].

1) Biodisponibilidade

A CoQ10 tem uma biodisponibilidade oral muito baixa e variável, estando dependente de muitos fatores como a dosagem, forma de consumo/administração e o tipo de formulação utilizada (no caso dos suplementos)^[39]. A sua absorção é feita ao nível do intestino delgado e é lenta, provavelmente devido ao seu elevado peso molecular e pouca solubilidade em água. No caso da suplementação oral, a absorção da CoQ10 pode ser aumentada se administrada simultaneamente

à ingestão de alimentos, uma vez que os lípidos contidos numa refeição são benéficos para a estrutura lipofílica apresentada pela CoQ10^[48].

Assim, a CoQ10 alcança o lúmen intestinal juntamente com o colesterol exógeno, sendo posteriormente captada das micelas mistas onde se encontra, juntamente com bile, secreções pancreáticas e gorduras das refeições, o que irá facilitar a sua solubilização e, conseqüentemente, a entrada nos enterócitos, sendo que o mecanismo de transporte pelo qual esta ocorre é difusão passiva facilitada. Após ser absorvida, a CoQ10 que se encontra incorporada nos quilomicróns irá percorrer os vasos linfáticos até atingir o plasma sendo que, durante a sua circulação encontra-se ligada às lipoproteínas, mais concretamente, as VLDL e as LDL^[39,47,49].

O principal fator que limita a biodisponibilidade da CoQ10 é a sua reduzida solubilidade nos fluidos gastrointestinais e, por esse motivo, várias formas farmacêuticas têm sido propostas no mercado para aumentar a bioacessibilidade e a biodisponibilidade da CoQ10 nos suplementos alimentares^[50].

2) Suplementação

O funcionamento normal da CoQ10 necessita que haja uma interconversão sem cessar entre a sua forma oxidada e a sua forma reduzida, de onde é proveniente a sua capacidade redox. São vários os estudos que sugerem uma maior disponibilidade do ubiquinol comparativamente à ubiquinona usada nos suplementos alimentares. Mesmo assim, há evidência científica que demonstra não haver grandes diferenças no que toca à biodisponibilidade apresentada pelo ubiquinol e ubiquinona, onde se afirma que a capacidade de absorção intestinal está dependente da variabilidade interindividual, e não da forma de administração da quinona. Tal acontece porque há uma saturação da quantidade de CoQ10 passível de ser absorvida num certo período^[47].

A suplementação de CoQ10 está disponível sob a forma de comprimidos (solúveis ou mastigáveis), cápsulas de pó e suspensões em óleo. Apesar de a sua suplementação ser segura e bem tolerada, os únicos suplementos alimentares que se encontram aprovadas pela DGAV apresentam valores num máximo de 15 mg por dia e o seu público-alvo não podem ser crianças^[48,51].

Evidências clínicas

1) Mecanística da CoQ10 e o seu benefício na DA

Até ao momento, os estudos realizados não são suficientes para avaliar o efeito da suplementação de CoQ10 na função cognitiva, afetada por esta patologia. Dentro dos estudos existentes a maioria foi efetuada em modelos animais ou *in vitro*, sendo a evidência existente em humanos parca.

Um estudo *in vitro*, realizado em células endoteliais das veias umbilicais humanas, mostraram que a suplementação com CoQ10 pode prevenir os efeitos adversos consequentes da deposição da proteína beta-amilóide (A β) nas mitocôndrias e membrana plasmática dos doentes assintomáticos, resultando num atraso na progressão da doença através da prevenção da lesão oxidativa e toxicidade celular. Num outro estudo em modelos animais, depois de realizada a suplementação, observou-se uma diminuição dos níveis séricos dos produtos resultantes da peroxidação lipídica, oxidantes e marcadores de stress oxidativo e um aumento da quantidade total de antioxidantes, evidenciando um possível efeito protetor desta quinona contra o stress oxidativo existente na DA^[58,59].

2) Mecanística da CoQ10 e o seu benefício na DP

Após se proceder à realização de ensaios clínicos randomizados, em que as doses de CoQ10 variavam entre os 300 e 2400 mg por dia, foram constatadas leves melhorias nos sintomas e na função motora. Além disso, também se registaram melhorias significativas nas atividades do dia-a-dia e noutros parâmetros, o que levou a um decréscimo da progressão da doença numa fase inicial ou intermediária. No entanto, em alguns deles não se encontraram alterações na pontuação da Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) em comparação com o placebo e nem obtiveram benefícios a nível sintomático^[61,63].

Num outro estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo, foram administradas diferentes doses de CoQ10 a oitenta pacientes (entre os 300 e 1200 mg/dia), o que levou *Shults et al.* a descobrirem que o uso de 1200 mg/dia permitia reduzir um precoce agravamento da DP, principalmente com melhoras nas atividades do dia-a-dia dos pacientes^[164].

3) Mecanística da CoQ10 e o seu benefício na ELA

São escassos os estudos realizados sobre a suplementação com CoQ10 nos doentes com ELA. No entanto, dentro da evidência existente, a suplementação demonstrou ser bem tolerada e segura, mesmo em doses altas (3000 mg/dia). Nos estudos feitos em modelos animais, observou-se um prolongamento da esperança média de vida entre 135 e 141 dias, podendo isto dever-se aos efeitos antioxidantes e preservação da função mitocondrial por parte da CoQ10. Porém, um estudo de fase II, de *Kaufmann e col.*, em que se suplementou 2700 mg/dia de CoQ10 durante 9 meses e não foi possível retardar a progressão da doença para justificar um estudo de Fase III^[37,38].

Conclusão

A CoQ10 é essencial para o bom funcionamento de praticamente todos os tecidos e órgãos humanos, visto que a maioria das funções celulares dependem de um suprimento adequado de ATP. Com o avançar da idade, a síntese endógena de CoQ10 diminui e a quantidade obtida através da dieta é reduzida, logo, esta pode-se verificar insuficiente para reagir com as espécies moleculares reativas produzidas pelo cérebro, convertendo-se em disfunção mitocondrial, stress oxidativo e, conseqüentemente, aumento do risco de aparecimento de doenças neurodegenerativas, nomeadamente DA, DP e ELA.

No entanto, considero que com as análises que aqui foram referidas não é possível tecer nenhuma conclusão sólida acerca do verdadeiro impacto que a CoQ10 poderá ter no atraso da progressão tanto na DA como na ELA, sendo que nos estudos realizados em humanos não se observaram resultados promissores e significativos no combate à progressão da doença. Já na DP, os ensaios clínicos indicam que a suplementação com CoQ10 pode ajudar a atrasar o declínio funcional.

Em suma, a utilidade que a suplementação em CoQ10 poderá ter enquanto adjuvante na terapia convencional utilizada para estas doenças neurodegenerativas necessita de mais estudos e ainda mais aprofundados, especialmente em modelos humanos, de forma a ser possível compreender o papel que a suplementação pode vir a ter na prevenção e no combate a esta gama de doenças.

Tema 2- Atropina e o seu uso *off label* na miopia em crianças e adolescentes

Contextualização

A visão é um dos sentidos mais fundamentais para o ser humano e a sua interação com o mundo, podendo influenciar desde a mobilidade até à comunicação. Distúrbios na mesma podem impossibilitar um adequado acesso à educação e prejudicar o desenvolvimento e saúde mental de crianças e adolescentes^[75,76].

Entre os erros refratários mais recorrentes, a miopia é um dos que se destaca e que ganha cada vez mais prevalência na sociedade contemporânea, impactando significativamente a qualidade de vida.

Epidemiologia e Fisiopatologia da miopia

Esta condição consiste no foco dos raios de luz, paralelos ao eixo ótico, à frente da retina e que resulta na dificuldade em visualizar nitidamente os objetos à distância, enquanto os objetos próximos se veem claramente. Tal deve-se a, pelo menos, três motivos: alterações na transparência do cristalino, um maior comprimento do globo ocular da frente para trás e a córnea ser demasiado curva^[77,78,79].

A miopia pode ser classificada qualitativamente em axial e refrativa, e também quantitativamente em pré, baixa ou alta miopia^[77,79]. O que caracteriza a miopia axial é o comprimento axial ser superior ao normal, enquanto a refrativa se relaciona com alterações na localização ou estrutura a nível da córnea. É considerado pré-miopia quando o grau de miopia se encontra abaixo de 0,5; se o erro refrativo negativo se encontrar dentro do intervalo de 0,5 a 6 trata-se de baixa miopia; por último, será alta miopia no caso de ser mais de 6 dioptrias^[77,79,80]. Pode também ocorrer miopia como reação secundária a uma patologia, mais concretamente, cataratas ou diabetes, ou então após a administração de pilocarpina associada à síndrome de Stickler^[81].

Diversos estudos indicam um aumento substancial na prevalência deste erro de refração e, até 2050, a OMS estima que cerca de metade da população mundial poderá ser míope, com o continente asiático a ser o mais afetado^[82]. A nível nacional, já foi atribuído a cerca de 31,9% da população portuguesa um diagnóstico de astigmatismo, hipermetropia e/ou miopia. Estima-se que, nos próximos 25 anos, 10% da população possa vir a ser afetada por uma progressão para alta miopia, resultando em complicações visuais ainda mais graves como cataratas, glaucoma, degenerescência macular ou até mesmo cegueira irreversível, na pior das situações^[83].

A miopia é uma condição multifatorial e destaca-se a importância dos fatores ambientais e genéticos, tais como a etnia, histórico de doença a nível familiar e menor exposição à luz

exterior^[84,85]. Está comprovado que crianças com pelo menos um dos progenitores com miopia têm uma maior predisposição a serem diagnosticadas com esta patologia e a possuir uma taxa de progressão mais acelerada^[86,87,88]. No continente asiático, a prevalência de miopia nas crianças e adolescentes encontra-se, respetivamente entre os 50-62% e os 66-97%, contrastando imenso face aos dados verificados noutros continentes^[89]. A metanálise conduzida por *Sherwin et al.* mostrou que, por cada hora adicional por semana passada ao ar livre, verifica-se uma redução de 2% na progressão da miopia. Confirma-se, assim, o papel crucial que as atividades ao ar livre vêm desempenhar como um fator ambiental de proteção^[90].

A prevenção é fundamental no sentido de prevenir esta patologia, especialmente na faixa etária mais jovem. Entre a progressão para alta miopia na idade adulta e a idade do primeiro diagnóstico há uma relação direta, o que denota a importância das estratégias de prevenção pois, por cada ano em que se atrasa a idade em que é feito o diagnóstico, tem-se um aumento significativo da probabilidade de vir a progredir para alta miopia^[91,92,93]. São várias as estratégias de prevenção recomendadas pelos especialistas, entre as quais: adoção de lentes multifocais e a ortoqueratologia, ou então através de mudanças no estilo de vida que promovam um maior tempo ao ar livre e uma redução da utilização de aparelhos eletrónicos por longos períodos^[94,95].

Atropina

A atropina é um alcaloide tropano de origem natural presente, maioritariamente, na planta *Atropa belladonna*, o que deu origem à designação deste composto. Este alcaloide, enquanto metabolito secundário, está indiretamente envolvida no crescimento, desenvolvimento e reprodução da planta^[96,97,98].

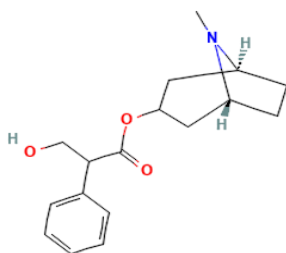


Figura 6- Estrutura química da atropina^[153]

A atropina acaba por resultar de uma mistura racémica constituída por 2 isómeros, sendo eles a *L*-hiosciamina e a *D*-hiosciamina. No entanto, o único que apresenta atividade farmacológica é o enantiómero *L*-hiosciamina^[99]. São duas e são distintas as vias de biossíntese da atropina onde, primeiramente, tem-se a formação da *L*-ornitina a partir da *L*-arginina com recurso à arginase. Ocorre, posteriormente, uma descarboxilação da *L*-ornitina em putrescina e, para que tal aconteça,

é necessária a metilação da putrescina por ação da putrescina *N*-metiltransferase^[96,100]. Em seguida, ocorre a reorganização espontânea do 4-metilamino-butanal, resultando na formação do catião *N*-metilpirrolinium. A partir do rearranjo da higrina obtida pela condensação desse catião com o acetoacetato, o processo continua e assim se origina a tropinona. A partir desta última, ocorre uma redução a atropina, que se irá transformar em litorina^[101,102]. Após o rearranjo desta última, por ação da Cyp80F1 (uma enzima da família do citocromo P450), obtém-se o aldeído de hiosciamina que, com uma redução sua ao álcool primário (-) -hiosciamina, vai levar a uma racemização e à formação da atropina^[101,102,103]. Quanto à segunda via, esta difere apenas na fase inicial, onde ocorre a transaminação da L-fenilalanina em ácido fenilpirúvico, seguida pela redução deste em ácido fenil-láctico. Através da ação da coenzima A, tem-se o ácido fenil-láctico a acoplar-se à atropina que forma a litorina e que irá sofrer o processo anteriormente descrito, resultando na produção de atropina. A atropina disponível comercialmente não é extraída de plantas, mas sim produzida por síntese química. Com recurso a uma esterificação de *Fischer-Speier*, em meio ácido, a tropina reage com o ácido trópico e, assim, se forma a atropina^[97,104].

Em termos farmacológicos, a atropina é um antagonista não seletivo e competitivo dos vários subtipos dos recetores muscarínicos de acetilcolina. Estes são recetores acoplados a proteínas G, podendo ser encontrados em certas estruturas do olho como, por exemplo, a córnea, íris e retina, e também em glândulas exócrinas, músculo cardíaco, músculo liso e sistema nervoso central^[105,106]. Visto este ser um anticolinérgico não seletivo, não consegue distinguir entre os vários tipos de recetores muscarínicos que se encontram acoplados à proteína G, resultando em efeitos a um nível central e periférico^[107].

As indicações terapêuticas da atropina aprovadas pelo Infarmed incluem ação antiespasmódica, que atua bloqueando os receptores M3 para prevenir a contração da musculatura lisa causada pela acetilcolina^[105,108]. Entre os vários usos da atropina, temos a sua aplicação pré-anestésica de forma a prevenir reações vagais durante, por exemplo, a intubação traqueal, ou então o uso deste anticolinérgico na reanimação cardiopulmonar^[109]. Ao bloquear a ação do nervo vago, que controla a frequência cardíaca através dos recetores M2 no nó sinusal, a atropina estimula um efeito simpático, resultando em um aumento dos batimentos cardíacos e, consequentemente, taquicardia. Dessa forma, a atropina é também indicada para o tratamento de bradicardia sintomática e bloqueios auriculoventriculares^[105,107,109]. Um outro uso da atropina passa pela sua utilização como antídoto em casos de *overdose* ou envenenamento por inibidores da acetilcolinesterase, como é o caso dos organofosforados. Estes inibidores impedem a degradação da acetilcolina, fazendo com que esta permaneça na fenda sináptica por um maior período. Através do uso da atropina, é possível neutralizar os efeitos fatais resultantes da acumulação deste neurotransmissor e reverter os sintomas causados pela sua ação prolongada^[110,111]. Por último,

este anticolinérgico, quando aplicado topicamente a nível oftálmico, mais concretamente nos recetores muscarínicos presentes nos tecidos oculares, age como um cicloplégico e paralisa temporariamente o reflexo de acomodação, atuando como um midriático.

Ao bloquear a contração muscular do esfíncter pupilar circular, o que permite a contração do músculo radial da pupila e a dilatação da mesma. É, portanto, uma grande ajuda na realização de exames oftálmicos e no alívio da dor e inflamação presentes em certas patologias como esclerites e irites^[112,113].

No entanto, por vezes, podem existir outros usos da atropina que ainda não se encontram aprovados pelo Infarmed, o que nos faz 40considerá-los usos *off label*. São várias essas utilizações que a atropina pode ter, tais como a capacidade de diminuir as secreções através da antagonização dos recetores M3 que se encontram nas glândulas salivares, sudoríparas e mucosas e que acaba por ser útil no tratamento da hiperidrose e do ptialismo^[114,115]. Entre esses vários usos *off label*, a enfermidade na qual a atropina apresenta um lugar de destaque é a miopia^[116].

Mecânica da Atropina na Miopia

Apesar de existirem diversas hipóteses em estudo, o mecanismo de ação subjacente à ação da atropina na miopia e que explica a sua eficácia não se encontra totalmente esclarecido.

Os primeiros estudos vieram afirmar que a atropina era eficaz devido ao seu efeito cicloplégico e, tendo em conta esta hipótese, a ação da atropina passaria pelos recetores muscarínicos presentes no músculo ciliar, levando a um impedimento do esforço acomodativo excessivo e que seria a causa de miopia. Os testes em modelos animais sem recetores muscarínicos nos seus músculos ciliares vieram evidenciar que a atropina conseguia inibir a progressão da miopia mesmo na ausência destes recetores^[117,118].

Os recetores muscarínicos na retina, camada que reveste a parte interna do olho, foram sugeridos como um possível local de ação da atropina, o que poderia levar a alterações da neurotransmissão retinal^[117,119,120]. Em estudos realizados em modelos animais, observou-se que os danos nas células amácrinas na retina resultavam num aumento do comprimento axial e das dioptrias, surgiu a hipótese de que a atropina atuaria sobre essas células de forma a impedir a progressão da patologia em questão. No entanto, veio ser comprovado que a atropina ainda tinha efeito mesmo após a remoção destes interneurónios da retina^[121]. Assim, é possível concluir que a ação ao nível da retina não é exercida por este anticolinérgico, mas sim, possivelmente, nos recetores que se localizam a nível do coróide, da esclera ou do epitélio pigmentar.

O epitélio pigmentar da retina tem o papel de transmitir a informação para o coróide e esclera e é no epitélio que a atropina vai promover a libertação de dopamina, chegando ao coróide através de outros mensageiros^[117,122]. O controlo do crescimento do olho e a progressão da miopia

estão a cargo da dopamina e a nível do coróide, camada vascular encarregue de fornecer oxigénio e nutrientes à retina, verifica-se, na miopia, uma diminuição da sua espessura devido à elongação da câmara vítrea^[123]. A capacidade da atropina para aumentar a espessura do coróide está diretamente relacionada com a libertação de dopamina e, assim, impede-se a acomodação, resultando numa menor contração do mesmo^[124].

A esclera consiste num tecido conjuntivo fibroso que protege o olho e é um outro possível local de ação, onde uma diminuição da espessura deste tecido devido à sua remodelação e enfraquecimento da matriz extracelular poderá levar a um comprimento axial excessivo e ao desenvolvimento da patologia em questão^[117,125]. Ao nível dos fibroblastos esclerais, a ação da atropina nos recetores muscarínicos é responsável por induzir a biossíntese de matriz extracelular, o que conduz a um aumento da espessura do tecido escleral e à diminuição da sua elasticidade. Neste sentido, é possível controlar a tendência para o seu alongamento, acabando por interferir na remodelação da esclera associada à progressão da miopia^[126,127]. A atropina tem também a capacidade de reduzir os níveis de proteína transportadora 1 do GABA (GAT-1), ou então da GAT-3, em menor extensão, encontradas em maior quantidade na retina de animais com miopia. Assim, crê-se que, devido aos transportadores GABA terminarem a transmissão GABAérgica, o processo de recaptação do GABA a partir da fenda sináptica será facilitado e a redução dos seus níveis resultará numa modulação mais controlada do crescimento do olho, visto que esta transmissão tem um papel fundamental no crescimento do olho e progressão do erro refratário em animais^[128].

Evidências clínicas

Para já, a atropina é considerada como sendo o único fármaco que demonstra ser eficaz na redução da progressão da miopia em crianças e adolescentes^[129,130]. Nos primeiros estudos a serem publicados sobre esta utilização da atropina, mais concretamente, em 1996 por *Bedrossian et al.* as concentrações mais elevadas de atropina, como é o caso de 0,5% e 1%, foram as que evidenciaram maior eficácia em desacelerar a progressão da miopia, mas também são as que se associam a uma maior taxa de ocorrência de reações adversas, entre os quais fotofobia^[130,131]. Além desta última, o uso ocular de atropina tem também associado outros efeitos adversos como cicloplegia, midríase e brilho nos olhos, o que sugere que os efeitos secundários são mais frequentes para concentrações mais elevadas^[128]. Os diversos artigos científicos que têm sido publicados, especialmente, do estudo de *Chua et al.* com uma duração de 2 anos, evidenciaram que a aplicação tópica noturna de atropina, a 1%, mostrou ser eficaz em retardar o desenvolvimento da miopia, onde se apresentou uma progressão de -0,28 dioptrias por ano em relação às -1,20 dioptrias no grupo sujeito a placebo^[132]. Já em 2015, *Yi et al.* vieram corroborar a eficácia da atropina a 1%, ao concluírem que passado 1 ano de tratamento, houve uma redução das dioptrias em -0,32 no grupo sujeito ao

tratamento, ao invés do grupo de controlo em que houve um aumento de -0,85. No grupo sujeito ao tratamento com atropina a 1%, o comprimento axial também se apresentou menor, mais concretamente, na casa dos 0,03 mm em relação aos 0,32 mm do grupo controlo^[133]. Comprova-se, assim, que a concentração de atropina a 1% demonstra resultados significantes tanto no atraso da progressão de dioptrias como do comprimento axial^[132,133,134]. No entanto, é o maior número de efeitos adversos mencionados supra que limitam o uso de atropina a 1% por parte das crianças e adolescentes^[135]. Para além disso, o que também levanta uma grande preocupação é o efeito ricochete que ocorre, especialmente para as concentrações mais elevadas onde, após uma interrupção do regime posológico, se observa uma rápida progressão da miopia^[132,136].

Foi estudado mais recentemente, por *Zhu et al.*, a diminuição da dosagem ao longo de 4 anos, feita de forma gradual. Nos primeiros 2 anos, a posologia consistia na aplicação do colírio uma vez por mês, seguindo-se de uma administração ocular de uma vez a cada dois meses, a partir do terceiro ano, e, finalmente, a suspensão por completo do tratamento no último ano. Desta forma, o efeito ricochete e os efeitos adversos são minimizados, contribuindo para um aumento da adesão da população alvo ao tratamento^[137].

Pela autoria de *Chia et al.* surgiu o “Atropine for the Treatment of Childhood Myopia” (ATOM), que já foi referido anteriormente, e foi a partir daí que surgiu um estudo com o propósito de avaliar a eficácia terapêutica e as reações adversas aquando da administração de atropina a 0,01%, 0,1% e 0,5% durante um período de 2 anos. Relativamente à concentração de 0,5%, incluída no grupo das doses mais elevadas, esta apresentou resultados bastante similares à de atropina a 1% onde se observou uma progressão média de 0,30 dioptrias nos dois anos e um aumento do comprimento axial em cerca de 0,27 mm. Quanto às atropinas de 0,1 e 0,01%, o incremento foi de -0,38 e -0,49 dioptrias e de 0,28 e 0,41 mm, respetivamente^[138]. No que toca aos efeitos adversos, estes apresentaram maior frequência ao nível das concentrações mais elevadas, sendo principalmente reversíveis se descontinuada a instilação ocular. Foi o ATOM então o primeiro artigo que veio concluir e considerar a concentração de 0,01% como a mais segura e eficaz para ser administrada^[138].

Relativamente às doses mais baixas de concretamente 0,01%, 0,025% e 0,05%, surgiu o “Low-Concentration Atropine for Myopia Progression” (LAMP) de *Yam et al.* que veio comparar a eficácia destes colírios de atropina e concluiu que a capacidade de diminuir o desenvolvimento de erro refratário apresenta uma relação de proporcionalidade direta quanto à concentração, onde a dose de 0,05% apresentou ser a mais eficaz. Passado um ano de tratamento no qual foi administrada atropina a 0,05%, verificou-se um decréscimo de 67% nas dioptrias e de 51% no comprimento axial em relação ao grupo controlo^[139]. As concentrações de 0,01% e de 0,025%

apresentaram valores inferiores tanto na taxa de redução das dioptrias como no comprimento axial relativamente ao grupo controlo. 43Cooper et al. veio estabelecer a concentração de 0,02% como a dose máxima onde não são produzidos sinais clínicos ou reações adversas, como midríase ou cicloplegia^[140]. De forma a testar a eficácia da atropina a 0,01% numa população étnica com maior diversidade, 43Clark et al. veio reportar que 75% dos participantes demonstraram um atraso na progressão da miopia, em comparação com os 18% do grupo de controlo^[141]. Foi constatado, assim então, que os efeitos adversos e o efeito ricochete ocorrem em menor frequência para as concentrações mais baixas. Como tal, o colírio de atropina a 0,01% acaba por ser o mais frequentemente prescrito, sendo que é capaz de manter uma eficácia considerável e um número reduzido de reações adversas^[141,142,143].

O uso da atropina para o tratamento da miopia em crianças e adolescentes, apesar de não possuir aprovação por parte nem da FDA nem da EMA, pode ser usada *off label*. No entanto, a utilização de atropina a 0,01% para crianças e adolescentes com miopia é recomendada pelo Instituto Internacional de Miopia (IMI) e pelo Conselho Europeu de Optometria e Ótica (CEO)^[144,145]. As diretrizes estabelecidas pela Sociedade Europeia de Oftalmologia, em conjunto com o IMI, regem-se pelo protocolo clínico que sugere iniciar o tratamento com a aplicação diária de atropina a 0,01%, à medida que se vai avaliando a progressão da miopia (medida em dioptrias) e o comprimento axial de 6 em 6 meses, durante 2 anos. Caso o tratamento apresente resultados favoráveis, este deve ser interrompido^[143,146,147].

O uso de atropina apresenta ser contraindicado nas crianças e adolescentes com problemas a nível cardíaco e/ou que apresentem epilepsia^[148]. Este colírio também não é recomendado em casos de glaucoma infantil e congénito, pois aumenta substancialmente o risco de bloquear totalmente a drenagem do humor aquoso. Relativamente a asmáticos ou pacientes com doenças pulmonares pré-existentes, o uso sistemático do colírio de atropina pode provocar um aumento nas secreções e no espessamento da mucosa^[112,149].

A preparação do colírio de atropina pode ser feita tanto em farmácias comunitárias como em farmácias hospitalares e a versão comercial, conhecida como atropocil, encontra-se disponível na concentração de 1%^[112]. Quando são requisitadas outras concentrações, como é o caso da de 0,01%, é necessário realizar uma preparação magistral ou hospitalar. Para tal, o atropocil é diluído em cloreto de sódio a 0,9% numa câmara de fluxo laminar, garantindo-se assim um ambiente estéril^[150,151]. Antes de se colocar a solução em frascos conta-gotas, a solução de atropina deve

passar por uma filtração esterilizante, o que permitirá o uso repetido. Devem também estar presentes no rótulo todas as informações necessárias para o paciente.

A solução de atropina a 1% mantém-se estável por 28 dias após a abertura, mas o prazo de validade do manipulado deve ser adequado à duração do tratamento, nunca excedendo os 30 dias^[152].

Conclusão

As intervenções farmacológicas têm-se mostrado cada vez mais eficazes na prevenção e controlo deste tipo de erro refratário. Embora o tratamento da miopia não esteja entre as indicações terapêuticas oficialmente aprovadas para o uso da atropina, a sua utilização tem sido cada vez maior na prática clínica global e têm-se visto resultados significativos na redução da progressão dessa condição.

A promoção de mudanças no estilo de vida através da implementação de programas de saúde pública, que incentivam atividades ao ar livre e limitam o uso de dispositivos eletrónicos, são estratégias importantes no sentido de serem um complemento ao tratamento farmacológico. É esse o papel essencial que o farmacêutico deve ter na educação e no reforço dos hábitos saudáveis, sempre com o objetivo de alcançar os melhores resultados possíveis no que toca a retardar a progressão da miopia em crianças e adolescentes.

A preparação do colírio de atropina, quer seja em ambiente comunitário ou hospitalar, requer a garantia de um ambiente asséptico. Só assim e só através de verificações adequadas é que é possível de se garantir a qualidade do medicamento. É importante também mencionar que no ato de entrega do medicamento, cabe ao farmacêutico referir ao utente todas as informações fundamentais acerca da posologia, modo de administração, validade e condições de armazenamento, de forma a ser assegurado um uso correto do colírio de atropina.

Conclusão global

O estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é, sem dúvida, uma etapa fundamental para a nossa formação enquanto futuros profissionais de saúde. Ao longo destes 6 meses de estágio, tive a oportunidade de viver uma experiência enriquecedora, que me proporcionou uma visão abrangente e realista daquela que é a realidade de ser farmacêutico, tanto nas áreas de Farmácia Comunitária como de Farmácia Hospitalar. O contacto direto com a prática profissional permitiu-me consolidar e, mais importante, aplicar o vasto leque de conhecimentos teóricos que foram sendo adquiridos ao longo destes cinco anos de formação, ampliando a minha compreensão e a importância de uma abordagem integrada e centrada no doente.

Durante o estágio, percebi que o papel de um farmacêutico/a vai muito além da simples dispensa de medicamentos. Trata-se de um profissional que deve ser dinâmico, capaz de se adaptar constantemente às evoluções do setor e de contribuir ativamente para a promoção da saúde pública. A experiência adquirida ao longo destes meses permitiu-me desenvolver competências técnicas e científicas, mas principalmente humanas que são imprescindíveis para responder com eficácia e sensibilidade às necessidades da população.

Hoje, mais do que nunca, o farmacêutico assume um papel indispensável na sociedade. Vivemos tempos de rápidas transformações no setor da saúde, e o farmacêutico encontra-se na linha da frente para colaborar e prestar os melhores cuidados possíveis à população. A constante atualização de conhecimentos, aliada a uma postura proativa, é crucial para o desempenho de um serviço de excelência.

O ambiente de apoio e incentivo que encontrei ao longo destes 6 meses foram determinantes para o meu crescimento e a autonomia e interajuda que me foram proporcionadas permitiram-me explorar ao máximo o meu potencial, incentivando-me a sempre procurar fazer mais e melhor. O estágio, nesse sentido, foi uma preparação essencial para esse desafio constante, que é ser farmacêutico nos dias de hoje.

Bibliografia

- [1]- Attal, Michel et al. "Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study." *Lancet (London, England)* vol. 394,10214 (2019): 2096-2107. doi:10.1016/S0140-6736(19)32556-5
- [2]- Adagrasib. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; June 4, 2024
- [3]- Nancy H.C. Loos, Irene A. Retmana, Jamie Rijmers, Yaogeng Wang, Changpei Gan, Maria C. Lebre, Rolf W. Sparidans, Jos H. Beijnen, Alfred H. Schinkel, Pharmacokinetics of the KRASG12C inhibitor adagrasib is limited by CYP3A and ABCB1, and influenced by binding to mouse plasma carboxylesterase 1c, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 166, 2023, 115304, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115304>
- [4]- *Adagrasib and alcohol/food interaction Drugs.com*. Available at: <https://www.drugs.com/food-interactions/adagrasib.html> (Accessed: 14 August 2024).
- [5]- Nagarsenkar MS, Dhawan VV. Chapter 29 - Parenteral preparations. In: Adejare A, editor. Remington (Twenty-third Edition): Academic Press; 2021. p. 577-603.
- [6]- PIC/S. PIC/S Guide To Good Practices For The Preparation Of Medicinal Products In Healthcare Establishments. 2014
- [7]- American Society of Health System P. ASHP guidelines on compounding sterile preparations. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(2):145-66.
- [8]- Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Revisão dos consensos em infeções vulvovaginais. (2012) [online]. Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/> [Acedido a 27 de julho 2024].
- [9]- Spinillo, A., Capuzzo, E., Nicola, S., Baltaro, F., Ferrari, A., & Monaco, A. (1995). The impact of oral contraception on vulvovaginal candidiasis. *Contraception*, 51(5), 293-297.
- [10]- Jeanmonod, R., & Jeanmonod, D. (2019). Vaginal candidiasis (Vulvovaginal candidiasis). In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459317/> 55. Centers for Disease Control and Prevention – Vaginal Candidiasis [online]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/genital/index.html>.
- [11]- Centers for Disease Control and Prevention – Vaginal Candidiasis [online]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/genital/index.html>.
- [12]- Bayer – Sintomas da Candidíase [online]. Disponível <https://www.antifungicos.bayer.pt/saude-intima/sintomas/candidiase/sintomas/>. [Acedido a 28 de julho]
- [13]- Infarmed – Resumo das características do medicamento: Diflucan. [online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Acedido a 28 de julho]
- [14]- Medis – Vaginose Bacteriana. [online]. Disponível em: http://metis.med.up.pt/index.php/Vaginose_bacteriana.
- [15]- Bagnall, P., & Rizzolo, D. (2017). Bacterial vaginosis: a practical review. *Journal of the American Academy of PAs*, 30(12), 15-21.

- [16]- Centers for Disease Control and Prevention – Bacterial Vaginosis. [online] Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/bv.html>.
- [17]- Bayer - Gyno-Canesbalance gel vaginal [online]. Disponível em: <https://www.antifungicos.bayer.pt/saude-intima/produtos/gyno-canbalance/> [Acedido a 28 de julho de 2024]
- [18]- Centers for Disease Control and Prevention - Vulvovaginal Candidiasis [online]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.html>.
- [19]- Rao, A. V., & Rao, L. G. (2007). Carotenoids and human health. *Pharmacological research*, 55(3), 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.01.012>
- [20]- Eggersdorfer, M., & Wyss, A. (2018). Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of biochemistry and biophysics*, 652, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.06.001>
- [21]- Albanes, D., Heinonen, O. P., Taylor, P. R., Virtamo, J., Edwards, B. K., Rautalahti, M., Hartman, A. M., Palmgren, J., Freedman, L. S., Haapakoski, J., Barrett, M. J., Pietinen, P., Malila, N., Tala, E., Liippo, K., Salomaa, E. R., Tangrea, J. A., Teppo, L., Askin, F. B., Taskinen, E., ... Huttunen, J. K. (1996). Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(21), 1560–1570. <https://doi.org/10.1093/jnci/88.21.1560>
- [22]- Koklesova L, Liskova A, Samec M, Buhrmann C, Samuel SM, Varghese E, Ashrafizadeh M, Najafi M, Shakibaei M, Büsselberg D, et al. Carotenoids in Cancer Apoptosis—The Road from Bench to Bedside and Back. *Cancers*. 2020; 12(9):2425. DOI: 10.3390/cancers12092425
- [23]- P Perocco, M Paolini, M Mazzullo, G.L Biagi, G Cantelli-Forti, β -Carotene as enhancer of cell transforming activity of powerful carcinogens and cigarette-smoke condensate on BALB/c 3T3 cells in vitro, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 1999; 440(1):83-90. DOI:10.1016/S1383- 5718(99)00009-1
- [24]- Abdulrahman A. Al-Majed, Ahmed H.H. Bakheit, Hatem A. Abdel Aziz, Fahad M. Alajmi, Haitham AlRabiah, Chapter Six - Propranolol, Editor(s): Harry G. Brittain, Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Academic Press, Volume 42, 2017, Pages 287-338, doi.org/10.1016/bs.podrm.2017.02.006.
- [25]- Inderal RCM - Infomed.
- [26]- Shahrokhi M, Gupta V. Propranolol. StatPearls Publishing; 2022. Acedido a 21 de julho de 2024, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491733>
- [27]- Linford W, Md R, Bonn JA. Section of Psychiatry Progress in Anxiety States. Vol 66.; 1973
- [28]- Hayes PE, Schulz SC. Beta-blockers in anxiety disorders. *J Affect Disord*. 1987;13(2):119-130. doi:10.1016/0165-0327(87)90017-6
- [29]- Boyce TG, Ballone NT, Certa KM, Becker MA. The Use of β -Adrenergic Receptor Antagonists in Psychiatry: A Review. *J Acad Consult Psychiatry*. 2021;62(4):404- 412. doi:10.1016/j.jaclp.2020.12.009
- [30]- Noyes R. Beta-blocking drugs and anxiety. *Psychosomatics*. 1982;23(2):155-157. doi:10.1016/S0033-3182(82)73433-4

- [31]- Steenen SA, Van Wijk AJ, Van Der Heijden GJMG, Van Westrhenen R, De Lange J, De Jongh A. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2016;30(2):128-139. doi:10.1177/0269881115612236
- [32]- Faigel HC. The Effect of Beta Blockade on Stress-Induced Cognitive Dysfunction in Adolescents. *Clin Pediatr (Phila)*. 1991;30(7):441-445. doi:10.1177/000992289103000706
- [33]- Davidson JRT. *Pharmacotherapy of Social Anxiety Disorder: What Does the Evidence Tell Us?*; 2006.
- [34]- Vinther S, Bøgevig S, Petersen TS, Dalhoff KP, Petersen KM. Limited evidence for effect and safety of propranolol for exam-related anxiety. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(50):V06180417-V06180417. Acedido a 25 de julho de 2024, disponível em: <https://europepmc.org/article/med/30547878>
- [35]- Filipiak, K. J., Surma, S., Romańczyk, M., & Okopień, B. (2022). Heart Failure-Do We Need New Drugs or Have Them Already? A Case of Coenzyme Q10. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(5), 161. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050161>
- [36]- Jose M Villalba, C. P., Monica Santos-Gonzalez & Alcain, F. J., Therapeutic use of coenzyme Q10 and coenzyme Q10-related compounds and formulations. 2010, 19(4), 535-554.
- [37]- Pesini, A.; Hidalgo-Gutierrez, A.; Quinzii, C. M., Mechanisms and Therapeutic Effects of Benzoquinone Ring Analogs in Primary CoQ Deficiencies. *Antioxidants (Basel)* 2022, 11 (4).
- [38]- Martelli, A.; Testai, L.; Colletti, A.; Cicero, A. F. G., Coenzyme Q10: Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9 (4).
- [39]- Testai, L.; Martelli, A.; Flori, L.; Cicero, A. F. G.; Colletti, A., Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. *Nutrients* 2021, 13 (5).
- [40]- Hernandez-Camacho, J. D.; Bernier, M.; Lopez-Lluch, G.; Navas, P., Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol* 2018, 9, 44.
- [41]- Acosta, M. J.; Vazquez Fonseca, L.; Desbats, M. A.; Cerqua, C.; Zordan, R.; Trevisson, E.; Salviati, L., Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2016, 1857 (8), 1079-1085.
- [42]- Hargreaves, I. P., & Mantle, D. (2019). Coenzyme Q10 Supplementation in Fibrosis and Aging. *Advances in experimental medicine and biology*, 1178, 103–112. https://doi.org/10.1007/978-3030-25650-0_6
- [43]- Al Saadi, T., Assaf, Y., Farwati, M., Turkmani, K., Al-Mouakeh, A., Shebli, B., Khoja, M., Essali, A., & Madmani, M. E. (2021). Coenzyme Q10 for heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2)(2), CD008684. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008684.pub3>
- [44]- Alarcón-Vieco, E., Martínez-García, I., Sequí-Domínguez, I., Rodríguez-Gutiérrez, E., MorenoHerráiz, N., & Pascual-Morena, C. (2023). Effect of coenzyme Q10 on cardiac function and survival in heart failure: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Food & function*, 14(14), 6302–6311. <https://doi.org/10.1039/d3fo01255g>
- [45]- Zozina, V. I., Covantev, S., Goroshko, O. A., Krasnykh, L. M., & Kukes, V. G. (2018). Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Current cardiology reviews*, 14(3), 164–174. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>
- [46]- Chow, S. L., Bozkurt, B., Baker, W. L., Bleske, B. E., Breathett, K., Fonarow, G. C., Greenberg, B., Khazanie, P., Leclerc, J., Morris, A. A., Reza, N., Yancy, C. W., & American Heart Association Clinical Pharmacology

Committee and Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing (2023). Complementary and Alternative Medicines in the Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 147(2), e4–e30. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001110>

[47]- Mantle, D.; Dybring, A., Bioavailability of Coenzyme Q10: An Overview of the Absorption Process and Subsequent Metabolism. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9 (5).

[48]- Garrido-Maraver, J.; Cordero, M. D.; Oropesa-Avila, M.; Fernandez Vega, A.; de la Mata, M.; Delgado Pavon, A.; de Miguel, M.; Perez Calero, C.; Villanueva Paz, M.; Cotan, D.; Sanchez-Alcazar, J. A., Coenzyme q10 therapy. *Mol Syndromol* 2014, 5 (3-4), 187-97.

[49]- Barcelos, I. P.; Haas, R. H., CoQ10 and Aging. *Biology (Basel)* 2019, 8 (2).

[50]- Pepe, S.; Marasco, S. F.; Haas, S. J.; Sheeran, F. L.; Krum, H.; Rosenfeldt, F. L., Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion* 2007, 7 Suppl, S154-67.

[51]- Bhagavan, H. N.; Chopra, R. K., Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion* 2007, 7 Suppl, S78-88.

[52]- Spindler, M.; Beal, M. F.; Henchcliffe, C., Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009, 5, 597-610.

[53]- Erkinen, M. G.; Kim, M. O.; Geschwind, M. D., Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018, 10 (4).

[54]- Europe, A., Dementia in Europe Yearbook 2019. 2019.

[55]- Alzheimer's, A., 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2019, 15 (3), 321-387

[56]- Saúde, O. M. d., WHO MORTALITY DATABASE - Interactive platform visualizing mortality data Alzheimer and other dementias. 2018.

[57]- Wang, X.; Wang, W.; Li, L.; Perry, G.; Lee, H. G.; Zhu, X., Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2014, 1842 (8), 1240-7.

[58]- Duran-Prado, M.; Frontinan, J.; Santiago-Mora, R.; Peinado, J. R.; Parrado-Fernandez, C.; Gomez-Almagro, M. V.; Moreno, M.; Lopez-Dominguez, J. A.; Villalba, J. M.; Alcain, F. J., Coenzyme Q10 protects human endothelial cells from beta-amyloid uptake and oxidative stress-induced injury. *PLoS One* 2014, 9 (10), e109223.

[59]- Komaki, H.; Faraji, N.; Komaki, A.; Shahidi, S.; Etaee, F.; Raoufi, S.; Mirzaei, F., Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 2019, 147, 14-21.

[60]- Burgos, R.; Breton, I.; Cereda, E.; Desport, J. C.; Dziewas, R.; Genton, L.; Gomes, F.; Jesus, P.; Leischker, A.; Muscaritoli, M.; Poulia, K. A.; Preiser, J. C.; Van der Marck, M.; Wirth, R.; Singer, P.; Bischoff, S. C., ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* 2018, 37 (1), 354-396.

[61]- Ahmed Negida, A. M., Gehad El Ashal, Yasmin Elfouly, Yasmein Hani,; Yasmin Hegazy, S. E. g., Samar Fouda and Yomna Rashad, Coenzyme Q10 for Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 2016, 15, 45-53.

- [62]- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
- [63]- Stamelou, M.; Reuss, A.; Pilatus, U.; Magerkurth, J.; Niklowitz, P.; Eggert, K. M.; Krisp, A.; Menke, T.; Schade-Brittinger, C.; Oertel, W. H.; Hoglinger, G. U., Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2008, 23 (7), 942-949.
- [64]- Talbott, E. O.; Malek, A. M.; Lacomis, D., The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2016, 138, 225-38.
- [65]- Mantle, D.; Heaton, R. A.; Hargreaves, I. P., Coenzyme Q10, Ageing and the Nervous System: An Overview. *Antioxidants (Basel)* 2021, 11 (1). 21 52.
- [66]- Lee, J.; Boo, J. H.; Ryu, H., The failure of mitochondria leads to neurodegeneration: Do mitochondria need a jump start? *Adv Drug Deliv Rev* 2009, 61 (14), 1316-23.
- [67]- Logroscino, G., et al., Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009. 81(4): p. 385-390 8.
- [68]- Cronin, S., et al. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology*. 2007. 68(3): p. 1002-1007
- [69]- Obrador, E.; Salvador, R.; Lopez-Blanch, R.; Jihad-Jebbar, A.; Valles, S. L.; Estrela, J. M., Oxidative Stress, Neuroinflammation and Mitochondria in the Pathophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9 (9). 55.
- [70]- Sohmiya, M.; Tanaka, M.; Suzuki, Y.; Tanino, Y.; Okamoto, K.; Yamamoto, Y., An increase of oxidized coenzyme Q-10 occurs in the plasma of sporadic ALS patients. *J Neurol Sci* 2005, 228 (1), 49-53.
- [71]- Ferrante, K. L.; Shefner, J.; Zhang, H.; Betensky, R.; O'Brien, M.; Yu, H.; Fantasia, M.; Taft, J.; Beal, M. F.; Traynor, B.; Newhall, K.; Donofrio, P.; Caress, J.; Ashburn, C.; Freiberg, B.; O'Neill, C.; Paladenech, C.; Walker, T.; Pestronk, A.; Abrams, B.; Florence, J.; Renna, R.; Schierbecker, J.; Malkus, B.; Cudkowicz, M., Tolerance of high-dose (3,000 mg/day) coenzyme Q10 in ALS. *Neurology* 2005, 65 (11), 1834-6. 57.
- [72]- Kaufmann, P.; Thompson, J. L.; Levy, G.; Buchsbaum, R.; Shefner, J.; Krivickas, L. S.; Katz, J.; Rollins, Y.; Barohn, R. J.; Jackson, C. E.; Tiriyaki, E.; Lomen-Hoerth, C.; Armon, C.; Tandan, R.; Rudnicki, S. A.; Reznica, K.; Sufit, R.; Pestronk, A.; Novella, S. P.; Heiman-Patterson, T.; Kasarskis, E. J.; Pioro, E. P.; Montes, J.; Arbing, R.; Vecchio, D.; Barsdorf, A.; Mitsumoto, H.; Levin, B.; Group, Q. S., Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Ann Neurol* 2009, 66 (2), 235-44.
- [73]- Jankowski, J.; Korzeniowska, K.; Cieslewicz, A.; Jablecka, A., Coenzyme Q10 - A new player in the treatment of heart failure? *Pharmacol Rep* 2016, 68 (5), 1015-9.
- [74]- Raizner, A.E. (2019) *Coenzyme Q10, Methodist DeBakey Cardiovascular J.* Available at: <https://journal.houstonmethodist.org/articles/10.14797/mdcj-15-3-185> (Accessed: 13 September 2024).
- [75]- Bashshur, Ramona e Ross, Collin. (2020). World Report on Vision. *International Journal of Eye Banking*. 8.
- [76]- Chua, S.Y.L., Foster, P.J. (2020). The Economic and Societal Impact of Myopia and High Myopia. In: Ang, M., Wong, T. (eds) *Updates on Myopia*. pp. 53-56 https://doi.org/10.1007/978-981-13-8491-2_3
- [77]- Flitcroft, D. I., He, M., Jonas, J. B., Jong, M., Naidoo, K., Ohno-Matsui, K., Rahi, J., Resnikoff, S., Vitale, S., e Yannuzzi, L. (2019). IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and

- Epidemiologic Studies. Investigative ophthalmology & visual science, 60(3), M20–M30. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25957>
- [78]- Ohno-Matsui, K., Lai, T. Y., Lai, C. C., e Cheung, C. M. (2016). Updates of pathologic myopia. Progress in retinal and eye research, 52, 156–187. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.12.001>
- [79]- Németh, J., Tapasztó, B., Aclimandos, W. A., Kestelyn, P., Jonas, J. B., De Faber, J. H. N., Januleviciene, I., Grzybowski, A., Nagy, Z. Z., Pärssinen, O., Guggenheim, J. A., Allen, P. M., Baraas, R. C., Saunders, K. J., Flitcroft, D. I., Gray, L. S., Polling, J. R., Haarman, A. E., Tideman, J. W. L., Wolffsohn, J. S., Wahl, S., Mulder, J.A., Smirnova, I.Y, Formenti, M., Radhakrishnan, H., e Resnikoff, S. (2021). Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. European journal of ophthalmology, 31(3), 853–883. <https://doi.org/10.1177/1120672121998960>
- [80]- March de Ribot, F., Ostrow, G. I., Epley, D.K., Iribarren, R., e Nallasamy, S. (2022). Myopia. American Academy of Ophthalmology. <https://eyewiki.aao.org/Myopia>
- [81]- de Jong P. T. V. M. (2018). Myopia: its historical contexts. The British journal of ophthalmology, 102(8), 1021–1027. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311625>
- [82]- Holden, B. A., Fricke, T. R., Wilson, D. A., Jong, M., Naidoo, K. S., Sankaridurg, P., Wong, T. Y., Naduvilath, T. J., e Resnikoff, S. (2016). Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. Ophthalmology, 123(5), 1036–1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- [83]- Alves Carneiro, V. L., e González-Méijome, J. M. (2023). Prevalence of refractive error in Portugal - A systematic review and meta-analysis. Journal of optometry, 16(3), 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2022.07.003>
- [84]- Gifford, K. L., Richdale, K., Kang, P., Aller, T. A., Lam, C. S., Liu, Y. M., Michaud, L., Mulder, J., Orr, J. B., Rose, K. A., Saunders, K. J., Seidel, D., Tideman, J. W. L., e Sankaridurg, P. (2019). IMI - Clinical Management Guidelines Report. Investigative ophthalmology & visual science, 60(3), M184–M203. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25977>
- [85]- Walline, J. J., Lindsley, K. B., Vedula, S. S., Cotter, S. A., Mutti, D. O., Ng, S. M., e Twelker, J. D. (2020). Interventions to slow progression of myopia in children. The Cochrane database of systematic reviews, 1(1), CD004916. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004916.pub4>
- [86]- Goss, D. A., Grosvenor, T. P., Keller, J.T., Marsh-Tootle, W., Norton, T.T., Zadnik, k. (2006). Care of the Patient with Myopia. American Optometric Association. <https://www.aoa.org/AOA/Documents/Practice%20Management/Clinical%20Guidelines/Consensus-based%20guidelines/Care%20of%20Patient%20with%20Myopia.pdf>
- [87]- Morgan, I. G., Wu, P. C., Ostrin, L. A., Tideman, J. W. L., Yam, J. C., Lan, W., Baraas, R. C., He, X., Sankaridurg, P., Saw, S. M., French, A. N., Rose, K. A., e Guggenheim, J. A. (2021). IMI Risk Factors for Myopia. Investigative ophthalmology & visual science, 62(5), 3. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.5.3>
- [88]- Recko, M., e Stahl, E. D. (2015). Childhood myopia: epidemiology, risk factors, and prevention. Missouri medicine, 112(2), 116–121
- [89]- Matsumura, S., Ching-Yu, C., e Saw, S. (2019). Global Epidemiology of Myopia. Updates on Myopia

- [90]- Sherwin, J. C., Reacher, M. H., Keogh, R. H., Khawaja, A. P., Mackey, D. A., e Foster, P. J. (2012). The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 119(10), 2141–2151. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.020>
- [91]- Hu, Y., Ding, X., Guo, X., Chen, Y., Zhang, J., e He, M. (2020). Association of Age at Myopia Onset With Risk of High Myopia in Adulthood in a 12-Year Follow-up of a Chinese Cohort. *JAMA ophthalmology*, 138(11), 1129–1134. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3451>
- [92]- Chua, S. Y., Sabanayagam, C., Cheung, Y. B., Chia, A., Valenzuela, R. K., Tan, D., Wong, T. Y., Cheng, C. Y., e Saw, S. M. (2016). Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 36(4), 388–394. <https://doi.org/10.1111/opo.12305>
- [93]- Wong, K., e Dahlmann-Noor, A. (2020). Myopia and its progression in children in London, UK: a retrospective evaluation. *Journal of optometry*, 13(3), 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2019.06.002>
- [94]- Martínez-Pérez, C., Villa-Collar, C., Santodomingo-Rubido, J., e Wolffsohn, J. S. (2023). Strategies and attitudes on the management of myopia in clinical practice in Spain. *Journal of optometry*, 16(1), 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2022.03.002>
- [95]- Foreman, J., Salim, A. T., Praveen, A., Fonseka, D., Ting, D. S. W., Guang He, M., Bourne, R. R. A., Crowston, J., Wong, T. Y., e Dirani, M. (2021). Association between digital smart device use and myopia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Digital health*, 3(12), e806– e818. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00135-7)
- [96]- Gryniewicz, G., e Gadzikowska, M. (2008). Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. *Pharmacological reports: PR*, 60(4), 439–463.
- [97]- Al, Behcet. (2014). The Source-Synthesis- History and Use of Atropine. *Journal of Academic Emergency Medicine*. 13. 2-3. <https://10.5152/jaem.2014.1120141>
- [98]- Teoh E. S. (2015). Secondary Metabolites of Plants. *Medicinal Orchids of Asia*, 59–73. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24274-3_5
- [99]- French, R.N.E., Walter, F.G. (2016). Atropine. In: *Critical Care Toxicology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_153-1
- [100]- Kohnen-Johannsen, K. L., e Kayser, O. (2019). Tropane Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Biosynthesis and Production. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(4), 796. <https://doi.org/10.3390/molecules24040796>
- [101]- Mayur Mausoom Phukan, Samson Rosly Sangma, Kalita, D., Bora, P., Pranjal Pratim Das, Kumar, M., Pranay Punj Pankaj, Jamir, I., Dakeshwar Kumar Verma, Giridharan Bupesh, e K. Meenakshi Sundaram. (2023). Alkaloids and terpenoids: Synthesis, classification, isolation and purification, reactions, and applications. Elsevier EBooks, 177–213. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91684-4.00017-7>
- [102]- Srinivasan, P., e Smolke, C. D. (2020). Biosynthesis of medicinal tropane alkaloids in yeast. *Nature*, 585(7826), 614–619. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2650-9>

- [103]- Li, R., Reed, D. W., Liu, E., Nowak, J., Pelcher, L. E., Page, J. E., e Covello, P. S. (2006). Functional genomic analysis of alkaloid biosynthesis in *Hyoscyamus niger* reveals a cytochrome P450 involved in littorine rearrangement. *Chemistry & biology*, 13(5), 513–520. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2006.03.005>
- [104]- Dewick, M. P. (2009) *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach* (3rd Ed.). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons.
- [105]- McLendon, K., e Preuss, C. V. (2023). Atropine. National Library of Medicine - StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470551/> [Acedido a 20 de agosto de 2024]
- [106]- Broadley, K. J., e Kelly, D. R. (2001). Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. *Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, 6(3), 142–193. <https://doi.org/10.3390/60300142>
- [107]- Vardanyan, R., e Hruby, V. J. (2006). *Anticholinergic Drugs*. Elsevier EBooks, 195–208. <https://doi.org/10.1016/b978-044452166-8/50014-5>
- [108]- Renner, U. D., Oertel, R., e Kirch, W. (2005). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Clinical Use of Scopolamine. *Therapeutic Drug Monitoring*, 27(5), 655–665. <https://10.1097/01.ftd.0000168293.48226.57>
- [109]- Accord Healthcare S.L.U. (2021). Atropina Accord 0,1 mg/ml, solução injetável em seringa pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 27-02-2021 pelo INFARMED). Barcelona, Accord Healthcare S.L.U.
- [110]- Jokanović, M., Stojiljković, M., Kovač, B., e Ristić, D. (2020). Pyridinium oximes in the treatment of poisoning with organophosphorus compounds. *Handbook Of Toxicology Of Chemical Warfare Agents*, 1145–1159. <https://10.1016/b978-0-12-819090-6.00068-4>
- [111]- King, A. M., e Aaron, C. K. (2015). Organophosphate and carbamate poisoning. *Emergency medicine clinics of North America*, 33(1), 133–151. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.09.010>
- [112]- Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A. (2021). Atropocil 10 mg/ml colírio, solução: resumo das características do medicamento (aprovado em 27-03-2020 pelo INFARMED). Linda-a-Velha, Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
- [113]- Stein, H., Stein, R., e Freeman, M. I. (2018). *Pharmacology*. Elsevier EBooks, 46–63. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-39477-2.00004-x>
- [114]- Grimalt, R., Domínguez Tordera, P., e Callejas, M. A. (2006). Topical atropine sulfate for the treatment of axillary hyperhidrosis. *Journal of cosmetic dermatology*, 5(4), 294–296. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2006.00273.x>
- [115]- Azapağası, E., Kendirli, T., Perk, O., Kutluk, G., Öz Tunçer, G., Teber, S., e Çobanoğlu, N. (2020). Sublingual Atropine Sulfate Use for Sialorrhea in Pediatric Patients. *Journal of pediatric intensive care*, 9(3), 196–200. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708552>
- [116]- Galvis, V., Tello, A., Parra, M. M., Merayo-Llodes, J., Larrea, J., Julian Rodriguez, C., e Camacho, P. A. (2016). Topical Atropine in the Control of Myopia. *Medical hypothesis, discovery & innovation ophthalmology journal*, 5(3), 78–88.

- [117]- Tran, H. (2020). Mechanism of Action of Atropine in Controlling Myopia Progression. Review of Myopia Management. [Online] <https://reviewofmm.com/mechanism-of-action-ofatropine-in-controlling-myopia-progression/> [Acedido a 3 de agosto de 2024]
- [118]- Leech, E. M., Cotttriall, C. L., e McBrien, N. A. (1995). Pirenzepine prevents form deprivation myopia in a dose dependent manner. *Ophthalmic & physiological optics: the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 15(5), 351–356.
- [119]- Fischer, A. J., McGuire, J. J., Schaeffel, F., e Stell, W. K. (1999). Light- and focusdependent expression of the transcription factor ZENK in the chick retina. *Nature neuroscience*, 2(8), 706–712. <https://doi.org/10.1038/11167>
- [120]- McBrien, N. A., Stell, W. K., e Carr, B. (2013). How does atropine exert its anti-myopia effects?. *Ophthalmic & physiological optics: the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 33(3), 373–378. <https://doi.org/10.1111/opo.12052>
- [121]- Carr, B. J., Nguyen, C. T., e Stell, W. K. (2019). Alpha2 -adrenoceptor agonists inhibit form-deprivation myopia in the chick. *Clinical & experimental optometry*, 102(4), 418–425. <https://doi.org/10.1111/cxo.12871>
- [122]- Mathis, U., Feldkaemper, M., Liu, H., e Schaeffel, F. (2023). Studies on the interactions of retinal dopamine with choroidal thickness in the chicken. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 261(2), 409–425. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05837-w>
- [123]- Feldkaemper, M., e Schaeffel, F. (2013). An updated view on the role of dopamine in myopia. *Experimental eye research*, 114, 106–119. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.02.007>
- [124]- Ye, L., Shi, Y., Yin, Y., Li, S., He, J., Zhu, J., e Xu, X. (2020). Effects of Atropine Treatment on Choroidal Thickness in Myopic Children. *Investigative ophthalmology & visual science*, 61(14), 15. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.14.15>
- [125]- Pachenari, M., e Hatami-Marbini, H. (2021). Regional Differences in the Glycosaminoglycan Role in Porcine Scleral Hydration and Mechanical Behavior. *Investigative ophthalmology & visual science*, 62(3), 28. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.3.28>
- [126]- Chierigo A, Ferro Desideri L, Traverso C, Vagge A. The Role of Atropine in Preventing Myopia Progression: An Update. *Pharmaceutics*. 2022;14(5):900. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050900>
- [127]- Tan D, Tay S, Loh KL, Chia A. Topical Atropine in the Control of Myopia. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016;5(6):424–428. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000232>
- [128]- Upadhyay A, Beuerman R. Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice* [Online]. 2020;46(3):1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176345/>
- [129]- Spillmann L. (2020). Stopping the rise of myopia in Asia. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 258(5), 943–959. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04555-0>

- [130]- Wu, P. C., Chuang, M. N., Choi, J., Chen, H., Wu, G., Ohno-Matsui, K., Jonas, J. B., e Cheung, C. M. G. (2019). Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye (London, England)*, 33(1), 3–13. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0139-7>
- [131]- Bedrossian, R.H. (1966). Treatment of Progressive Myopia with Atropine. Munich, Germany: Presented at: The XX International Congress of Ophthalmology; pp. 14–9.
- [132]- Chua, W. H., Balakrishnan, V., Chan, Y. H., Tong, L., Ling, Y., Quah, B. L., w Tan, D. (2006). Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*, 113(12), 2285–2291. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.062>
- [133]- Yi, S., Huang, Y., Yu, S. Z., Chen, X. J., Yi, H., w Zeng, X. L. (2015). Therapeutic effect of atropine 1% in children with low myopia. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 19(5), 426–429. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2015.04.006>
- [134]- Fan, D. S., Lam, D. S., Chan, C. K., Fan, A. H., Cheung, E. Y., w Rao, S. K. (2007). Topical atropine in retarding myopic progression and axial length growth in children with moderate to severe myopia: a pilot study. *Japanese journal of ophthalmology*, 51(1), 27–33. <https://doi.org/10.1007/s10384-006-0380-7>
- [135]- Tran, H. D. M., Tran, Y. H., Tran, T. D., Jong, M., Coroneo, M., w Sankaridurg, P. (2018). A Review of Myopia Control with Atropine. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 34(5), 374– 379. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0144>
- [136]- Chen, C., e Yao, J. (2021). Efficacy and Adverse Effects of Atropine for Myopia Control in Children: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Journal of ophthalmology*, 2021, 4274572. <https://doi.org/10.1155/2021/4274572>
- [137]- Zhu, Q., Tang, Y., Guo, L., Tighe, S., Zhou, Y., Zhang, X., Zhang, J., Zhu, Y., e Hu, M. (2020). Efficacy and Safety of 1% Atropine on Retardation of Moderate Myopia Progression in Chinese School Children. *International journal of medical sciences*, 17(2), 176–181. <https://doi.org/10.7150/ijms.39365>
- [138]- Chia, A., Chua, W. H., Cheung, Y. B., Wong, W. L., Lingham, A., Fong, A., e Tan, D. (2012). Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*, 119(2), 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.07.031>
- [139]- Yam, J. C., Jiang, Y., Tang, S. M., Law, A. K. P., Chan, J. J., Wong, E., Ko, S. T., Young, A. L., Tham, C. C., Chen, L. J., e Pang, C. P. (2019). Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology*, 126(1), 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.029>
- [140]- Cooper, J., Eisenberg, N., Schulman, E., e Wang, F. M. (2013). Maximum atropine dose without clinical signs or symptoms. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 90(12), 1467–1472. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000037>
- [141]- Clark, T. Y., e Clark, R. A. (2015). Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 31(9), 541–545. <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0043>

- [142]- Wei, S., Li, S. M., An, W., Du, J., Liang, X., Sun, Y., Zhang, D., Tian, J., e Wang, N. (2020). Safety and Efficacy of Low-Dose Atropine Eyedrops for the Treatment of Myopia Progression in Chinese Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology*, 138(11), 1178–1184. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3820>
- [143]- Holden, B.A., Mariotti, S.P., Kocur, I., Resnikoff, S., He, M., Naidoo, k., Jong, M., Jonas, J.B., Kedir, J., Minto, H., Morgan, I., Ohno-Matsui, K., Rao, G., Zhao, J., Salomão, S.R., Sankaridurg, P., Saw, S.M., Smith, E.L., Trier, K., Vitale, S., Wong, T.Y., Yekta, A.A., Pärssinen, O. (2015). The impact of myopia and high myopia: Report of the Joint World Health Organization – Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia. World Health Organization. [online] https://myopiainstitute.org/wpcontent/uploads/2020/10/Myopia_report_020517.pdf [Acedido a 18 de agosto de 2024]
- [144]- Pineles, S. L., Kraker, R. T., VanderVeen, D. K., Hutchinson, A. K., Galvin, J. A., Wilson, L. B., e Lambert, S. R. (2017). Atropine for the Prevention of Myopia Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 124(12), 1857–1866. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.032>
- [145]- González-Meijome, J.M., e O'Brien, M. (2023). Myopia management: a comprehensive approach. European Council of Optometry and Optics. [Online] https://ecoo.info/wpcontent/uploads/2023/01/2023_01_13-Myopia-position-paper-revised-January-2023.pdf [Acedido a 18 de agosto de 2024]
- [146]- Németh, J., Tapasztó, B., Aclimandos, W. A., Kestelyn, P., Jonas, J. B., De Faber, J. H. N., Januleviciene, I., Grzybowski, A., Nagy, Z. Z., Pärssinen, O., Guggenheim, J. A., Allen, P. M., Baraas, R. C., Saunders, K. J., Flitcroft, D. I., Gray, L. S., Polling, J. R., Haarman, A. E., Tideman, J. W. L., Wolffsohn, J. S., Wahl, S., Mulder, J.A., Smirnova, I.Y, Formenti, M., Radhakrishnan, H., e Resnikoff, S. (2021). Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. *European journal of ophthalmology*, 31(3), 853–883. <https://doi.org/10.1177/1120672121998960>
- [147]- Chia, A., e Tay, S.A. (2020). Clinical Management and Control of Myopia in Children. In: Ang, M., Wong, T. (eds) *Updates on Myopia*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8491-2_8
- [148]- Hirsbein, D., Genevois, O., Proust, N., e Calenda, E. (2006). Are eye drops of atropine completely safe for heart?. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 97. https://doi.org/10.1093/bja/el_532
- [149]- Haines, C. (2020). Systemic Side Effects of Atropine Eye Drops. *Myopia Profile*. [Online] <https://www.myopiaprofile.com/articles/systemic-side-effects-of-atropine-eye-drops> [Acedido a 21 de agosto de 2024]
- [150]- Saito, J., Imaizumi, H., e Yamatani, A. (2019). Physical, chemical, and microbiological stability study of diluted atropine eye drops. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 5, 25. <https://doi.org/10.1186/s40780-019-0154-2>

- [151]- Wongwirawat, N., Kuchonthara, N., Boontanomwong, S., e Pongpirul, K. (2022). Hospital-prepared low-dose atropine eye drops for myopia progression control using atropine sulfate injection diluted in normal saline and lubricants. BMC research notes, 15(1), 342. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06240-8>
- [152]- Berton, B., Chennell, P., Yessaad, M., Bouattour, Y., Jouannet, M., Wasiak, M., e Sautou, V. (2020). Stability of Ophthalmic Atropine Solutions for Child Myopia Control. Pharmaceutics, 12(8), 781. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080781>
- [153]- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 174174, Atropine. Retrieved September 11, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atropine>.
- [154]- R. A. J. Smith, R. C. Hartley, H. M. Cocheme, and M. P. Murphy, "Mitochondrial pharmacology," Trends Pharmacol. Sci., vol. 33, no. 6, pp. 341–352, 2012.
- [155]- X. Wang, W. Wang, . i, G. Perry, H. ee, and . Zhu, "Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease," Biochim. Biophys. Acta, vol. 1842, pp. 1240–1247, 2014.
- [156]- M. Greenough, J. Camakaris, and A. I. Bush, "Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease," Neurochem. Int., vol. 62, no. 5, pp. 540–555, Apr. 2013
- [157]- Y. Feng and . Wang, "Antioxidant therapies for Alzheimer's disease.," Oxid. Med. Cell. Longev., vol. 2012, pp. 1–17, Jan. 2012.
- [158]- A. M. Swomley, S. Förster, J. T. Keeney, J. Triplett, Z. Zhang, R. Sultana, and D. A. Butterfield, "Abeta, oxidative stress in Alzheimer disease: Evidence based on proteomics studies.," Biochim. Biophys. Acta, vol. 1842, no. 8, pp. 1248–1257, Aug. 2014.
- [159]- E. Galea, N. Launay, M. Portero-Otin, M. Ruiz, R. Pamplona, P. Aubourg, I. Ferrer, and A. Pujol, "Oxidative stress underlying axonal degeneration in adrenoleukodystrophy: a paradigm for multifactorial neurodegenerative diseases?," Biochim. Biophys. Acta, vol. 1822, no. 9, pp. 1475–1488, Sep. 2012
- [160]- R. Perfeito, T. Cunha-Oliveira, and A. C. Rego, "Reprint of: revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease: resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse.," Free Radic. Biol. Med., vol. 62, pp. 186–201, Sep. 2013
- [161]- L. Migliore and F. Coppedè, "Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging," Mutat. Res., vol. 674, no. 1–2, pp. 73–84, Mar. 2009.
- [162]- O. Hwang, "Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease," Exp. Neurobiol., vol. 22, no. 1, pp. 11–17, 2013.
- [163]- P. Muñoz, S. Huenchuguala, I. Paris, and J. Segura-Aguilar, "Dopamine oxidation and autophagy.," Parkinsons. Dis., vol. 2012, pp. 1–13, Jan. 2012.
- [164]- Testai L, Martelli A, Flori L, Colletti A, Cicero AFG. Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. Nutrients [Internet]. 1 de Maio de 2021 13(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067632/>

Anexo 1- Panfleto distribuído às utentes da Farmácia Birra sobre a candidíase vulvovaginal e a vaginose bacteriana

Candidíase Vulvovaginal

O que é?

A Candidíase Vulvovaginal é uma infeção vaginal provocada pelo crescimento excessivo do fungo *Candida albicans*.

Esta patologia é bastante frequente, estimando-se que cerca de 75% das mulheres sofrem de Candidíase Vulvovaginal, pelo menos, uma vez ao longo da sua vida.

Fatores de risco

- Tratamento com alguns antibióticos
- Toma de contraceptivos orais
- Diabetes
- Sistema imunitário debilitado
- Gravidez
- Menopausa

Tratamento

A Candidíase Vulvovaginal deve ser tratada com **antifúngicos**. O modo de administração do tratamento pode ser tópico **intravaginal** (creme vaginal, óvulos e comprimidos vaginais) ou **oral**. Se existir **prurido** e **inflamação** ao nível da vulva, deve aplicar-se o creme vaginal externamente na zona inflamada.

As terapêuticas tópicas diminuem a eficácia dos preservativos e diafragmas.

Como prevenir

- Utilize roupa interior de algodão e evite vestuário apertado
- Use produtos de higiene íntima adequados
- Reduza o consumo de alimentos e bebidas com elevado teor de açúcar
- Evite banhos de imersão muito quentes
- Após frequentar piscinas e praias, retirar o fato de banho
- Limpar sempre a área genital da frente para trás
- Mudar frequentemente os pensos higiénicos e tampões, durante a menstruação

Vaginose Bacteriana

É uma infeção vaginal resultante de um desequilíbrio da flora vaginal, devido a um aumento do pH vaginal.

Ocorre devido à diminuição de *Lactobacillus sp* (chamadas bactérias boas), que são substituídas por bactérias nocivas.

Fatores de risco

- Utilização de DIU (dispositivo intrauterino)
- Stress
- Tratamento com antibióticos
- Relações sexuais desprotegidas
- Menstruação prolongada
- Produtos de higiene desadequados

Candidíase Vulvovaginal

O que é?

A Candidíase Vulvovaginal é uma infeção vaginal provocada pelo crescimento excessivo do fungo *Candida albicans*.

Esta patologia é bastante frequente, estimando-se que cerca de 75% das mulheres sofrem de Candidíase Vulvovaginal, pelo menos, uma vez ao longo da sua vida.

Fatores de risco

- Tratamento com alguns antibióticos
- Toma de contraceptivos orais
- Diabetes
- Sistema imunitário debilitado
- Gravidez
- Menopausa

Tratamento

A Candidíase Vulvovaginal deve ser tratada com **antifúngicos**. O modo de administração do tratamento pode ser tópico **intravaginal** (creme vaginal, óvulos e comprimidos vaginais) ou **oral**. Se existir **prurido** e **inflamação** ao nível da vulva, deve aplicar-se o creme vaginal externamente na zona inflamada.

As terapêuticas tópicas diminuem a eficácia dos preservativos e diafragmas.

Como prevenir

- Utilize roupa interior de algodão e evite vestuário apertado
- Use produtos de higiene íntima adequados
- Reduza o consumo de alimentos e bebidas com elevado teor de açúcar
- Evite banhos de imersão muito quentes
- Após frequentar piscinas e praias, retirar o fato de banho
- Limpar sempre a área genital da frente para trás
- Mudar frequentemente os pensos higiénicos e tampões, durante a menstruação

Vaginose Bacteriana

É uma infeção vaginal resultante de um desequilíbrio da flora vaginal, devido a um aumento do pH vaginal.

Ocorre devido à diminuição de *Lactobacillus sp* (chamadas bactérias boas), que são substituídas por bactérias nocivas.

Fatores de risco

- Utilização de DIU (dispositivo intrauterino)
- Stress
- Tratamento com antibióticos
- Relações sexuais desprotegidas
- Menstruação prolongada
- Produtos de higiene desadequados



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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