



Joana Sofia Bigares Grangeia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Suplementação Alimentar para Lesões da Cartilagem do Joelho: Análise e Comparação das Alternativas Existentes no Mercado” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Patrícia David, do Dr. Daniel Ribeiro e do Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Sofia Bigares Grangeia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Suplementação Alimentar para Lesões da Cartilagem do Joelho: Análise e Comparação das Alternativas Existentes no Mercado” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Patrícia David, do Dr. Daniel Ribeiro e do Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Joana Sofia Bigares Grangeia, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012136800, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Suplementação Alimentar para Lesões da Cartilagem do Joelho: Análise e Comparação das Alternativas existentes no Mercado” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2018.

Joana Bigares Grangeia

AGRADECIMENTOS

Um percurso académico que, por mais entusiasmante que seja, nunca faria sentido sem aqueles que fomos encontrando pelo caminho, e que ousaram sonhar connosco. Não podia, assim, começar este trabalho, sem agradecer a quem lhe deu todo o sentido.

Ao meu orientador, Professor Doutor Luís Loura, pela disponibilidade, pela sua capacidade de análise crítica e interesse demonstrado no trabalho que desenvolvi, procurando sempre estimular-me a ser melhor.

À Farmácia Nazareth, na pessoa da Dr.^a Ana Patrícia David, por me ter permitido, durante o estágio curricular, recolher informação para a concretização desta monografia. Também lhe agradeço, mais individualmente, por todo o carinho, preocupação e amizade demonstrada.

Ao Dr. Daniel Ribeiro e Dr.^a Cátia Costa que me ensinaram que não há nenhuma barreira que não seja possível transpor e que “juntos, vamos mais longe”.

Ao meu porto seguro, a família, pelo apoio incondicional. À minha mãe Elsa, pela energia constante e contagiante, pela paciência e interesse e imenso carinho durante todo este processo; à minha avó Arminda pela sua transparência da paixão pela sua profissão, que serviu de exemplo ao longo deste percurso e por toda a ternura e companhia; à minha tia Helena pela busca do meu melhor ser, pela sua exigência preocupada e pelo incentivo; à minha irmã Helena, a minha melhor aliada, pela partilha e ajuda transcendente em todos os momentos. Ao meu pai, que mesmo à distância, esteve perto.

À Ana Moreira e ao Nuno Piedade, pela amizade, apoio constante e importante.

Aos amigos de sempre, que são indiferentes à passagem do tempo e aos caminhos diferentes que tomamos.

Às amigas que fiz na faculdade, pelo companheirismo em todos os momentos e pela compreensão da falta de tempo.

Ao Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra, pelas infindáveis horas que me permitiram sonhar para a obra nascer, ao Corpo Nacional de Escutas, que me deram esperança para encontrar o “Caminho do Triunfo” e ao CUMN, por

ser uma casa onde sempre encontrei a voz da razão e o Norte. Sem estes, seria metade de quem sou hoje.

Aos professores e funcionários da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela dedicação aos alunos.

Aos que, não aqui referidos, foram importantes neste percurso, obrigada por acreditarem comigo.

São palavras de agradecimento carregadas de emoção e de memórias que ficarão para a vida...palavras que, mesmo assim. Muito Obrigada!

RESUMO

A maioria das estratégias terapêuticas para OA (analgésicos e anti-inflamatórios não-esteróides) têm como objetivo reduzir a dor e melhorar a função da articulação afetada. No entanto, esses fármacos são incapazes de interromper ou retardar a progressão do dano estrutural, assim como, frequentemente, apresentam efeitos adversos gastrointestinais e digestivos. A suplementação alimentar tem sido uma opção no tratamento a longo prazo de lesões na articulação do joelho e doenças osteoarticulares, como a Osteoartrose. Nesta monografia, foi realizado um levantamento de dados sobre a suplementação para indivíduos com lesões articulares do joelho, disponível nas farmácias portuguesas. Os seis ingredientes mais utilizados nestes suplementos foram examinados. O objetivo deste trabalho foi compreender se a seleção de ingredientes para a maioria dos suplementos é a mais benéfica, através do escrutínio de estudos clínicos sobre alguns parâmetros como estrutura molecular, dosagem, biodisponibilidade, eficácia, entre outros. Espera-se que este estudo possa levar a uma melhor compreensão das opções de suplementos alimentares existentes na farmácia, por parte dos profissionais e, conseqüentemente, existir uma melhor gestão e orientação da terapêutica personalizada.

Palavras-chave: Suplementos Alimentares, Glucosamina, Condroitina, Colagénio Hidrolisado, Ácido Hialurónico, Ácido Ascórbico, Osteoartrose, Dor Articular do Joelho, Cartilagem Hialina.

ABSTRACT

Most therapeutic strategies for OA (analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs) aim at reducing pain and improving the function of the affected joint. However, these drugs are unable to halt or slow the progression of structural damage and frequently have gastrointestinal and digestive adverse effects. The dietary supplementation has been an alternative in a long-term treatment of injuries on the knee joint and osteoarticular diseases, such as Osteoarthritis. In this monography, it has been made a study of information and data collection about the supplementation for the joint knee available in portuguese pharmacies. The six most used ingredients in these supplements were examined. The aim of this work was to understand if the selection of ingredients for the major amount of supplements is the most beneficial, through the scrutinization of clinical studies about some parameters such as molecular structure, dosage, biodisponibility, efficacy, among others. It is hoped that this study can lead to a better understanding of the nutritional supplements of the pharmacy by practitioners, and, consequently, to a better personalized therapy management.

Key Words: Nutritional Supplement, Glucosamine, Chondroitin, Hydrolyzed Collagen, Hyaluronic Acid, Ascorbic acid, Osteoarthritis, Knee Joint Pain, Hyaline Cartilage.

INDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
INDICE.....	v
A. MONOGRAFIA	1
ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS	2
ABREVIATURAS	3
01. INTRODUÇÃO	4
02. CARTILAGEM ARTICULAR DO JOELHO.....	6
03. NORMAS DE ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA NACIONAL.....	7
04. A SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR.....	9
04.01 Enquadramento Legal e Regulamentar.....	9
04.02 Consumo em Portugal	11
04.03 Estudo do Mercado de Suplementos para a Articulação.....	12
04.04 Compostos.....	14
04.04.01. Glucosamina e Condroitina.....	14
04.04.02. Ácido Hialurónico	18
04.04.03.Colagénio.....	20
04.04.04. Metil-Sulfonil-Metano	22
04.04.05.Ácido Ascórbico	24
05. A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA	25
06. CONCLUSÃO	26
07. BIBLIOGRAFIA	29
ANEXOS.....	35
B. ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	43
ÍNDICE DE TABELAS.....	44
ABREVIATURAS	45
01. INTRODUÇÃO	46
02. APRESENTAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO	47
03. ANÁLISE SWOT.....	48
03.01. ANÁLISE INTERNA.....	49

03.01.01. FORÇAS	49
03.01.02. FRAQUEZAS	52
03.02. ANÁLISE EXTERNA	54
03.02.01. OPORTUNIDADES	54
03.02.02. AMEAÇAS	58
04. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
05. BIBLIOGRAFIA	61
ANEXOS	62
C. ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	64
ÍNDICE DE TABELAS	65
ABREVIATURAS	66
01. INTRODUÇÃO	67
02. APRESENTAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO: PHARMILAB	68
03. ANÁLISE SWOT.....	69
03.01. ANÁLISE INTERNA.....	70
03.01.01 FORÇAS	70
03.01.02. FRAQUEZAS	76
03.02. ANÁLISE EXTERNA	77
03.02.01. OPORTUNIDADES	77
03.02.02. AMEAÇAS	78
04. CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
05. BIBLIOGRAFIA	81
ANEXOS	82

A. MONOGRAFIA

SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR PARA LESÕES DA CARTILAGEM DO JOELHO: ANÁLISE E COMPARAÇÃO DAS ALTERNATIVAS EXISTENTES NO MERCADO.



Passion will move men beyond themselves, beyond their shortcomings, beyond their failures.

– Joseph Campbell

ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS

Tabelas

Tabela 01 | Análise de estudos de longa duração sobre a combinação de GC e CD como suplementação para cartilagem da articulação do joelho.

Tabela 02 | Análise estatística dos resultados de WOMAC e VAS do estudo controlado, randomizado e de ocultação dupla.

Gráficos

Gráfico 01 | Estudo sobre número exato de ingredientes presente em cada suplemento indicado para a articulação, disponível na farmácia.

Gráfico 02 | Número e percentagem de compostos encontrados no Levantamento de Dados, divididos por classes.

Gráfico 03 | Os seis ingredientes mais utilizados na suplementação, para a articulação do joelho, vendida em farmácias.

Figuras

Figura 01 | (a) Anatomia do joelho saudável. (b) Joelho com Osteoartrose. Adaptado de ¹

Figura 02 | Modelo de processos fisiológicos na homeostasia relacionados com suplementos alimentares e medicamentos.

Figura 03 | Mecanismo de ação do Sulfato de GC cristalizado: inibição da cascata de sinalização da interleucina-1 e expressão de genes.

ABREVIATURAS

AH – Ácido Hialurónico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

Asc – Ácido Ascórbico

CD – Condroitina

CF – Condromalácia femuropatelar

CH – Colagénio Hidrolisado

CII – Colagénio Tipo II

COX-2 – Ciclooxygenase Tipo II

CVL – Cartilage Volume Lost

DDR – Dose Diária Recomendada

DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

DGS – Direção Geral de Saúde

ESCEO – *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*

GAG – Glucosaminoglicanos

GAIT – *The Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial*

GC – Glucosamina

IL – Interleucina

iNOS – Óxido Nítrico Sintase induzível

IRM – Imagiologia por Ressonância Magnética

JSN – *Joint Space Narrowing (redução do espaço articular)*

LEGS – *Long-term Evaluation of Glucosamine Sulfate*

LI – *Lequesne Index*

MEC – Matriz Extracelular

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

mRNA – Ácido Ribonucleico mensageiro

MSM – Metil-Sulfonil-Metano

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

NF-kB - Fator Nuclear kappa B

OA – Osteoartrose

OF – Ordem dos Farmacêuticos

OPIM – Observatório de Interações Planta-Medicamento

pCGC – Sulfato de Glucosamina Cristalizado patenteado

RA – Reações Adversas

RCM – Resumo das Características do Medicamento

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

VAS – *Visual Analogue Scale*

WOMAC – *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*

01. INTRODUÇÃO

A partir da década de 90, surgiu um maior interesse sobre suplementos alimentares ², tendo-se registado, particularmente nos últimos anos, um aumento da oferta deste mercado. Estes produtos são comercializados através de diversos canais de distribuição, tais como farmácias, parafarmácias, supermercados e a internet, que potenciaram o aumento do seu consumo. ³

Assim, este cenário resultou no surgimento de um interesse na pesquisa, análise e investigação destes produtos, uma vez que poderão ser usados isoladamente ou como complemento à terapia farmacológica, principalmente em patologias crónicas, como as osteoarticulares.

A suplementação, utilizada em indivíduos com lesões na cartilagem do joelho, baseia-se principalmente em compostos como a Condroitina (CD) e a Glucosamina (GC). Estes compostos contribuem para a melhoria da função articular através de uma utilização de longa duração (por convenção, um mínimo de 3 meses). A estes condroprotetores são associados outros compostos, como minerais, vitaminas e extratos de plantas, existindo um grande leque de produtos diferentes que o farmacêutico pode aconselhar ao utente.

A prevalência das patologias crónicas relacionadas com a cartilagem articular do joelho têm aumentado a sua prevalência na população mundial ao longo das últimas décadas. Este aumento significativo deve-se a diversos fatores, tais como o aumento da esperança média de vida, obesidade, o incremento do número de jovens participantes em desportos de alta competição e de atletas recreativos que não apresentam qualquer preparação ou não realizam exercício físico com regularidade. ⁴ São várias as doenças relacionadas com esta cartilagem do joelho que afetam a população mundial, de entre as quais, se destacam duas, pelo aumento da sua prevalência: a Condromalácia femuropatelar (CF) e a Osteoartrose (OA).

A CF é uma lesão musculoesquelética relacionada com a cartilagem hialina e que causa dor na zona anterior no joelho. A CF pode ser causada por lesões condrais femuropatelaes resultantes de trauma, sobre-esforço repetido, assim como de instabilidade patelofemoral devido a variações na morfologia e alinhamento ósseo. Assim, esta doença é comum em pessoas com fraqueza muscular e obesos, nas quais a cartilagem é colocada em sobrecarga, podendo apresentar fissuras, lesões e degeneração, dando origem ao problema. A prevalência de CF aumenta com a idade e é mais comum em mulheres após a meia-idade.

Esta patologia também é conhecida como “joelho do corredor” pois afeta desportistas de atletismo, quer de alta competição, quer amadores. A CF ocorre isoladamente ou em combinação com outras lesões estruturais do joelho. O diagnóstico precoce é importante porque a fase inicial da doença pode ser reversível. Quando inadequadamente não ou tratada, pode levar à OA.⁵

A OA é considerada umas das 10 doenças mais debilitantes em países desenvolvidos. É caracterizada pela deterioração da cartilagem das articulações, resultando numa fricção entre ossos, que resulta em dor, rigidez e comprometimento da função motora.⁶ Afeta toda a articulação: a cartilagem é danificada, ocorrem novas formações na estrutura óssea subcondral e existe desenvolvimento de inflamação crónica. É responsável por grande incapacidade física, psicológica e falta de produtividade. A sua prevalência aumenta grandemente com a idade, sendo muito significativa entre a faixa etária mais idosa. Neste sentido, o facto de na população a esperança média de vida ser cada vez maior, faz-nos prever um crescimento da relevância da OA. É também mais frequente nas mulheres e indivíduos obesos. Em Portugal, de acordo com os dados do Observatório Nacional das Doenças Reumáticas, 3,8% da população sofre de OA no joelho.⁷

Por serem doenças crónicas, é necessário um cuidado constante e continuado, que se traduz em terapêuticas não farmacológicas associadas a farmacológicas. Devido à necessidade de contínua prescrição médica e pela existência de uma elevada oferta de suplementos alimentares contendo compostos, os MSRM que contém os princípios ativos GC ou CD são frequentemente substituídos por suplementação alimentar com os mesmos compostos. Adicionando ao facto de serem de venda livre, estes suplementos contêm outros componentes para além das habituais substâncias ativas encontradas nos MSRM, a GC e a CD, tornando-se em potenciais alternativas vantajosas.

Ademais, os suplementos alimentares usados na OA, surgem como uma opção com uma relação benefício/risco favorável em doentes de faixas etárias avançadas, geralmente polimedicados, quando comparados com os habituais medicamentos utilizados para o tratamento da dor na OA.

Apesar do seu uso generalizado, o recurso às formulações de GM e CD disponíveis no mercado na forma de suplementos alimentares gera alguma controvérsia. Apesar de estas estarem sujeitas a requisitos regulamentares, por não necessitarem de ser testadas em ensaios clínicos e pela sua qualidade e pureza não obedecer aos mesmos padrões dos

medicamentos, sugere-se a necessidade de estudos de segurança e eficácia, assim como de maior regulamentação das formulações.

02. CARTILAGEM ARTICULAR DO JOELHO

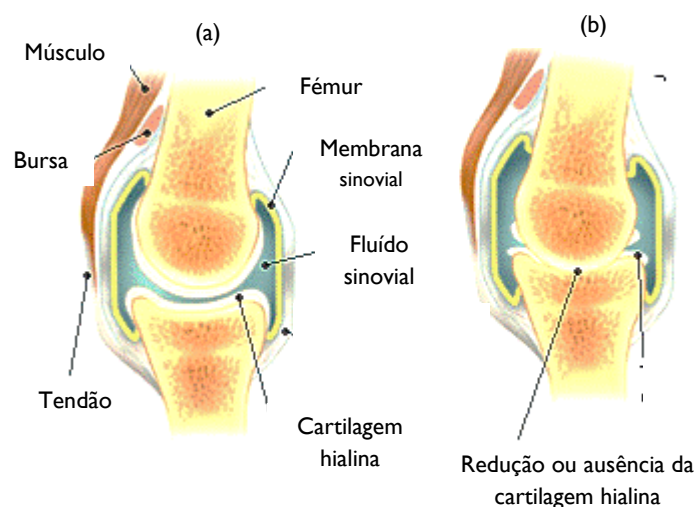


Figura 01 | (a) Anatomia do joelho saudável. (b) Joelho com Osteoartrose. Adaptado de referência número 1

A articulação do joelho (Figura 1(a)) é formada pelo fêmur e pela tíbia e é considerada uma articulação sinovial. Estas têm o intuito de proteger, dar forma e sustentação a algumas estruturas do corpo, mas com menor rigidez do que os ossos, permitindo, também, a prevenção de atrito entre as estruturas ósseas. Estas articulações são constituídas por dois ossos que contêm uma fina camada de cartilagem hialina, existindo entre si o líquido sinovial, presente na cavidade articular e delimitado pela membrana sinovial. Esta articulação ainda é composta por meniscos (discos articulares) que proporcionam força e resistência adicionais à articulação e acentuam a concavidade da cavidade articular.⁸

A cartilagem hialina tem entre 2 a 4 mm de espessura. Ao contrário dos outros tecidos, é não vascularizado, e não apresenta estruturas nervosas do sistema ou vasos linfáticos. A nutrição da mesma é realizada a partir do líquido sinovial. Esta cartilagem é composta por uma densa matriz extracelular (MEC) onde se encontram os condrócitos, responsáveis pela manutenção e reparação da cartilagem. Têm um limite de replicação e

apenas ocupam 2% do volume da cartilagem. A MEC é principalmente composta por água, colagénio, proteoglicanos e outras proteínas não colagénicas, assim como glicoproteínas.⁸

Diversos tipos de colagénio podem ser encontrados na MEC, mas 90-95% deste é Colagénio tipo II (CII). Este, juntamente com os glucosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos, atraem água para a MEC. Os proteoglicanos são as segundas macromoléculas em maior percentagem presentes na MEC e são formadas por um núcleo proteico e GAGs, como o ácido hialurónico, sulfato de queratano e sulfato de CD. A sua capacidade de atração de água resulta da sua carga negativa conferida pelos grupos sulfato. Tendo uma carga negativa, atraem catiões como Na^+ .⁸

O líquido sinovial é o componente que confere um movimento mais movimento livre à articulação. É uma mistura complexa de polissacarídeos, proteínas, lípidos e células. O principal polissacarídeo é o ácido hialurónico (AH), que contribui em grande parte para a consistência viscosa e qualidades lubrificantes do líquido.⁹

Como a cartilagem hialina tem uma ausência de vascularização, caracteriza-se por uma cicatrização lenta. Se uma lesão receber tratamento inadequado ou não receber tratamento, esta fase primária pode evoluir para uma patologia crónica, como a ilustrada na Figura I(b) Esta evolução ocorre facilmente, uma vez que a fase primária deste tipo de lesões é usualmente assintomática.⁴

03. NORMAS DE ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA NACIONAL

O conceito de terapêutica inclui as opções terapêuticas farmacológicas associadas a várias doses e esquemas (monoterapia ou associação de fármacos) de tratamento possíveis e/ou modificações de estilo de vida e medidas específicas (terapêutica não farmacológica). Neste sentido, será analisada a terapêutica na OA considerada na seguinte Norma de Orientação Terapêutica Nacional para Farmacêuticos - Normas de Orientação Terapêutica, criadas pela OF, em 2011 (Anexo II);

Esta norma pretende fornecer uma melhor base para a decisão farmacoterapêutica, refletindo a mais recente evidência científica e considerando as relações benefício/risco e custo/efetividade. É de referir que este documento apenas faz referência à Terapêutica da dor na OA, não tendo encontrado nenhuma referência nacional sobre orientações para a CF.

Como a OA é uma doença sem resolução clínica estabelecida, as normas orientadoras terapêuticas focam-se na minimização da dor associada, na contribuição para uma progressão lenta da doença e na garantia de uma melhor qualidade de vida do doente/utente.¹⁰

Nesta norma, o farmacêutico é orientado para uma abordagem primária com medidas não farmacológicas, que, contudo, não são enumeradas. O combate à obesidade, o fortalecimento de alguns músculos como quadríceps e músculos circundantes do joelho, tal como a educação do doente, são algumas medidas aconselhadas no Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas, criado pela DGS, em 2005.¹¹

A nível farmacológico, são indicadas diversas opções de medicamentos para o controlo da dor (AINEs, opióides e analgésicos), conforme o nível qualitativo de dor e de cuidados necessários face a outras doenças que o utente possa apresentar. Contudo, nesta norma não existe qualquer referência à utilização de GC e CD em MSRM, nem em suplementos.

O Instituto Português de Reumatologia indica que estes compostos, na forma de sulfato, “*estimulam a produção de componentes da cartilagem e têm efeito no alívio da dor e da função, e possivelmente um efeito benéfico sobre a lesão estrutural*”.¹² No Resumo das Características do Medicamento (RCM) de um MSRM de Sulfato de GC, é indicado que a GC é “um constituinte da cartilagem que é necessário para a sua regeneração e que pode estimular as células formadoras de cartilagem, contribuindo para atrasar ou até parar o processo degenerativo.”¹³ Já num medicamento de Sulfato de CD, é indicado que, como efeito clínico associado à toma deste medicamento, de acordo com a posologia indicada, “a dor diminui ou desaparece e a mobilidade articular melhora na maior parte dos casos tratados.”¹⁴

Um grupo português de investigação da área farmacêutica realizou um artigo de revisão onde foram analisadas diversas abordagens utilizadas para diagnóstico e terapêutica da OA.¹⁰ Neste artigo, a suplementação de GC/CD foi referenciada como alternativa aos medicamentos para o tratamento da dor pelo seu perfil de segurança apelativo. De acordo com a revisão, foram encontrados dados que indicam que aliviam os sintomas e tem uma ação no atraso da progressão da OA do joelho, para além de ter um bom perfil de segurança, como já tinha mencionado anteriormente. Estas evidências, sobre a eficácia das moléculas presentes em suplementação para a contribuição de um normal funcionamento da cartilagem da articulação do joelho, assim como a sua possível inserção nas normas de orientação terapêutica serão escrutinadas ao longo desta monografia.

04.A SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR

04.01 Enquadramento Legal e Regulamentar

Os Suplementos Alimentares em Portugal são introduzidos no mercado através de uma notificação para a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

A seguinte regulamentação relativa aos suplementos alimentares será discutida ao longo deste capítulo:

- Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho de 2002, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares¹⁵ ;
- Regulamento de Execução (UE) 2017/2470 da Comissão, de 20 de dezembro de 2017, que estabelece a lista da União de novos alimentos em conformidade com o Regulamento (UE) 2015/2283 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a novos alimentos¹⁶;
- Regulamento (CE) n.º 1170/2009 da Comissão de 30 de novembro, que dizem respeito a listas de vitaminas, minerais e respetivas formas em que podem ser adicionados aos alimentos, incluindo suplementos alimentares¹⁷.

A Diretiva 2002/46/CE define suplemento alimentar como “um género alimentício que se destina a complementar e/ou a suplementar o regime alimentar normal e que constitui uma fonte concentrada de determinadas substâncias, nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico”. Um efeito fisiológico deve ser entendido como uma otimização de uma função fisiológica, e não restauração, correção ou modificação dessa mesma função.

Qualquer produto que contenha substâncias com atividade farmacológicas é denominado produto-fronteira, ou seja, “um determinado produto [que] é passível de ser colocado no mercado ao abrigo de uma legislação diferente, não sendo claro qual a legislação (neste caso, suplementos alimentares ou medicamentos) em que deverão ser enquadrados”. Assim, há casos em que os compostos incluídos em medicamentos são incluídos também em suplementos alimentares. Tal significa que a mesma substância pode ser comercializada de acordo com requisitos diferentes (legislação de suplementos alimentares ou legislação de medicamentos), o que indica que o mesmo produto pode ser sujeito a ensaios clínicos e estudos, ou não, dependente do seu enquadramento legal.¹⁸

No entanto, há que salvaguardar que o mesmo composto pode ter efeitos fisiológicos distintos conforme a concentração em que é utilizado. Desta forma, e decorrente da definição de suplemento alimentar, sempre que o mesmo composto se encontra num medicamento e num suplemento alimentar, o teor de composto fornecido pelo suplemento terá de ser inferior ao existente no medicamento autorizado e que, por consequência, o produto apresente um efeito benéfico mas não atividade farmacológica.¹⁵

Face a estas constatações, os produtos-fronteira tornam-se uma preocupação para os Estados-Membros e para a Comissão Europeia, sendo o seu adequado enquadramento bastante dúbio e sujeito a diversas interpretações que podem colocar em risco a Saúde Pública. Desta forma, quando um produto-fronteira pretende ser enquadrado numa destas situações, deve ser avaliado segundo dois critérios fundamentais:

- Utilização proposta para o produto;
- Natureza do efeito induzido em uma ou mais funções fisiológicas, geralmente relacionado com a dose. Os limites dos valores de cada composto estão diretamente relacionados com os limites de normalidade dos diferentes processos fisiológicos na homeostasia.¹⁸(Figura 2)

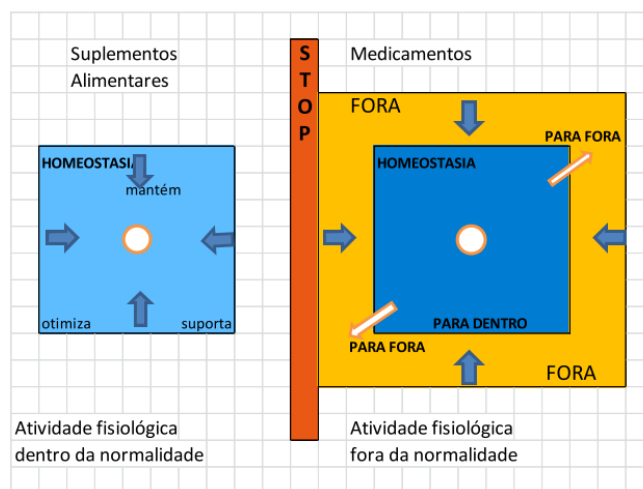


Figura 02 | Modelo de processos fisiológicos na homeostasia relacionados com suplementos alimentares e medicamentos. Os limites do quadrado azul representam os limites da normalidade dos diferentes processos fisiológicos na homeostasia. Dentro desses limites, a situação ótima (objetivo a alcançar) está representado por um pequeno círculo branco.¹⁸

As substâncias encontradas em suplementos alimentares são variadas: vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras, várias plantas e extratos de plantas, ingredientes alimentares (*Novel Food*), entre outros. Nos produtos analisados neste trabalho

foram encontrados como principais compostos a CD e a GC, inserindo-se na categoria de *novel food*.¹⁶

Um *novel food* é um alimento ou ingrediente que não tenha apresentado um consumo significativo na União Europeia antes de Maio de 1997.¹⁸ De acordo com o Regulamento de Execução (UE) 2017/2470, um *novel food* pode ser um alimento ou um ingrediente alimentar com uma estrutura molecular primária nova ou intencionalmente alterada, que consista ou tenha sido isolado a partir de microrganismos (fungos ou algas), ou a partir de animais (exceto os obtidos por meio de práticas de multiplicação ou de reprodução tradicionais com historial seguro). Incluem-se ainda alimentos e ingredientes alimentares que tenham sido objeto de um processo de fabrico não utilizado correntemente, levando a alterações significativas do seu valor nutritivo, metabolismo ou teor de substâncias indesejáveis (Coppens et al., 2006). A autorização e utilização de novos alimentos e ingredientes alimentares desde maio de 1997, ou seja, dos *novel food*, estão legisladas pelo Regulamento (CE) n.º 258/97 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro.

Relativamente às vitaminas e minerais autorizadas no fabrico de suplementos alimentares, podemos encontra-las nos Anexos I e II do Regulamento (CE) n.º 1170/2009 da Comissão de 30 de novembro, que dizem respeito a listas de vitaminas, minerais e respetivas formas em que podem ser adicionados aos suplementos alimentares. As doses diárias recomendadas (DDR) para estes nutrientes encontram-se definidas no Decreto-lei n.º 167/2004.

A ingestão excessiva de vitaminas e minerais pode provocar efeitos adversos, pelo que se torna necessária a fixação de valores normais de referência para tais substâncias, de forma a garantir que a utilização normal dos suplementos alimentares seja segura para os consumidores, de acordo com as instruções de uso fornecidas pelo fabricante. As quantidades máximas de vitaminas e minerais são fixadas em função da DDR e devem obedecer aos limites superiores de segurança estabelecidos pela European Food Safety Authority (EFSA) para as vitaminas e minerais após uma avaliação científica dos riscos.

04.02 Consumo em Portugal

Os dados sobre a utilização de suplementos alimentares em Portugal são escassos. Em 2006, um estudo de Mercado sobre o Consumo de Suplementos Alimentares em Portugal foi

desenvolvido para a ASAE pelo Instituto Superior de Economia e Gestão. Este estudo apresenta uma vasta informação sobre a utilização de suplementos alimentares num grupo de 1247 portugueses. Dos inquiridos, 60% referem ser consumidores de suplementos, sendo 65% destes mulheres e 35% homens.

Neste estudo, em relação à proveniência da informação acerca de suplementos alimentares, 55% dos consumidores referem provir de profissionais (médicos, homeopatas, outros profissionais de saúde), 39% referem provir de amigos, 32% de meios de comunicação social e 16% referem que o conhecimento proveio de estabelecimentos que comercializam suplementos. Quanto à utilização, 65% recorrem a suplementos vitamínicos, 52% a suplementos minerais, 38% a suplementos à base de plantas, e 26% utilizam suplementos dietéticos. Estes suplementos são comprados sobretudo em farmácias e locais de venda de suplementação alimentar, sendo as mulheres os principais consumidores dos vários tipos de suplemento. Os principais motivos que levam os consumidores a tomar suplementos prendem-se com cansaço e dificuldades de concentração (26%), fortalecimento e prevenção (24%), saúde (22%), estética (10%), entre outros (17%). Por fim, quanto à regularidade do consumo de suplementos, o consumo de 47% dos inquiridos apenas ocorre durante períodos limitados e irregulares no tempo, embora 29% os consuma durante todo o ano e 24% os consumam por períodos limitados no tempo, mas regulares.¹⁹

04.03 Estudo do Mercado de Suplementos para a Articulação

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, realizei um levantamento dos suplementos alimentares indicados para a cartilagem de articulações. Este processo foi possível através do acesso ao motor de pesquisa do SiFarma 2000®, onde pesquisei os suplementos que se inseriam em “Mercado: Suplementos Alimentares; Categoria: Ossos e articulações. De acordo com esta pesquisa, o sistema indicou 30 suplementos alimentares para cartilagem articular (**Anexo III**). Nestes 30 suplementos, foram encontrados 43 ingredientes diferentes. O número de ingredientes por suplemento diverge bastante (**Gráfico 01**). À exceção dos ingredientes GC e CD, que se encontram em praticamente todos os suplementos (salvo nos suplementos associados à Fitoterapia), todos os outros ingredientes são muito variáveis.

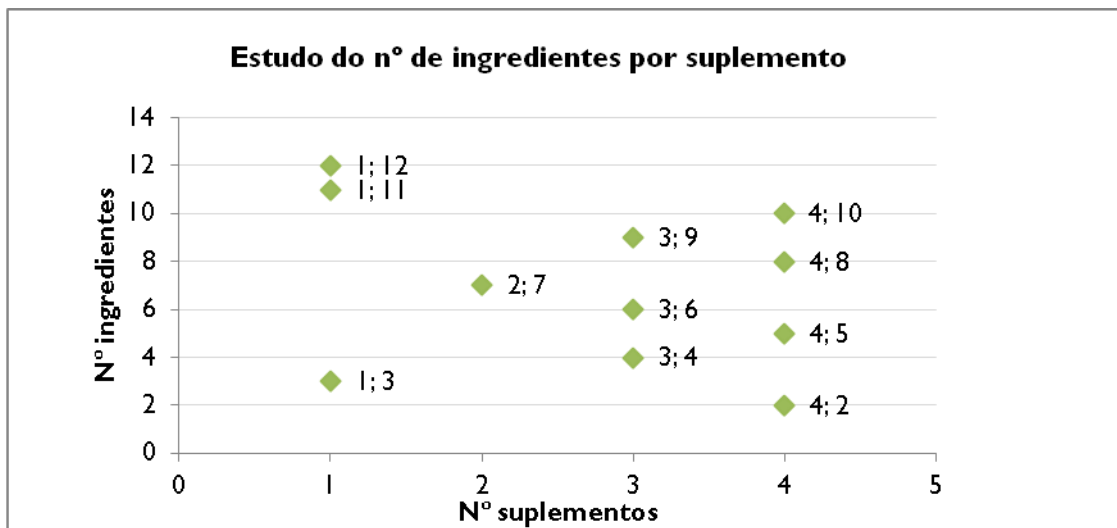


Gráfico 01 | Estudo sobre número exato de ingredientes presente em cada suplemento indicado para a articulação, disponível na farmácia.

Os ingredientes foram divididos em cinco classes, como indicado no **Gráfico 2**, perfazendo um total de 43 divididos por cinco classes. **(Anexo IV).**

Nesta monografia, na sequência deste levantamento de dados, irão ser abordados os 3 condroprotetores considerados como *novel food*: GC, CD e Metil-sulfonil-metano (MSM). Adicionalmente, irão ser analisados outros compostos, que se verificou estarem presentes em maior número na totalidade dos suplementos apresentados, tais como AH, Colagénio e Ácido Ascórbico (Asc).

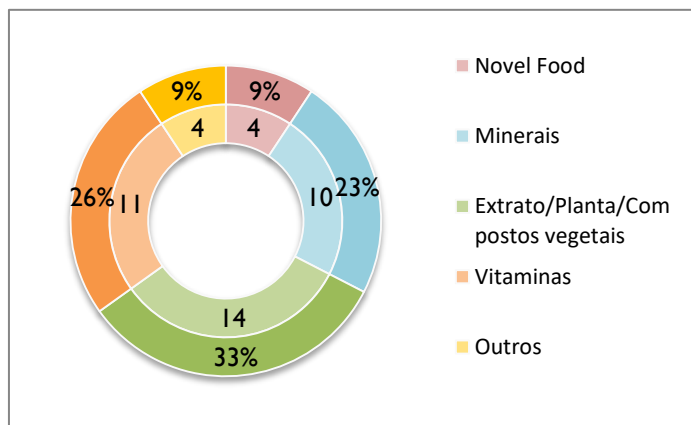


Gráfico 02 | Número e percentagem de ingredientes encontrados no Levantamento de Dados, divididos por classes.

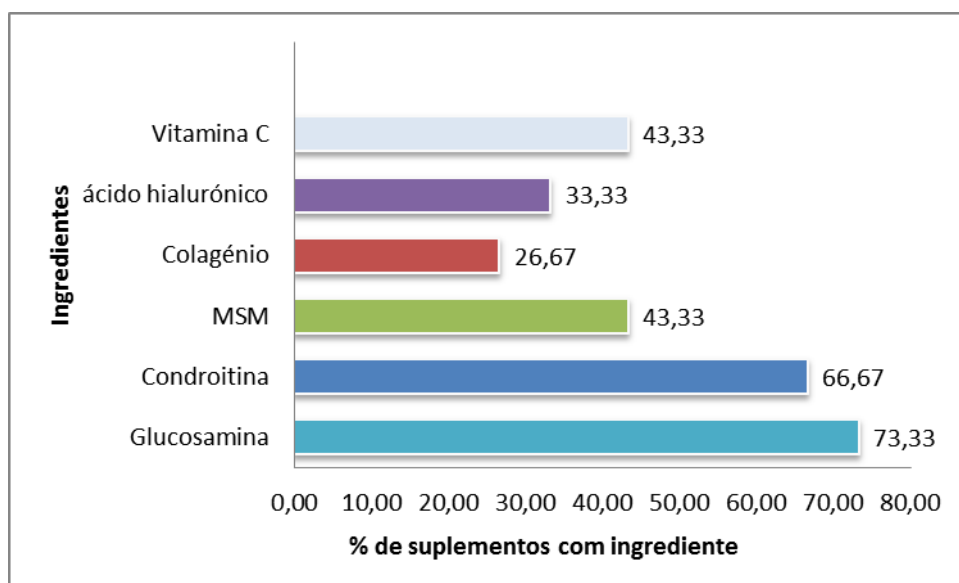


Gráfico 03 | Os seis ingredientes mais utilizados na suplementação, para a articulação do joelho, vendida em farmácias.

04.04 Compostos

04.04.01. Glucosamina e Condroitina

A GC e a CD apresentam-se como dois dos compostos mais utilizados na suplementação para articulações uma vez que, dado que são utilizadas como princípio ativo em MSM, existem diversos estudos de biodisponibilidade, eficácia e segurança. Estas duas moléculas são consideradas condroprotetoras, para as quais está documentado efeito analgésico aquando da administração oral a longo prazo e em dosagens pré-estabelecidas.²⁰ Nos suplementos alimentares, é muito comum encontrar estes 2 compostos na mesma formulação.

A eficácia de diversas composições moleculares encontradas nos suplementos tem sido analisada através de diversos estudos clínicos, sendo que alguns deles serão explorados ao longo da monografia. Na regulamentação apenas é indicada a CD na forma de sulfato, em suplementos alimentares. Contudo, a GC pode ser comercializada em diversas formas, tais como GC HCl, Sulfato de GC KCl e Sulfato de GC NaCl.¹⁶

Glucosamina

A GC é um aminosacárido natural produzido pelo organismo (**Anexo I**). Embora não seja constituinte da cartilagem hialina, é muito importante para a formação de proteoglicanos, a segunda molécula presente nesta em maior quantidade, e glucosaminoglicanos.⁸ Quando há um decréscimo da quantidade de proteoglicanos na articulação, existe uma grande diminuição do volume da cartilagem, uma vez que os proteoglicanos são capazes de atrair água para o tecido, juntamente com o colagénio. Para além desta função, a sua atividade anti-inflamatória e de inibição dos processos de degradação da cartilagem articular deve-se, principalmente, à atividade metabólica adicionada a uma ação inibitória do efeito da interleucina I (IL-1), que por um lado suporta a sua ação sobre os sintomas da artrose e, por outro, possibilita a diminuição da velocidade de progressão dos danos estruturais articulares evidenciados nos estudos clínicos a longo termo.^{21,22} Adicionalmente, estimula a síntese dos GAGs das proteínas da MEC.

Esta evidência é suportada por estudos clínicos in vivo que utilizaram o MSRSM como produto de estudo, ou seja, com Sulfato de GC cristalizado patenteado (pCGC). O pCGC corresponde a uma molécula estabilizada com NaCl (Anexo I) de acordo com um processo patenteado.²¹ Ou seja, apenas a encontramos em MSRSM. A GC utilizada nos suplementos alimentares apresenta-se sob a forma de sulfato ou de hidrocloreto, contudo têm um nível de pureza muito mais baixo do que a pCGC.²¹ A “The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases”

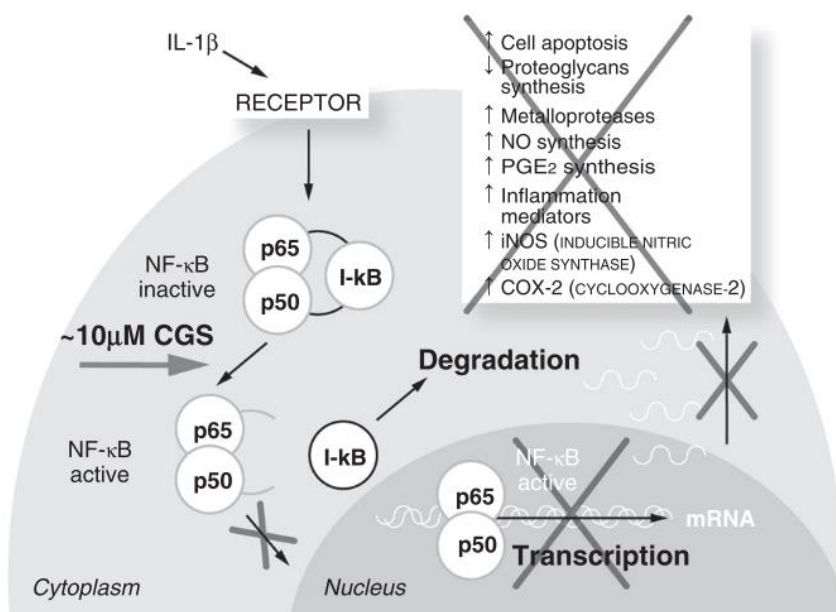


Figura 03 | Mecanismo de ação do Sulfato de GC cristalizado: inibição da cascata de sinalização da interleucina-1 e expressão de genes.²¹

(ESCEO) desenvolveu recentemente um algoritmo de tratamento da OA no joelho que, baseado na revisão de diversos estudos comparativos, alerta que as preparações com pCGC deveriam ser diferenciadas das outras preparações, uma vez que esta é a única com elevada biodisponibilidade oral baseada em evidência clínica.²³

A maioria dos estudos centra-se na GC sob a forma de sulfato, embora o cloridrato de GC seja a forma mais estável e com maior concentração de GC pura. No entanto, o sulfato de GC é o sal mais acessível no mercado pela facilidade de obtenção. Ao avaliarmos a estrutura dos glucosaminoglicanos e deste sal (Anexo I), compreendemos que também existe uma razão bioquímica subjacente: verificamos a presença de enxofre no grupo sulfato, importante para a síntese dos GAGs. Os estudos relativos ao Sulfato de GC encontrados apresentam muitas divergências respeitantes à posologia. A maioria centra-se numa terapêutica de toma diária de 1500 mg/dia uma vez por dia ou 500 mg três vezes ao dia. A maioria dos resultados é positiva.²⁴⁻²⁶ Numa revisão Cochrane, dois estudos realizados com cloridrato de GC que se encontram bem documentados, demonstraram que a GC na forma de cloridrato não tem qualquer efeito.²⁷

Condroitina

O sulfato de CD é também uma substância natural produzida no organismo, composta por cadeias de polissacáridos, formadas por uma sequência de ácido D-glucorónico e de N-acetil-D-galactosamina ligados através de ligações glicosídicas $\beta(1\rightarrow3)$ e $\beta(1\rightarrow4)$ ²⁸. Foi sugerido que atua sobre 3 mecanismos: efeito anabólico ao estimular a produção de matriz extracelular da cartilagem, supressão de mediadores inflamatórios e inibição da degeneração da cartilagem (condroprotetor).⁴

Um estudo de 2013 compara duas posologias para a administração oral de CD em doentes com OA, onde um grupo tomou 1200 mg de Sulfato de CD e outro tomou 400mg três vezes/dia.²⁹ Este estudo teve uma duração de três meses. Os resultados obtidos indicaram que não existia diferença entre os dois grupos de CD. Contudo, houve uma diferença significativa entre estes e o grupo placebo. Estas diferenças foram verificadas utilizando o Lequesne index (LI) e uma escala visual análoga (VAS). Outros estudos encontrados, que apresentam evidência clínica da eficácia da CD, remetem sempre para uma dosagem maior do que 800 mg/dia.

Em 2016, foi realizada uma revisão com base nos artigos da base de dados Cochrane³⁰ que reuniu 42 estudos clínicos com CD e de uma duração entre 1 mês e 3 anos. As conclusões retiradas foram as seguintes:

- Em estudos com duração superior a 6 meses, a maioria dos resultados são incertos relativamente à redução da dor ser mais reduzida pela CD do que pelo placebo;
- Desses estudos, poucos foram considerados cientificamente rigorosos e metódicos. Para alguns deles, não existiam dados suficientes;
- Ainda em alguns destes estudos, em que a qualidade da metodologia foi considerada mais rigorosa, a CD não demonstrou melhoria na dor ou na função da articulação. Outros estudos que seguiram critérios de qualidade da metodologia diferentes da usual reportaram melhorias quando a CD era administrada oralmente.

Em 2017, foi publicado um estudo com 604 participantes, recrutados em 5 países europeus, e com uma duração de 182 dias (seis meses).³¹ Estes participantes foram divididos por um grupo placebo, um grupo que tomou 200 mg/dia de celecoxib, um AINE inibidor seletivo da Ciclooxigenase-2 (COX-2) usado no tratamento da AO e outras situações de dor ligeira a moderada, e outro grupo ao qual foi administrado 800 mg/dia de sulfato de CD. Através dos métodos de VAS e LI e outros *endpoints* secundários como *Minimal-Clinically Important Improvement* (MCII) e *Patient-Acceptable Symptoms State* (PASS), foi demonstrado que o sulfato de CD é superior ao placebo e semelhante ao efeito do celecoxib na redução da dor em melhoria de função ao longo de 6 meses. Neste artigo é sugerido que a formulação farmacêutica de sulfato de CD deveria ser considerada como tratamento de primeira linha na OA do joelho.³¹

Num estudo de longo prazo (24 meses), de 2016, participaram 138 doentes com OA, com o objetivo de comparar os resultados entre a administração de 1200 mg/dia de Sulfato de CD e 200 mg/dia de celecoxib. A perda de volume da cartilagem (CVL), tamanho da lesão da medula óssea e espessura sinovial foram avaliados usando Imagiologia de Ressonância Magnética (IRM). Pela primeira vez, os resultados indicaram que existe um efeito positivo semelhante entre o AINE referido e a CD, neste estudo de 2 anos.³²

Um outro estudo posterior foi realizado com 307 participantes para avaliar a efetividade e segurança do Sulfato de CD na OA. Teve uma duração de 24 meses e a posologia diária administrada oralmente foi de 1000 mg. O estudo resultou numa evidência de diminuição da dor no grupo do Sulfato de CD, comparativamente ao grupo placebo, através da avaliação da dor. Contudo, não houve diferença significativa aquando da medição

dos biomarcadores de biodegradação CTX-I e CTX-II ao longo das 24 semanas, o que sugere que não houve regeneração da cartilagem hialina.³³

Todos estes estudos sugerem que o Sulfato de CD é um composto seguro.

Combinação de Glucosamina e Condroitina

Estes dois condroprotetores são diversas vezes associados, tendo sido realizados alguns estudos ao longo dos anos sobre esta combinação. Os dois estudos mais importantes encontram-se sumarizados na tabela referenciada no **Anexo V**.

A combinação da GC e da CD demonstra uma melhor eficácia, face à eficácia das GC e CD não combinadas. Embora os estudos de longa duração (um ano a quatro anos) não sejam muito concordantes, deve ter-se em conta que estes estudos são muito difíceis de desenvolver, devido à sua extensão e possíveis condicionantes: assiduidade na administração oral por parte dos participantes, toma concomitante de AINEs, subjetividade dos métodos de avaliação, etc. Adicionalmente, há que ter em conta que 95% dos participantes do GAIT Study apresentavam dor moderada a severa (Nível 3 na escala Kellgren-Lawrence), enquanto que, por exemplo, apenas 5% dos participantes no LEGS Study apresentavam este grau de severidade da OA. Ou seja, a divergência de resultados poderá advir deste fato, sendo que se poderá afirmar que existe uma evidência da eficácia desta combinação em doentes com OA ligeira a moderada. Já os estudos de curta-duração (dois meses a um ano) são maioritariamente concordantes, existindo evidência de melhoria no controlo da dor e no aumento da JSN.^{34,35}

04.04.02. Ácido Hialurónico

O AH é um biopolímero (**Anexo I**), produzida pelo organismo, de elevado peso molecular (PM) (entre 6500 kDa e 10900 kDa) composto por unidades alternadamente repetidas de ácido glucurónico e N-acetilglucosamina (**Anexo I**). Podemos encontrá-lo em diversos órgãos e tecidos do organismo humano, existindo em maiores concentrações no líquido sinovial. O AH endógeno é responsável pela lubrificação da cartilagem, é um *space filler* da articulação e regula a atividade de algumas proteínas.³⁶ Também é responsável pela síntese de proteoglicanos e de colagénio tipo II (CII).

Enquanto polímero de elevado PM, o AH exógeno não é facilmente absorvido após a sua ingestão. Usando um modelo de teste de células epiteliais Caco-2, concluiu-se que é raramente absorvido, e que, quanto menor o seu PM, maior a facilidade de absorção.³⁷ No intestino delgado, o AH, ao ser decomposto por bactérias entéricas, como as bactérias do género *Lactobacillus*, é absorvido. Assim, os polissacáridos de baixo PM decompostos migram para os tecidos e articulações.

O AH tem sido alvo de grande estudo, uma vez que, atualmente, é utilizado em injeções intra-articulares para o tratamento de dor do joelho, inflamação e degeneração da cartilagem hialina. Embora esta via tenha demonstrado efetividade e seja uma opção não-cirúrgica viável para atrasar a intervenção de substituição da articulação, representa um tratamento doloroso e, por isso, de elevada carga mental psicológica para o indivíduo. Apresenta também um risco de infeção para os doentes que regularmente necessitam de visitar o hospital para receberem a administração destas dolorosas injeções.³⁸

Entre 2010 e 2015, foram publicados diversos estudos clínicos relativos à administração oral de AH foram publicados, demonstrando um maior interesse por parte dos países desenvolvidos nesta alternativa.³⁸ Os estudos realizados foram baseados numa terapêutica com dosagens de AH abaixo de 240 mg/dia. Todos os AH administrados tinham um PM entre 5 kDa e 2800 kDa, valores abaixo do PM habitual. Existe uma relação entre o baixo PM e a concentração, ou seja, quanto mais baixo o PM, maior foi a concentração administrada oralmente.

Um estudo japonês conduzido em 2010 em 40 doentes com OA revelou que a toma de uma mistura de 1800 mg/dia (60 mg/dia de AH com PM <5 kDa) durante 4 meses resultou numa diminuição da dor articular através da avaliação de testes como '*pain/walking function*', '*pain/step-up and -down function*' e '*aggregate total symptoms*'. Adicionalmente, foram realizados testes urinários, sugerindo que a síntese de CII era relativamente mais elevada do que a sua degradação.³⁹

Em 2012, o mesmo grupo japonês realizou um estudo em atletas com a administração de 72 mg/dia de AH (<5 kDa) numa mistura de 4800 mg/dia, durante 3 meses. A conclusão alcançada resultou na descoberta de que o AH não só influencia a degradação do colagénio, mas também tem uma parte ativa na remodelação óssea.⁴⁰

O AH com maior PM analisado foi usado num estudo de 72 participantes com dor no joelho, que durou quatro semanas. Houve uma administração de 225 mg/dia nas primeiras duas semanas (PM ~2500 kDa), sendo depois diminuída para 150 mg/dia (PM~2800 kDa).

Comparativamente ao grupo placebo, existiu uma melhoria significativa da intensidade da dor.⁴¹

Em 2015, um estudo de 40 participantes com OA demonstrou que o grupo que recebeu tratamento de AH (56 mg/dia) por 3 meses obteve resultados significativos e positivos relacionados com a redução da dor e da inflamação. As conclusões foram retiradas pela análise dos níveis de citocinas relacionadas com o processo de inflamação no sêrum e no líquido sinovial, pelos níveis de bradicinina associada a dor e inflamação, e pela leptina que está associada a casos de OA provocados por obesidade. Todos estes biomarcadores encontravam-se muito mais baixos do que no grupo placebo.⁴²

Durante todos estes estudos clínicos, não existiu nenhuma reação adversa. A toxicidade do AH foi testada em estudos de dose única, dose repetida, testes de mutagenicidade e estudos de antigenicidade. Outros dois estudos revelaram que não existe acumulação de ácido hialurónico, pois este é imediatamente utilizado pelos tecidos e aproximadamente 90% do AH exógeno é metabolizado e os seus metabolitos são utilizados ou excretados via urinária. Assim, foi reportado que a administração oral de AH exógeno é segura nas condições testadas.^{43,44}

04.04.03.Colagénio

O colagénio é um composto que, para além de complemento na suplementação da GC e CD, tem sido também utilizado de forma individualizada. Embora existam pelo menos 15 tipos de moléculas de colagénio⁸, diversos estudos comprovam que o colagénio hidrolisado (CH) é a substância com melhores resultados na redução da dor na articulação do joelho, assim como no melhoramento da mobilidade e funcionamento das articulações.⁴⁵ Esta espécie consegue passar a barreira mucosa sem sofrer clivagem enzimática, acumulando-se no tecido cartilaginoso e, assim, estimulando a produção de CII e de proteoglicanos. Foi estabelecida uma relação dose-resposta entre a concentração de CH em que condrócitos foram incubados e entre a quantidade de CII produzido.⁴⁶

Para além destes estudos pré-clínicos, foram também publicados estudos clínicos que demonstraram que existe evidência de efeito benéfico para a articulação do joelho. Um dos estudos realizados demonstrou que o efeito de 1200 mg/dia de CH durante 6 meses foi significativamente mais alto comparativamente ao grupo placebo e teve uma diminuição de

20% da dor inicial. Contudo, a diferença não foi significativa numa utilização de 3 meses⁴⁷, sendo esta a duração recomendada para suplementação combinada da articulação do joelho. Aumentando a quantidade de CH administrado oralmente, os resultados demonstram ser melhores e significativos após três meses. Por exemplo, um estudo comparativo entre o CH e o Sulfato de GC realizado durante 13 semanas mostra que um grupo tratado com 10 g diárias de CH obteve resultados melhores do que o grupo tratado com 1,5 g diários no que respeita à dor e melhoria da função articular, assim como da qualidade de vida.⁴⁸

Uma revisão publicada em 2015 analisou 60 artigos científicos relativos à prevenção da dor na articulação, da perda de densidade óssea e do envelhecimento da pele. Um destes estudos foi realizado durante 6 meses, envolvendo 150 atletas de ambos os géneros, onde houve uma melhoria significativa da dor articular do grupo que tomou 10 g diárias de CH, comparativamente ao grupo placebo. A intensidade da dor foi avaliada em seis parâmetros: dor articular em repouso avaliada pelo fisioterapeuta (CH vs. placebo ($-1,37 \pm 1,78$ vs. $-0,90 \pm 1,74$ ($p=0,025$)) e outros cinco parâmetros avaliados pela própria pessoa: dor articular ao andar ($-1,11 \pm 1,98$ vs. $-0,46 \pm 1,63$, $p=0,007$), dor articular na posição vertical ($-0,97 \pm 1,92$ vs. $-0,43 \pm 1,74$, $p=0,011$), dor articular em repouso ($-0,81 \pm 1,77$ vs. $-0,39 \pm 1,56$, $p=0,039$), dor articular ao carregar pesos ($-1,45 \pm 2,11$ vs. $-0,83 \pm 1,71$, $p=0,014$) e dor articular ao levantar ($-1,79 \pm 2,11$ vs. $-1,26 \pm 2,09$, $p=0,018$).⁴⁶

Recentemente, foi publicado um estudo realizado com um suplemento alimentar do mercado que contém GC, CD e CH (140 mg, 180 mg e 500 mg, respetivamente). A associação destes 3 ingredientes principais na formulação demonstrou resultados benéficos ao fim de 6 meses, tais como redução da dor e melhoria da capacidade de locomoção. A posologia administrada foi um comprimido três vezes ao dia. Assim, os resultados do questionário WOMAC, assim como do LI, demonstraram que existem reduções em todos os parâmetros avaliados nos participantes sujeitos a suplementação. Apesar de o CH ser mencionado no título do artigo e seja o ingrediente em maior quantidade no suplemento, as conclusões deste estudo apenas se focam na CD, GC e à *Harpagophytum procumbens* (garra do diabo).⁴⁹

Um outro estudo clínico avaliou a eficácia e segurança de um suplemento de CH e GC comparativamente a Sulfato de GC, onde diariamente foram administrados, via oral, 10 g e 1,5 g respectivamente. O estudo teve uma duração de 3 meses. A combinação demonstrou ter uma eficácia muito superior, verificando-se um maior efeito analgésico e ação

regeneradora do que a GC individualmente. O CH, em associação com a GC, é considerado bastante seguro, nas condições do estudo.⁴⁸

Refere-se ainda, um estudo realizado com duração de 6 meses e com 191 participantes que foram distribuídos por três grupos, conforme a substância administrada: placebo, CD/GL (1500/1200 mg) e CII (40 mg). Neste estudo, foi demonstrado que o colagénio tem melhores resultados comparativamente à CD/GL.⁵⁰

04.04.04. Metil-Sulfonil-Metano

O MSM, apresenta-se como um composto com efeitos anti-inflamatórios e analgésicos reportados. Com base no levantamento de dados realizado no âmbito desta monografia, é o terceiro ingrediente mais presente em mais suplementos, indicados para as articulações, vendidos na farmácia.

O MSM é uma molécula sulfurada e as suas propriedades anti-inflamatórias são atribuídas à inibição do mecanismo de NF-κB. O efeito inibitório resulta numa *downregulation* do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) para a IL-1, IL-6 e o fator de necrose tumoral α (TNF-α) *in vitro*. O MSM também diminui a expressão da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e da ciclooxygenase-2 (COX-2) através da supressão de NF-κB. Adicionalmente, existem estudos que lhe atribuem propriedades antioxidantes.⁵¹

Na pesquisa efetuada não foram identificados estudos relacionados com a dosagem adequada. É reconhecida como uma substância GRAS (*Generally Recognized As Safe*) e é bem tolerado na maioria da população, em dosagens até 4 g por dia⁵¹.

Em 2011, foi realizado um estudo sobre a eficácia do MSM na redução da dor e na melhoria da função articular.⁵² O estudo prospetivo, randomizado, de ocultação dupla e controlado durou 12 semanas e contou com a participação de 49 homens e mulheres. Foram divididos em 2 grupos: a um grupo foi administrado oralmente 1,125 g três vezes por dia e ao outro grupo foi administrada a mesma posologia de placebo. Na sub-categoria *Atividade Física* do WOMAC, houve uma diferença significativa entre o grupo ao qual foi administrado MSM e o placebo (14,6 mm [CI: 4,3; 25,0]; p=0,04), assim como na pontuação geral do WOMAC (15,0 mm [CI: 5,1; 24,9]; p=0,03). Contudo, nas sub-categorias Rigidez (12,4 mm [CI: 0,0; 24,8]); p=0,08) e Intensidade da Dor (27,2 mm [CI: 8,2; 46,2]; p=0,08) não houve uma diferença considerável entre os dois grupos. Adicionalmente, a VAS também

demonstrou diferenças positivas, mas os restantes resultados obtidos por outros parâmetros, como o Questionário de Qualidade de Vida (SF-36), ou o *Knee Society Clinical Rating System for Knee Score (KSKS)* e *Function Score (KSFS)* não corroboraram a eficácia do MSM. Embora o MSM tenha demonstrado melhorias, estas foram consideradas pouco significativas de acordo com as conclusões do estudo.

Contudo, num outro estudo, o MSM apresenta eficácia ao ser combinado com a associação GC-CD. Este estudo controlado, randomizado e de ocultação dupla de 147 participantes, com uma duração de 12 semanas, realizou-se com o intuito de comparar o tratamento com GC-CD e o tratamento com GC-CD-MSM. Foi administrada aos participantes uma dose diária de 1500 mg de GC + 1200 mg de CD + 500 mg de lactose monohidratada ou 1500 mg de GC + 1200 mg de CD + 500 mg de MSM. O grupo placebo recebeu uma dose de lactose monohidratada. As ferramentas de avaliação utilizadas foram WOMAC e VAS, utilizadas na semana 4, 8 e 12. Na semana 4 e 12, foi demonstrado que existia uma diferença significativa dos valores do WOMAC e o VAS demonstrou diferenças entre grupos na semana 8 (Tabela 1).⁵³

Tabela 01 | Análise estatística dos resultados de WOMAC e VAS do estudo controlado, randomizado e ocultação dupla, envolvendo 147 participantes. Teve uma duração de 12 semanas, onde foram demonstradas melhorias significativas no grupo GCM comparativamente aos outros, especialmente na semana 8.⁵³

WOMAC	GC	GCM	Placebo	P
Week 0	-	-	-	-
Week 4	0.00 (-33 – 26)	-4.50 (-30 – 35)	-3.50 (-39 – 27)	0.049 ^{ak}
Week 8	-3.74 (SD 13.17)	-7.12 (SD 10.85)	-5.79 (SD 11.44)	0.372 ^a
Week 12	-4.00 (-53 – 16)	-13.50 (-53 – 13)	-1.00 (-41 – 23)	0.01 ^{ak}
VAS	GC	GCM	Placebo	P
Week 0	-	-	-	-
Week 4	0.00 (-4.00 – 3.00)	0.00 (-3.00 – 2.00)	0.00 (-3.00 – 4.00)	0.368 ^k
Week 8	0.00 (-3.00 – 3.00)	-1.00 (-4.00 – 3.00)	0.00 (-2.00 – 4.00)	0.006 ^{ak}
Week 12	0.00 (-4.00 – 2.00)	-1.00 (-5.00 – 1.00)	0.00 (-3.00 – 4.00)	<0.001 ^{ak}

*significant p<0.05; ^{a)} ANOVA test; ^{k)} Kruskal Wallis test

Os valores do WOMAC da semana 8 para a 12 têm uma maior diferença uma vez que a GC, a CD e o MSM são moléculas de ação lenta. Assim, este estudo permitiu concluir que a combinação GC-CD-MSM é profícua para a regeneração da cartilagem e tratamento da dor. Estes resultados podem dever-se ao facto de o MSM poder ter um papel importante na reposição de enxofre perdido nos tecidos conectivos durante o processo de artrose.⁵³

O MSM tem sido reportado como seguro nos estudos indicados e noutros posteriores a estes.

04.04.05.Ácido Ascórbico

O Asc é um micronutriente hidrossolúvel encontrado nos fluídos biológicos, como o líquido sinovial, e é um micronutriente fundamental para o normal funcionamento do organismo. Também conhecida por vitamina C é um antioxidante que intervém nas reações redox intracelulares e funciona como co-fator em diversos processos enzimáticos. Desempenha um papel importante, como dador de eletrões na síntese de uma das proteínas mais abundantes na cartilagem, o CII. Também contribui para a formação de proteoglicanos pelos condrócitos, aumentando os níveis de mRNA de tipo Colagénio I, CII, agregano e α -prolil 4-hidroxilase. Previne ainda o desgaste do agregano.⁵⁴ As vitaminas hidrossolúveis são maioritariamente parte integrante de sistemas de enzimas essenciais, não existindo risco de intoxicação, uma vez que se dissolvem em água e, assim, quando em excesso são eliminados pelo sistema urinário.⁵⁵

Para compreender se existe alguma associação entre a severidade de OA e os níveis plasmáticos de Asc, foi realizado um estudo em 74 mulheres na pós-menopausa e que apresentavam OA do joelho. A severidade da OA foi analisada através da JSN e utilizando a escala de Kellgreen-Lawrence. Concluiu-se que as participantes demonstravam níveis plasmáticos de Asc mais baixos do que o grupo controlo (sem OA). Também foi encontrada uma co-relação entre o grau de severidade da OA e os níveis de Asc no sangue: quanto mais grave a OA, menores os níveis plasmáticos. Desta forma, é sugerido que a Asc poderá ser útil para a prevenção da danificação da cartilagem e da degeneração dos tecidos musculoesqueléticos do joelho. Para além disso, o Asc poderá ainda ser utilizado como biomarcador para compreender a severidade da OA, juntamente com a avaliação do JSN.⁵⁶

05. A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

O impacto que as patologias relacionadas com a cartilagem da articulação do joelho podem causar na qualidade de vida do indivíduo, e o facto de o farmacêutico ser um profissional de saúde na linha da frente no que se refere ao contacto com a população, torna vital que este tenha conhecimento acerca da suplementação alimentar, em particular relacionada com esta doença. Como já foi analisado, o mercado dos suplementos é bastante vasto, ainda é pouco regulamentado, quando comparado com o medicamento, e apresenta evidências pouco consolidadas e consensuais relativas à eficácia dos seus ingredientes. O uso apropriado de alguns suplementos pode trazer benefícios, mas o seu uso indiscriminado ou excessivo pode trazer riscos associados.

Assim, primeiramente, o farmacêutico deverá analisar caso a caso, compreendendo se será necessário reencaminhar o utente para o médico em casos não acompanhados ou sem diagnóstico. Não compete ao farmacêutico diagnosticar, mas deverá ter a capacidade de compreender a situação do utente para procurar a solução mais vantajosa para este, juntamente com os outros profissionais de saúde.

Segundo o Observatório de Interações Planta-Medicamento,⁵⁸ na última década têm sido relatados em revistas científicas vários casos de interações que ocorrem entre os medicamentos e suplementos alimentares com extratos de produtos naturais. O OIPM alerta para que o consumidor conheça os vários tipos de produtos disponíveis no mercado, o que contêm, para que servem e o risco que pode correr quando os consome. Dado que a maioria dos consumidores deste tipo de suplementos já está em idade avançada e toma diversos medicamentos, os conhecimentos do farmacêutico tornam-se importantes na deteção de possíveis interações suplemento-medicamento, possível duplicação de suplementação ou possíveis efeitos negativos sobre uma doença crónica. Por exemplo, alguns estudos indicam que a GC pode agravar a condição dos diabéticos.^{59,60} Outros alertam para a excessiva ingestão de Vitamina C que pode, em dosagens iguais ou superiores a 1 g/dia, diminuir a permanência de determinados medicamentos no nosso organismo, o que pode comprometer a eficácia do tratamento.⁶¹

Adicionalmente, o farmacêutico deve ter um papel crítico na modificação de orientações terapêuticas existentes, adaptada a cada caso, de modo a contribuir para uma

terapêutica mais segura e efetiva. A sua contribuição também poderá passar pela participação ativa em estudos sobre o consumo de suplementos, bem como em diversos estudos existentes para os medicamentos que contêm compostos em comum com a suplementação para as articulações.

06. CONCLUSÃO

É importante reconhecer que a suplementação alimentar é um mercado muito extenso e de fácil acesso ao consumidor, existindo uma necessidade de intervenção por parte dos profissionais de saúde no aconselhamento, de modo a existir um uso adequado destes produtos, sempre em prol da Saúde do doente e da sua qualidade de vida.

Devido à grande variedade de ingredientes presentes nos suplementos analisados, nem todos os compostos puderam ser estudados relativamente à sua biodisponibilidade oral, posologia, dose e eficácia. Contudo, considero que a revisão aqui realizada alcançou o seu objetivo: compreender se a maioria dos suplementos existentes são opções viáveis para a manutenção da cartilagem da articulação do joelho.

Face a toda a bibliografia analisada da GC e da CD, conclui-se que uma utilização de 3 meses parece ser suficiente, na maioria dos casos, para existirem melhorias na redução da intensidade da dor e da rigidez da articulação, assim como no desempenho na atividade física. As estruturas moleculares mais adequadas para alcançar estes efeitos são, assim, Sulfato de CD e Sulfato de GC. No que respeita à dose e posologia, as doses de 1500 mg/dia e 800 mg/dia de CD apresentam-se como suficientes para um impacto satisfatório em lesões e doenças osteoarticulares de nível 1 e 2 na escala Kellgren-Lawrence. Nos suplementos analisados, a GC está presente em todos os que contêm CD. No entanto, existem dois suplementos com GC que não apresentam CD (suplemento F e suplemento R [Anexo 3]).

Apesar dos bons resultados de GC e CD, o AH apresenta-se como uma molécula promissora na administração por via oral. Ultrapassado o problema inicial de absorção da molécula, através da alteração do peso molecular para valores entre 5 kDa e 2800 kDa, a sua administração apresentou rápidos resultados na diminuição da intensidade da dor e da inflamação, em tratamentos de curta duração. A administração oral de AH poderá ser o caminho a seguir, tendo em conta que esta via apresenta vantagens já enumeradas comparativamente às injeções intra-articulares de AH. Na suplementação alimentar incluída

no levantamento de dados, apenas cerca de 30% dos suplementos apresentam este ingrediente. A maioria das dosagens encontradas nestes suplementos, que variam entre 7 mg e 100 mg, é muito mais baixa do que as dosagens diárias utilizadas nos estudos clínicos analisados. Adicionalmente, não é possível chegar a conclusões sobre a sua contribuição nos suplementos em questão, uma vez que não existe informação disponível nos próprios suplementos relativa ao PM do AH e, conseqüentemente, não podemos inferir se ocorrerá uma absorção considerável pelo organismo.

A combinação de CH com GC demonstrou ter um efeito melhorado no controlo da dor da articulação do joelho, sendo a dose ideal utilizada nos diversos estudos entre 500 mg e 1500 mg, quando em associação. Contudo, a utilização de suplementação alimentar com CH só é profícua se for aconselhado um tratamento mais longo do que três meses, dado que o efeito não é denotado após este tempo. No levantamento de dados apresentado, os oito suplementos com colagénio apresentados também têm GC (suplementos A, B, D, E, I, N, O e P [Anexo 3]). Os valores variam entre 10 mg e 5 g, estando em sete suplementos abaixo das 500 mg que demonstraram algum efeito nos estudos. Saliento, ainda, o facto de não existir nenhum suplemento apenas com colagénio, uma vez que vários estudos chegaram a conclusões positivas acerca do uso isolado de CH em doses elevadas (10 g). De entre os vários suplementos com este ingrediente, apenas existe um que apresenta o CH como molécula principal na composição (dosagem de 5 g).

O MSM está presente em 13 dos suplementos analisados (A, B, D, E, H, I, N, T, P, W, X,AA, AD [Anexo 3]) em quantidades que variam de 27,8 mg a 520 mg. Esta molécula demonstrou um aumento do efeito da combinação de GC e CD. O MSM é um ingrediente vantajoso em qualquer suplemento, uma vez que apresentou segurança em todos os estudos e, para além dos efeitos diretos, não só melhora a absorção de diversas vitaminas (vitaminas do complexo B, D e Asc, por exemplo), que podem ajudar nos tratamentos das doenças osteoarticulares pelas suas propriedades antioxidantes, como também facilita a absorção de minerais (selénio, magnésio, cálcio, entre outros). Como indicado anteriormente, não existem estudos relativos à dose adequada deste ingrediente. Apesar deste benefício relativo à potenciação da absorção de vitaminas e minerais, é de referir que os suplementos que contêm MSM têm escassos ou nenhuns ingredientes das classes de Minerais e Vitaminas.⁵⁸

Os estudos encontrados para o Asc demonstram que o suplemento deverá ter uma dose inferior a 1 g devido ao seu efeito na Citocromo P450 3A4, que leva a um aumento do

metabolismo de fármacos, podendo colocar em causa tratamentos farmacológicos concomitantes com a toma de Asc.⁵⁸

Desta forma, a suplementação alimentar presente no mercado apresenta, de facto, eficácia na manutenção dos valores de normalidade de homeostasia do organismo, podendo ser, futuramente, uma opção a incluir nas normas de orientação da terapêutica nacional da dor para a osteoartrose, como coadjuvante no tratamento das lesões da cartilagem do joelho e outras doenças osteoarticulares, pelo seu envolvimento em mecanismos anti-inflamatórios, antioxidantes e de síntese de compostos da cartilagem.

Após a elaboração deste trabalho, podemos concluir que, embora os suplementos apresentem um bom perfil de segurança, de acordo com os estudos clínicos realizados, ainda existe grande necessidade de evidências clínicas e conclusões mais rigorosas que permitam otimizar a composição da suplementação alimentar. Pelo facto de este objetivo ainda não ter sido alcançado e a velocidade de inserção de novos suplementos no mercado ser muito elevada, estes produtos tornam-se uma preocupação para os profissionais de saúde. Assim, é imperativo que o farmacêutico tenha conhecimento atualizado nesta área para que possa estar mais atento às diferentes composições da mesma categoria de suplementos, ajudando o utente na escolha mais adequada, segura e benéfica para o seu caso.

07. BIBLIOGRAFIA

1. DELHI PAIN MANGEMENT CENTRE. **Arthritis Pain Treatment.**
2. MESSERER, M., SE, J. and A, W. **Use of dietary supplements and natural remedies increased dramatically during the 1990s.** J Intern Med 250, (2001) 160–166.
3. NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS). *Supplements Who needs them?. A Behind the Headlines report.* (2011).
4. VASILIADIS, H. S. and TSIKOPOULOS, K. **Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis.** World J. Orthop., 8 (2017) 1.
5. CHAN, V. O., MORAN, D. E., MWANGI, I. and EUSTACE, S. J. **Prevalence and clinical significance of chondromalacia isolated to the anterior margin of the lateral femoral condyle as a component of patellofemoral disease: Observations at MR imaging.** Skeletal Radiol., 42 (2013) 1127–1133.
6. WHO. **Osteoarthritis.** World Health, 12 (2013) 6–8.
7. LUCAS, R. and MONJARDINO, M. T. **O Estado da Reumatologia em Portugal.** ONDOR - Obs. Nac. das Doenças Reumáticas, (2010) 139.
8. SOPHIA FOX, A. J., BEDI, A. and RODEO, S. A. **The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function.** Sports Health, 1 (2009) 461–468.
9. SEELEY, ROD; STEPHENS, TRENT; TATE, P. **Anatomia & Fisiologia.** in (2003). 174–175.
10. FERREIRA, P., REPOLHO, M., RIBEIRO, M. J. and SEPODES, B. **Diagnóstico e abordagem terapêutica da Osteoartrite.** Rev. Port. Farmacoter., 4 (2012) 15–28.
11. DGS. *Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas.* Direcção Geral da Saúde, ... (2005). doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
12. INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA. **Tratamento da osteoartrose.** Em <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=224>
13. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento Viartril-S.** (2007).
14. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento Ossin 500 cápsulas 500 mg.** (2004).
15. PARLAMENTO EUROPEU. **Directiva 2002/46/CE.** J. Of. das Comunidades Eur., (2002) 51–57.
16. PARLAMENTO EUROPEU and COMISSÃO EUROPEIA. **Regulamento de Execução (UE) 2017/2470 da Comissão de 20 de dezembro de 2017.** (2017).
17. PARLAMENTO EUROPEU and EUROPEIA CONSELHO DA UNIÃO. **Regulamento (CE) nº 1170/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de Novembro de 2009.** J. Of. da União Eur., 2009 (2009) 36–42.

18. INFARMED. **Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos.** República Port., (2016) 1–10.
19. FELÍCIO, A. and CENTRO DE ESTUDOS DE GESTÃO DO INSTITUTO SUPERIOR DE ECONOMIA E GESTÃO. *Estudo de mercado: consumo de suplementos alimentares em Portugal.* (2006).
20. CARAMONA, M., ESTEVES, A. P., GONÇALVES, J., MACEDO, T., MENDONÇA, J., OSSWALD, W., PINHEIRO, R. L., RODRIGUES, A., SEPODES, B. and TEIXEIRA, A. A. *Prontuário Terapêutico.* (2013).
21. ROVATI, L. C., GIROLAMI, F. and PERSIANI, S. **Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: Efficacy, safety, and pharmacokinetic properties.** Ther. Adv. Musculoskelet. Dis., 4 (2012) 167–180.
22. YANG, S., EATON, C. B., MCALINDON, T. E. and LAPANE, K. L. **Effects of glucosamine and chondroitin supplementation on knee osteoarthritis: An analysis with marginal structural models.** Arthritis Rheumatol., 67 (2015) 714–723.
23. BRUYÈRE, O., COOPER, C., PELLETIER, J., MAHEU, E., RANNOU, F., BRANCO, J., BRANDI, M. L., KANIS, J. A., ALTMAN, R. D., HOCHBERG, M. C., MARTEL-PELLETIER, J. and REGINSTER, J. **A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis — From evidence-based medicine to the real-life setting.** Semin. Arthritis Rheum., 45 (2016) S3–S11.
24. AZAR, L. and HOFFMAN, G. S. **Were the effects of glucosamine and chondroitin on knee osteoarthritis underestimated? Comment on the article by Yang et al.** (2014) 1982–1983 doi:10.1002/art.39143.
25. BRAHAM, R., DAWSON, B. and GOODMAN, C. **The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain.** (2003) 45–50.
26. KETTENACKER, R. W. **Re: Kucharz EJ, Kovalenko V, Szántó S, et al. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes.** Curr Med Res Opin 2016;32:997–1004. Curr. Med. Res. Opin., 32 (2016) 1769–1770.
27. TOWHEED, T., MAXWELL, L., ANASTASSIADES, T. P., SHEA, B., HOUPPT, J. B., WELCH, V., HOCHBERG, M. C. and WELLS, G. A. **Glucosamine therapy for treating osteoarthritis.** Cochrane Database Syst. Rev., (2009) doi:10.1002/14651858.CD002946.pub2.
28. JACKSON, C. G., PLAAS, A. H., PH, D., SANDY, J. D., HUA, C., KIM-ROLANDS, S., BARNHILL, J. G., HARRIS, C. L., PHARM, D. and CLEGG, D. O. **the Human Pharmacokinetics of Oral Ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination.** Osteoarthr. Cartil., 18 (2011) 297–302.
29. ZEGELS, B., CROZES, P., UEBELHART, D., BRUYÈRE, O. and REGINSTER, J. Y. **Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a**

- randomized double blind placebo controlled study.** *Osteoarthr. Cartil.*, 21 (2013) 22–27.
30. SINGH, J. A., NOORBALOOCHI, S., MACDONALD, R. and MAXWELL, L. J. **Chondroitin for Osteoarthritis.** *Cochrane Database Syst. Rev.*, (2016) 1–264 doi:10.1002/14651858.CD005614.pub2.Chondroitin.
 31. REGINSTER, J. Y., DUDLER, J., Blicharski, T. and PAVELKA, K. **Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: The ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT).** *Ann. Rheum. Dis.*, 76 (2017) 1537–1543.
 32. PELLETIER, J. P., RAYNAULD, J. P., BEAULIEU, A. D., BESSETTE, L., MORIN, F., DE BRUM-FERNANDES, A. J., DELORME, P., DORAIS, M., PAIEMENT, P., ABRAM, F. and MARTEL-PELLETIER, J. **Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: A 2-year multicentre exploratory study.** *Arthritis Res. Ther.*, 18 (2016) 1–12.
 33. MAZIÈRES, B., HUCHER, M., ZAÏM, M. and GARNERO, P. **Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study.** *Ann. Rheum. Dis.*, 66 (2007) 639–645.
 34. SAWITZKE, A. D., SHI, H., FINCO, M. F., DUNLOP, D. D., HARRIS, C. L., SINGER, N. G., BRADLEY, J. D., SILVER, D., JACKSON, C. G., LANE, N. E., ODDIS, C. V, WOLFE, F., LISSE, J., FURST, D. E., III, C. O. B. and REDA, D. J. **Clinical efficacy and safety over two years use of glucosamine, chondroitin sulfate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: a GAIT report.** *Ann Rheum Dis*, 69 (2011) 1459–1464.
 35. FRANSEN, M. et al. **Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens.** *Ann. Rheum. Dis.*, 74 (2014) 851–858.
 36. BOWMAN, S., AWAD, M. E., HAMRICK, M. W., HUNTER, M. and FULZELE, S. **Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis.** *Clin. Transl. Med.*, (2018) doi:10.1186/s40169-017-0180-3.
 37. HISADA, N., SATSU, H., MORI, A., TOTSUKA, M., KAMEI, J., NOZAWA, T. and SHIMIZU, M. **Low-Molecular-Weight Hyaluronan Permeates through Human Intestinal Caco-2 Cell Monolayers via the Paracellular Pathway.** *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72 (2008) 1111–1114.
 38. OE, M., TASHIRO, T., YOSHIDA, H., NISHIYAMA, H., MASUDA, Y., MARUYAMA, K., KOIKEDA, T., MARUYA, R. and FUKUI, N. **Oral hyaluronan relieves knee pain: a review.** *Nutr. J.*, (2016) 1–10 doi:10.1186/s12937-016-0128-2.
 39. NAGAOKA, I., NABESHIMA, K., MURAKAMI, S. and YAMAMOTO, T. **Evaluation of the effects of a supplementary diet containing chicken comb extract on symptoms and cartilage metabolism in patients with knee osteoarthritis.** (2010) 817–827 doi:10.3892/etm.2010.114.
 40. YOSHIMURA, M., AOBA, Y., WATARI, T., MOMOMURA, R., WATANABE, K., TOMONAGA, A.,

- MATSUNAGA, M., SUDA, Y., LEE, W. Y., ASAI, K., YOSHIMURA, K., NAKAGAWA, T., YAMAMOTO, T., YAMAGUCHI, H. and NAGAOKA, I. **Evaluation of the effect of a chicken comb extract-containing supplement on cartilage and bone metabolism in athletes.** *Exp. Ther. Med.*, 4 (2012) 577–580.
41. JENSEN, GS., ATTRIDGE, VL., LENNINGER and BENSON. **Oral intake of a liquid high-molecular-weight hyaluronan associated with relief of chronic pain and reduced use of pain medication: results of a randomized, placebo-controlled double-blind pilot study.** (2015).
 42. NELSON, FR., ZVIRBULIS RA, ZONCA B, LI KW, TURNER SM, PASIERB M, WILTON P, and MARTINEZ-PUIG D, **The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses.** (2015).
 43. SUGIYAMA, C. and YAGAME, O. **Mutagenicity tests on sodium hyaluronate(SL-1010)(I)- Reverse mutation test in bacteria.** *Japanese Pharmacol. Ther.*, 19 (1991) 183–191.
 44. M. ONISHI, NAGATA, T., SAIGOU, K., SAMESHIMA, H. and NAGATA, R. **Mutagenicity studies of sodium hyaluronate(SH).** *Japanese Pharmacol. Ther.*, 20 (1992) 65–72.
 45. JUHER, F., PÉREZ, B., JUHER, T. F. and PÉREZ, B. **Revisión de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud osteoarticular y el envejecimiento dérmico.** (2015) doi:10.3305/nh.2015.32.sup1.9482.
 46. CLARK, K. L. et al. **24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain.** 7995 (2008).
 47. BRUYÈRE, O., ZEGELS, B., LEONORI, L., RABENDA, V., JANSSEN, A., BOURGES, C. and REGINSTER, J. Y. **Effect of collagen hydrolysate in articular pain: A 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study.** *Complement. Ther. Med.*, 20 (2012) 124–130.
 48. BOHMOVÁ, J. **Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs . glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA).** (2011) 341–348 doi:10.1007/s00264-010-1010-z.
 49. PUIGDELLIVOL, J. et al. **Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen , Chondroitin Sulfate , and Glucosamine in Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen , Chondr.** 0211 (2018).
 50. LUGO, J. P., SAIYED, Z. M. and LANE, N. E. **Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms : a placebo-controlled study.** *Nutr. J.*, (2016) doi:10.1186/s12937-016-0130-8.

51. BUTAWAN, M., BENJAMIN, R. L. and BLOOMER, R. J. **Methylsulfonylmethane: Applications and safety of a novel dietary supplement.** *Nutrients*, 9 (2017) 1–21.
52. DEBBI, E. M., AGAR, G., FICHMAN, G., ZIV, Y. B., KARDOSH, R., HALPERIN, N., ELBAZ, A., BEER, Y. and DEBI, R. **Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study.** *BMC Complement. Altern. Med.*, 11 (2011) 50.
53. LUBIS, A. M. T., SIAGIAN, C., WONGGOKUSUMA, E., MARSETYO, A. F. and SETYOHADI, B. **Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial.** *Acta Med. Indones.*, 49 (2017) 105–111.
54. CHAGANTI, R. K., TOLSTYKH, I., JAVAID, M. K., NEOGI, T., J. TORNER, J., CURTIS, P., JACQUES, D., FELSON, N. E., LANE, M. C. N. and (MOST), M. O. S. G. **High Plasma Levels of Vitamin C and E Are Associated with Incident Radiographic Knee Osteoarthritis.** 6 (2013) 190–196.
55. CARMO, I. DO. *Equilíbrio Vital: Vitaminas e Minerais.* (Publicações D. Q, 2011).
56. DR. SUBHRAJYOTI NASKAR. **A comparative study between Plasma vitamin c level and severity of knee osteoarthritis.** *IOSR J. Dent. Med. Sci.*, 4 (2013) 10–14.
57. B ADAMS, J., AUDHYA, T., MCDONOUGH-MEANS, S., A RUBIN, R., QUIG, D., GEIS, E., GEHN, E., LORESTO, M., MITCHELL, J., ATWOOD, S., BARNHOUSE, S., and LEE, W. **Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism** *BMC Pediatr.*, 11 (2011) 111
58. OIPM - INSTITUTO INTERAÇÕES PLANTA-MEDICAMENTO. **Utilização de produtos à base de plantas.** (2013) Em <http://www.oipm.uc.pt/home/index.php?target=read-news&id=13>.
59. BIGGEE, B. A., BLINN, C. M., NUIE, M., SILBERT, J. E. and MCALINDON, T. E. **Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis.** *Ann. Rheum. Dis.*, 66 (2007) 260–262.
60. PHAM, T., CORNEA, A., BLICK, K. E., JENKINS, A. and SCOFIELD, R. H. **Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance.** *Am. J. Med. Sci.*, 333 (2007) 333–339.
61. VAN HEESWIJK RP FOSTER BC, CHAUHAN BM, SHIRAZI F, SEGUIN I, PHILLIPS EJ, MILLS E., C. C. L. **Effect of high-dose vitamin C on hepatic cytochrome P450 3A4 activity.** *Pharmacotherapy*, 25 (2005) 1725–1728.
62. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. **Normas de Orientação Terapêutica.** (2011) 20–22.
63. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. **Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).** Available at:

<https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index-WOMAC>.

64. RODRIGUES, A. A., KARAM, F. C., SCORSATTO, C. and MARTINS, C. **Kellgren e Lawrence para osteoartrose do joelho Kellgren e Lawrence para osteoartrose do joelho**. 56 (2015) 107–110.

ANEXOS

Anexo I – Estruturas moleculares dos compostos na suplementação alimentar para a articulação do joelho

Anexo II – “Normas de Orientação Terapêutica: Dor na Osteoartrose”

Anexo III – Levantamento de dados sobre Suplementação para a articulação do joelho

Anexo IV – Divisão por classes dos ingredientes presentes na Suplementação para articulação do joelho.

Anexo V – Análise de estudos de longa duração realizados com a combinação de GC e CD como suplementação para cartilagem da articulação do joelho

Anexo VI – Escala de dor WOMAC

Anexo VII – Níveis de severidade da OA (Escala de Kellgren-Lawrence)

ANEXOS

Anexo I – Estruturas Moleculares dos compostos na suplementação alimentar para a articulação do joelho

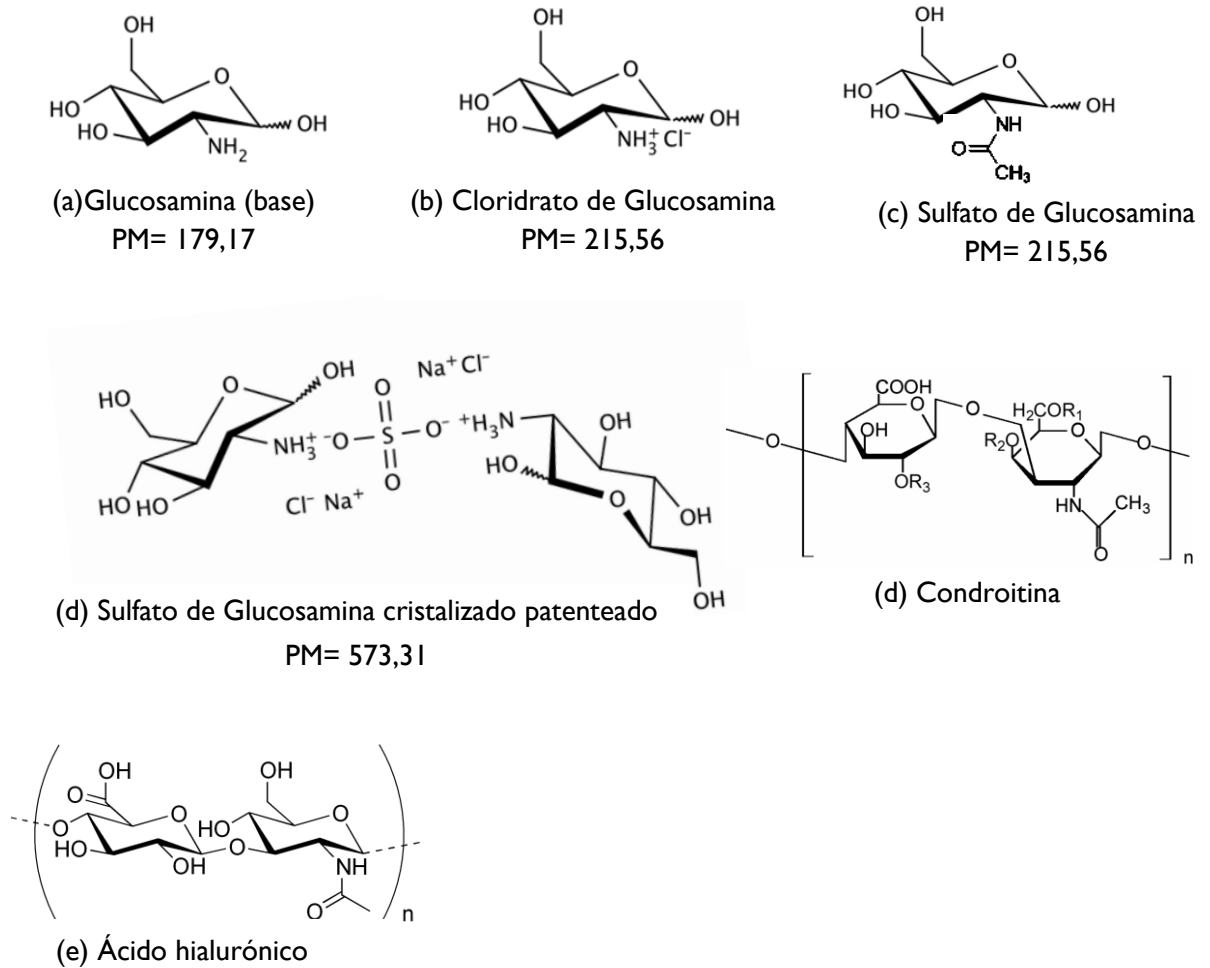


Figura 01 | Estruturas moleculares (a) base da Glucosamina (b) Cloridrato de Glucosamina (c) Sulfato de Glucosamina. (d) Sulfato de Glucosamina cristalizado patenteado. (d) Condroitina. (e) Ácido hialurónico

Anexo II- “Normas de Orientação Terapêutica: Dor na Osteoartrose” 63

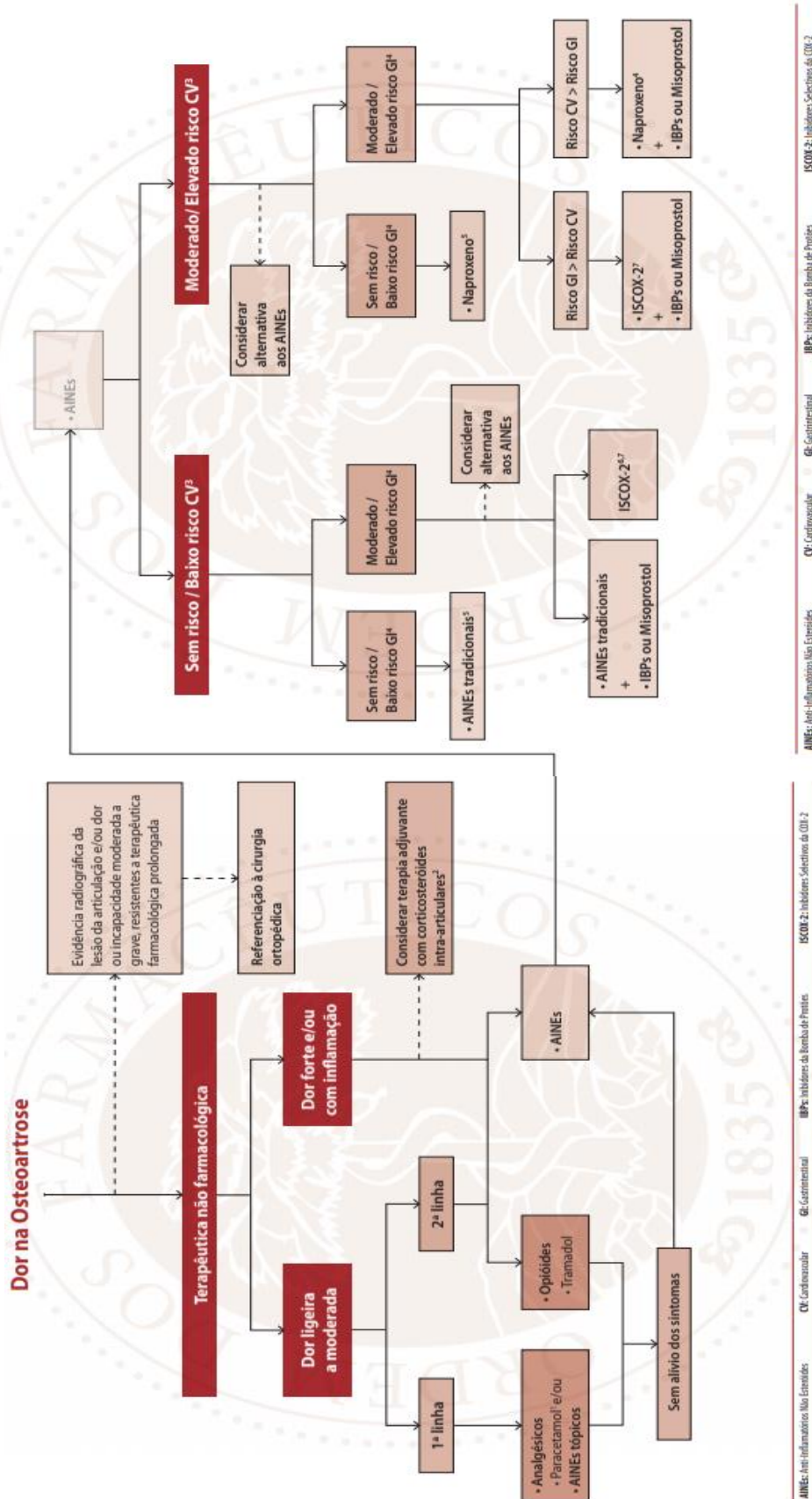


Figura 01 | Normas de Orientação Terapêutica: Dor na Osteoartrose.

Anexo III- Levantamento de dados sobre Suplementação para as articulações

	NOVEL FOOD				MINERAIS										EXTRATOS/PLANTAS/COMPOSTOS VEGETAIS											VITAMINAS										OUTROS																				
	Glucosamina	Condroitina	MSM	PUFA	Manganês	Manganésio	Magnésio	Selênio	Zinco	Cobre	Borato de Sódio	Cálcio	Flúor	Dióxido de Silício+ Silício	Bromelaina	Quercetina	Urtiga-Branca (Lamium album)	Curcumina	Extrato de Harpagophytum	Extrato de Piperis nigrum + Piperina	Extrato Bambu	Extrato Cavalinha	Extrato de Garra do Diabo	Açafrão (Curcuma longa)	Boswellia serrata + Boswellic (ácido)	Lecitina de soja	K1	E	D3	C	B12	B9	B6	B5	B3	B2	B1	Ácido Hialurônico	Colagénio	Frutose	Cartilagem de tubarão															
A	(absrápida) 1000 mg	400 mg	400 mg	-	16,2 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	42,8mg+20 mg	160 mg	30 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60 mg	200 mg	-	-												
B	1500	400 mg	400 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42,8 mg+20 mg	-	30 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60 mg	200 mg	-	-											
C	1500 mg	1200 mg (sulfato)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10 mg	-	-	-											
D	1500 mg	400 mg	400 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20 mg	-	30 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60 mg	200 mg	-	-											
E	1200 mg	600 mg	240 mg	150 mg	-	2 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60 mg	-	240 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12 mg	120 mg	-	-											
F	1500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
G	500 mg	400 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
H	600 mg	200 mg (sulfato)	75 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
I	500 mg(sulfato)	500 mg (sulfato)	400 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150 mg	100 mg	100 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5000 mg (CH)	-	-											
J	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	318 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-									
K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	250 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	760 mg (partes aéreas criotriuradas)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
M	1200 mg (sulfato)	1200(sulfato)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
N	1200 mg (sulfato)	600 mg (sulfato)	200 mg	-	-	2 mg	375 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10 mg	100 mg (CH)	-	-									
O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
P	1000 mg	200 mg	140 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
R	210 mg	-	-	-	-	-	30 mg	-	-	-	-	203,4 mg	150 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2220 mg	-						
S	Sem informação sobre quantidade	Sem informação sobre quantidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
T	1000 mg	200 mg (sulfato)	200 mg	200 mg (DHA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
U	1000 (Sulfato de glucosamina 2KCl) que equivale a 592 mg	100 mg	-	-	4 mg	-	-	120 ug	10 mg	-	-	-	-	-	200 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100 mg	-	-						
V	1500 mg	100 mg	-	400 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
W	1500 mg	1200 mg	2000 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
X	-	-	27,8 mg	-	-	1 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
Y	1500 mg	1200 (sulfato)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Z	-	-	-	-	-	0,25 mg	25,9 mg	25 mcg	5 mg	-	0,3 mg	400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
AA	-	-	130	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 mg + 2,85mg	-	-	-	130 mg	100mg+65 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
AB	1500 mg	200 mg	-	-	4	-	-	50 mg	10 mg	0,04 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
AC	1500 mg	200 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
AD	1500 mg	240 mg	520	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12mg+0	-	-	-	520 mg	400 mg	100 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1708 mg	-

Anexo V – Análise de estudos de longa duração realizados com a combinação de GC e CD como suplementação para cartilagem da articulação do joelho

Estudo, Ref n°	N° de doentes	Tipo de estudo	Duração do estudo	Dosagem	Métodos	Evidência clínica
(a) Análise de estudos de longa duração realizados com a combinação de GC e CD como suplementação para cartilagem da articulação do joelho. a) O nível de severidade da OA dos participantes é maioritariamente, 1 e 2. b) 95% dos participantes apresentam nível 3 de severidade da OA						
Estudo LEGS 35	605 ^{a)}	Estudo controlado randomiza do com grupo placebo e ocultação dupla	2 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfato de GC: 1500mg • Sulfato de CD: 800mg • GC+CD: 1500mg+800mg • Placebo 	Radiografia anual WOMAC (Anexo VI) Escala de dor (0-10) Kellgren - Lawrence (Anexo VII) Diário do participante de 7 dias a cada 2 meses	Eficácia: Combinação GC e CD: redução de JSN significativa (p=0.046); Todos os grupos com suplementação demonstraram redução de dor significativa, contudo não houve diferença significativa do grupo placebo. Segurança: RA reportadas em todos os grupos, não sendo significativas.
Estudo GAIT 34	662 ^{b)}	Estudo controlado com grupo placebo e de ocultação dupla	2 anos	<ul style="list-style-type: none"> • GC: 500 mg 3 vezes/dia; • CD: 400 mg 3 vezes/dia; • GC+CD: 500mg +400mg 3 vezes/dia; • celecoxib: 200 mg/dia; • Placebo 	Kellgren-Lawrence WOMAC OMERACT/OARSI	Eficácia: ↓20% de dor na escala WOMAC em todos os grupos e ↑ da mobilidade. Contudo, nenhum resultado foi significativamente melhor do que o do grupo placebo. Detecção de melhorias logo após 24 semanas em todos os grupos. Segurança: RA ocorreram em todos os grupos. Embora noutros estudos de 3 anos tenham sido associados diabetes e asma, não foi este o caso. A GC e a CD são dadas como seguras, individualmente ou em combinação.

Anexo VI – Escala de dor WOMAC ⁶³

O WOMAC é um questionário utilizado para avaliação e validação de estudos relacionados com a OA. O objetivo do WOMAC é avaliar a dor, rigidez e função física em pacientes com osteoartrite da anca e / ou joelho (OA). O WOMAC é composto por 24 itens divididos em 3 subescalas:

- Intensidade da dor (5 itens): durante a caminhada, usando escadas, na cama, sentado ou deitado, e em pé;
- Rigidez (2 itens): após o primeiro despertar e no final do dia;
- Atividade física (17 itens): uso da escada, levantar da posição sentada, em pé, dobrar, caminhar, entrar / sair de um carro, fazer compras, colocar / tirar meias, levantar da cama, deitar-se na cama, entrar / sair banho, sentado, sentar/ levantar da sanita, tarefas domésticas pesadas, tarefas domésticas leves.

O WOMAC também tem sido usado doentes com outras patologias, incluindo: lombalgia, artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico e fibromialgia. O WOMAC tem sido extensivamente usado em ambos os estudos observacionais / epidemiológicos e para examinar as mudanças após os tratamentos, incluindo farmacoterapia, artroplastia, exercícios, fisioterapia e acupuntura.

Anexo VII – Níveis de severidade da OA (Escala de Kellgren-Lawrence) ⁶⁴



Figura 01 | Classificação dos níveis de severidade da OA pela escala de Kellgren-Lawrence através de observação radiográfica.

Tabela 01 | Classificação dos níveis de severidade da OA pela escala de Kellgren-Lawrence.

Grau 0	Sem artrose – Radiologia normal
Grau I	Artrose duvidosa – Estreitamento espaço articular duvidoso e possível osteófito na borda
Grau II	Mínima osteoartrose – Possível estreitamento articular osteófitos definidos
Grau III	Artrose moderada – Definido estreitamento articular, múltiplos osteófitos moderados, alguma esclerose subcontral e possível deformidade no contorno ósseo
Grau IV	Artrose severa – Notável estreitamento do espaço articular, severa esclerose subcontral, definida deformidade no contorno ósseo e grandes osteófitos

B. ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA NAZARETH



“Não se pode criar experiência. É preciso passar por ela.”

– Albert Camus

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 01 | Análise SWOT

Tabela 02 | Vantagens do Novo Sifarma[®] face ao Sifarma 2000[®]

ABREVIATURAS

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SGQ – Sistema de Gestão de Qualidade

PO – Procedimento Operacional

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* [Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças]

OF – Ordem dos Farmacêuticos

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

PVP – Preço de Venda ao Público

DCI – Denominação Comum Internacional

01. INTRODUÇÃO

Chegada esta etapa final do curso posso dizer, com toda a certeza, que nunca me senti tão realizada com a decisão que tomei ao seguir este curso. No decorrer destes 5 anos, tive a sorte de poder participar em várias atividades de foro formativo, voluntário e educativo, ser parte integrante de várias estruturas associativistas e desenvolver projetos de voluntariado no Setor Farmacêutico. Estas experiências proporcionaram-me, sem dúvida, uma visão muito mais alargada do que é ser farmacêutico, permitiram-me conhecer e discutir os temas da atualidade na área da Saúde, compreender as mais-valias da profissão, qualquer que seja a área farmacêutica pela qual enveredemos. Contudo, foi no estágio curricular que pude finalmente contactar com o mundo real e compreender melhor o papel ativo que podemos ter na Saúde, a nossa missão e o impacto que causamos.

Foi nestes últimos meses, que compreendi que o caminho para ser uma boa profissional passa por aliar o conhecimento teórico à capacidade de adaptação e análise crítica de situações imediatas. Assim, é com extrema importância que vejo a integração de um estágio curricular no plano de estudos do MICF.

O meu primeiro estágio decorreu na Farmácia Nazareth, de 8 de janeiro de 2018 a 2 de maio de 2018. Foi um grande privilégio, uma vez que é a farmácia mais antiga da cidade de Coimbra.

Como futura farmacêutica, a junção das raízes tradicionais da farmácia com a sua nova e moderna imagem e instalações, possibilitou-me, para além de consolidar conhecimentos, crescer e evoluir de acordo com os valores e princípios que considero essenciais para o tipo de profissional que pretendo ser: uma farmacêutica atenta até ao mais subtil utente, cientificamente atualizada, com capacidade de adaptação e resposta aos diferentes desafios do quotidiano e, acima de tudo, inovadora e humanitária.

O presente relatório assume a forma de uma análise efetuada segundo o modelo SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), com o objetivo de identificar os aspetos positivos e negativos no decorrer do estágio, inerentes às suas envolventes interna e externa.

02. APRESENTAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO

A Farmácia Nazareth é a única farmácia bicentenária existente em Coimbra. Fundada em 1815 no centro histórico da Cidade, na Rua Ferreira Borges, esta farmácia teve sempre o cuidado de colocar o utente em primeiro lugar, quer no atendimento, quer na participação em programas e projetos de intervenção comunitária (medição da glicémia, colesterol total, triglicéridos, índice de Massa Corporal), estudos de farmacoepidemiologia e outras áreas (dermocosmética, fitoterapia).

A 14 de junho de 2017 foi transferida para a Avenida D. Afonso Henriques, n.º 42, onde se encontra atualmente. Apesar das suas instalações serem novas e contemporâneas, é possível ainda encontrar tradição nesta farmácia, uma vez que grande parte dos utentes são fidelizados há anos, se não há décadas, tornando-a como se fosse uma casa sua.

O balanço positivo que faço deste estágio deveu-se muito à equipa técnica da Farmácia. É constituída por dois técnicos de farmácia, o Sr. Rui Fonseca e o Sr. António José Craveiro, e por dois farmacêuticos, a Dr.ª Ana Patrícia David e o Dr. Pedro Amaro, Farmacêutica Substituta e Diretor Técnico, respetivamente. Uma equipa que tornou as suas diferenças em algo positivo e na qual se denota que existem laços fortes numa relação profissional.

03. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) permite sistematizar e relacionar pontos fortes e fracos do ambiente interno do objeto da análise e as oportunidades e ameaças do ambiente externo ao mesmo.

Neste caso, será considerado como objeto da análise interna o estágio curricular realizado Farmácia Nazareth e a sua relação com o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Como objeto da análise externa serão destacadas as oportunidades e ameaças inerentes à área do estágio curricular.

TABELA 01 | Sumário de Análise SWOT referente ao Relatório de estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Nazareth.

ANÁLISE SWOT		
	FORÇAS	FRAQUEZAS
Análise Interna	<ul style="list-style-type: none"> a) Boa receção e integração das estagiárias na equipa; b) Início de realização de atendimentos na fase inicial do estágio; c) Inclusão no planeamento de estratégias de <i>marketing</i> e na gestão da Farmácia; d) Possibilidade de fazer fins-de-semana e serviços; e) Formações internas; f) Oportunidade de implementação de sugestões próprias; g) Colaboração no Manual de Gestão da Qualidade e Procedimentos Operacionais. 	<ul style="list-style-type: none"> a) Dificuldade na associação dos nomes comerciais do medicamento às respetivas substâncias ativas; b) Desfasamento entre o MICF e a realidade profissional; c) Baixo nível de conhecimento em dispositivos médicos criando dificuldade no aconselhamento ao utente; d) Reduzido número de farmacêuticos.
	OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
Análise Externa	<ul style="list-style-type: none"> a) Sistema informático Novo Sifarma®; b) Diversidade de utentes; c) O papel ativo do farmacêutico na comunidade; d) Parceria entre farmácias. 	<ul style="list-style-type: none"> a) Escassez de medicamentos rateados; b) Ausência da preparação de medicamentos manipulados.

“Concentre-se nos pontos fortes, reconheça as fraquezas, agarre as oportunidades e proteja-se das ameaças.”

– Sun Tzu

03.01. ANÁLISE INTERNA

Na análise interna a seguir apresentada, irei descrever individualmente os pontos fortes e fracos do estágio anteriormente identificados, como integração da aprendizagem académica em contexto profissional.

03.01.01. FORÇAS

a) Boa receção e integração das estagiárias na equipa

Como já referi anteriormente, um ponto muito preponderante para o balanço positivo do meu estágio foi a equipa da Farmácia. Para além de demonstrarem grande entrega no seu trabalho, também o demonstraram no que toca à receção e integração das estagiárias.

No primeiro dia, fui recebida pela Dr.^a Ana Patrícia David que me fez uma apresentação geral das diversas zonas da farmácia, narrou a história da farmácia e disponibilizou-se a retirar quaisquer dúvidas que surgissem. Adicionalmente, apresentou-nos à equipa, assim como nos foi sempre apresentando aos utentes fidelizados, de forma a criar mais confiança.

Ao longo do estágio, toda a equipa da Farmácia Nazareth, com a sua simpatia e espontaneidade, permitiu-me ter uma fácil integração e adaptação ao ambiente, bem como um grande à vontade para colocar questões. Estes cuidados, fizeram com que, logo desde o primeiro dia, me sentisse completamente parte da equipa em que estaria integrada nos 4 meses seguintes, assim como ter uma perceção muito completa do trabalho do farmacêutico na área de farmácia comunitária.

b) Início de realização de atendimentos na fase inicial do estágio

Desde cedo, após 2 semanas do início do estágio na Farmácia, fiz o meu primeiro atendimento. Apesar da esperada falta de segurança e de experiência, o facto de me terem dado a oportunidade de avançar para esta fase tão precocemente permitiu-me, desde cedo, desenvolver a minha confiança ao atender e ter a oportunidade de fazer parte ativa na resolução dos mais diversos casos de atendimento. É de notar, que estes atendimentos iniciais eram realizados com acompanhamento e apresentavam um nível de dificuldade adequado.

c) Inclusão no planeamento de estratégias de *marketing* e na gestão da Farmácia

Enquanto estagiária, fui sempre incluída nas estratégias de *marketing* da farmácia, tais como a criação de novas montras, alteração de lineares e promoção de marcas específicas, estando possibilitada a fazer qualquer sugestão.

Saliento duas ações:

- Diagnóstico de pele e capilar pela Lierac/Phyto: Esta ação decorreu durante um dia inteiro e contou com a presença da Conselheira de Vendas Piedade Faustino, que realizou diagnósticos de pele e capilar. Previamente, foi realizado, pela equipa, uma análise do *stock* existente, um estudo conjunto sobre o aconselhamento das diversas linhas de produtos e foram contactados possíveis interessados para marcação do diagnóstico.
- Análise da informação de Venda/Compra da Farmácia relativa a medicamentos rateados.

d) Possibilidade de fazer fins-de-semana e noites de serviço

O horário de funcionamento da Farmácia Nazareth inclui o sábado de manhã, sendo que me foi dada a oportunidade de integrar a equipa neste dia do fim-de-semana. Considero este facto um ponto forte uma vez que nestas manhãs existe maior disponibilidade para realizar atendimentos mais atentos e prolongados, o que potencia a capacidade de criar uma relação de proximidade com o utente e desta forma conseguir seguir melhor o seu estado de saúde. Adicionalmente, sendo um dia mais calmo, havia mais tempo para o esclarecimento de dúvidas que iam surgindo nos atendimentos, assim como para o estudo *didata* desses mesmos atendimentos. Assim, considero que foram um contributo importante para a minha aprendizagem enquanto futura farmacêutica.

Durante o meu estágio, foi-me também proporcionada a possibilidade de efetuar noites de serviço até às 24h. Aqui pude constatar que, neste período, existe uma maior diversidade de faixas etárias e de situações clínicas. Nesta experiência prevaleceram os atendimentos de situações agudas, com receita médica, para a cedência de anti-inflamatórios, antibióticos especialmente para crianças e bebés e, ainda inaladores.

e) Formações internas

Não posso deixar de destacar o facto de ter sido um estágio curricular extremamente rico. Internamente, foram diversas as formações em que me foi dada a oportunidade de participar, tais como: formações da Phyto & Lierac[®], Uriage[®], Bioderma[®], Valdispert, Excillor[®], Rotercysti, Barral[®], Chicco[®] e ainda uma formação acompanhada por uma degustação de alguns produtos da Nutrícia[®], como por exemplo, do Fortimel. Esta última formação foi bastante importante, uma vez que a compreensão e conhecimento dos sabores dos produtos é muito importante para o bem-estar do tipo de utente em questão.

Para além das formações internas, ainda participei em formações externas, nas áreas de dermocosmética (da marca Uriage[®], Caudalie[®] e ISDIN[®]), de suplementação (da marca Pharma Nord), e na de medicamentos, (como o Rinialer[®], Valdispert[®] e sobre contraceção)

Saliento ainda o empenho e profissionalismo da minha orientadora, a Dra. Patrícia, que, desde o primeiro dia teve a preocupação de promover formação por módulos em que, diariamente, me apresentava uma nova patologia ou problema colocado pelo utente, e quais seriam as opções existentes no mercado dos MNSRM.

f) Oportunidade de implementação de sugestões próprias

Por ser um novo elemento na equipa da Farmácia Nazareth, tinha a vantagem de me encontrar distante do quotidiano desta, o que me permitiu ter um olhar mais crítico e uma visão diferente da farmácia. Face a esta situação, desde o início do estágio, foi-me dada a liberdade de sugerir novas ideias para possível implementação na farmácia, com vista ao desenvolvimento, agilização de processos e melhoria dos serviços.

Assim, de entre várias sugestões, pequenas e grandes, realço a criação de um espaço para a fomentação do rebate de pontos Saúda+ em produtos disponíveis na Farmácia, através do Cartão Saúda.⁶⁴ Não só me foi dada a oportunidade de sugerir, mas também de ser responsável pelo processo de alteração ou implementação, sempre sob supervisão.

g) Colaboração no Manual de Gestão da Qualidade e Procedimentos Operacionais

A Farmácia Nazareth não é certificada pela Associação Portuguesa da Certificação segundo a norma NP EN ISO 9001:2015⁶⁶. Contudo, a atenção para uma gestão da farmácia de qualidade, organizada e produtiva, nunca é descurada. Durante o estágio, fui encarregue de, sempre com a supervisão da Farmacêutica substituta Dr.^a Patrícia David, atualizar o

Manual de Gestão da Qualidade, juntamente com a minha colega de estágio. Também nos foi dada a função de criar novas revisões para 3 procedimentos já existentes:

- PO 01: Verificação de Prazos de Validade;
- PO 02: Monitorização de Condições de Preparação e Conservação de Medicamentos e Produtos;
- PO 03: Devolução de Medicamentos e Produtos a Fornecedores.

Adicionalmente, ainda foram criados 4 novos procedimentos que, embora já fossem desenvolvidos na Farmácia, não estavam devidamente traduzidos num documento, tais como:

- PO 04: Gestão de Quebras;
- PO 05: Gestão de Reclamações a Fornecedores;
- PO 06: Farmacovigilância;
- PO 07: Recolha de Contentores Valormed.

Para as atualizações do Manual de Gestão de Qualidade, recorreremos à ISO 9001:2015 e às orientações dadas pela ANF, assim como aos nossos conhecimentos adquiridos na disciplina de Garantia e Gestão da Qualidade.

Todo este processo foi acompanhado e supervisionado pela Orientadora de Estágio e Farmacêutica Substituta, Dr.^a Ana Patrícia David.

03.01.02. FRAQUEZAS

a) Dificuldade na associação dos nomes comerciais do medicamento às respetivas substâncias ativas

Ao longo do curso, verificou-se uma preocupação crescente dos professores em introduzir alguns nomes comerciais dos medicamentos mais prescritos e pedidos na farmácia, para que, ao alcançarmos a etapa final do estágio curricular, a adaptação fosse agilizada. Contudo, devido à grande evolução da Indústria farmacêutica e do Setor, a quantidade de nomes comerciais de medicamentos existente torna-se imensa, pelo que este aspeto se revelou um ponto fraco a apontar inevitavelmente, a mim mesma. Durante o estágio, foram várias as vezes que senti que a eficácia do atendimento e do aconselhamento ficaram um pouco comprometidas pela dificuldade sentida em efetuar a associação das

marcas comerciais aos respetivos princípios ativos, situação esta que apenas viria a ser ultrapassado à medida que ia adquirindo experiência.

Para minorar ao máximo esta falha, o meu estágio demonstrou ser estruturado de forma lógica, uma vez que as primeiras tarefas que me atribuíram foram receção de encomendas e verificação de prazos de validade, com o intuito de me familiarizar com as caixas de medicamentos nomes comerciais e princípios ativos.

b) Desfasamento entre o MICF e a realidade profissional

O plano de estudos do MICF está estruturado de modo a proporcionar uma formação com elevado nível de rigor e exigência, através de componentes teóricas e práticas muito abrangentes. No entanto, a ausência de um contacto com a prática profissional durante o curso, principalmente na área de Farmácia Comunitária, acaba por se revelar uma lacuna, tendo em conta as dificuldades aqui já referidas e o escasso tempo de aprendizagem numa área tão abrangente em conhecimentos que necessitam de ser imediatos e personalizados, para cada utente, em cada situação.

Neste sentido, tal como testemunhei num estágio que fiz em Budapeste, Hungria, poderia ser considerada a realização de estágios de curta duração, integrados no curso, e/ou integração no currículo de simulações de atendimento ao público. Colocar o aluno no campo de ação ao longo dos anos, fomentaria uma maior eficácia da aprendizagem das componentes teóricas pelo aumento do seu interesse, graças à aplicação prática dos conhecimentos. Assim, seria possível complementar a sólida base de conhecimentos que nos é transmitida, durante o MICF, com uma componente mais prática.

c) Baixo nível de conhecimento em dispositivos médicos criando dificuldade no aconselhamento ao utente;

De acordo com as alíneas do artigo 6 do capítulo II do Código Deontológico da OF, o trabalho com dispositivos médicos está inserido nas competências profissionais de um farmacêutico em qualquer das áreas do Setor Farmacêutico sendo, assim, assumido de que deve ter conhecimento na área dos dispositivos médicos.

Ao longo do meu estágio, esta competência foi sendo adquirida por necessidade e com alguma dificuldade, uma vez que não tinha nenhuma base nesta área e o mundo dos dispositivos médicos é bastante extenso. Embora a maioria dos dispositivos médicos seja de conhecimento geral, denotei que cada vez mais existem alternativas, desenvolvidas especificamente para cada patologia nas farmácias e um aconselhamento pormenorizado

requerido pelos utentes, sendo que, por vezes, me fez sentir um pouco insegura na informação que estava a transmitir.

Atualmente, olho para esta categoria de produtos como uma porta para a expansão da utilidade dos conhecimentos inerentes à nossa profissão e do farmacêutico na sociedade. Desta forma, considero imperativo a preparação académica dos futuros farmacêuticos nesta temática, deixando a sugestão da hipótese de ser considerada uma disciplina obrigatória.

d) Reduzido número de farmacêuticos

Embora os dois técnicos de farmácia serem bastante experientes, surgiram pontualmente algumas dúvidas que apenas poderiam ser retiradas com um farmacêutico, o que nem sempre foi possível. A minha Orientadora era a única farmacêutica no atendimento e aconselhamento ao utente. No entanto, o fato de ter realizado o estágio em simultâneo com outra colega estagiária, permitiu atenuar esta questão, uma vez que tive a oportunidade de debater com ela as dúvidas surgidas.

03.02. ANÁLISE EXTERNA

Na análise externa, a seguir apresentada, irei descrever as oportunidades e ameaças relativamente à área do estágio.

03.02.01. OPORTUNIDADES

a) Sistema informático Novo Sifarma®

A Farmácia Nazareth tornou-se farmácia-piloto pela integração no Projeto de teste do Novo Sifarma® da Glintt. O projeto teve início em fevereiro e passou por 3 fases.

A primeira fase consistiu numa apresentação geral do novo sistema Sifarma®, aquando da visita do Consultor da Glintt, assim como da explicação do que seriam os passos seguintes.

Posteriormente, para cada colaborador da equipa foi criada uma conta no site da “Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão”⁶⁷, para acesso ao e-learning “Sifarma®: Módulo de Atendimento”. Este é constituído por seis sub-módulos, no formato de vídeos,

com exemplos de atendimentos e exercícios. Nesta segunda fase, ainda tivemos a oportunidade de praticar num sistema fechado de simulação.

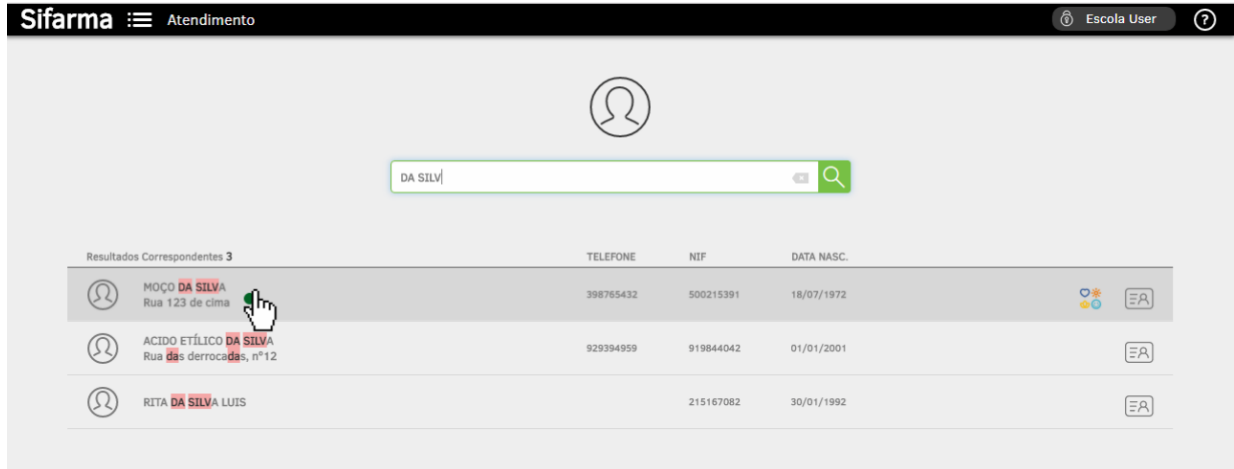


Figura 01 | Fase de Identificação do Cliente no programa informático de gestão Novo SiFarma® - identificação do cliente, através da inserção do seu nome no campo de pesquisa, e respetivas sugestões apresentadas. A pesquisa também pode ser realizada pelo número de telemóvel, do cartão Sauda+, do Cartão de Cidadão ou Bilhete de Identidade, morada, do NIF, de telemóvel ou de utente do SNS, assim como pela data de nascimento.

No dia 23 de fevereiro, com o apoio do Consultor da Glintt, iniciou-se a terceira fase: o arranque do novo sistema informático. O objetivo desta fase foi identificar falhas e sugerir alterações.

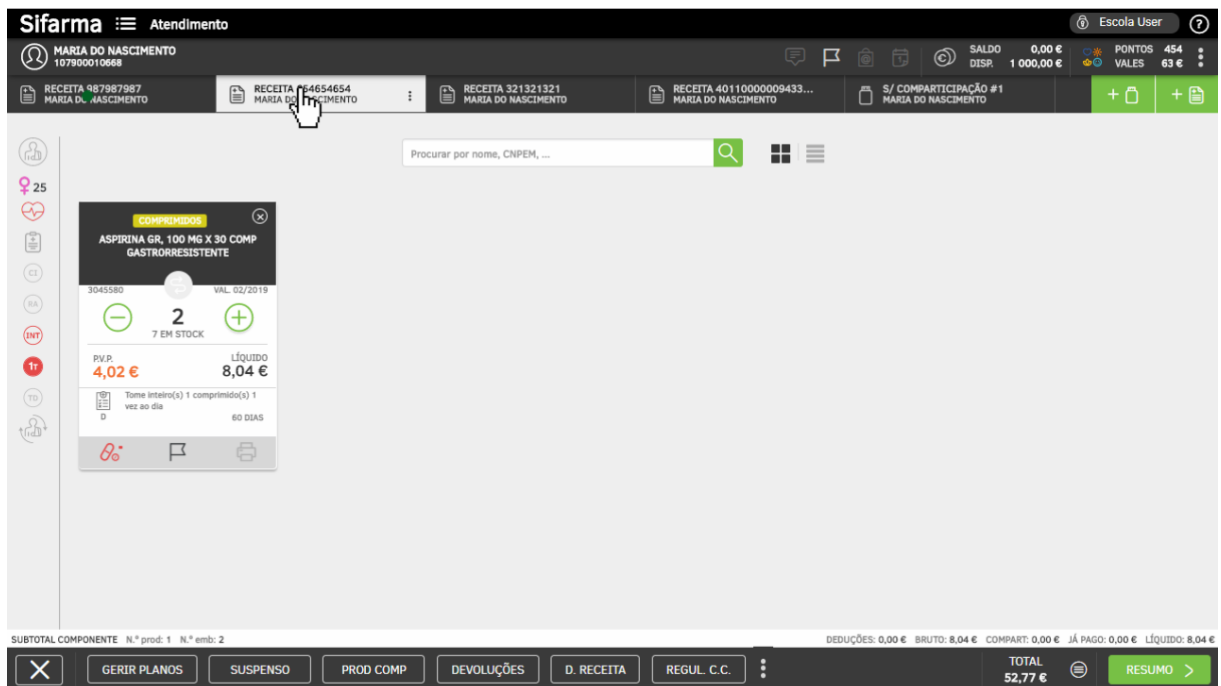


Figura 02 | Fase de Processamento de Atendimento no programa informático de gestão Novo SiFarma® - primeira linha superior: identificação do Cliente e informações relativas a cartão Sauda+ e Saldo na Farmácia Portuguesa; segunda linha superior: componentes de “S/Comparticipação” e “C/Comparticipação”; coluna lateral esquerda: identificação do utente e visualização das suas informações de saúde; no centro: campo de

trabalho onde surgem os medicamentos e produtos que o utente pretende.

O Novo Sifarma[®] demonstrou ser um modelo muito mais intuitivo, apresentando várias vantagens, mas também com alguns aspetos a melhorar, conforme se descreve na tabela a seguir:

Tabela 02 | Avaliação dos aspetos positivos e negativos do Novo Sifarma[®].

Avaliação do Novo SiFarma [®]	
Aspetos positivos	Aspetos negativos
<ul style="list-style-type: none"> • Histórico da medicação e produtos; • Dispensa de receitas médicas de diferentes utentes no mesmo atendimento – diferenciação entre utente e cliente; • Rebate de pontos diretamente no atendimento; • Permite colocar funções em <i>backoffice</i>; • Informação quantitativa sobre preço de comparticipação; • Separação de faturas por IVA ou por Utente; • Cancelamento do Atendimento mesmo na fase de Pagamento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Falha no Sistema de identificação do Cartão Saúde+; • Ausência de Preço de Venda ao Público (PVP) na listagem de escolhas do MSRM por receita médica; • Confusão relativamente ao uso de “Receita Suspensa” e “Produtos Comparticipáveis”.

A nova aplicação informática apenas foi utilizada para a funcionalidade de Atendimentos, com exceção de receitas suspensas, campanhas promocionais e regularizações de contas. Em suma, durante o estágio trabalhei continuamente em simultâneo com o Sifarma 2000[®] e com o Novo SiFarma[®], o que se traduziu numa enorme oportunidade de aprendizagem no meu estágio.

b) Diversidade de utentes

A farmácia encontra-se numa zona residencial. Contudo, devido à extensão da rua e à sua localização, também se equipara a uma zona de passagem. Assim, para além de utentes com doenças crónicas e estudantes Erasmus+ residentes na zona, também surgem utentes que vêm diretamente do hospital e Centro de Saúde, em virtude da proximidade aos mesmos. Esta realidade deu-me a possibilidade de realizar aconselhamentos de todo o tipo, desde aconselhamentos de dermocosmética, doenças crónicas e doenças agudas, das mais variadas situações. Alguns destes aconselhamentos encontram-se descritos no **Anexo I**.

Paralelamente ao desenvolvimento dos conhecimentos farmacêuticos, foram frequentes as ocasiões para praticar o inglês e o espanhol.

c) O papel ativo do farmacêutico

A maior lição que retiro deste estágio é a confirmação de que o farmacêutico comunitário apenas poderá ser auxiliado pelas tecnologias e nunca substituído. Enquanto especialista do medicamento, o farmacêutico está preparado para responder a questões mais complexas, procurar possíveis interações, explicar o mecanismo das substâncias ativas e indicar como um utente deverá seguir a sua terapêutica. Contudo, nos tempos correntes, a nossa competência e utilidade para a Sociedade vai muito além disso. O valor do farmacêutico comunitário está presente na junção deste conhecimento científico ao humanismo necessário para perceber que, muitas vezes, o que não está a funcionar devidamente é devido a hábitos, erros humanos, falta de compreensão da terapêutica devido ao vocabulário mais técnico.

Por exemplo, na farmácia deparei-me com situações em que o utente indicava que não sabia qual era o genérico que costumava levar, mas que tinha de ser o mesmo, “aquele da caixa branca e azul”, senão confundiam-se. Nestes casos, a equipa já conhecia o utente, sabendo exatamente de que embalagem se tratava. A memorização do *design* da embalagem é um fator fulcral para correta adesão da terapêutica da população idosa.

Outros utentes queriam o medicamento prescrito e não genérico. Explicado que a prescrição era realizada por DCI e não por nome do medicamento ou empresa, mantinha-se a desconfiança pelo genérico por ser mais barato e por considerarem ser de menor qualidade. Nestes casos, era explicado que o medicamento genérico é sujeito a medidas rigorosas de controlo de produção, devendo-se em parte a diferença de preço existente entre medicamento de referência e genérico à necessidade de cobrir os custos de I&D, inerentes à colocação de um novo medicamento no mercado.

Noutros casos, existe informação omitida importante para a compreensão de uma ineficácia da terapêutica e apenas conversando com o utente, é possível desvendar.

São estes os exemplos de um farmacêutico ativo, observador, com foco no doente, que hoje em dia podemos encontrar numa farmácia, da qual saem utentes confiantes e seguros da sua decisão. E esta farmácia não foi exceção à regra.

Adicionalmente, os serviços farmacêuticos já são bastante valorizados pela população, sendo atividades diárias, na Farmácia Nazareth, a medição de glicémia, de colesterol e análise dos resultados, assim como a revisão terapêutica informal.

d) Parceria entre farmácias

A Farmácia Nazareth e a Farmácia Rodrigues da Silva, situada na baixa de Coimbra, são ambas do mesmo proprietário. Assim sendo, a gestão das farmácias é realizada em conjunto, existindo um contacto diário entre as duas equipas para um atendimento ao utente o mais eficaz possível. Esta parceria permitiu explorar um pouco mais o sistema SiFarma®, na busca de informação interna sobre o medicamento requerido, como ter a oportunidade de testemunhar duas realidades de farmácias completamente diferentes.

Adicionalmente, era-me permitido participar na discussão de encomendas de dermocosmética realizadas em conjunto, tal como rececionar as encomendas de grupo que eram enviadas para a Farmácia onde estagiei.

Ainda, de forma mais distante, pude ter uma visão mais alargada da gestão de um grupo de farmácias, uma vez que o Dr. Pedro Amaro desempenhava o papel de gestor de um grupo informal de farmácias.

Deste modo, fui-me apercebendo de que as parcerias em farmácia comunitária são efetivamente fulcrais para a sua sobrevivência na atualidade, reforçando o velho ditado de que “juntos somos mais fortes”.

03.02.02. AMEAÇAS

a) Medicamentos rateados

Desde o início do meu estágio que é recorrente a expressão “medicamentos rateados”, ou seja, medicamentos em que o número de embalagens de saída é superior ao número de embalagens de produção, tendo de serem divididos conscientemente entre farmácias, pelos distribuidores. Contudo, muitas vezes, o *stock* na farmácia chega a ser zero. Foram diversas as vezes em que não era possível dispensar o pretendido pelo utente, tendo de ligar a outras farmácias para requerer o medicamento, ou encaminhar o utente, conforme a relação com a farmácia.

Esta limitação tornou-se num entrave para o aconselhamento e atendimentos que realizei, assim como para o utente e para a farmácia. Contudo, promoveu a minha capacidade de gestão e resolução de problemas, procurando que o utente obtivesse uma solução para o seu problema. Ao longo do estágio, esta situação foi estabilizada, havendo cada vez menos falta de medicamentos, conseguindo, assim, a Farmácia ir ao encontro das necessidades dos utentes.

b) Ausência da preparação de medicamentos manipulados

De acordo com a alínea 2 do artigo n.º 29 do Capítulo IV presente no Decreto-Lei n.º307/2007⁶⁸ de 31 de agosto, uma farmácia de oficina deverá conter obrigatoriamente um laboratório para a preparação de manipulados. Um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (Portaria n.º594/2004, de 2 de junho⁶⁹). Atualmente, verifica-se um decréscimo na preparação deste tipo de medicamentos nas farmácias comunitárias devido ao crescente desenvolvimento das indústrias farmacêuticas com baixos custos de produção associados. Deste modo, o PVP torna-se bastante competitivo relativamente aos preços dos medicamentos manipulados.

Durante o meu estágio, apenas preparei suspensões orais, mais concretamente antibióticos para crianças, como o Clamoxyl[®] (amoxicilina). Este tipo de formulação apenas envolvia a adição de água purificada, sendo que não tive a oportunidade de colocar em prática os meus conhecimentos adquiridos na disciplina de Farmácia Galénica. É de salientar que não afetou muito a experiência positiva do estágio, dado que durante o verão integrei um estágio em farmácia comunitária na Hungria, que passou exatamente pela preparação de manipulados.

04. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O período de 4 meses, deste estágio curricular, superou as expectativas, receios e dúvidas que tinha acerca desta área, que emprega 70% dos profissionais recentemente mestrados em Ciências Farmacêuticas. Todo o conhecimento em competências técnicas, que foi sendo adquirido ao longo do estágio, aliado ao conhecimento acumulado durante os 5 anos de curso, tornaram-me mais segura das opções que sugeria ao utente ou sobre auxiliar nas dúvidas relativas à terapêutica, aumentando a adesão terapêutica.

Assim, a integração de um estágio curricular no MICEF apresenta-se como um instrumento imprescindível à nossa aprendizagem e crescimento profissional e pessoal, sem a qual não estaríamos preparados para o mercado de trabalho. O estudante torna-se, deste modo, um profissional multifacetado, com competências de gestão de recursos humanos e materiais, sociais e científicas aliadas a uma inteligência emocional.

Na minha primeira semana de estágio considerava que a farmácia comunitária se encontrava em declínio acentuado, devido ao aparecimento de forte concorrência, como as parafarmácias. Contudo, foi com muito entusiasmo e interesse que pude constatar a capacidade diária de reinvenção e valorização da nossa profissão. Em cada farmacêutico com que trabalhei, direta ou indiretamente, encontrei um grande sentido de responsabilidade e de dever para com a sociedade e para com o nosso Setor.

Desde 1499 que existem farmacêuticos em Portugal, conhecidos por boticários.⁷⁰ Hoje, o espectro de atividades exercidas é muito mais amplo e centrado mais no cidadão. O caminho do reconhecimento, pela sociedade, que a classe farmacêutica tem a percorrer não é simples nem breve, mas torna-se imperativo fazê-lo. Acredito verdadeiramente que, para isso, em cada farmácia, existam profissionais com a consciência de que cada vez mais é necessário demonstrar profissionalismo e competência, procurando mecanismos de negócio alternativos para os quais a sociedade nos valorize e esteja disposta a remunerar.

05. BIBLIOGRAFIA

65. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMÁCIAS (ANF). **Cartão Saúde**. Recuperado em 11 de julho de 201, em <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>
66. INSTITUTO PORTUGUÊS DA QUALIDADE. **NP EN ISO 9001:2015**. (2015).
67. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMÁCIAS (ANF). **Site da Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão**. Recuperado em 16 julho 2018, em <https://www.escolasaudegestao.pt/>
68. INFARMED. **Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto**. Diário da República, (2007) I–35.
69. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº594/2004, de 2 de junho** -. Diário da República, I.ª série-B, 129 (2004) 3441–5.
70. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. **A Farmácia Comunitária**. Recuperado em 29 de julho 2018, em <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

ANEXOS

Anexo I - Exemplos de Casos Clínicos

Os casos descritos abaixo surgiram durante o estágio curricular na Farmácia Nazareth, no decorrer do atendimento ao público.

Caso 1 - Mulher de 21 anos com eritemas irritativos e secos

Uma jovem de 21 anos apresenta inchaços por debaixo dos olhos e na zona das bochechas. Indica que sente ardor, a pele repuxada e rubor nas zonas afetadas. Questiono-a se está a fazer algum tratamento e indica que apenas começou a usar Benzac[®] para tratamento de acne. Contudo, ao analisar a pele da utente, denotei que ela não tinha acne nenhum, apesar de ter cicatrizes de acne prévio. Ao fazer mais perguntas, a utente refere que o tratamento pretendido seria para pele pós-acne, ou seja, para eliminar cicatrizes e manchas causadas por tal.

Assim sendo, aconselhei a parar o tratamento por um período e um creme calmante e hidratante para a pele. Contudo, a jovem disse que já estava a usar e que não estava a surtir efeito. Expliquei que poderia ocorrer por ainda estar a seguir o tratamento e que deveria continuar a usar esse creme de dia e de noite, assim como um creme barreira aos fatores externos, reparador e regenerador da pele (La Roche Posay[®] Cicaplast). Ainda referi para se dirigir, assim que possível, ao médico de família para alterar o seu tratamento, visto não ser o adequado para o seu caso.

Caso 2 - Senhora hipertensa com tosse irritativa

Uma senhora na casa dos 50, pede Lisomucin[®], um xarope para a tosse com o princípio ativo bromexina, receitado pelo médico. A senhora traz consigo uma embalagem vazia desse mesmo MNSRM para me mostrar. Indico que não temos esse específico, mas que temos outros com o mesmo princípio ativo e dosagem, como Bissolvon[®]. Recusa, visto que já tinha tomado, mas não tinha funcionado. Estranho por ser exatamente o mesmo tipo de solução, e pergunto em que circunstâncias tinha tomado esse. A utente afirma que tinha tomado antes do Lisomucin[®]. Apercebo-me de que a senhora tinha tomado o Lisomucin[®] recentemente e logo após o Bissolvon[®]. Desta forma, pergunto há quanto tempo tem tosse, obtendo a informação de que já dura há quase 2 meses. De seguida, peço-lhe para descrever o tipo de tosse, percebendo que, afinal, a tosse é irritativa e piora à noite. Explico que é natural os xaropes não surtirem efeito, uma vez que são indicados para tosse com

expetoração e não para o tipo de tosse que apresenta. Pergunto se a senhora faz algum tratamento para doença crónica, obtendo a resposta de que sim, tem hipertensão. Pergunto o nome do medicamento que toma e há quanto tempo. Sendo o ramipril, um IECA, pergunto há quanto tempo tinha iniciado a terapêutica, coincidindo com a altura em que a tosse surgiu. Face a este quadro, sugiro ir ao médico o quanto antes, para reportar este efeito secundário e, assim alterar a terapêutica.

Caso 3 - Senhor de 50 anos hipertenso descontrolado

Senhor na casa dos 50 anos está a tomar um antihipertensor diurético, mas não está a ter efeito, de acordo com as suas medições de Pressão Arterial em casa. Assim, é sugerido realizar a medição na farmácia para verificar se os valores são reais ou resultantes de um possível problema na máquina de medição. Verificámos que os valores máximo e mínimo da pressão arterial eram de 22 e de 16. Perguntei ao utente como estava a tomar o medicamento, conferindo que estava a realizar adequadamente a terapêutica. Para além de ter sugerido que medisse a PA antes da toma da medicação e 1h depois para verificar se o medicamento é efetivo, recomendei a ida ao médico para um *check-up* e discussão da terapêutica, uma vez que o medicamento atua no sistema renal, e poderemos estar na presença de um problema renal.

C. ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

PHARMILAB



“If everyone is moving forward together, then success takes care of itself”

- Henry Ford

ÍNDICE DE TABELAS

- Tabela 01| Sumário dos serviços disponibilizados pela Pharmilab.
- Tabela 02| Análise SWOT
- Tabela 03| Tipos de testes de estabilidade realizados na Pharmilab
- Tabela 04| Calendário e planificação dos testes de estabilidade na Pharmilab

ABREVIATURAS

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OMS – Organização Mundial de Saúde

SGQ – Sistema de Gestão de Qualidade

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* [Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças]

PA – *Pseudomonas aeruginosa*

EC – *Escherichia coli*

SA – *Staphylococcus aureus*

CA – *Candida albicans*

ASP – *Aspergillus brasiliensis*

CT – *Challenge Test* [Teste de eficácia do sistema conservante]

PAO – *Period After Opening* [Período pós-abertura]

DMD – *Date of Minimum Durability* [Data de Durabilidade Mínima]

ISO – *International Organization for Standardization*

NP – Norma Portuguesa

CPNP – *Cosmetic Products Notification Portal* [Portal de Notificação de Produtos Cosméticos]

01. INTRODUÇÃO

“*Pharmacist: The hero with a thousand faces*”. Foi com este mote de uma atividade nacional da Associação Nacional de Estudantes de Farmácia (APEF), em que participei quando frequentava o segundo ano do curso, que compreendi que ser farmacêutico era ter competências para fazer parte de qualquer etapa da cadeia do medicamento, bem como de outros produtos de saúde. Se esta atividade me permitiu ter uma percepção global das diversas vertentes que o Setor Farmacêutico engloba, foi na faculdade que as fui compreendendo e adquirindo as competências que permitem ao farmacêutico a persecução da qualidade máxima no sector do medicamento mas também em outras áreas de produtos de saúde, como a dermocosmética.

Ao longo do curso tive oportunidade de realizar alguns estágios extracurriculares na área do medicamento e, ao chegar a etapa final do percurso académico, o estágio curricular, considerei que seria então a altura de conhecer, em contexto profissional, uma área de intervenção do farmacêutico que não a do medicamento. Assim, foi com curiosidade e entusiasmo que me propus a estagiar na Pharmilab, uma empresa orientada para os serviços laboratoriais e de consultoria regulamentar na área dos cosméticos, dispositivos médicos, biocidas e suplementos alimentares. O estágio foi realizado na área laboratorial e decorreu entre 7 de Maio de 2018 e 31 de Julho de 2018.

O presente relatório assume a forma de uma análise efetuada segundo o modelo SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*), com o objetivo de identificar os aspetos positivos e negativos no decorrer do estágio, inerentes às suas envolventes interna e externa.

“Não se pode criar experiência. É preciso passar por ela.”










– Albert Camus

02. APRESENTAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO: PHARMILAB

Pharmilab é uma empresa de consultoria especializada em serviços regulamentares e laboratoriais orientados para a indústria cosmética, dispositivos médicos, biocidas e suplementos alimentares a nível nacional e internacional.⁷¹

Atualmente a empresa tem a sua atividade maioritariamente focada na área dos produtos cosméticos, sendo que apresenta os seguintes serviços:

TABELA 01 | Sumário dos serviços disponibilizados pela Pharmilab, sediada no IPN.

Área Regulamentar	Área Laboratorial
 Revisão da Formulação	 Challenge Test
 Relatório de Segurança do Produto Cosmético	 Estudos de Estabilidade
 Revisão da Rotulagem e Suporte de Alegações	 Estudos de Segurança
 Ficheiro de Informação do Produto	 Estudos de Eficácia
 Notificações no CPNP	

03. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) permite sistematizar e relacionar pontos fortes e fracos do ambiente interno do objeto da análise e as oportunidades e ameaças do ambiente externo ao mesmo.

Neste caso, será considerado como objeto da análise interna o estágio curricular realizado na Pharmilab entre 7 de maio e 31 de julho de 2018 e a sua relação com o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Como objeto da análise externa serão destacadas as oportunidades e ameaças inerentes à envolvente do estágio.

TABELA 02 | Sumário de Análise SWOT referente ao Relatório de estágio em Indústria, na Pharmilab.

ANÁLISE SWOT		
	FORÇAS	FRAQUEZAS
Análise Interna	<ul style="list-style-type: none"> a) Excelente integração na equipa da empresa; b) Vertente multifacetada do laboratório; c) Colaboração no Manual de Gestão da Qualidade e Procedimentos Operacionais; d) Pesquisa autónoma de métodos laboratoriais; e) Contacto com entidades externas f) Consolidação de conhecimentos em inglês técnico relativo à área laboratorial; g) Equipa multidisciplinar. 	<ul style="list-style-type: none"> a) Ausência de plano de estágio; b) Falta de contextualização nas restantes áreas de atuação da empresa.
	OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
Análise Externa	<ul style="list-style-type: none"> a) Integração no Instituto Pedro Nunes (IPN); b) Empresa em fase de consolidação da presença em mercados internacionais; c) Oportunidade de envolvimento numa empresa de pequena dimensão. 	<ul style="list-style-type: none"> a) Reformulação da equipa – alteração de co-orientador; b) Necessidade de integração da temática de empreendedorismo em Ciência no plano curricular do MICF.

“Concentre-se nos pontos fortes, reconheça as fraquezas, agarre as oportunidades e proteja-se das ameaças.”
– Sun Tzu

03.01. ANÁLISE INTERNA

Na análise interna, a seguir apresentada, irei descrever os pontos fortes e fracos do estágio como integração da aprendizagem académica em contexto profissional.

03.01.01 FORÇAS

a) Excelente integração na equipa

Durante todo o estágio senti-me muito integrada na equipa. A nível técnico, era muitas vezes incluída nas reuniões de planeamento e execução das tarefas que seriam realizadas. O bom ambiente existente na empresa naturalmente proporcionou a criação de alguma ligação com os colaboradores da empresa, quer através da inclusão em algumas atividades, quer através de pequenos momentos do quotidiano.

Desta forma, apercebi-me que existe uma grande aceitabilidade da presença de estagiários e da sua opinião, assim como credibilidade como reconhecimento dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF.

b) Vertente multifacetada do laboratório

A terminologia utilizada na rotina de laboratório para os serviços prestados divide-se principalmente em testes de performance, testes de microbiologia e estudos de estabilidade.

Antes de qualquer teste, os produtos são inseridos no Cosmelab, um programa informático interno de organização e gestão do laboratório. Neste programa, a cada amostra é atribuído um código específico.

Estudos de estabilidade

Um estudo de estabilidade permite avaliar como é que um produto cosmético novo ou modificado responde quando submetido às diferentes condições a que pode estar sujeito desde a sua produção até ao final do período de uso recomendado. Como *endpoints* concretos nestes estudos, são avaliadas as características físico-químicas, organoléticas e microbiológicas antes e após o produto ter sido submetido às condições do protocolo utilizado.

Os produtos cosméticos e de cuidados pessoais são fabricados com recurso a uma grande variedade de materiais e formulações, tornando impossível estabelecer um protocolo padrão aplicável a todos.⁷³

O estudo de estabilidade fundamenta a atribuição da Data de Durabilidade Mínima (DMD) e do Período Após-Abertura (PAO). Pode ser conduzido em condições aceleradas e em tempo real. Em qualquer dos casos, os parâmetros avaliados são:

- Características organoléticas e sensoriais: cor, odor, textura e aparência;
- Compatibilidade entre produto e embalagem;
- Propriedades físico-químicas: pH e viscosidade;
- Características microbiológicas: Testes Microbiológicos Gerais de bactérias e fungos e Específicos a *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Escherichia coli* (EC), *Staphylococcus aureus* (SA), *Candida albicans* (CA).⁷²

Um protocolo base de um Estudo de Estabilidade envolve diversos testes realizados ao longo de 12 semanas, tais como:

Tabela 03 | Tipos de testes de estabilidade realizados na Pharmilab.

Nome do Teste	Descrição
Teste de Estabilidade a 25°C	As amostras são colocadas a uma temperatura e humidade de 25°C ± 2°C / 60%HR ± 5.
Teste de Estabilidade Acelerada (40°C)	As amostras são colocadas a uma temperatura e humidade de 40°C ± 2°C / 75%HR ± 5.
Estabilidade Refrigerada (5°C)	As amostras são colocadas a uma temperatura de 5°C ± 2°C.
Estabilidade de Ciclos	As amostras são colocadas a uma temperatura de -10°C ± 2°C por 24 horas e são descongeladas à temperatura ambiente (25°C ± 2°C) por 24h, durante 5 dias, até serem realizados 5 ciclos de congelamento-descongelamento.
Estabilidade Dark & Window	Uma amostra é colocada numa câmara escura e outra num local com luz.

A tabela que se encontra no **Anexo I** descreve a calendarização e planeamento dos testes, com os intervalos de tempo em que as amostras deverão ser armazenadas e os respetivos testes a realizar.

Os testes de estabilidade constituem um dos principais serviços realizados pelo laboratório da Pharmilab.

Testes de Performance

Um teste de performance⁷⁴ tem como objetivo avaliar e comparar as características e performance de um produto específico com os restantes no mercado. Este divide-se em duas tipologias:

1. Teste de rotina: visa estudar o posicionamento de um produto que já se encontra no mercado. Pretende-se, desta forma, detetar resultados críticos do produto e identificar eventuais melhorias. O cliente pode decidir realizar um teste com referências, ou seja, pode decidir incluir no teste produtos concorrentes (produtos com características semelhantes à proposta) e/ou um target (produto líder que já existe no mercado).

Apesar de cada estudo ser adaptado em função do tipo de produto em avaliação, todos são desenhados no sentido de ser possível avaliar características organolépticas e sensoriais, físico-químicas, microbiológicas, realizar uma avaliação de uso simulado e verificação de rotulagem, entre outros que se julguem ser necessários. A verificação da rotulagem é realizada pelo Departamento de Assuntos Regulamentares. Durante o meu estágio, tive a perceção que um teste de rotina implica desenhar um protocolo específico para a tipologia do produto em estudo. Neste processo também se inicia um estudo de estabilidade de 15 dias a 40°C.

2. Teste de performance: é realizado quando se pretende substituir ou lançar um novo produto no mercado, ou seja, uma proposta. São avaliados os parâmetros descritos para o teste acima descrito, à exceção do teste de estabilidade de 15 dias e da verificação de rotulagem.

Testes de Microbiologia

Os testes de microbiologia realizados na Pharmilab dividem-se globalmente em Testes de Microbiologia Geral e Testes de Microorganismos Específicos, já indicados nos Testes de Estabilidade. Para além destes dois testes, é também realizado um teste à eficácia do conservante de um cosmético- o *Challenge Test* (CT).⁷² O CT é um teste mais moroso que os restantes testes de microbiologia, sendo que a sua realização decorre durante 30 dias. No dia 0 deste (T0), são inoculadas 3 estirpes de bactérias (PA, SA, EC) e 2 de fungos/leveduras (ASP e CA) no cosmético. Seguidamente, é retirada amostra desse cosmético inoculado, ao qual se irá adicionar neutralizante para eliminar a eficácia do conservante. Ao longo de 28

dias, especificamente no dia 7 (T7), dia 14 (T14) e dia 28 (T28), recolhe-se amostra de cada inoculação realizada, adicionando sempre o neutralizante.

A área de Microbiologia não seria espontaneamente uma primeira opção para a realização do meu estágio, no entanto acabou por me suscitar um interesse crescente ao longo deste devido ao fato de ter participado ativamente em todos os testes microbiológicos, permitindo-me uma melhor compreensão de algumas questões da área. Nesta área de atuação do laboratório, fui orientada por uma bióloga, o que me deu a vantagem de poder alargar e consolidar um pouco mais os meus conhecimentos sobre as técnicas e procedimentos de microbiologia no quotidiano de um laboratório. Saliento ainda, o fato de, durante os três meses de estágio, ter colaborado na alteração do procedimento do CT, desenvolvendo ainda mais o meu espírito crítico e raciocínio científico na área em análise.

c) Colaboração no Manual de Gestão da Qualidade e Procedimentos Operacionais

Apesar do meu estágio estar alocado ao Departamento do Laboratório, também me foi colocado o desafio de colaborar na área da Gestão e Garantia da Qualidade. As tarefas que desempenhei neste âmbito permitiram-me obter uma maior perceção dos métodos de organização imprescindíveis num laboratório. Considero ainda que estas tarefas melhoraram algumas capacidades de trabalho como a atenção ao detalhe e espírito crítico características fundamentais para um profissional na área da Gestão da Qualidade.

Indico algumas das tarefas em que colaborei nesta área: acompanhamento do processo de organização dos reagentes do laboratório; colaboração no início da elaboração do Manual de Verificação e Calibração Internas através da criação do primeiro procedimento “Verificação e Calibração de Micropipetas”; revisão e criação de Procedimentos Operacionais; adequação da documentação e organização do laboratório de Microbiologia para estar em conformidade com os requisitos da ISO 9001:2015; Validação de Métodos Analíticos de Laboratório.

d) Pesquisa de métodos laboratoriais

Uma das mais-valias deste estágio foi ter-me permitido aplicar, desenvolver e sistematizar os meus conhecimentos através da elaboração de procedimentos laboratoriais. Neste ponto, não posso deixar de referir a confiança no meu trabalho e apoio demonstrado. Neste âmbito, foram-me atribuídas várias responsabilidades e desafios, nomeadamente os a seguir indicados.

- Pesquisa e/ou criação de novos Procedimentos Laboratoriais;
- Validação de métodos analíticos: consistiu em realizar um documento de validação de método laboratorial através da verificação de parâmetros como a exatidão, repetibilidade, linearidade, entre outros. A Validação de Métodos é necessária quando a empresa utiliza um método que não está validado pelas Normas Portuguesas ou pelas ISO internacionais, sendo por isso necessário criar credibilidade e viabilidade no método que será seguido, comprovando a sua robustez. Assim sendo, após criação do documento do Método de Validação, coloquei-o em prática no laboratório e criei um relatório relativo aos resultados de validação obtidos no laboratório. O método validado foi “Determinação do Teor em Água Oxigenada numa Amostra Comercial” e foi ainda criado um documento de Método de validação para o procedimento “Determinação do Teor em Fosfatos”. Dada a necessidade de experiência na área Analítica, esta tarefa foi sempre acompanhada pelo meu orientador, Dr. Daniel Ribeiro;
- Revisão de procedimentos laboratoriais.

Considero que as tarefas descritas constituíram um ponto forte do estágio, uma vez que me permitiu consolidar competências essenciais adquiridas no MICEF na área da Saúde, como a utilização de ferramentas de pesquisa em fontes fidedignas. Destaco, neste sentido, a relevância da unidade curricular “Gestão de Informação em Saúde”. Saliento também que pude integrar e aplicar conhecimentos multidisciplinares adquiridos ao longo do curso, que me permitiram desenvolver um olhar mais crítico para encontrar o procedimento mais adequado ao Método analítico em validação.

e) Contato com entidades externas

Existem três tipos de entidades externas que podemos relacionar com o laboratório da Pharmilab: Fornecedores, IPN e Clientes. Como referi no ponto a), senti que houve sempre confiança no meu trabalho, dado que me foi requerida a elaboração de relatórios e preparação de alguns *e-mails* para enviar a fornecedores e clientes., Assim, obtive alguma experiência na estruturação e redação de documentos finais e *e-mails* formais , ajudando-me a compreender melhor as abordagens comerciais de uma empresa, quer com clientes, quer com distribuidores.

f) **Consolidação de conhecimentos em inglês técnico relativo à área laboratorial**

Atualmente, quem pretende seguir uma formação numa área científica, dificilmente o fará se não tiver sólidas bases de inglês, uma vez que a publicação de informação é essencialmente na língua inglesa.

Verifiquei que trabalhar no laboratório requer alguns conhecimentos em inglês, uma vez que para além das publicações, *guidelines* e normas, também a maioria dos reagentes, dos equipamentos e materiais do laboratório, vêm com uma rotulagem e instruções em inglês. Adicionalmente, no período do estágio foi-me dado material de formação para ler relativo aos procedimentos, também eles em inglês. Refiro como exemplo a ISO 18811: *Cosmetics – Guidelines on the stability testing of cosmetic products*.

Para além do trabalho no laboratório, foi-me solicitada a colaboração na criação de novos procedimentos de performance, o que me levou a ter de pesquisar e sistematizar informação de diversos documentos como ISOs e estudos científicos, sendo que foi nesta tarefa que pratiquei mais o meu inglês técnico.

g) **Equipa multidisciplinar**

A equipa técnica da Pharmilab é constituída por profissionais das mais variadas áreas:

Tabela 03 | Constituição da equipa técnica da Pharmilab.

Nome	Área de Formação
Daniel Ribeiro	Química
Cátia Costa	Engenharia química
Sónia Sousa	Ciências Farmacêuticas
Sara Cardoso (Estagiária Profissional)	Ciências Farmacêuticas
Sandra Balseiro	Bióloga

Esta diversidade deu-me acesso a uma amplitude de conhecimento muito maior do que esperava nas áreas em que trabalhei. Um dos exemplos deste ponto forte relaciona-se com a área de Microbiologia, onde surgiram novas metodologias de trabalho que não me eram tão familiares. Refiro também neste sentido que o fato de existir esta variedade de formação base da equipa, permitiu conhecer perspetivas diferentes de um mesmo assunto, procedimento ou problema, tornando o trabalho mais proveitoso.

03.01.02. FRAQUEZAS

a) Ausência de plano de estágio

Embora tenha gostado bastante da experiência, refiro como um dos pontos menos positivos do estágio, o facto de não ter tido desde o início do mesmo a noção das tarefas que ia realizar durante o período em que estaria na empresa. A ausência de etapas de planificação e de integração e aprendizagem gradual criou algumas dificuldades iniciais, por não ter a perceção da organização necessária para a execução das tarefas atribuídas. O meu estágio iniciou-se com uma apresentação breve das instalações e no próprio dia comecei um procedimento laboratorial. Apercebi-me assim que teria de autonomamente desenvolver competências e ter a iniciativa de solicitar esclarecimentos á medida que me eram atribuídas as tarefas. A atribuição dispersa por vários tipos de tarefas e a sequência alternada de atribuição das mesmas veio a revelar-se uma dificuldade para a compreensão global da sequência dos diferentes estudos e testes, desde que um produto entra na empresa até à emissão do relatório final do processo. No entanto, o facto de a empresa apresentar constantemente uma grande quantidade de trabalho, quer na área do laboratório quer na área da Qualidade, permitiu-me compreender que há constantemente tarefas habituais e outras que surgem pontualmente e que carecem de resposta atempada, facto que pode dificultar o planeamento. Contudo, devo mencionar que apesar na necessidade de cumprimento dos prazos da empresa, sempre me foi permitido seguir o ritmo de aprendizagem inerente a um estágio.

b) Falta de contextualização nas restantes áreas de atuação da empresa

Foram diversas as vezes que senti que era necessário perceber um pouco da formulação dos produtos cosméticos para melhor compreender o que estava a realizar no laboratório. Um exemplo em que me apercebi da importância dessa situação na minha experiência na Pharmilab, foi a quantificação do teor de sabão. O teor em sabão resulta da ação dos tensoativos existentes no produto. No entanto, o teor em sabão apenas consegue quantificar alguns tipos de tensoativos, ou seja, apenas os sais de sódio e potássio de ácidos gordos como o oleico, palmítico, esteárico, entre outros carboxilatos de ácidos gordos. Contudo, este não bastava para a quantificação total de tensoativos, sendo também necessário realizar a determinação de tensoativos aniónicos e catiónicos. Esta observação não foi imediata, uma vez que não conhecíamos o nome dos ingredientes na formulação e,

consequentemente, a categoria em que se inseria. A decisão de realizar o teor em sabão foi tomada com base na análise do tipo de produto e sua composição, neste caso, produtos de barbear.

Assim, o facto de existir duas áreas autónomas, ainda que complementares, a funcionar da empresa, em que ambas reúnem bastante conhecimento, nem sempre se conseguia a articulação de informação transversal aos dois departamentos, de modo a resultar numa agilização e maior eficácia do trabalho no laboratório.

03.02. ANÁLISE EXTERNA

Na análise externa, a seguir apresentada, irei descrever as oportunidades e ameaças relativamente à área do estágio e sua envolvência.

03.02.01. OPORTUNIDADES

a) Integração no Instituto Pedro Nunes (IPN)

A missão do IPN é “contribuir para transformar o tecido empresarial e as organizações em geral promovendo uma cultura de inovação, qualidade, rigor e empreendedorismo, assente num sólido relacionamento universidade/empresa e actuando em três frentes que se reforçam e complementam:

- Investigação e desenvolvimento tecnológico, consultadoria e serviços especializados;
- Incubação e aceleração de ideias e empresas;
- Formação especializada e divulgação de ciência e tecnologia”.⁷⁵

A porta aberta da Pharmilab, deu-me adicionalmente acesso a uma equipa muito maior, a equipa do IPN. Embora só lá tenha permanecido 3 meses, fui imediatamente inserida no grupo de partilha de informação do IPN, onde são comunicadas formações, eventos e a progressão das empresas. Durante os intervalos e horas de almoço pude contactar com outras empresas e com significativa parte da vasta equipa que trabalha no IPN, dando-me uma perspetiva mais abrangente do mundo das pequenas e médias empresas.

b) Empresa em fase de consolidação da presença em mercados internacionais

“Criado por iniciativa da Universidade de Coimbra em 1991, o IPN é uma instituição privada sem fins lucrativos, que visa promover a inovação e a transferência de tecnologia,

estabelecendo a ligação entre o meio científico e tecnológico e o tecido produtivo”.⁷⁵ O IPN é assim, o berço de muitas empresas nascidas a partir dos mais variados projetos. A Pharmilab, atualmente, encontra-se na Aceleradora do IPN, o que indica o seu crescente desenvolvimento desde a sua fundação em 2013. Dado que é uma empresa consolidado no mercado nacional, nos últimos anos tem apostado na contínua expansão internacional. Para alcançar este objetivo, tem tido uma forte presença em feiras internacionais de referência da área da Cosmética.

c) Oportunidade de envolvimento numa empresa de pequena dimensão

A pequena dimensão da empresa permitiu-me ter uma visão privilegiada, que poucas pessoas têm, sobre os mecanismos e dinâmica de funcionamento da mesma. Senti que, mesmo tendo uma visão restrita dada a minha inexperiência, todas as opiniões eram consideradas e que a minha condição de estagiária na Pharmilab não impôs barreiras.

Embora estivesse no laboratório, pude compreender um pouco a dinâmica do departamento regulamentar, ser uma observadora na gestão de conflitos e de clientes, e ainda perceber, globalmente, o que implica manter e fazer prosperar uma empresa.

03.02.02. AMEAÇAS

a) Reformulação da equipa – alteração de co-orientador

Após uma semana de ter iniciado o meu estágio, a Pharmilab recebeu um novo membro que iria substituir a minha co-orientadora Dr.^a Laura Ferreira, co-responsável de Laboratório que ao fim de três semanas de me encontrar no IPN, concluiu o seu trabalho na Pharmilab. O facto de a empresa ter protocolos muito específicos, e recorrer ao programa Cosmelab criado especialmente para a empresa, tornou cruciais as duas semanas de passagem de conhecimentos entre a antiga e a atual co-responsável de Laboratório. Essa alteração afetou um pouco, no início, o meu estágio.

Contudo, não considero que tenha sido totalmente uma fraqueza, uma vez que a minha integração enquanto estagiária coincidiu com a integração profissional da Dr.^a Cátia Costa (atual co-responsável do Laboratório) na empresa, existiam diversas questões comuns. Este fato permitiu-me fazer parte de praticamente todos os assuntos relativos ao trabalho de laboratório, estando sempre ciente da minha posição na Pharmilab, enquanto estagiária.

b) Necessidade de integração da temática de empreendedorismo em Ciência no plano curricular do MICF

Olhando para a nossa História, ser Farmacêutico sempre foi, na verdade, ser Empreendedor - pelo desafio permanente nas diversas áreas de Farmácia, pela procura constante em saber servir a sociedade. Deste modo, há que assegurar a continuidade deste legado. O MICF, embora seja um curso muito rico em diversidade e consolidação de conhecimento, tem colocado de parte a hipótese de desmistificar a área empresarial aplicada ao sector farmacêutico, desde como criar uma empresa às patentes. Ao trabalhar nesta empresa tornou-se claro que é necessário desenvolver competências para adquirir um espírito mais inovador e prático, capaz de satisfazer as necessidades e compreender os desejos do mercado atual.

04. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Findos estes três meses, saí do estágio em Indústria Farmacêutica com uma perspetiva muito mais clara relativamente ao ambiente empresarial e o que é trabalhar nesta área.

As ferramentas que a equipa da Pharmilab me transmitiu e a forma como me acolheram foram essenciais para uma boa evolução do estágio e para alcançar aquilo que considero uma experiência em contexto de trabalho muito positiva e enriquecedora. O estágio curricular é, portanto, uma oportunidade não só para adquirir competências técnicas, mas também para aprender a trabalhar em equipa e desenvolver capacidades para responder a novos desafios e situações que surgem todos os dias.

Durante estes meses, senti que este estágio foi, sem dúvida, importante para a minha formação académica, mas sobretudo para a minha formação pessoal. Diariamente foram desafiadas as minhas capacidades de auto-avaliação, responsabilidade, organização e gestão de tempo, assim como os meus conhecimentos. Saio da Pharmilab sentindo que cresci enquanto profissional e pessoa.

O estágio permitiu-me contactar, em contexto profissional, com uma área que me surpreendeu positivamente. De fato, esta experiência permitiu-me uma perceção mais concreta da importância do controlo da qualidade na área da Cosmética. Apesar de ser um pequeno segmento do Setor Farmacêutico, o farmacêutico assume-se como um profissional amplamente qualificado para ativamente contribuir para a mesma.

Neste contexto, a oportunidade de estágio em Indústria dada pela FFUC demonstrou ser muito profícua, dando-nos uma visão mais próxima da realidade profissional e se de facto nos inserimos nesta área do Setor, providenciando-nos mais algumas linhas orientadoras antes de ingressarmos no mercado de trabalho.

05. BIBLIOGRAFIA

71. PHARMILAB. **Site da Pharmilab.** (2018) Recuperado em 30 de julho de 2018, em <https://www.pharmilab.eu/cosmeticos>
72. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº503/94 de 6 de Julho - Métodos de análise necessários ao controlo da composição dos produtos cosméticos e de higiene.** Legis. Farm. Compil., (1994).
73. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO/TR 19838:2016(en) Microbiology - Cosmetics - Guidelines for the application of ISO standards on Cosmetic Microbiology.** (2016).
74. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO/TR 18811:2018 Cosmetics - Guidelines on the stability testing of cosmetic products.** (2018).
75. INSTITUTO PEDRO NUNES. **Site do Instituto Pedro Nunes.** Recuperado em 29 julho de 2018, em <https://www.ipn.pt/>

ANEXOS

Anexo I - Calendário e planificação dos testes de estabilidade na Pharmilab.**Tabela 04** | Calendário e planificação dos testes de estabilidade na Pharmilab.

Semana	5°C	25°C	40°C	Dark-Window	-10°C 24h/ -10°C/25°C
0	O, M, Ps, P, AI, A2	O, M, Ps, P, AI, A2	O, M, Ps, P, AI, A2	O, M, Ps, P, AI, A2	O, M, Ps, P, AI, A2
1	-	-	-	-	O, P
4	O, P, AI, A2	O, P, AI, A2	O, P, AI, A2	O, P	-
8	O, P, AI, A2	O, P, AI, A2	O, P, AI, A2	O, P	-
12	O, P, AI, A2	O, P, AI, A2	O, M, P, AI, A2	O, P	-

Onde:

O: Características Organoléticas (cor, odor, textura e aparência);

P: Compatibilidade entre produto e embalagem;

AI: pH;

A2: viscosidade;

Ps: Teste de Stress Físico;

M: Testes microbiológicos Geral de bactérias e fungos e Específicos a PA, EC, SA e CA.