

**Impacto dos suplementos dietéticos que
modulam os níveis de óxido nítrico
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Farmácia Comunitária
Versão final após defesa**

Francisca Vieira Baptista

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Graça Maria Fernandes Baltazar

agosto de 2024

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Francisca Vieira Baptista, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 40451 de/o Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 09/08/2024

Folha em branco

Agradecimentos

Ao finalizar esta tão aguardada etapa académica, os meus agradecimentos são dirigidos às pessoas que me ajudaram ao longo deste percurso e tornaram tudo isto possível.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Prof. Dr.^a Graça Baltazar por toda a ajuda, compreensão, incentivo e disponibilidade na elaboração deste projeto.

À Dr.^a Adriana Osório e a toda equipa da Farmácia Porto, o meu muito obrigada por toda a hospitalidade com que me receberam, pelos ensinamentos, pela oportunidade e principalmente pela confiança. Não podia ter escolhido melhor equipa para começar o meu percurso profissional. Um agradecimento especial à Sara, à Joana e ao Marcos pela cumplicidade e pela amizade pura que criamos desde o primeiro dia.

Aos meus pais, os primeiros a apoiar-me, a confiar em mim, a estarem presentes mesmo à distância. O meu mais sincero obrigada, por nunca me deixarem faltar nada, pelo vosso amor, colo e apoio constante. Sou o que sou hoje graças a vocês!

Ao meu Ângelo, agradeço-te pelo companheirismo, pelo amor, pela confiança em mim e por lutares comigo todos os dias para alcançar os meus sonhos. Sem ti, teria sido bem mais difícil.

Às minhas amigas do Porto, à Inês e à Bárbara, o meu obrigada pela força e palavras de amizade ditas na hora certa. Mesmo longe estivemos sempre juntas.

Às amizades feitas na Covilhã, ao Flávio, o melhor amigo que a faculdade me deu para a vida toda, agradeço-te por todos os momentos de felicidade, de desabafo, de compreensão, de motivação e de partilha. Só nós sabemos, e o que a Covilhã uniu, nunca mais se separa! À Rita e à Mariana agradeço a amizade linda que criamos, pelas boas gargalhadas e pelas boas memórias que levo comigo.

Agradeço, ainda, à minha avó Fernanda, à minha madrinha, ao meu padrinho e à minha tia Maria, por todo o suporte que também me deram e por me indicarem sempre o caminho certo.

Por fim, a todos os restantes familiares, amigos e conhecidos que de alguma forma cruzaram o meu caminho e permitiram que fosse possível. Obrigada!

Folha em branco

Resumo

Esta dissertação, realizada no âmbito da unidade curricular "Estágio" do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, encontra-se dividida em dois capítulos que correspondem a uma vertente de monografia e a uma vertente de Farmácia Comunitária.

O primeiro capítulo aborda a ação da suplementação alimentar com precursores do óxido nítrico, que têm evidenciado potenciais benefícios no contexto do desempenho físico, função endotelial e saúde cardiovascular. De forma a identificar o efeito destes suplementos dietéticos, a segurança e a eficácia dos mesmos em diferentes grupos, foi realizada uma análise da literatura científica disponível, limitada a estudos ingleses de meta-análises, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados publicados entre 2012 e 2022. Após uma minuciosa seleção, de 196 artigos elegíveis para avaliação resultaram 48 artigos incluídos. Os artigos analisados foram divididos em três grandes grupos: os realizados com população ativa, realizados com atletas de alta competição e finalmente, os estudos em populações com desordens metabólicas. A suplementação incluiu a administração isolada de arginina (um precursor do óxido nítrico) e a administração combinada com outros aminoácidos, como é o exemplo da Citrulina. A suplementação isolada de arginina em atletas de alta competição melhorou o desempenho físico em modalidades específicas, no que toca a uma população ativa, esta não resultou em melhorias significativas nos aspetos da recuperação muscular, mas melhorou parâmetros metabólicos e marcadores endoteliais em indivíduos com intolerância à glicose e síndrome metabólica. Por outro lado, nas desordens metabólicas, a arginina teve um impacto positivo, exceto na restauração da sensibilidade à insulina em pessoas com obesidade. No que toca à suplementação recorrendo a associações de outros aminoácidos, com ou sem a arginina presente, esta mostrou apresentar benefícios no desempenho e resistência ao exercício, com uma diminuição da sensação de fadiga e uma resposta mais rápida ao VO_2 ; na melhoria do desempenho cognitivo; nas desordens metabólicas ao manter a função macro e microvascular durante a hiperglicemia e promover a viabilidade miocárdica em indivíduos submetidos a cirurgia cardíaca; e por fim na função endotelial, acompanhado de uma melhoria da vasodilatação quer em resposta à FMD como em questão à VCR. Pode concluir-se então que os dados publicados indicam que os suplementos dietéticos são seguros e eficazes em melhorar a condição física, vascular, metabólica, cognitiva e celular dos indivíduos.

O segundo capítulo engloba o conjunto de atividades desenvolvidas durante um período de cinco meses, no estágio em Farmácia Comunitária realizado na Farmácia Porto, no Porto, sob orientação da Dr. Adriana Osório.

Palavras-chave

Óxido Nítrico; Suplementos dietéticos; Arginina; Citrulina; População Ativa; Atletas de Alta Competição; Desordens Metabólicas

Folha em branco

Abstract

This dissertation, carried out within the scope of the course "Internship" of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, is divided into two chapters corresponding to a monograph aspect and a Community Pharmacy aspect.

The first chapter addresses the action of dietary supplementation with nitric oxide precursors, which have shown potential benefits in the context of physical performance, endothelial function, and cardiovascular health. The effect of these dietary supplements, their safety and efficacy in different groups were analyzed through a review of available scientific literature, limited to English studies of meta-analyses, clinical trials, and randomized clinical trials published between 2012 and 2022. Following a thorough selection process, 48 articles were included out of 196 eligible for evaluation. The analyzed articles were divided into three main groups: those conducted with active populations, those conducted with high-performance athletes, and finally, studies in populations with metabolic disorders. Supplementation included the isolated administration of arginine (a nitric oxide precursor) and administration combined with other amino acids, such as citrulline, for example. Isolated arginine supplementation in high-performance athletes improved physical performance in specific modalities; concerning the active population, the supplementation did not result in significant improvements in muscle recovery but improved metabolic parameters and endothelial markers in individuals with glucose intolerance and metabolic syndrome. On the other hand, in metabolic disorders, arginine had a positive impact except in restoring insulin sensitivity in people with obesity. Regarding supplementation using combinations of other amino acids, with or without arginine present, it showed benefits in exercise performance and endurance, with a decrease in fatigue sensation and a faster response to VO₂; in improving cognitive performance; in maintaining macro and microvascular function during hyperglycemia in metabolic disorders by and promoting myocardial viability in individuals undergoing cardiac surgery; and finally, in endothelial function, by increasing vasodilation both in response to FMD and VCR. It can be concluded, therefore, that published data indicate that dietary supplements are safe and effective in improving the physical, vascular, metabolic, cognitive, and cellular condition of individuals.

The second chapter encompasses the set of activities developed during a period of five months in the internship in Community Pharmacy carried out at Farmácia Porto, in Porto, under the guidance of Dr. Adriana Osório.

Keywords

Nitric Oxide;Dietary Supplements;Arginine;Citrulline;Active Population;High-Performance Athletes;Metabolic Disorders

Folha em branco

Índice

Capítulo 1 - Impacto dos suplementos dietéticos que modulam os níveis de óxido nítrico	1
1. Introdução	1
1.1 Óxido Nítrico: Vias de Síntese	1
1.2 Ações Fisiológicas do Óxido Nítrico	3
1.2.1 Impacto no Desempenho Físico e Consumo de O ₂	3
1.2.2 Modulação da resposta imunitária	5
1.2.3 Remodelação tecidual e cicatrização	6
1.2.4 Riscos Cardiovasculares e Metabólicos	6
2. Objetivos	7
3. Materiais e Métodos	8
4. Resultados e Discussão	9
4.1 Caracterização da amostra	9
4.2 Efeitos gerais da suplementação	12
4.3 Impacto da suplementação na performance desportiva e recuperação após exercício	14
4.3.1 Suplementação com arginina	14
4.3.2 Suplementação combinada de arginina e outros aminoácidos	15
4.4 Alvos celulares e moleculares da suplementação	18
4.4.1 Suplementação com arginina em desportistas	18
4.4.2 Suplementação combinada de arginina com outros aminoácidos	18
4.5 Efeitos da suplementação na performance cognitiva	22
4.6 Impacto metabólico da suplementação	24
4.7 Impacto da suplementação a nível vascular	26
4.8 Atletas de Alta Competição	30
4.9 Desordens metabólicas	34
4.9.1 Diabetes	34
4.9.2 Obesidade	35

4.9.3	Hipertensão Arterial	36
5.	Conclusões.....	41
6.	Bibliografia.....	43
Capítulo 2 - Estágio Curricular em Farmácia Comunitária		48
1.	Introdução.....	48
2.	Caracterização e Organização da Farmácia	49
2.1	Localização e Funcionamento	49
2.2	Quadro de pessoal e respetivas funções.....	49
2.3	Espaço Físico.....	50
2.3.1	Espaço Exterior	50
2.3.2	Espaço Interior.....	51
2.4	Recursos Informáticos	54
3.	Informação e Documentação Científica.....	55
4.	Medicamentos e outros Produtos de Saúde.....	56
5.	Aprovisionamento e Armazenamento	57
5.1	Seleção de fornecedores e critérios de aquisição dos medicamentos e outros produtos de saúde	57
5.2	Receção e Conferência de encomendas.....	59
5.3	Reclamação e Devolução de medicamentos e produtos de saúde	60
5.4	Marcação de preços e Etiquetagem.....	61
5.5	Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	62
5.6	Controlo dos prazos de validade	63
6.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	64
6.1	Farmacovigilância	64
6.2	VALORMED.....	65
7.	Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde	66
7.1	Dispensa de MSRM.....	67
7.1.1	Prescrições Médicas	68
7.1.2	Prescrições eletrónicas	69
7.1.3	Prescrições manuais.....	70

7.1.4	Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	71
7.1.5	Regimes de Participação	72
7.2	Dispensa de MNSRM.....	73
8.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	74
8.1	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	74
8.2	Produtos dietéticos para alimentação especial.....	75
8.3	Produtos dietéticos infantis	76
8.4	Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	77
8.5	Medicamentos de uso veterinário.....	77
8.6	Dispositivos médicos	78
9.	Cuidados de saúde prestados na farmácia.....	79
10.	Formações e Atividades Desenvolvidas pela Farmácia	81
11.	Preparação de Medicamentos.....	82
11.1	Preparação de Preparações Extemporâneas	82
11.2	Preparação de Medicamentos Manipulados.....	83
12.	Contabilidade e Gestão	85
13.	Conclusão.....	86
14.	Bibliografia	87

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 – Vias da Síntese do Óxido Nítrico.	2
Figura 2 - Produção de energia no exercício aeróbico e anaeróbico.	4
Figura 3 - Fases da cicatrização de feridas cutâneas ao longo do tempo.	6
Figura 4 – Comparação da ação do NO em indivíduos saudáveis e diabéticos.....	7
Figura 5 – O fluxograma com o processo de seleção dos artigos incluídos nesta dissertação.	8
Figura 6 – Tipos de suplementação usada nas 48 publicações analisadas.	10
Figura 7 – Estudo de diferentes efeitos da suplementação na população ativa (nº de estudos).....	10
Figura 8 – Tipos de suplementação usada nos atletas de alta competição.	11
Figura 9 - Tipos de suplementação usada por desordem metabólica na população com desordens metabólicas (nº de estudos).	11

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Estudos que avaliam os Efeitos Gerais da Suplementação.	13
Tabela 2 – Estudos que analisam a Performance desportiva e Recuperação após exercício.	16
Tabela 3 - Estudos relacionados com os Alvos Celulares e Moleculares.	20
Tabela 4 – Estudos que avaliam a Performance Cognitiva.	23
Tabela 5 – Estudos que exploram o Impacto Metabólico.	25
Tabela 6 - Estudos que analisam o Impacto a nível vascular.	28
Tabela 7 - Estudos com Atletas de Alta Competição.	32
Tabela 8 – Estudos em populações com desordens metabólicas (Diabetes, Obesidade e Hipertensão Arterial).	38

Folha em branco

Lista de Acrónimos

Capítulo 1

NO	Óxido Nítrico
L-Arg	L-Arginina
L-Cit	L-Citrulina
NOS	Óxido Nítrico Sintase
eNOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
nNOS	Óxido Nítrico Sintase Neuronal
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível
NO ₃ ⁻	Nitrato
NO ₂ ⁻	Nitrito
VO ₂ max	Consumo Máximo de Oxigénio
GH	Hormona de Crescimento
ATP	Trifosfato de Adenosina
DCV	Doenças Cardiovasculares
ERO	Espécies Reativas de Oxigénio
PCR	Proteína C Reativa
IL-6	Interleucina-6
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
IL-1 β	Interleucina-1 Beta
IFN- γ	Interferão-Gama
IL-4	Interleucina-4
IL-10	Interleucina-10
TGF- β 1	Fator de Crescimento Transformador Beta-1
GMPC	Monofosfato de guanosina cíclico
GSH	Glutationa
MC	Malato de Citrulina
BCAA	Aminoácidos de Cadeia Ramificada
Ca-HMB	Sal de cálcio do β -hidroxi- β -metilbutirato
AAKG	L-Arginina α -cetogluturato
ASI	Silicato de Arginina Estabilizado com Inositol
NSO	Nível Seguro Observado
L-hArg	L-homoarginina
HMB	β -hidroxi- β -metilbutirato

PAD	Pressão Arterial Diastólica
EPE	Escala de Esforço Percebido
TSH	Hormona Estimulante da Tiróide
GHRH	Hormona Libertadora de Hormona de Crescimento
GHIH	Hormona Inibidora de Hormona de Crescimento
CK	Creatina Quinase
ACTH	Hormona Adrenocorticotrófica
RBANS	Teste de Bateria Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico
FWIT	Farb-Wechsler-Interferenz Test
TAP	Tempo de Medição de Precisão
ADMA	Dimetilarginina Assimétrica
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
NEFA	Ácidos Gordos Não Esterificados
UFCE	Unidades Formadoras de Colónias de Células Endoteliais
L-NAME	N ω -Nitro-L-arginina metil éster
hsCRP	Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
FMD	Disfunção Endotelial Mediada pelo Fluxo
VCR	Vasodilatação Cutânea Reflexa
I-FABP	Proteína de Ligação de Ácidos Gordos Intestinais Humanos
IMC	Índice de Massa Corporal
DM2	Diabetes Melitus Tipo 2
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogénio Tipo 1
ERA	Exercício de Resistência Aguda
PA	Pressão Arterial
PART	Poluição do Ar Resultante de Tráfego
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAM	Pressão Arterial Média
CO ₂	Dióxido de Carbono
HPE	Hipotensão Pós-Exercício

Capítulo 2

FP	Farmácia Porto
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
PVP	Preço de Venda ao Público
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

ANF	Associação Nacional de Farmácias
CEDIME	Centro de Documentação e Informação do Medicamento
MG	Medicamento Genérico
PVF	Preço de Venda à Farmácia
FEE	Taxa de Serviço
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
CNP	Código Nacional do Produto
IVA	Imposto Valor Acrescentado
FEFO	First Expire – First Out
FIFO	First In – First Out
OF	Ordem dos Farmacêuticos
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
LVMNSRM	Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
DCI	Denominação Comum Internacional
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
SNS	Serviço Nacional de Saúde
PRVR	Portal de Requisição de Vinhetas e Receitas
MEPs	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DIU	Dispositivo Intra-Uterino
PNV	Plano Nacional de Vacinação
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VHC	Vírus da Hepatite C
VHB	Vírus da Hepatite B
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
F.S.A	Faça Segundo a Arte
LEF	Laboratório de Especialidades Farmacêuticas

Folha em branco

Capítulo 1 - Impacto dos suplementos dietéticos que modulam os níveis de óxido nítrico

1. Introdução

Nos dias de hoje, a suplementação alimentar desempenha um papel cada vez mais importante na busca pela saúde e bem-estar. Com a crescente consciencialização sobre a importância de uma alimentação equilibrada e dos desafios impostos pelo estilo de vida moderno, muitas pessoas recorrem aos suplementos para suprir carências nutricionais e alcançar melhores resultados nos seus objetivos de saúde e de desempenho.

Os suplementos alimentares são fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico. São comercializados em forma doseada e destinam-se a ser consumidos em quantidades reduzidas (1).

Entre os diversos tipos de suplementação disponíveis, têm ganho destaque os precursores do óxido nítrico. O óxido nítrico (NO) é uma molécula produzida pelo organismo humano que desempenha um papel fundamental na regulação da função cardiovascular e do sistema imunitário, além de estar envolvido na resposta ao exercício físico e no desenvolvimento muscular (2).

A L-arginina (L-Arg) e a L-citrulina (L-Cit) são aminoácidos precursores do óxido nítrico usados como suplementos alimentares. Estes suplementos têm sido amplamente estudados e demonstraram potenciais benefícios para a saúde, especialmente no contexto do desempenho físico, recuperação muscular, vasodilatação e saúde cardiovascular.

1.1 Óxido Nítrico: Vias de Síntese

O óxido nítrico desempenha um papel fundamental como molécula sinalizadora em diversos processos fisiológicos, estando envolvido na regulação da contração do músculo esquelético, na função endotelial, na biogénese e respiração mitocondrial, na reparação muscular e na defesa antioxidante do organismo (2).

O NO é produzido por três isoformas de enzimas óxido nítrico sintase (NOS): a endotelial (eNOS) e a neuronal (nNOS), que são dependentes de cálcio, enquanto a induzível (iNOS) é independente de cálcio e é produzida em resposta a citocinas e endotoxinas. A iNOS, quando expressa, produz altos níveis de óxido nítrico (3). O NO é sintetizado por meio de duas vias distintas, uma dependente da enzima NOS e outra independente dessa enzima, como ilustrado na Figura 1 (2).

- A via **dependente** da NOS envolve a síntese do NO a partir da L-arginina e oxigênio, numa reação catalisada pela NOS, incluindo a eNOS. A L-citrulina, um aminoácido não essencial, é um produto da síntese de NO nesta via. A produção de NO através desta via pode ser aumentada pelos polifenóis devido à capacidade destes compostos em promoverem a expressão e a atividade da eNOS. Adicionalmente, os efeitos antioxidantes destes compostos aumentam a biodisponibilidade do NO.
- Na via **independente** da NOS, o nitrato (NO_3^-) é reduzido a nitrito (NO_2^-) e este a NO. Níveis elevados de NO_3^- , NO_2^- , L-arginina, L-citrulina ou polifenóis aumentam os níveis de NO gerados por esta via.

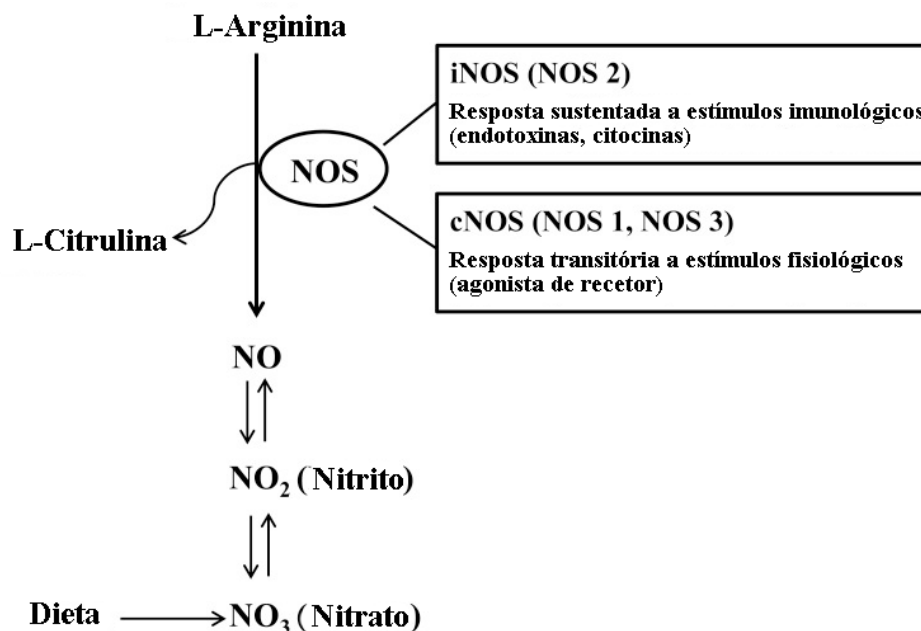


Figura 1 – Vias da Síntese do Óxido Nítrico. Adaptado de (4). NOS, óxido nítrico sintase; iNOS, óxido nítrico sintase induzível; eNOS, óxido nítrico sintase endotelial; NO, óxido nítrico.

A síntese e a biodisponibilidade do NO pode ser aumentada por ingestão de precursores de NO na dieta. O NO_3^- é encontrado em abundância na beterraba e em vegetais de folhas

verdes, como alface e espinafre. Já a L-arginina pode ser encontrada em marisco, nozes, sementes, isolado de proteína de soja e melancia. Aliás, a melancia é também uma fonte rica de L-citrulina. Por sua vez, frutas, legumes, chá, café e cacau são fontes ricas em polifenóis, que também têm sido estudados pela sua capacidade de aumentar a produção de NO. Além dos efeitos dos polifenóis na síntese de NO através da via independente da NOS, as suas propriedades antioxidantes também têm sido propostas para melhorar o desempenho do exercício, ajudando a manter o equilíbrio redox. O NO_2^- pode ser encontrado em algumas frutas e vegetais, sendo mais concentrado em carnes processadas, onde é utilizado como aditivo (2).

1.2 Ações Fisiológicas do Óxido Nítrico

1.2.1 Impacto no Desempenho Físico e Consumo de O_2

A resistência cardiovascular é uma medida importante da saúde geral e tem um papel preditivo na capacidade de enfrentar o stress físico e mental imediato. Quando se trata de avaliar o desempenho cardiovascular de atletas, a análise do consumo máximo de oxigénio (VO_2max) é um dos indicadores mais usados (5). Uma elevada eficiência cardiovascular, que facilite a absorção de oxigénio permite que os músculos operem a níveis intensos durante períodos prolongados, uma vez que a capacidade de realizar exercícios está diretamente ligada à contínua entrega de oxigénio aos músculos, bem como à eliminação dos resíduos metabólicos, como o dióxido de carbono (5).

Um dos possíveis mecanismos de aumento no VO_2max é a produção de NO derivado da L-arginina, o qual resulta em vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo para as células, influenciando potencialmente de forma positiva a perfusão coronária. Esse incremento na produção de óxido nítrico pode melhorar a entrega de oxigénio e nutrientes aos músculos ativos, observando-se um aumento significativo no consumo de oxigénio pelos músculos em atividade, acompanhado por um aumento proporcional no fluxo sanguíneo muscular (5). Além disso, a arginina também tem demonstrado estimular a libertação da hormona de crescimento (GH), que promove o crescimento celular, regula a mobilização de energia e contribui para o aumento da massa muscular e hipertrofia. Adicionalmente, a suplementação com arginina tem mostrado reduzir os níveis de amónia, lactato, ácidos gordos, assim como a oxidação de gordura após o exercício físico (6).

Os aminoácidos são dos suplementos nutricionais mais frequentemente usados por atletas para aumentar o desempenho físico, quer em contextos aeróbicos, quer anaeróbicos. Enquanto o desempenho anaeróbico depende da capacidade de sintetizar rapidamente Trifosfato de Adenosina (ATP), principalmente através do uso de creatina-fosfato ou da glicólise citosólica. O desempenho em desportos aeróbicos, como ciclismo ou corrida de resistência, é determinado pela capacidade de oxidar o lactato e fornecer ATP através da fosforilação oxidativa (Figura 2) (6).

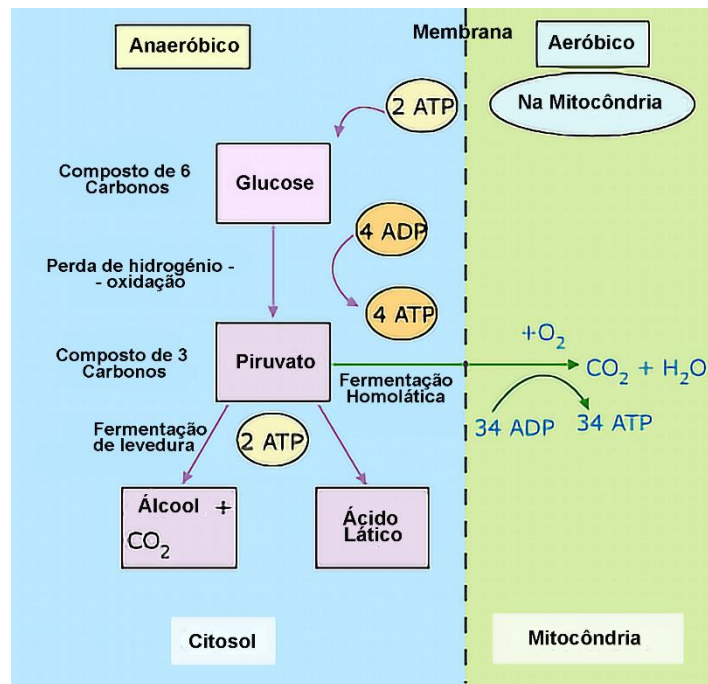


Figura 2 - Produção de energia no exercício aeróbico e anaeróbico. Adaptado de (7). ATP, adenosina trifosfato; ADP, adenosina difosfato; O₂, oxigénio; CO₂, dióxido de carbono; H₂O, água.

Neste contexto, a L-arginina, um aminoácido semi-essencial, destaca-se pelos seus efeitos benéficos no metabolismo muscular. Além desta função, a L-arginina pode desempenhar um papel crítico na função cardíaca dos atletas, visto que a função endotelial prejudicada contribui para o início da formação de placas de aterosclerose, servindo também como preditor de doenças cardiovasculares (DCV) (8). Os suplementos orais de L-arginina promovem melhorias na capacidade de dilatação endotelial coronária, a qual depende do nível deste aminoácido.

Por outro lado, o consumo de alimentos que contêm nitrato (como o sumo de beterraba) promove o aumento na produção de NO, sendo os seus efeitos associados ao aumento do fornecimento de oxigénio aos músculos e à eficiência do exercício. Contrariamente, os

alimentos ricos em polifenóis apresentam efeitos menos bem estabelecidos na síntese de NO, na função vascular e em variáveis fisiológicas durante o exercício (2).

Embora aumentar a produção de NO possa melhorar o desempenho em exercícios de resistência, esse efeito também pode ser influenciado por diferenças individuais relacionadas com o sexo e a aptidão física (2). Daí a importância de saber se o efeito do consumo de alimentos que aumentam a produção de NO no desempenho em exercícios de resistência são influenciados por esses mesmos fatores ou de outros parâmetros, como o tipo de teste de desempenho realizado, a intensidade do teste e a dose e duração do consumo de precursores de NO (2).

Durante o exercício físico, há um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), que são moléculas instáveis e altamente reativas contendo oxigênio. Essas ERO desempenham um papel importante como sinais celulares que auxiliam as respostas imediatas e as adaptações de longo prazo ao exercício, trazendo benefícios como a melhoria da resistência e o fortalecimento muscular. Contudo, aumentos excessivos dos níveis de ERO têm efeitos deletérios, pelo que é crucial manter um equilíbrio entre o stress oxidativo e a capacidade antioxidante do organismo (2).

1.2.2 Modulação da resposta imunitária

Baixas doses de NO têm efeitos benéficos no suprimento sanguíneo aos tecidos, na redução da adesão plaquetária, inibição da resposta inflamatória, promoção da síntese de proteínas e aceleração da cicatrização de feridas. Por outro lado, níveis elevados de NO podem estimular as células imunitárias e promover a formação de mediadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) em resposta às citocinas pró-inflamatórias, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α), bem como radicais livres, o que pode agravar a resposta inflamatória e causar dano tecidual (3) (9).

Dessa forma, é importante investigar se a L-arginina é eficaz na modulação da imunidade sistêmica. Citocinas Th1, como TNF- α , interleucina-1 beta (IL-1 β) e interferão-gama (IFN- γ), podem promover a atividade da iNOS, enquanto citocinas Th2, como interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento transformador beta-1 (TGF- β 1), podem induzir a atividade da arginase, uma enzima envolvida na regulação da resposta imunológica (3).

1.2.3 Remodelação tecidual e cicatrização

O processo de cicatrização de uma ferida tem início imediatamente após a lesão e ocorre em quatro fases principais: hemostase, inflamação, proliferação e remodelação (Figura 3).

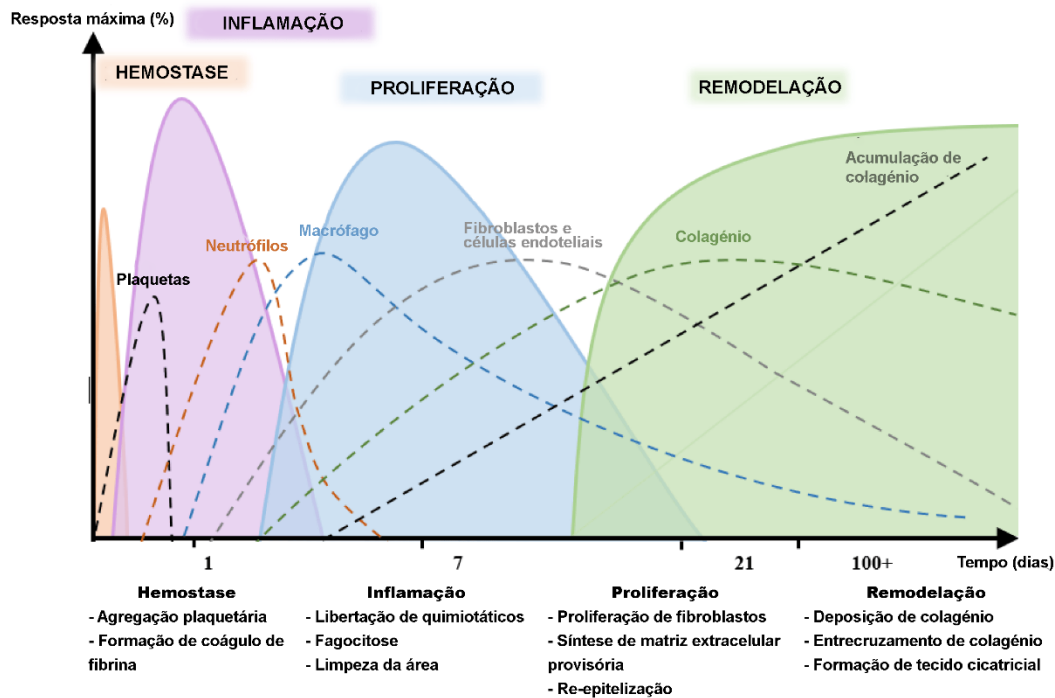


Figura 3 - Fases da cicatrização de feridas cutâneas ao longo do tempo. Adaptado de (10).

A nutrição desempenha um papel fundamental na cicatrização de feridas, sendo que a falta de nutrientes adequados pode retardar o processo de cicatrização e aumentar o risco de complicações. A arginina é, através da participação em duas vias, essencial na síntese de prolina, um componente fundamental para a formação do colagénio. A primeira via, conhecida como via da arginase, resulta na produção de poliaminas, ornitina e prolina. As poliaminas são necessárias para a proliferação celular, enquanto a ornitina e a prolina são essenciais na síntese do colagénio, que é fundamental para a estrutura e reparação dos tecidos danificados. A segunda via é a via da iNOS, geradora de óxido nítrico. O óxido nítrico regula a proliferação celular, a formação de colagénio e a contração da ferida, elementos fundamentais no processo de cicatrização (11).

1.2.4 Riscos Cardiovasculares e Metabólicos

Uma vez que a L-arginina serve como precursor na produção de NO, a suplementação desse composto pode ser considerada como uma medida de prevenção para problemas cardíacos, além de ter a capacidade de estimular a secreção de insulina pelas células beta localizadas nos ilhéus de Langerhans (12). Outra ligação possível entre a L-arginina e a resistência à insulina reside no seu papel na produção de NO nas camadas internas dos vasos sanguíneos (endotélio). O NO pode desencadear a produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que melhora a capacidade da insulina de dilatar os vasos sanguíneos (Figura 4). Alguns estudos sugerem que a falta de NO no endotélio está associada à resistência à insulina e que a redução da disponibilidade de NO na síndrome metabólica pode resultar em maior atividade da endotelina-1, afetando a produção de adiponectina e contribuindo para a resistência à insulina (12).

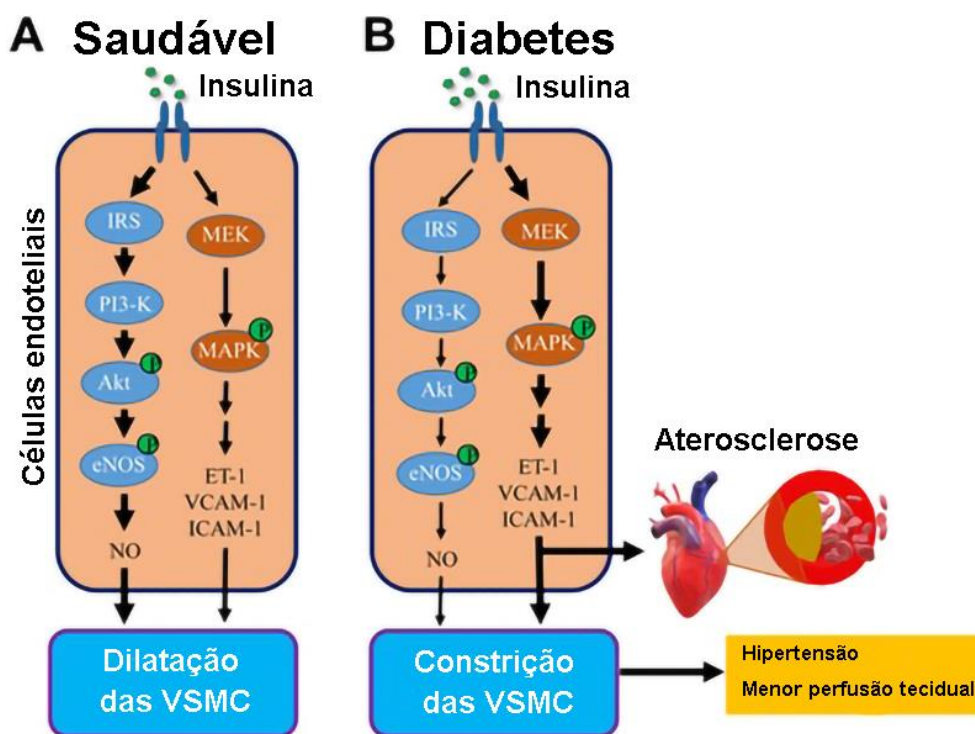


Figura 4 – Comparação da ação do NO em indivíduos saudáveis e diabéticos. Adaptado de (13). IRS, substrato do recetor de insulina; P13-K, fosfatidilinositol 3-quinase; Akt, adenilato quinase; eNOS, óxido nítrico sintase endotelial; NO, óxido nítrico; VSMC, célula muscular lisa vascular; MEK, quinase ativada por mitógeno; MAPK, quinase de proteína ativada por mitógeno; ET-1, endotelina-1; VCAM-1, molécula de adesão de células vasculares-1; ICAM-1, molécula de adesão intercelular-1.

2. Objetivos

Esta dissertação de mestrado tem como objetivos, rever a bibliografia existente sobre o efeito dos suplementos dietéticos que modulam os níveis de óxido nítrico. A revisão aborda trabalhos desenvolvidos em três grupos populacionais:

- População ativa
- Atletas de alta competição
- População com desordens metabólicas (Obesidade, Diabetes e Hipertensão Arterial)

São objetivos específicos avaliar os dados existentes sobre a segurança e eficácia dos suplementos referidos, assim como como caracterizar os processos afetados por estes.

3. Materiais e Métodos

O objetivo deste estudo consiste na realização de uma análise da literatura científica disponível acerca do impacto de suplementos dietéticos que influenciam o óxido nítrico em diferentes grupos populacionais. Para alcançar este objetivo, conduziu-se uma pesquisa na base de dados PubMed. Utilizou-se a opção de pesquisa avançada e inseriu-se os termos "Arginine" e "Supplementation", combinados com o operador booleano "AND". A pesquisa foi conduzida entre os meses de Agosto e Setembro de 2022 e limitada a estudos de meta-análise, ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados controlados. Foram incluídos apenas artigos em inglês publicados entre 2012 e 2022. No total, identificaram-se 196 artigos para avaliação.

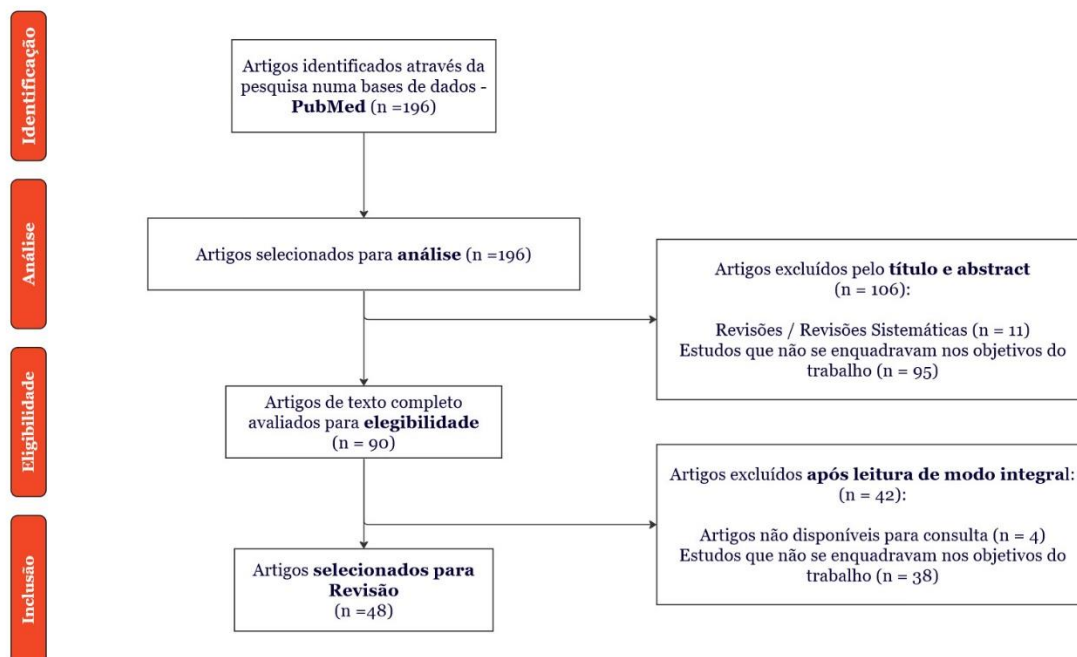


Figura 5 – O fluxograma com o processo de seleção dos artigos incluídos nesta dissertação.

Posteriormente, realizou-se a análise preliminar através dos títulos e resumos dos artigos, reduzindo a seleção para 90 artigos. Durante esta fase, excluímos os artigos que não cumpriram os critérios de inclusão, tais como aqueles relacionados com revisões/revisões sistemáticas ou que se focaram em mecanismos que não se enquadram no âmbito do tema desta dissertação (Figura 5).

A etapa subsequente envolveu a análise detalhada dos estudos selecionados. Esta análise resultou na seleção de 48 artigos. Os 42 artigos excluídos durante esta fase eram estudos que, apesar de cumprirem os critérios de inclusão mencionados anteriormente, não abordaram adequadamente a suplementação ou não investigaram os efeitos individuais dos suplementos, o que os tornou inadequados para propósito deste projeto (Figura 5).

4. Resultados e Discussão

4.1 Caracterização da amostra

No período em avaliação, as 48 publicações sobre suplementos que modulam os níveis de NO incidiram majoritariamente no estudo da ação da L-Arg isolada (40%), seguida da combinação de L-Arg com L-Cit (7%) (Figura 6).

19% das publicações referem-se a outros tipos de suplementação utilizados apenas uma vez. Foi analisada a combinação de L-Cit com glutathione (GSH), malato de citrulina (MC) com Nitrosigine, aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) com L-Arg, sal de cálcio do β -hidroxi- β -metilbutirato (Ca-HMB) com L-arginina α -cetogluturato (AAKG), L-Arg com Nitrato e, ainda a administração enteral e parenteral e a administração isolada de silicato de arginina estabilizado com inositol (ASI), sumo melancia e *AbMIP* (Figura 6).

Por fim, entre 4 e 6% avaliaram sete suplementações combinadas com arginina, ou combinadas com outros aminoácidos, administrados isoladamente (Figura 6).

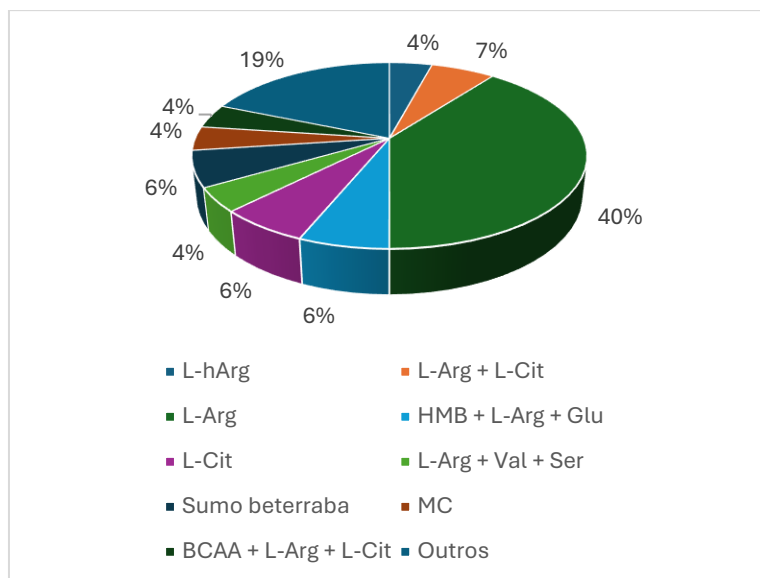


Figura 6 – Tipos de suplementação usada nas 48 publicações analisadas.

As 48 publicações dizem respeito a estudos feitos em três populações distintas: população ativa, atletas de alta competição e população com distúrbios metabólicos. No que diz respeito aos estudos na população ativa, estes incluem a suplementação de arginina isolada e combinada com outros aminoácidos, bem como a suplementação de aminoácidos isolados ou combinados entre si. Relativamente aos efeitos analisados, a Performance Desportiva e Recuperação Após Exercício foi o efeito mais estudado, e destes a maioria analisou a suplementação isolada ou combinada de arginina. Os estudos que analisaram o impacto vascular incluíram maioritariamente estudos direcionados com suplementação de outros aminoácidos (Figura 7).

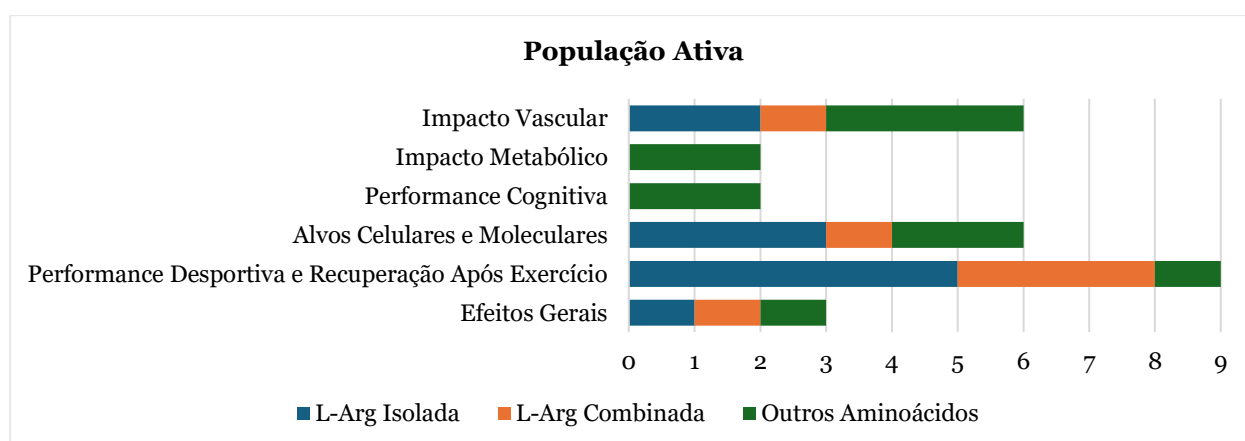


Figura 7 – Estudo de diferentes efeitos da suplementação na população ativa (nº de estudos).

Relativamente aos estudos com atletas de alta competição, num total de dez modalidades (Figura 8), 50% dos estudos analisou a suplementação combinada com arginina (andebol,

taekwondo, natação, esqui e ténis); 30% estudou o impacto da suplementação com outros aminoácidos (treino de volume alemão, atletismo e ciclismo); e 20% analisou os efeitos da suplementação isolada de arginina (pólo aquático e futebol).

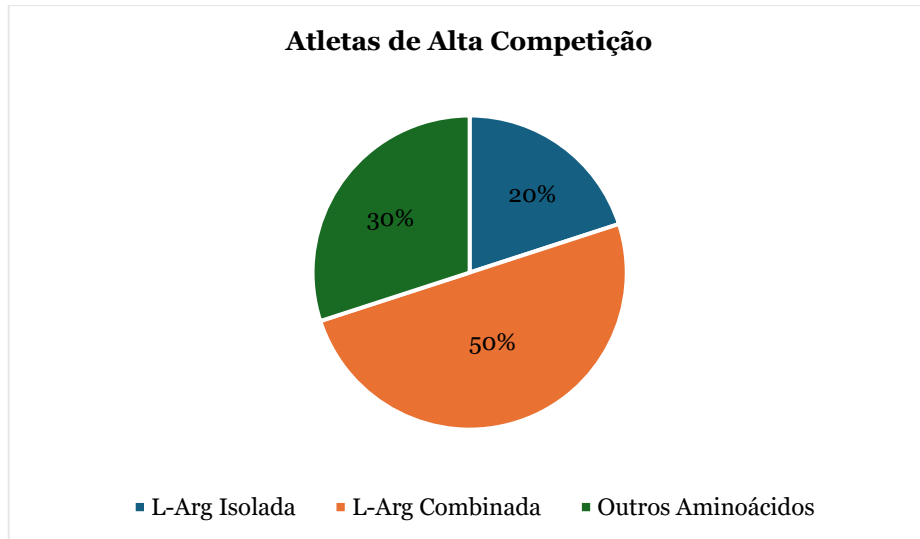


Figura 8 – Tipos de suplementação usada nos atletas de alta competição.

Por fim, todos os estudos desenvolvidos numa população com desordens metabólicas (diabetes, obesidade e hipertensão arterial) incluem suplementação isolada de arginina. Um estudo com a população diabética inclui também suplementação combinada de arginina (Figura 9).

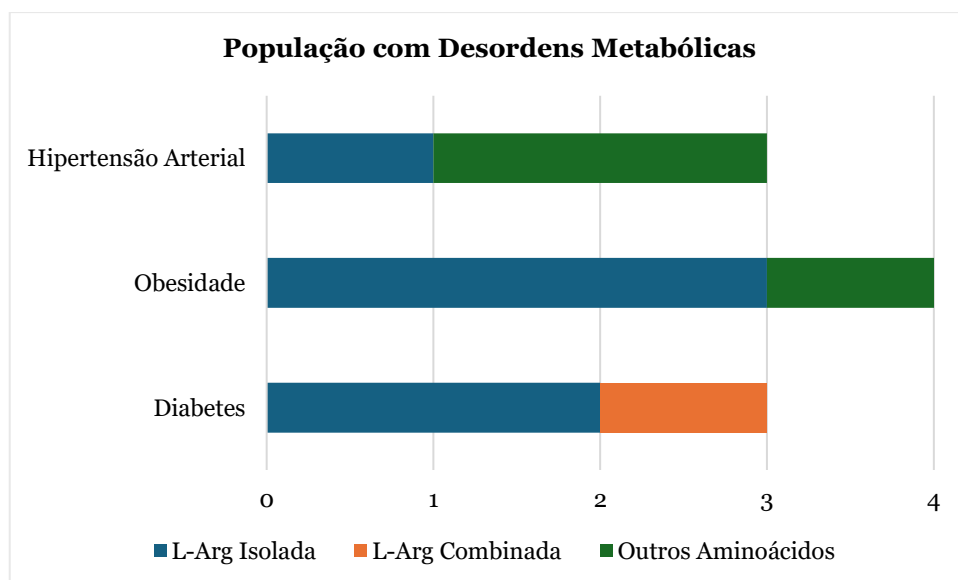


Figura 9 - Tipos de suplementação usada por desordem metabólica na população com desordens metabólicas (nº de estudos).

4.2 Efeitos gerais da suplementação

Os estudos relativos ao nível seguro observado (NSO) da administração oral de arginina, ou seja, o nível mais elevado de ingestão para o qual existem evidências suficientes de segurança, são escassos. Três publicações exploraram distintos tipos de suplementação: L-homoarginina (L-hArg) (14), L-arginina (15) e uma combinação oral de arginina e citrulina (16). Os participantes envolvidos nos estudos foram jovens adultos, embora um deles fosse direcionado especificamente para homens e outro direcionado a adultos com excesso de peso ou obesidade (Tabela 1).

Relativamente aos estudos de Atzler et al e de Suzuki et al, ambos comprovaram o aumento dos níveis plasmáticos da L-hArg administrada (14) (16). Os autores reportaram um ligeiro aumento da glicemia, porém sem alteração significativa na função endotelial ou da excitabilidade cortical. Apesar de não haver evidências claras de um efeito direto da L-hArg, um aminoácido não proteinogénico identificado como um marcador de risco em relação a diversas condições, esta suplementação parece não estar associada a riscos significativos.

Por outro lado, a suplementação combinada de arginina e citrulina durante sete dias (16) também prolongou a disponibilidade de L-arginina. A associação de L-citrulina à L-arginina, limita a metabolização pela arginase no trato gastrointestinal e no fígado, aumentando a biodisponibilidade oral. No entanto, a inclusão exclusiva de participantes do sexo masculino e a ausência de diferenças significativas nos níveis plasmáticos de nitrito e nitrato emergiram como limitações deste estudo.

No estudo de McNeal et al. (15), os 101 participantes foram aleatoriamente distribuídos em 4 grupos, um grupo que não recebeu o aminoácido e 3 grupos que receberam respetivamente 12, 15 ou 30 gramas de arginina oral. A administração oral diária de 15 ou 30 gramas de arginina durante noventa dias diminuiu a concentração sérica de glicose, indicando uma melhoria no controlo metabólico, e promoveu o aumento da albumina sérica, indicador de uma função hepática melhorada. As funções renal, cardiovascular e endócrina, também avaliadas, não foram significativamente afetadas pela suplementação. Estes resultados sugerem que a suplementação com 30 gramas diárias de arginina é segura em adultos (15).

Relativamente à suplementação com L-hArg, apesar da toma de 0,125 L-hArg g/dia não ter afetado a excitabilidade cortical, serão necessários mais estudos para avaliar efeitos da toma mais prolongada.

Tabela 1 – Estudos que avaliam os Efeitos Gerais da Suplementação.

Referência	Tipo de Estudo	Gênero, n	População	Tipo de Suplementação	Duração	Resultados	Controles da administração
D. S. Atzler et al. (14)	Estudo cruzado duplo-cego e controlado por placebo	Feminino, 15 Masculino, 9	Jovens saudáveis	0,125 g L-hArg	4 semanas	Nível de glicemia após suplementação ↑ Função endotelial após suplementação ↔ Excitabilidade cortical após suplementação ↔	Níveis plasmáticos de L-hArg após suplementação ↑
C. J. M. McNeal et al. (15)	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Feminino e Masculino, 101	Adultos com excesso de peso ou obesidade	0 g L-Arg 12 g L-Arg 15 g L-Arg 30 g L-Arg	7 dias	Função cardiovascular após 15 /30g de L-Arg ↔ Função renal após 15/30 g de L-Arg ↔ Função endócrina após 15/30 g de L-Arg ↔ Concentração de glicose no soro após 15/30 g de L-Arg ↓ Concentrações de albumina sérica após 15/30 g de L-Arg ↑	_____
T. M. Suzuki et al. (16)	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Masculino, 42	Adultos saudáveis	2 g L-Cit 2 g L-Arg	7 dias	_____	Níveis plasmáticos de L-Arg após suplementação combinada ↑

L-Arg, L-Arginina; L-hArg, L-homoarginina; L-Cit, L-Citrulina.

4.3 Impacto da suplementação na performance desportiva e recuperação após exercício

Como mencionado anteriormente, o óxido nítrico desempenha funções importantes durante o exercício, especialmente em atividades aeróbicas. Por essa razão, tem havido interesse em usar estratégias que aumentem a produção de NO para melhorar o desempenho em exercícios de resistência. Nesta secção, irá ser analisado o impacto da suplementação na intensidade do exercício, recuperação subsequente e desempenho desportivo. Nove publicações analisaram o impacto da suplementação com arginina ou arginina e citrulina e outros aminoácidos na performance desportiva e na recuperação após o exercício (Tabela 2). Das 9 publicações, 5 recorreram a amostras que incluíram apenas participantes do sexo masculino, 1 incluiu apenas mulheres, e 3 incluíram participantes de ambos os sexos, o que mostra um enviesamento nas populações em estudo, com predominância dos estudos em populações do sexo masculino. De destacar que em 3 trabalhos a amostra foi constituída por idosos. A análise da suplementação em faixas etárias mais avançadas são de grande relevância, por um lado pelas alterações metabólicas associadas ao envelhecimento, que podem determinar efeitos distintos dos observados em adultos jovens, por outro lado, é importante avaliar se este tipo de suplementação poderá ser usado como estratégia para reduzir as limitações associadas à sarcopenia e/ou fragilidade no idoso. Importa ainda realçar que 8 estudos recorreram a amostras de tamanho bastante reduzido (9-31 participantes), e apenas um estudo incidiu sobre uma amostra de tamanho mais significativo (197 participantes).

4.3.1 Suplementação com arginina

Os estudos que estudaram a administração isolada de arginina recorreram a doses de 6 (3 estudos), 8 (1 estudo) ou 10g/dia (1 estudo), com administrações durante 1 dia a 3 semanas. Nenhum dos estudos reportou efeitos significativos da suplementação nos parâmetros analisados. Um estudo realizado com mulheres idosas, e que recorreu a uma dose de 8g/dia (17), não reportou qualquer melhoria na função endotelial medida pelo fluxo sanguíneo, na área da artéria femoral, nem mostrou impacto no desempenho muscular da parte inferior do corpo. Por outro lado, numa população de adultos saudáveis e treinados, tanto a administração de 6g/dia como a de 10g/dia, apesar da dor muscular durante a recuperação ter diminuído, a suplementação isolada de arginina não melhorou os principais aspetos funcionais, metabólicos, anabolizantes e indicadores fisiológicos da recuperação muscular (18); não teve impacto na força corporal, tanto na parte superior quanto na parte inferior

(19); não afetou as respostas cardiovasculares ou termorregulatórias (aumento do fluxo sanguíneo cutâneo durante a hipertermia ativa ou passiva) tanto em repouso como durante o exercício em condições de calor (20); e não resultou numa alteração significativa no gasto de oxigénio ou na tolerância ao exercício (21).

4.3.2 Suplementação combinada de arginina e outros aminoácidos

Quatro estudos investigaram os efeitos da administração durante 7 dias a 6 meses de arginina combinada com aminoácidos como o β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB) e a glutamina (1 estudo), a valina e a serina (1 estudo), a citrulina (1 estudo) e, por fim, 1 estudo focado na ação individual da citrulina. Relativamente à população idosa, a suplementação combinada de 6g de HMB, de 14g de arginina e de glutamina teve impacto significativo na melhoria da massa magra total e na função física dos participantes (22). A suplementação isolada de 6g de citrulina aumentou o fluxo sanguíneo na artéria femoral durante o exercício em homens mais velhos. A falta de efeito nas mulheres pode dever-se a estas terem uma vasculatura potencialmente mais saudável, o que é refletido por uma menor pressão arterial diastólica (PAD) e um índice de massa corporal mais baixo (23). Por outro lado, em homens ativos e saudáveis, a suplementação combinada de 6g de arginina e de citrulina usada no estudo de Bailey et al. (24), mostrou a eficácia da citrulina, ao resultar em melhoria no desempenho e na tolerância de exercícios de resistência e a uma resposta metabólica mais rápida ao VO_2 . Por fim, a suplementação combinada de 1,8g de arginina, 1,1g de valina e 0,1g de serina resultou numa redução da sensação de fadiga no grupo suplementado, e num esforço percebido (EPE) mais baixo, indicando uma melhoria na condição física dos indivíduos (25).

No geral, pode concluir-se que a suplementação isolada de arginina não teve impacto significativo, ao contrário do que ocorreu quando esta foi administrada conjuntamente com outros aminoácidos ou quando foi feita suplementação individual de citrulina. A falta de efeito da arginina isolada na função endotelial, numa população idosa pode ser atribuída a mecanismos compensatórios que surgem devido à perda de biodisponibilidade de NO durante o envelhecimento vascular precoce. No que toca a uma população saudável, o facto da suplementação não ter sido eficaz pode dever-se ao facto da arginina não ser exclusivamente utilizada na síntese de NO, estando envolvida noutras vias metabólicas, o que não se traduz necessariamente em níveis aumentados de NO e vasodilatação. Apenas um dos estudos não mediu diretamente os níveis de NO ou dos seus marcadores, sendo importante futuramente que seja feito, de modo a obter informação sobre a disponibilidade dos suplementos.

Tabela 2 – Estudos que analisam a Performance desportiva e Recuperação após exercício.

Referência	Tipo de Estudo	Género, n	População	Tipo de Suplementação	Duração	Resultados	Controlos da administração
A. F. B. Aguiar et al. (17)	Estudo de dois grupos, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Feminino, 20	Idosas saudáveis e fisicamente ativas	8 g L-Arg	3 semanas	Fluxo sanguíneo da artéria femoral ↔ Área da artéria femoral ↔ Desempenho de força isocinética e isométrica ↔ Desempenho funcional da parte inferior do corpo ↔	_____
W. B. J. Andrade et al. (18)	Estudo duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos	Feminino e Masculino, 24	Universitários não treinados	6 g L-Arg	7 dias	Esforço máximo nos testes de fadiga ↔ Número de repetições máximas nos testes de fadiga durante a recuperação ↑ Níveis séricos CK 24 horas após o exercício ↑ Níveis plasmáticos de lactato ↑ Dor muscular durante a recuperação ↓ Proporção testosterona:cortisol ↔ Efeitos fisiológicos ↔	_____
S. J. B. Bailey et al. (24)	_____	Masculino, 10	Homens saudáveis e ativos	6 g L-Arg 6 g L-Cit	7 dias	PAS e PAM após L-Cit ↓ Cinética geral de VO ₂ após L-Cit ↑ Desempenho no exercício após L-Cit ↑ Tolerância ao exercício após L-Cit ↑	[Arg] plasmática ↔ [NO ₂ -] plasmática com L-Arg ↑
A. C. H. Ellis et al. (22)	Ensaio duplo-cego controlado por placebo	Feminino e Masculino, 31	Idosos	6 g HMB 14 g L-Arg 14 g Glutamina	6 meses	Medida de composição corporal, função física ou níveis séricos de vitamina D ↔ Massa gorda ↔ Massa corporal magra total ↑	_____
J. U. R. Gonzales et al. (23)	Estudo randomizado, duplo-cego e cruzado	Feminino, 13 Masculino, 12	Idosos	6 g L-Cit	2 semanas	Índice tornozelo-braquial, frequência cardíaca ou glicemia de jejum ↔ PAD em repouso ↓ Condutância vascular em homens ↑ Fluxo sanguíneo durante o exercício em homens ↑	[Arg] plasmático ↑
C. M. M. Meirelles, C. Matsuura (19)	Design cruzado duplo-cego, controlado por placebo	Masculino, 12	Voluntários saudáveis e treinados	6 g L-Arg	2 semanas	Força corporal ↔ Níveis de glicose e lípidos no sangue ↔ Número de repetições (desempenho) ↔	[NO ₂ -] plasmática após suplementação ↔
Y. Y. Tsuda et al. (25)	Ensaio cruzado randomizado, duplo-cego e	Masculino, 197	Voluntários saudáveis	1,8 g L-Arg 1,1 g Valina 0,1 g Serina	13 dias	Sensação de fadiga após suplementação ↓ Índice de EPE antes do exercício ↓ Corpos cetónicos totais antes do exercício ↑ Corpos cetónicos totais durante exercício ↓	Níveis de arginina, valina antes e depois do exercício ↑ Concentração plasmática de serina antes do exercício ↑

	controlado por placebo					Nível da relação triptofano/BCAA antes e depois do exercício ↓	Níveis de citrulina antes e depois do exercício ↑
C. J. Tyler; T. R. M. Coffey; G. J. Hodges (20)	_____	Masculino, 9	Homens caucasianos e ativos	10 g L-Arg	9 dias	Variáveis cardiovasculares ↔ Resposta termorreguladora ↔	[Arg] plasmática ↑
A. B. Vanhatalo et al. (21)	Design duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Masculino, 18	Voluntários saudáveis e ativos	6 g L-Arg	1 dia	PA em repouso após Arg ↓ Custo de oxigênio do exercício ↔ Tolerância ao exercício ↔	[NO ₂ -] plasmática ↔ [NO ₃ -] plasmática ↔

L-Arg, L-Arginina; L-Cit, L-Citrulina; HMB, β-hidroxi-β-metilbutirato; CK, creatina quinase; PAS, pressão arterial sistólica; PAM, pressão arterial média; [NO₂-], nitrito plasmático; VO₂, consumo de oxigênio; PAD, pressão arterial diastólica; EPE, escala de esforço percebido; BCAA, aminoácido de cadeia ramificada; PA, pressão arterial.

4.4 Alvos celulares e moleculares da suplementação

Seis publicações analisaram os alvos celulares e moleculares da suplementação isolada com arginina ou da suplementação combinada com outros aminoácidos (Tabela 3). Destas 6 publicações, 3 recorreram a amostras que incluíram apenas participantes do sexo masculino e 3 incluíram participantes de ambos os sexos. A amostra total divide-se entre 5 estudos numa população de jovens adultos saudáveis praticantes de exercício e 1 estudo constituído por uma população de idosos e jovens. O tamanho de amostra foi sempre relativamente reduzido, 3 estudos apresentam amostras entre 4-14 participantes, e os restantes 3 incluíram 29-60 participantes.

4.4.1 Suplementação com arginina em desportistas

Os estudos que investigaram a administração isolada de arginina numa população saudável praticante de exercício, recorreram a doses de 6 (1 estudo) (26) ou 10g (1 estudo) (27), bem como a uma dose mais pequena de 0,075g/kg (1 estudo) (28), com administrações durante 3 dias a 4 semanas. No geral, foi observado o aumento da concentração plasmática de ornitina (26) (27), o que pode sugerir que a arginina tenha sido desviada para o ciclo da ureia (via mediada pela arginase com função de eliminar substâncias não essenciais); o aumento dos seus próprios níveis plasmáticos (26) (27); o aumento dos níveis de GH e da hormona estimulante da tiróide (TSH) 24 horas depois (27), sugerindo a influência positiva da arginina no sistema endócrino. O uso de uma dose de aproximadamente o dobro da ingestão média diária (10g/dia) causou um aumento pronunciado dos níveis plasmáticos de GH após o exercício de resistência, acompanhado de um aumento nos níveis de hormona libertadora de GH (GHRH) e de uma diminuição nos níveis de hormona inibidora de GH (GHIH) (28). Foram ainda reportadas concentrações plasmáticas inalteradas de lactato e amónia (26), de GH em repouso (26) (28) e dos níveis de IGF-1 (26) (28).

4.4.2 Suplementação combinada de arginina com outros aminoácidos

Três estudos investigaram os efeitos da administração durante 7 dias a 2 semanas, da associação de arginina com valina e a serina (1 estudo) (29), de citrulina e GSH (1 estudo) (30) ou à administração de sumo de beterraba rico em nitrato (1 estudo) (31). Contrariamente ao referido anteriormente, a suplementação combinada de 1,8g de

arginina, 1,1g de valina e 0,1g de serina usada no estudo de Tsuda et al. (29), apesar de reportar ausência de efeito nos processos metabólicos e de recuperação muscular (níveis de glicose, de creatina quinase (CK), hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e amónia), resultou na atenuação do aumento do cortisol. McKinley-Barnard et al. (30), refere aumento das concentrações plasmáticas de nitrito e NO_x , reforçando a ideia de que a citrulina age como um precursor da arginina, elevando os níveis circulantes de NO_x , e sugerindo que a reciclagem de citrulina para arginina pode favorecer a síntese de NO. Por fim, apesar de o envelhecimento estar associado à redução do fluxo salivar e a alterações na colonização bacteriana oral, a administração de 70ml de sumo de beterraba (31), para além de aumentar as concentrações plasmáticas de nitrato e nitrito, teve efeitos mais pronunciados nos participantes idosos em comparação com os jovens (aumento das bactérias capazes de reduzir o nitrato; redução na pressão arterial sistémica).

Em conjunto, os dados reportados sugerem que a suplementação isolada de arginina foi benéfica a nível endócrino, mas não mostraram efeitos óbvios na recuperação muscular. A suplementação com arginina em praticantes de exercício de resistência revelou a atenuação da GH, mesmo com a supressão de GHIH, sendo a GHRH e o aumento dos seus níveis a principal forma de aumentar a GH durante o exercício.

A arginina combinada com outros aminoácidos pode contribuir para uma melhor condição física durante o exercício. No entanto, os efeitos da arginina são dependentes da dose, o que sublinha a importância de considerar o método de administração e dose de arginina ao planear e interpretar estudos de suplementação com este aminoácido.

Tabela 3 - Estudos relacionados com os Alvos Celulares e Moleculares.

Referência	Tipo de Estudo	Género, n	População	Tipo de Suplementação	Duração	Resultados	Controlos da administração
T. S. C.-J. Alvarez et al. (26)	Estudo aleatório, duplo-cego e controlado por placebo	Feminino, 4 Masculino, 11	Corredores treinados	6 g L-Arg	4 semanas	Concentração plasmática de L-Arg após a 2 ^a visita ↑ Concentrações plasmáticas de lactato e amónia ↔ Concentrações séricas de insulina, GH, IGF-1 ou cortisol ↔	Concentrações plasmáticas de nitrito, nitrato, NO _x e cGMP após suplementação ↔ Concentração plasmática de L-Arg entre grupos ↔ Concentração plasmática de L-Cit ↔ Concentração plasmática de L-Ornitina ↑
J. W. S. Apolzan et al. (27)	Ensaio cruzado duplo-cego, aleatório e controlado	Masculino, 29	Voluntários saudáveis	10 g L-Arg	3 dias	Níveis de GH 24 horas após L-Arg ↑ Níveis de TSH 24 horas após L-Arg ↑ Níveis de glicose após suplementação ↑ Sono ou estado de humor após L-Arg ↔	Níveis circulantes de L-Arg após suplementação ↑ Níveis de ornitina após L-Arg ↑
S. C. H. Forbes, V. Harber e G. J. Bell (28)	Estudo cruzado, aleatório, de dupla ocultação	Masculino, 14	Homens sujeitos a treinos de força	0,075 g/kg L-Arg	7 dias	Níveis plasmáticos de GH após exercício de resistência ↑ Níveis de GHIH após L-Arg ↓ Níveis plasmáticos de GH em repouso com L-Arg ↔ Níveis de GHRH durante o período de recuperação com e sem L-Arg ↑ Níveis de IGF-1 em repouso ↔	_____
S. A. McKinley-Barnard et al. (30)	Estudo de grupos paralelos, duplo-cego, aleatório e controlado por placebo	Masculino, 60	Homens saudáveis e treinados em resistência	2 g L-Cit 1 g GSH	7 dias	Concentrações plasmáticas de nitrito e/ou NO _x após L-Cit com GSH (fase 1 e 3) ↑ Concentração plasmática de NO _x após L-Cit com GSH (fase 2) ↑	Níveis plasmáticos de L-Cit e L-Arg após L-Cit com ou sem GSH (fase 3) ↑
Y. M. Tsuda et al. (29)	Estudo cruzado, aleatório, duplo-cego e controlado por placebo	Masculino, 48	Voluntários saudáveis e ativos	1,8 g L-Arg 1,1 g Valina 0,1 g Serina	2 semanas	Aumento do cortisol plasmático induzido pelo exercício ↓ Secreção de ACTH durante o exercício após AA ↔ Níveis de glicose no sangue, CK e amónia ↔	_____

A. B. Vanhatalo et al. (31)	Estudo cruzado, duplo-cego e aleatório	Feminino, 5 Masculino, 4	Jovens	70 mL Sumo de beterraba rico em nitrato	10 dias	<i>Rothia</i> e <i>Neisseria</i> após suplementação ↑ Pressão arterial sistémica nos idosos após suplementação ↓ Pressão arterial sistémica nos jovens após suplementação ↔	[NO ₃ -] plasmática nos idosos e jovens após suplementação ↑ [NO ₂ -] plasmática nos idosos após suplementação ↑ ↑ [NO ₂ -] plasmática nos jovens após suplementação ↔
		Feminino, 6 Masculino, 3	Idosos				

L-Arg, L-Arginina; L-Cit, L-Citrulina; GSH, glutationa; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico; GH, hormona de crescimento; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina 1; TSH, hormona estimulante da tiróide; GHIH, hormona inibidora de GH; GHRH, hormona libertadora de GH; ACTH, hormona adrenocorticotrófica; CK, creatina quinase; [NO₃-], nitrato plasmático.

4.5 Efeitos da suplementação na performance cognitiva

Os estudos que avaliam o impacto da suplementação na performance cognitiva em indivíduos adultos saudáveis são escassos. Apenas duas publicações exploraram a suplementação com ASI (32) e a utilização de L-hArg (33) (Tabela 4). Estes estudos analisaram múltiplos domínios cognitivos. O estudo desenvolvido por Gills et al. (32), avaliou a memória visual de reconhecimento e aprendizagem através do Digital Image Pairs, a velocidade de processamento e as funções executivas com o Digital Symbol Match, e o estado neuropsicológico através de doze subtestes (Teste de bateria repetível para avaliação do estado neuropsicológico - RBANS) que avaliam memória imediata, visuoespacial/construtiva, linguagem, atenção e memória. Por outro lado, Schönhoff et al. (33) avaliou a memória imediata, a aprendizagem de extensão de palavras, a suscetibilidade de interferência e retenção de informações verbais, velocidade visuomotora e a seleção visual (Trail Making), o tempo de reação e o tempo de medição de precisão (TAP), a atenção focada (Farb-Wechsler-Interferenz Test – FWIT), e a fluência verbal através do Teste de Fluência Verbal de Regensburg.

A suplementação com 1,5g de ASI durante 7 dias melhorou as funções de linguagem e as de memória imediata avaliadas pelo RBANS. Pelo contrário, a suplementação com 0,125 g de L-hArg durante 4 semanas, apesar de aumentar os níveis plasmáticos do mesmo, não teve qualquer impacto nos testes neuropsicológicos realizados.

Futuramente é necessária a realização de mais trabalhos com um número de participantes mais elevado e período de suplementação mais longo, de modo a avaliar eventuais efeitos cognitivos resultantes de administração mais prolongada.

Tabela 4 – Estudos que avaliam a Performance Cognitiva.

Referência	Tipo de Estudo	Gênero, n	População	Tipo de Suplementação	Duração	Resultados	Controles da administração
J. L. C. Gills et al. (32)	Estudo cruzado, duplo-cego e controlado com placebo	Feminino e Masculino, 16	Indivíduos saudáveis	1,5 g ASI	7 dias	Digital Image Pairs após suplementação ↔ Digital Symbol Match após suplementação ↔ Pontuações de linguagem (RBANS) após suplementação ↑ Pontuações de memória tardia (RBANS) após suplementação ↔ Pontuações de memória imediata (RBANS) após suplementação ↑	_____
M. W. Schönhoff et al. (33)	Estudo cruzado, duplo-cego e controlado com placebo	Feminino e Masculino, 20	Indivíduos saudáveis	0,125 g L-hArg	4 semanas	Teste de Memória de Aprendizagem Verbal após suplementação ↔ Teste de fluência verbal de Regensburg após suplementação ↔ Trail Making após suplementação ↔ TAP após suplementação ↔ FWIT após suplementação ↔	Níveis plasmáticos de L-hArg após suplementação ↑

ASI, silicato de arginina estabilizado com inositol; RBANS, teste de bateria repetível para avaliação do estado neuropsicológico; L-hArg, L-homoarginina; TAP, tempo de medição de precisão; FWIT, Farb-Wechsler-Interferenz Test.

4.6 Impacto metabólico da suplementação

Dois estudos avaliaram o estudo da suplementação no metabolismo. Contudo, os dois trabalhos são muito díspares quer quanto à forma de suplementação usada quer quanto à população em estudo. Um dos estudos recorreu a uma fonte natural de citrulina (sumo de melancia) numa população saudável (34), enquanto o segundo estudo incidiu numa população de doentes cardíacos a quem foi feita uma administração enteral e parenteral contendo não só arginina, como dimetilarginina assimétrica (ADMA), entre outros aminoácidos (BCAA) durante 5 dias, entre os dois dias anteriores à cirurgia e os dois dias subsequentes (35) (Tabela 5).

O estudo desenvolvido por Vincellette et al. (34) recorreu à administração de 500mL de sumo de melancia durante 2 semanas durante um teste oral de tolerância à glicose (TOTG), e registou níveis constantes de insulina, glicose e ácidos gordos não esterificados (NEFA). Dado que se acredita que muitas funções macro e microvasculares são afetadas negativamente pelo NO durante a hiperglicemia (34), estes resultados são indicadores da manutenção da função macro e microvascular durante a hiperglicemia induzida através do TOTG. Para além disso, o aumento dos níveis plasmáticos de arginina em jejum e a manutenção dos níveis plasmáticos de citrulina, sugerem que as concentrações elevadas de arginina presentes no sumo de melancia são suficientes para induzir alterações fisiológicas no fluxo sanguíneo quando comparado com a suplementação de citrulina isolada.

O trabalho de Visser et al. (35), reportou o aumento da razão arginina:ADMA tanto no miocárdio quanto no plasma sanguíneo, aumento das concentrações plasmáticas de BCAA, e melhoria do metabolismo da glicose. A combinação da revascularização com o aumento da razão arginina:ADMA promoveu a viabilidade miocárdica, sugerindo a influência dos micronutrientes neste grupo de doentes.

Dada a escassez e diversidade de protocolos dos dois estudos abordados nesta secção, será necessário desenvolver mais estudos que permitam retirar conclusões sólidas sobre os efeitos da suplementação alimentar com precursores de NO.

Tabela 5 – Estudos que exploram o Impacto Metabólico.

Referência	Tipo de Estudo	Gênero, n	População	Tipo de Suplementação	Duração	Resultados	Controlos da administração
C. M. L. Vincelle et al. (34)	—————	Feminino, 11 Masculino, 6	Indivíduos saudáveis	500 mL sumo de melancia	2 semanas	Níveis plasmáticos de glicose após suplementação ↔ Níveis plasmáticos de insulina após suplementação ↔ Valores séricos de NEFA após suplementação ↔	Concentrações plasmáticas de arginina em jejum após suplementação ↑ Concentrações plasmática de citrulina após suplementação ↔
M. D. Visser et al. (35)	Estudo de intervenção aleatório e controlado	Feminino e Masculino, 33	Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca	Administração enteral e parenteral	5 dias	Razão arginina:ADMA no miocárdio ↑ Razão arginina:ADMA no plasma sanguíneo ↑ Concentrações plasmáticas de BCAA ↑ Concentrações de BCAA no miocárdio ↔	—————

NEFA, ácidos gordos não esterificados; ADMA, dimetilarginina assimétrica; BCAA, aminoácido de cadeia ramificada.

4.7 Impacto da suplementação a nível vascular

Seis publicações avaliaram a suplementação isolada com arginina e a suplementação combinada com outros aminoácidos (Tabela 6). Quatro estudos incidiram numa população de jovens adultos saudáveis e ativos, 1 estudo incidiu numa população idosa e 1 estudo teve como amostra indivíduos com intolerância à glicose e síndrome metabólica. Cinco dos estudos recorreram a amostras pequenas (7-32 participantes), e apenas 1 estudo envolveu uma amostra de maior tamanho (144 participantes).

Os dois estudos que investigaram a administração isolada de arginina envolveram uma dose oral de 6,4g durante 18 meses (36) e uma dose única intradérmica de 10 mM de arginina (37). Monti et al. (36) reportou que a suplementação de arginina melhorou a saúde metabólica e endotelial dos indivíduos com intolerância à glicose e síndrome metabólica, ao aumentar a sensibilidade e secreção de insulina, a função endotelial, induzir diminuição do peso corporal e aumentar as unidades formadoras de colónias de células endoteliais (UFCE). A suplementação intradérmica de arginina promoveu o efeito vasodilatador em jovens, contrariamente à administração de N ω -Nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), que não teve efeito. Estes resultados sugerem que a expressão ou atividade da arginase é baixa em jovens, pelo que inibidores da arginase administrados exogenamente não afetam significativamente a biodisponibilidade de NO (37).

Quatro estudos recorreram a diferentes tipos de suplementação, como a administração combinada de 14g de arginina e de glutamina com 3g de HMB num período de 24 semanas (38), a administração de 70 mL de sumo de beterraba rico em nitrato durante 3 dias (39), a administração combinada de 8g de MC combinado com 1,5g de silicato de arginina estabilizado com inositol, também conhecido por Nitrosigine por 7 dias (40) e a administração isolada de 10g de citrulina (41) durante 2 dias. Nenhuma das publicações apresentou efeitos negativos. No estudo realizado por Ellis et al. (38), a população idosa apresentou aumento da vasodilatação dependente do endotélio, menor aumento dos níveis da proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) e TNF- α , que tendem a aumentar com o envelhecimento. Apesar de utilizarem suplementações diferentes, os três estudos têm em comum a melhoria da vasodilatação, em resposta à disfunção endotelial mediada pelo fluxo (FMD) (40); na vasodilatação cutânea reflexa (VCR), presente quando a temperatura central corporal aumenta (39); e por fim uma melhoria da função vascular na barreira intestinal, devido tanto aos níveis plasmáticos elevados de arginina após a suplementação serem associados a uma tendência da preservação da perfusão sanguínea na região

esplâncnica durante o exercício, como aos níveis baixos de proteína de ligação de ácidos gordos intestinais humanos (I-FABP) que sugerem que a citrulina pode ajudar a reduzir a lesão celular no intestino delgado (41).

Tabela 6 - Estudos que analisam o Impacto a nível vascular.

Referência	Tipo de Estudo	Género, n	População	Tipo de Suplementação	Duração	Resultados	Controlos de administração
A. C. P. Ellis et al. (38)	_____	Feminino e Masculino, 32	Idosos	14 g L-Arg 14 g Glutamina 3 g HMB	24 semanas	Níveis circulantes de hsCRP e TNF- α \leftrightarrow % de FMD na semana 24 \uparrow	_____
K. H. Kim et al. (37)	_____	Feminino e Masculino, 18	Jovens afro-americanos (9) e caucasianos (9) saudáveis	Administração intradérmica 10 mM L-Arg	1 dia	Resposta vasodilatadora na circulação cutânea após aquecimento local \downarrow Resposta vasodilatadora na circulação cutânea após aquecimento local após L-arg \uparrow Função microvascular cutânea após L-NAME \leftrightarrow	_____
E. L. K. Levitt, J. T. Keen e B. J. Wong (39)	_____	Masculino, 7	Homens saudáveis	70 mL de sumo de beterraba rico em nitrato	3 dias	VCR após suplementação \uparrow Fase plateau de VCR no local de controlo após 3 dias de suplementação \uparrow Fase plateau de VCR no local tratado com L-NAME antes e após suplementação \leftrightarrow PAS e PAM após suplementação \downarrow	_____
L. D. G. Monti et al. (36)	Ensaio de fase III, aleatório, duplo cego, de grupos paralelos, controlado por placebo e unicêntrico	Feminino e Masculino, 144	Indivíduos com intolerância à glicose e síndrome metabólica	6,4 g L-Arg	18 meses	Sensibilidade e secreção de insulina \uparrow Função endotelial e n $^{\circ}$ de UCFE \uparrow Peso corporal \downarrow	_____
J. M. G. Rogers, J. Gills e M. Gray (40)	Projeto de pesquisa cruzada, aleatório, duplo cego e controlado por placebo	Feminino, 8 Masculino, 16	Jovens adultos saudáveis que treinam regularmente	8 g MC 1,5 g Nitrosigine	7 dias	Vasodilatação em resposta à FMD após Nitrosigine \uparrow Vasodilatação em resposta à FMD após MC \uparrow	_____

K. W. Van Wijck et al. (41)	Estudo cruzado, aleatório e controlado, duplo cego	Masculino, 10	Homens saudáveis e ativos	10 g L-Cit	2 dias	Sem desconforto gastrointestinal após L-Cit Perfusão sanguínea na região esplâncnica durante o exercício ↔ Danos nos enterócitos após L-Cit ↓ Microcirculação na mucosa sublingual após L-Cit ↑ Níveis de I-FABP durante o exercício ↓	Níveis plasmáticos de citrulina e arginina após L-Cit ↑
------------------------------------	--	---------------	---------------------------	------------	--------	--	---

L-Arg, L-arginina; HMB, β-hidroxi-β-metilbutirato; hsCRP, proteína C-reativa de alta sensibilidade; TNF-α, fator de necrose tumoral alfa; FMD, disfunção endotelial mediada pelo fluxo; AA, jovens afro-americanos; L-NAME, Nω-Nitro-L-arginina metil éster; VCR, vasodilatação cutânea reflexa; PAS, pressão arterial sistólica; PAM, pressão arterial média; UCFE, unidades formadoras de colônias de células endoteliais; MC, malato de citrulina; I-FABP, proteína de ligação de ácidos gordos intestinais humanos.

4.8 Atletas de Alta Competição

Dez publicações analisaram o impacto da suplementação em atletas de dez modalidades distintas, onde administraram arginina isoladamente, ou combinada com outros aminoácidos (Tabela 7). Foram estudados atletas de modalidades que abrangem andebol, taekwondo, natação, pólo aquático, atletismo, ciclismo, futebol, esqui, ténis e treino de volume alemão. Os estudos avaliaram o desempenho em resistência e sprint dos atletas assim como parâmetros de composição corporal. Seis estudos recorreram a amostras de atletas do sexo masculino, e quatro incluíram participantes dos dois sexos. O tamanho de amostra variou entre 5 e 52 participantes.

Apenas dois estudos administraram arginina isoladamente, recorrendo a doses de 5g (42) e de 2g (43) durante 4 a 6 semanas. Os dois estudos reportaram melhoria do desempenho físico nos jogadores de futebol masculino e de pólo aquático. Foi ainda descrita a melhoria da função mitocondrial evidenciada pela melhoria na produção de lactato (42). Contudo, não foram observadas alterações na composição corporal (peso, índice de massa corporal (IMC), massa corporal magra e massa gorda corporal) (43). Oito estudos analisaram os efeitos da administração combinada durante 2 a 21 dias, recorrendo a associações de BCAA com arginina e citrulina (2 estudos) (44) (45), de BCAA apenas com arginina (1 estudo) (46), de arginina com citrulina (1 estudo) (47) e com nitrato (1 estudo) (48), e de Ca-HMB com AAKG (1 estudo) (49); e, por fim, a administrações isoladas de MC (1 estudo) (50) e de citrulina (1 estudo) (51).

- **Combinação de BCAA com arginina e/ou citrulina**

A combinação de BCAA, L-arginina e L-citrulina tornou-se numa estratégia valiosa para aliviar a fadiga. Os BCAA individualmente não têm efeito no desempenho do exercício, devido ao aumento na produção de NH_3 , resultado da elevada oxidação dos mesmos. No entanto, estes têm a capacidade de competir com o triptofano ao cruzar a barreira hematoencefálica (46). A arginina, juntamente com a L-Citrulina, reduz a acumulação do NH_3 produzido durante o exercício, aumentando o ciclo da ureia e a vasodilatação (46). Esta suplementação foi utilizada em 3 estudos com dosagens entre os 0,04g e os 0,17g/kg, sendo obtidos resultados semelhantes, com diminuição da relação triptofano/BCAA e da acumulação de NH_3 , melhoria do desempenho em sprints intermitentes em atletas de andebol (46) e de taekwondo (44), e melhoria da precisão e consistência dos golpes de solo e prevenção do declínio no desempenho percetivo-motor em jovens tenistas (45).

- **Combinação de arginina com citrulina e com nitrato**

O estudo de Esen et al. (47), em que foi administrada arginina em doses de 6 a 8g complementada ou com 0,614g de nitrato ou com 8g de citrulina, evidenciou ausência de efeitos da suplementação nos níveis de NO, no desempenho nas provas de natação de 200m ou 100m, bem como nos níveis plasmáticos de lactato em atletas treinados. Também o trabalho de Sandbakk et al. (48), apesar de registrar aumentos nas concentrações de nitrato e nitrito, a combinação de aminoácidos não afetou a economia de exercício ou o desempenho de corrida, ao contrário do que aconteceu após a administração isolada de nitrato.

- **Combinação com outros aminoácidos**

A junção de 1,25g de Ca-HMB e de AAKG referida no estudo de Kaczka et al. (49) foi efetiva em impedir a deterioração do desempenho no salto. O grupo suplementado manteve o desempenho estável e a potência muscular do membro inferior permaneceu estável ao contrário do grupo placebo que apresentou uma diminuição na altura do salto com contramovimento. Estes resultados são justificados pelas ações que o HMB exerce tanto no aprimoramento da integridade do sarcolema como no aumento da proliferação e diferenciação das células estaminais musculares. Dois estudos recorreram ao uso isolado de 8g de MC e de 2,4g de citrulina. Apesar de a administração de MC (50) ter resultado na redução da dor muscular, não houve qualquer impacto no desempenho do protocolo do treino de volume alemão, nem se verificaram diferenças na quantidade total de trabalho realizada entre os grupos de tratamento. Por outro lado, o estudo de Suzuki et al. (51) com suplementação com citrulina, melhorou o desempenho dos ciclistas no contra-relógio e reduziu a sensação subjetiva de fadiga muscular.

Pode concluir-se que, embora a falta de um estudo exclusivo com BCAA impeça conclusões diretas sobre o alívio da hiperamonemia pela arginina e citrulina, torna-se evidente o benefício da redução da fadiga ao combinar esses 3 aminoácidos. A falta de efeito da suplementação com MC pode ter sido devida à falta de homogeneidade do grupo. De realçar que nestes estudos envolvendo combinações de aminoácidos é sempre relevante que a avaliação dos resultados seja feita também individualmente e recomendada uma avaliação posterior para explorar outros efeitos da suplementação após o treino, quando a supercompensação pode ocorrer.

Tabela 7 - Estudos com Atletas de Alta Competição.

Referência	Tipo de Estudo	Gênero, n	População	Tipo de Suplementação	Duração	Resultados	Controles da administração
C. K. C. C. Chang et al. (46)	Projeto cruzado, duplo-cego e randomizado	Feminino, 7 Masculino, 15	Atletas de andebol	0,17 g/kg BCAA 0,04 g/kg L-Arg	2 dias	Relação triptofano/BCAA após exercício após suplementação ↓ Desempenho em sprints intermitentes no 2º dia consecutivo ↑ Concentração total de triptofano após o exercício ↔	Acumulação adicional de NH ₃ ↔
A. J. Chappell, D. M. Allwood e T. N. Simper (50)	Projeto cruzado randomizado, duplo-cego com placebo	Feminino, 7 Masculino, 12	Jovens praticantes de treino de volume alemão	8 g MC	21 dias	Desempenho do protocolo TVA após suplementação ↔ Níveis de lactato sanguíneo e de CK após exercício e suplementação ↔ Quantidade total de trabalho realizada ↔ Dor muscular após suplementação ↓ Níveis de CK antes do exercício ↑	_____
I. F. W. Chen et al. (44)	Projeto cruzado, duplo-cego e randomizado	Masculino, 12	Atletas de taekwondo	0,17 g/kg BCAA 0,05 g/kg L-Arg 0,05 g/kg L-Cit	7 dias	Tempos de reação pré-motora após suplementação ↑ Relação triptofano/BCAA após suplementação ↓ Desempenho em sprints intermitentes no 2º dia consecutivo ↑	Acumulação adicional de NH ₃ ↔
O. E. Esen et al. (47)	_____	Feminino, 5 Masculino, 10	Atletas e triatletas de 100m e 200m estilo livre de natação	8 g L-Arg ou 8 g L-Cit	8 dias	Desempenho nas provas de natação após L-Arg ↔ Desempenho nas provas de natação após L-Cit ↔ Níveis plasmáticos de lactato ↔	Níveis plasmáticos de NO ↔
J. F. Gambardella et al. (42)	Estudo simples-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, randomizado	Masculino, 17	Jogadores de pólo aquático	5 g L-Arg	4 semanas	Eficiência mitocondrial dos jogadores após L-Arg ↑ Níveis séricos de lactato ↑ Desempenho físico dos jogadores após L-Arg ↑	_____
P. K. Kaczka et al. (49)	Projeto randomizado, duplo-cego e	Feminino e Masculino, 40	Jovens praticantes de atletismo	1,25 g Ca-HMB 1,25 g AAKG	12 dias	Potência muscular do membro inferior após suplementação ↔ Altura do salto com contramovimento após suplementação ↔	_____

	controlado por placebo					Altura do salto com contramovimento após placebo ↓	
N. E. Pahlavani et al. (43)	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Masculino, 52	Jogadores de futebol masculino	2 g L-Arg	6 semanas	Desempenho desportivo após suplementação ↑ Efeito significativo no peso e IMC após suplementação ↓ Efeito significativo na massa corporal magra e massa gorda corporal após suplementação ↔	_____
S. B. S. Sandbakk et al. (48)	_____	Masculino, 9	Esquiadores juniores cross-country de elite	6 g L-Arg 0,614 g Nitrato	7 dias	Efeitos ergogénicos à população após suplementação combinada ↔ Desempenho no sprint após nitrato isolado ↑ Desempenho no sprint após suplementação combinada ↔	Concentrações de nitrato e nitrito após L-arg isolada ↑ Concentrações de nitrato e nitrito após nitrato isolado ↑
T. M. Suzuki et al. (51)	Ensaio duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, cruzado de duas vias	Masculino, 25	Ciclistas	2,4 g L-Cit	7 dias	Desempenho do ciclismo no contra-relógio após suplementação ↑ Sensações de fadiga muscular e concentração após exercício ↑	Níveis plasmáticos de L-Arg após suplementação ↑ Níveis plasmáticos de L-Cit após suplementação ↑
C. C. W. Yang et al. (45)	Design simples-cego, cruzado randomizado e controlado por placebo	Masculino, 9	Jovens tenistas	0,17 g/kg BCAA 0,05 g/kg L-Arg 0,05 g/kg L-Cit	7 dias	Prevenção do declínio no desempenho perceptivo-motor após suplementação ↑ Precisão e consistência dos golpes de solo após suplementação ↑ Proporção plasmática triptofano/BCAA ↓ Frequência cardíaca durante partida após suplementação ↓	Acumulação adicional de NH ₃ ↔

BCAA, aminoácido de cadeia ramificada; L-Arg, L-arginina; NH₃, nitrato; MC, malato de citrulina; TVA, treino de volume alemão; CK, creatina quinase; L-Cit, L-citrulina; NO, óxido nítrico; Ca-HMB, sal de cálcio do β-hidroxi-β-metilbutirato; AAKG, L-arginina α-cetoglutarato; IMC, índice de massa corporal.

4.9 Desordens metabólicas

As três desordens metabólicas mais prevalentes no âmbito da investigação sobre a suplementação de precursores do óxido nítrico são a Diabetes, a Obesidade e a Hipertensão Arterial. Globalmente integram um conjunto de dez publicações (Tabela 8).

4.9.1 Diabetes

Três publicações investigaram o impacto da suplementação isolada com arginina e a combinação de arginina com glutamina e HMB no estudo com diabéticos englobando indivíduos com úlceras de pé diabético, pré-diabéticos com excesso de peso e indivíduos com intolerância à glicose e síndrome metabólica. Destas 3 publicações, apenas 1 recorreu a participantes do sexo masculino com uma amostra limitada de 20 indivíduos e 2 optaram por ambos os géneros com amostras de tamanho significativo (144-271 participantes) (Tabela 8).

Os dois estudos que recorreram à administração isolada de 6,4g (52) e de 9g (53) de arginina em períodos muito diferentes, de 6 semanas a 9 anos, demonstraram efeitos benéficos do uso deste aminoácido. Ocorreu uma melhoria da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina (53) (52); aumento da secreção de insulina (53), atraso na progressão para diabetes mellitus tipo 2 (DM2), através dos níveis de pró-insulina inalterados e os efeitos na relação pró-insulina/c-peptídeo, acompanhados pela redução do stress oxidativo (53). Porém, o estudo de Monti et al. (52) mostrou ausência de efeito da suplementação na massa gorda, no gasto de energia, volume e a atividade do tecido adiposo castanho induzida pelo frio ou a respiração mitocondrial do músculo esquelético em homens europeus e do sul da Ásia com pré-diabetes.

Apenas um estudo recorreu à associação de 7g de arginina e de glutamina com 1,2g de HMB num período de 16 semanas. Este estudo, conduzido por Armstrong et al. (54), reportou ausência de melhoria na cicatrização de úlceras no geral. Contudo, em indivíduos com risco de desnutrição, identificados por níveis de albumina abaixo de 40 g/l e indivíduos com má circulação sanguínea, identificados por um índice tornozelo-braquial inferior a 1,00, foi reportada melhoria na cicatrização de úlceras. No entanto, os níveis de albumina permaneceram constantes e houve um acrescido desenvolvimento de infeções leves após a suplementação combinada de arginina, glutamina e HMB.

4.9.2 Obesidade

Quatro publicações analisaram o impacto da suplementação isolada de arginina e de sumo concentrado de beterraba no contexto da obesidade, dividida entre indivíduos com obesidade simples e indivíduos com sobrepeso e obesidade. Destas 4 publicações, apenas 1 recorreu a participantes do sexo masculino com uma amostra de tamanho reduzida (8 indivíduos) e 3 utilizaram ambos os géneros caracterizados por uma amostra de tamanho maior (30 a 88 participantes) (Tabela 8).

Três estudos analisaram o impacto da suplementação isolada de arginina, recorrendo a doses de 6g (1 estudo) em homens com sobrepeso durante 7 dias (55) e de 9g (2 estudos) em indivíduos com obesidade simples durante 6 meses (56) (57). Apesar da semelhança na dosagem e duração de tratamento, os estudos envolvendo indivíduos com obesidade simples reportaram resultados díspares quanto ao efeito da arginina. No estudo conduzido por Bogdanski et al. (56), a arginina alterou a sensibilidade à insulina no grupo de pessoas com obesidade, tendo sido por isso observado a alta concentração de insulina nos indivíduos obesos, confirmando a responsabilidade da própria insulina na superprodução de inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 (PAI-1). Já o estudo de Suliburska et al. (57), demonstrou efeito na concentração dos minerais, podendo estar o aumento de zinco relacionado com as mudanças na sensibilidade à insulina, a variação nos níveis de cobre no impacto da função insulínica e as concentrações de zinco e magnésio na sua relação inversa com o teor de gordura corporal. Por fim, a suplementação de arginina complementada com exercício de resistência aguda (ERA) (55), diminuiu os níveis de IL-6 e mantendo constantes os níveis de IL-10, sendo que a redução da IL-6 sustenta o papel da arginina no controlo da inflamação sistémica, restaurando o equilíbrio da relação IL-6/IL-10 em homens com excesso de peso, o que pode ser útil para retardar doenças cardiovasculares nesta população. Futuramente, seria essencial um número de participantes mais alargado de modo a confirmar os resultados obtidos.

No que diz respeito ao estudo piloto randomizado de Lara et al. (58) em indivíduos saudáveis com sobrepeso e obesidade, a suplementação de 140mL de sumo concentrado de beterraba durante 7 dias, não evidenciou alterações significativas na pressão arterial (PA) em repouso e ambulatória às 24 horas, na função arterial periférica ou concentração plasmática de ADMA.

Como conclusão, observa-se que, embora o sumo de beterraba concentrado não tenha demonstrado benefícios significativos no estudo da PA, a suplementação de arginina pode

representar uma nova abordagem terapêutica para distúrbios metabólicos, contribuindo para a redução da gordura corporal e da pressão sanguínea e melhoria da sensibilidade à insulina.

4.9.3 Hipertensão Arterial

Três publicações analisaram o impacto da suplementação isolada de arginina e de outros aminoácidos no estudo da hipertensão arterial, que integram indivíduos com hipertensão secundária, indivíduos com pressão arterial elevada e indivíduos com hipertensão leve a moderada e hiper-homocisteinemia. As 3 publicações envolvem participantes de ambos os sexos com amostras com 7 a 98 participantes (Tabela 8).

Apenas um estudo analisou o impacto da suplementação isolada de 9g de arginina numa população com PA elevada durante um período de 2 semanas. O estudo de Li et al. (59), realizado durante e após a exposição à poluição do ar resultante de tráfego (PART) registou reduções significativas de PA em repouso e ambulatorial, bem como na pressão arterial sistólica (PAS), PAD e pressão arterial média (PAM) nos participantes do sexo masculino. No caso das participantes do sexo feminino, não foram observadas diferenças significativas, sugerindo, portanto, que a suplementação de arginina possa ter um efeito protetor mais evidente na PA dos homens no contexto da exposição à PART. Para além disso, a concentração elevada de dióxido de carbono (CO₂) durante a caminhada indica maior exposição à poluição do ar, no entanto, a falta de controlo pós-caminhada e a limitação na avaliação direta da atividade física podem afetar a interpretação dos resultados.

Dois estudos investigaram o efeito da suplementação isolada de 6g de MC durante apenas 1 dia em indivíduos com hipertensão secundária (60); e o efeito de um suplemento denominado *AbMIP* que contém tanto 0,0024g de arginina como outros ingredientes que afetam diferentes processos fisiológicos, modulando funções relacionadas ao complexo processo de desenvolvimento de DCV, numa população de indivíduos com hipertensão leve a moderada e hiper-homocisteinemia por um período de 4 semanas (61). Ambas as suplementações apresentaram resultados benéficos. No que diz respeito à suplementação com MC (60), apesar da considerável variabilidade na resposta interindividual da PAS e PAD, mostrou-se benéfica no aumento da Hipotensão Pós-Exercício (HPE). Esse aumento pode ser explicado através do subsequente aumento da concentração plasmática de arginina, que, por sua vez, estimula a produção de NO. Com isso, a vasodilatação resultante da maior libertação de NO pode intensificar a resposta da HPE, especialmente em

indivíduos hipertensos. No entanto, apesar da disparidade de resultados observada no estudo cruzado monocêntrico randomizado (61), relativamente à função endotelial em jejum e pós-prandial, a suplementação com *AbMIP* revelou uma redução significativa nos níveis de homocisteína e na PAS.

Como conclusão, apesar dos estudos serem concordantes ao apresentarem resultados promissores, é importante a recomendação de que em estudos futuros haja a inclusão de medidas de disponibilidade de NO, como nitrito e nitrato, associadas à avaliação de mecanismos importantes como resistência vascular periférica e débito cardíaco, visto que poderão fornecer dados sobre a ação do MC associado ao exercício em indivíduos hipertensos.

Tabela 8 – Estudos em populações com desordens metabólicas (Diabetes, Obesidade e Hipertensão Arterial).

Referência	Tipo de Estudo	Gênero, n	População	Tipo de Suplementação	Duração	Resultados	Controles da administração
DIABETES							
D. G. H. Armstrong et al. (54)	Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado e multicêntrico	Feminino e Masculino, 271	Indivíduos com úlceras não infetadas no pé diabético	7 g L-Arg 7 g Glutamina 1,2 g HMB	16 semanas	Cicatrização de úlceras após suplementação ↔ Cicatrização de úlceras em indivíduos com risco de desnutrição (albumina < 40 g/l) ↑ Níveis de albumina ↔ Cicatrização de úlceras em indivíduos com má circulação sanguínea (índice tornozelo-braquial < 1,00) ↑ Infeções leves após suplementação ↑	_____
M. R. H. Boon et al. (53)	Estudo cruzado duplo-cego randomizado	Masculino, 20	Homens pré-diabéticos com excesso de peso	9 g L-Arg	9 anos	Tolerância à glicose após suplementação ↑ Sensibilidade à insulina após suplementação ↑ ↑ Secreção de insulina após suplementação ↑ Níveis de pró-insulina ↔ Relação pró-insulina/ c- peptídeo ↑ Stress oxidativo induzido pela suplementação ↓	_____
L. D. G. Monti et al. (52)	_____	Feminino e Masculino, 144	Indivíduos europeus e sul asiáticos com intolerância à glicose e síndrome metabólica	6,4 g L-Arg	6 semanas	Gasto de energia, volume e atividade do tecido adiposo castanho após suplementação ↔ Respiração mitocondrial do músculo esquelético após suplementação ↔ Tolerância à glicose em homens europeus ↑ Tolerância à glicose em homens do sul da Ásia ↔ Níveis de massa gorda ↔	_____
OBESIDADE							
P. S. Bogdanski et al. (56)	Estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego	Feminino e Masculino, 88	Indivíduos com obesidade simples	9 g L-Arg	6 meses	Concentração de PAI 1 após suplementação nos indivíduos obesos ↑ Concentração de insulina após suplementação nos indivíduos obesos ↑ Nível de EAT após suplementação ↑	Concentração de NO após suplementação nos indivíduos obesos ↓

J. O. Lara et al. (58)	Estudo paralelo, ensaio clínico randomizado não cego	Feminino e Masculino, 30	Indivíduos com sobrepeso e obesidade	140 mL sumo concentrado de beterraba	7 dias	Pressão arterial em repouso após suplementação ↔ Pressão arterial ambulatória de 24 horas após suplementação ↔ Função arterial periférica após suplementação ↔	Concentração plasmática de ADMA após suplementação ↔
M. A. D. L. Nascimento et al. (55)	Estudo cruzado, aleatório, duplo cego	Masculino, 8	Homens com sobrepeso	6 g L-Arg	7 dias	Níveis de IL-1ra após suplementação ↔ Níveis de IL-10 após suplementação e após exercício ↔ Níveis de IL-10 após suplementação e 1 hora depois ↔ Níveis de IL-10 no grupo controlo e 1 hora depois ↓ Aumento do nível de IL-6 após suplementação ↓	_____
J. B. Suliburska et al. (57)	Estudo prospetivo, randomizado, duplo-cego	Feminino e Masculino, 88	Indivíduos com obesidade simples	9 g L-Arg	6 meses	Sensibilidade à insulina em indivíduos obesos após suplementação ↑ Nível de zinco após suplementação ↑ Nível de cobre após suplementação ↓ Nível de ferro após suplementação ↔ Concentrações séricas de zinco e magnésio após suplementação ↓ Níveis de glicose e insulina antes do tratamento ↑ Diminuição do nível de hsCRP após suplementação ↔	_____
HIPERTENSÃO ARTERIAL							
J. E. Casonatto, D. M Enokida e K. Grandolfi (60)	Estudo duplo-cego, grupos paralelos e controlado por placebo	Feminino e Masculino, 40	Indivíduos com hipertensão secundária	6 g MC	1 dia	Respostas de PAS após suplementação ↑ Respostas de PAD após suplementação ↑ Aumento da HPE após suplementação ↑	_____

<p>H. L. Li et al. (59)</p>	<p>Ensaio intervencionista, randomizado duplo-cego e controlado por placebo</p>	<p>Feminino e Masculino, 98</p>	<p>Indivíduos com elevada pressão arterial</p>	<p>9 g L-Arg</p>	<p>2 semanas</p>	<p>Pressão arterial ambulatorial durante e após a caminhada ↓ Pressão arterial em repouso durante e após a caminhada ↓ PAS aos 30 minutos após caminhada nos homens ↓ PAD aos 30 minutos após caminhada nos homens ↓ PAM aos 30 minutos após caminhada nos homens ↓ Segmento ST deprimido após suplementação ↔ Concentração de CO₂ durante caminhada ↑</p>	<p>Concentração de L-Arg aos 30 minutos após caminhada ↑</p>
<p>C. A. G. Reule, B. Goyvaerts e C. Schoen (61)</p>	<p>Estudo cruzado monocêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego</p>	<p>Feminino, 7 Masculino, 18</p>	<p>Indivíduos com hipertensão leve a moderada e hiperhomocistemia</p>	<p><i>AbMIP</i> (0,0024 g L-Arg)</p>	<p>4 semanas</p>	<p>Função endotelial em jejum após suplementação ↑ Níveis de homocisteína após suplementação ↓ Função endotelial pós-prandial após suplementação ↔ PAS após suplementação ↓</p>	<p>—————</p>

L-Arg, L-arginina; HMB, β-hidroxi-β-metilbutirato; PAI 1, inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1; NO, óxido nítrico; EAT, estado antioxidante total; ADMA, dimetilarginina assimétrica; IL-1ra, antagonista do recetor de interleucina-1; IL-10, interleucina-10; IL-6, interleucina-6; hsCRP, proteína C-reativa de alta sensibilidade; MC, malato de citrulina; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HPE, hipotensão pós-exercício; PAM, pressão arterial média; CO₂, dióxido de carbono.

5. Conclusões

Nos últimos anos verificou-se um crescimento acentuado na procura de suplementos que desempenhem um papel fulcral no suprimento de carências nutricionais e em alcançar melhores resultados nos objetivos de saúde e desempenho dos indivíduos. Como tal, da grande variedade de suplementos disponíveis, os precursores do NO ganharam maior destaque, visto que o NO é uma molécula amplamente envolvida na resposta cardiovascular, imunitária e de desempenho físico. No entanto, no que diz respeito ao tipo de suplementação utilizada ao longo do estudo, apesar da suplementação com L-arginina e a L-citrulina serem amplamente estudadas, quer de uma forma isolada ou até combinada entre elas, estão também presentes outros aminoácidos. De uma forma global, utilizaram-se compostos como a L-hArg; a combinação de L-arginina com valina e serina, com BCAA e com glutamina e HMB; a combinação de L-citrulina com GSH; a administração de sumo de beterraba rico em nitrato; o ASI; o sumo de melancia, fonte natural de citrulina; a introdução de MC isolado ou combinado com Nitrosigine; a junção de Ca-HMB com AAKG; e, por fim, a administração de L-arginina por via de *AbMIP*.

No que diz respeito à população ativa, maioritariamente composta por idosos e indivíduos saudáveis, a suplementação isolada de arginina, ao longo do estudo dos diversos domínios, não teve impacto, falhando na melhoria dos principais aspetos funcionais, metabólicos, anabolizantes e indicadores fisiológicos da recuperação muscular; na função endotelial associada ao envelhecimento vascular precoce; e em diminuir os níveis de lactato, amónia e cortisol resultantes do exercício físico. No entanto, a administração individual de arginina melhorou a saúde metabólica e endotelial dos indivíduos com intolerância à glicose e síndrome metabólica, bem como a resposta vasodilatadora em jovens. Por outro lado, a combinação de diversos aminoácidos, demonstrou ser uma mais valia quer na população jovem quer na idosa, com a exceção da suplementação de L-hArg que não obteve impacto nos testes neuropsicológicos realizados. No geral, observou-se diminuição de sensação de fadiga; uma resposta metabólica mais rápida ao VO_2 ; a melhoria das funções de linguagem e de memória imediata; a manutenção da função macro e microvascular durante a hiperglicemia; a promoção de viabilidade miocárdica em indivíduos submetidos a cirurgia cardíaca e a melhoria da vasodilatação quer em resposta à FMD como em questão à VCR.

Em estudos com atletas de alta competição, a suplementação isolada de arginina melhorou o desempenho físico de jogadores de futebol masculino e de pólo aquático. Por outro lado, nem todas as combinações com arginina manifestaram resultados positivos,

comparativamente ao resultado preciso observado na população ativa. Ao passo que a combinação de arginina com BCAA e citrulina se tornou uma estratégia valiosa para aliviar a fadiga e reduzir a acumulação de NH_3 , a combinação de arginina com nitrato ou com citrulina não melhorou o desempenho físico e a economia de exercício em provas de natação e em provas de corrida. Em relação às restantes associações, apesar do MC ter impactado apenas a redução da dor muscular, a associação de Ca-HMB e de AAKG e a administração isolada de citrulina conseguiram evitar a deterioração do desempenho no salto e aumentar o desempenho do ciclismo acompanhado de menor sensação de fadiga, respetivamente.

No que toca a uma população com desordens metabólicas, a administração isolada de arginina foi benéfica na sua maioria. No entanto, conseguiu melhorar a tolerância à glicose e sensibilidade à insulina; restaurou o equilíbrio da relação IL-6/IL-10 em homens com excesso de peso; e reduziu significativamente a PA em repouso e ambulatorial, a PAS, a PAD e a PAM. Por outro lado, as associações utilizadas, no contexto da diabetes obteve um efeito ambíguo, visto que facilitou a cicatrização de úlceras, porém houve um acréscimo de infeções leves. No que diz respeito à obesidade, a suplementação combinada não evidenciou melhorias significativas na PA em repouso e ambulatorial de 24 horas, na função arterial periférica ou concentração plasmática de ADMA. Por fim, apenas no estudo com indivíduos com hipertensão arterial é que as associações se mostram benéficas ao aumentar a HPE e ao reduzir significativamente os níveis de homocisteína e na PAS.

O trabalho desenvolvido nesta dissertação permitiu rever, sistematizar e comparar a ação dos diferentes suplementos dietéticos utilizados no impacto dos níveis do óxido nítrico, numa diversa gama de domínios estudados. Demonstrou e reforçou o impacto positivo e seguro da arginina (de pelo menos 30 g/dia) e das suas associações com outros aminoácidos em melhorar a condição física, vascular, metabólica, cognitiva e celular dos indivíduos.

6. Bibliografia

1. DGAV. Suplementos Alimentares [Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>].
2. d'Unienville NMA, Blake HT, Coates AM, Hill AM, Nelson MJ, Buckley JD. Effect of food sources of nitrate, polyphenols, L-arginine and L-citrulline on endurance exercise performance: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Int Soc Sports Nutr.* 2021;18(1):76.
3. Kang K, Shu XL, Zhong JX, Yu TT. Effect of L-arginine on immune function: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014;23(3):351-9.
4. Vias da Síntese do Óxido Nítrico. *Korean journal of pediatrics.* 2013. 56. 424-430. 10.3345/kjp.2013.56.10.424.
5. Rezaei S, Gholamalizadeh M, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, Rastgoo S, Doaei S. The effect of L-arginine supplementation on maximal oxygen uptake: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Rep.* 2021;9(3):e14739.
6. Viribay A, Burgos J, Fernández-Landa J, Seco-Calvo J, Mielgo-Ayuso J. Effects of Arginine Supplementation on Athletic Performance Based on Energy Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(5).
7. Produção de energia no exercício aeróbico e anaeróbico. *Biology : respiration in living organisms.* 2015.
8. Smeets E, Mensink RP, Joris PJ. Effects of tree nut and groundnut consumption compared with those of l-arginine supplementation on fasting and postprandial flow-mediated vasodilation: Meta-analysis of human randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1699-710.
9. Sepandi M, Abbaszadeh S, Qobady S, Taghdir M. Effect of L-Arginine supplementation on lipid profiles and inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019;148:104407.
10. Fases da cicatrização de feridas cutâneas ao longo do tempo. *Nutrients* 2021, 13(8), 2498.
11. Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. *Nutrients.* 2021;13(8).
12. Yousefi Rad E, Nazarian B, Saboori S, Falahi E, Hekmatdoost A. Effects of l-arginine supplementation on glycemic profile: Evidence from a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Integr Med.* 2020;18(4):284-91.
13. Comparação da ação do NO em indivíduos saudáveis e diabéticos. *Journal of Molecular Cell Biology* Volume 13, Issue 7 July 2021.

14. Atzler D, Schönhoff M, Cordts K, Ortland I, Hoppe J, Hummel FC, et al. Oral supplementation with L-homoarginine in young volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1477-85.
15. McNeal CJ, Meininger CJ, Wilborn CD, Tekwe CD, Wu G. Safety of dietary supplementation with arginine in adult humans. *Amino Acids*. 2018;50(9):1215-29.
16. Suzuki T, Morita M, Hayashi T, Kamimura A. The effects on plasma L-arginine levels of combined oral L-citrulline and L-arginine supplementation in healthy males. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017;81(2):372-5.
17. Aguiar AF, Balvedi MC, Buzzachera CF, Altimari LR, Lozovoy MA, Bigliassi M, et al. L-Arginine supplementation does not enhance blood flow and muscle performance in healthy and physically active older women. *Eur J Nutr*. 2016;55(6):2053-62.
18. Andrade WB, Jacinto JL, da Silva DK, Roveratti MC, Estoche JM, Oliveira DB, et al. L-Arginine supplementation does not improve muscle function during recovery from resistance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43(9):928-36.
19. Meirelles CM, Matsuura C. Acute supplementation of L-arginine affects neither strength performance nor nitric oxide production. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018;58(3):216-20.
20. Tyler CJ, Coffey TR, Hodges GJ. Acute L-arginine supplementation has no effect on cardiovascular or thermoregulatory responses to rest, exercise, and recovery in the heat. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(2):363-71.
21. Vanhatalo A, Bailey SJ, DiMenna FJ, Blackwell JR, Wallis GA, Jones AM. No effect of acute L-arginine supplementation on O₂ cost or exercise tolerance. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(7):1805-19.
22. Ellis AC, Hunter GR, Goss AM, Gower BA. Oral Supplementation with Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate, Arginine, and Glutamine Improves Lean Body Mass in Healthy Older Adults. *J Diet Suppl*. 2019;16(3):281-93.
23. Gonzales JU, Raymond A, Ashley J, Kim Y. Does l-citrulline supplementation improve exercise blood flow in older adults? *Exp Physiol*. 2017;102(12):1661-71.
24. Bailey SJ, Blackwell JR, Lord T, Vanhatalo A, Winyard PG, Jones AM. l-Citrulline supplementation improves O₂ uptake kinetics and high-intensity exercise performance in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;119(4):385-95.
25. Tsuda Y, Yamaguchi M, Noma T, Okaya E, Itoh H. Combined Effect of Arginine, Valine, and Serine on Exercise-Induced Fatigue in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Study. *Nutrients*. 2019;11(4).
26. Alvares TS, Conte-Junior CA, Silva JT, Paschoalin VM. L-arginine does not improve biochemical and hormonal response in trained runners after 4 weeks of supplementation. *Nutr Res*. 2014;34(1):31-9.
27. Apolzan JW, Stein JA, Rood JC, Beyl RA, Yang S, Greenway FL, et al. Effects of acute arginine supplementation on neuroendocrine, metabolic, cardiovascular, and mood outcomes in younger men: A double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2022;101:111658.

28. Forbes SC, Harber V, Bell GJ. Oral L-arginine before resistance exercise blunts growth hormone in strength trained males. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2014;24(2):236-44.
29. Tsuda Y, Murakami R, Yamaguchi M, Seki T. Acute supplementation with an amino acid mixture suppressed the exercise-induced cortisol response in recreationally active healthy volunteers: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020;17(1):39.
30. McKinley-Barnard S, Andre T, Morita M, Willoughby DS. Combined L-citrulline and glutathione supplementation increases the concentration of markers indicative of nitric oxide synthesis. *J Int Soc Sports Nutr.* 2015;12:27.
31. Vanhatalo A, Blackwell JR, L'Heureux JE, Williams DW, Smith A, van der Giezen M, et al. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans. *Free Radic Biol Med.* 2018;124:21-30.
32. Gills JL, Campitelli A, Jones M, Paulson S, Myers JR, Madero EN, et al. Acute Inositol-Stabilized Arginine Silicate Improves Cognitive Outcomes in Healthy Adults. *Nutrients.* 2021;13(12).
33. Schönhoff M, Weineck G, Hoppe J, Hornig S, Cordts K, Atzler D, et al. Cognitive performance of 20 healthy humans supplemented with L-homoarginine for 4 weeks. *J Clin Neurosci.* 2018;50:237-41.
34. Vincellette CM, Losso J, Early K, Spielmann G, Irving BA, Allerton TD. Supplemental Watermelon Juice Attenuates Acute Hyperglycemia-Induced Macro-and Microvascular Dysfunction in Healthy Adults. *J Nutr.* 2021;151(11):3450-8.
35. Visser M, Davids M, Verberne HJ, Kok WE, Tepaske R, Cocchieri R, et al. Nutrition before, during, and after surgery increases the arginine:asymmetric dimethylarginine ratio and relates to improved myocardial glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(6):1440-9.
36. Monti LD, Galluccio E, Fontana B, Spadoni S, Comola M, Marrocco Trischitta MM, et al. Pharmacogenetic influence of eNOS gene variant on endothelial and glucose metabolism responses to L-arginine supplementation: Post hoc analysis of the L-arginine trial. *Metabolism.* 2015;64(11):1582-91.
37. Kim K, Hurr C, Patik JC, Matthew Brothers R. Attenuated cutaneous microvascular function in healthy young African Americans: Role of intradermal l-arginine supplementation. *Microvasc Res.* 2018;118:1-6.
38. Ellis AC, Patterson M, Dudenbostel T, Calhoun D, Gower B. Effects of 6-month supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine and arginine on vascular endothelial function of older adults. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(2):269-73.
39. Levitt EL, Keen JT, Wong BJ. Augmented reflex cutaneous vasodilatation following short-term dietary nitrate supplementation in humans. *Exp Physiol.* 2015;100(6):708-18.
40. Rogers JM, Gills J, Gray M. Acute effects of Nitrosigine® and citrulline malate on vasodilation in young adults. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020;17(1):12.

41. van Wijck K, Wijnands KA, Meesters DM, Boonen B, van Loon LJ, Buurman WA, et al. L-citrulline improves splanchnic perfusion and reduces gut injury during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(11):2039-46.
42. Gambardella J, Fiordelisi A, Spigno L, Boldrini L, Lungonelli G, Di Vaia E, et al. Effects of Chronic Supplementation of L-Arginine on Physical Fitness in Water Polo Players. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6684568.
43. Pahlavani N, Entezari MH, Nasiri M, Miri A, Rezaie M, Bagheri-Bidakhavidi M, et al. The effect of l-arginine supplementation on body composition and performance in male athletes: a double-blinded randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(4):544-8.
44. Chen IF, Wu HJ, Chen CY, Chou KM, Chang CK. Branched-chain amino acids, arginine, citrulline alleviate central fatigue after 3 simulated matches in taekwondo athletes: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016;13:28.
45. Yang CC, Wu CL, Chen IF, Chang CK. Prevention of perceptual-motor decline by branched-chain amino acids, arginine, citrulline after tennis match. *Scand J Med Sci Sports.* 2017;27(9):935-44.
46. Chang CK, Chang Chien KM, Chang JH, Huang MH, Liang YC, Liu TH. Branched-chain amino acids and arginine improve performance in two consecutive days of simulated handball games in male and female athletes: a randomized trial. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121866.
47. Esen O, Eser MC, Abdioglu M, Benesova D, Gabrys T, Karayigit R. Eight Days of L-Citrulline or L-Arginine Supplementation Did Not Improve 200-m and 100-m Swimming Time Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(8).
48. Sandbakk SB, Sandbakk Ø, Peacock O, James P, Welde B, Stokes K, et al. Effects of acute supplementation of L-arginine and nitrate on endurance and sprint performance in elite athletes. *Nitric Oxide.* 2015;48:10-5.
49. Kaczka P, Kubicka K, Batra A, Maciejczyk M, Kopera E, Bira J, et al. Effects of Co-Ingestion of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate and L-Arginine α -Ketoglutarate on Jump Performance in Young Track and Field Athletes. *Nutrients.* 2021;13(4).
50. Chappell AJ, Allwood DM, Simper TN. Citrulline Malate Fails to Improve German Volume Training Performance in Healthy Young Men and Women. *J Diet Suppl.* 2020;17(3):249-60.
51. Suzuki T, Morita M, Kobayashi Y, Kamimura A. Oral L-citrulline supplementation enhances cycling time trial performance in healthy trained men: Double-blind randomized placebo-controlled 2-way crossover study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016;13:6.
52. Monti LD, Galluccio E, Villa V, Fontana B, Spadoni S, Piatti PM. Decreased diabetes risk over 9 year after 18-month oral L-arginine treatment in middle-aged subjects with impaired glucose tolerance and metabolic syndrome (extension evaluation of L-arginine study). *Eur J Nutr.* 2018;57(8):2805-17.
53. Boon MR, Hanssen MJW, Brans B, Hülsmann CJM, Hoeks J, Nahon KJ, et al. Effect of L-arginine on energy metabolism, skeletal muscle and brown adipose tissue in South Asian and European prediabetic men: a randomised double-blinded crossover study. *Diabetologia.* 2019;62(1):112-22.

54. Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith AP, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2014;31(9):1069-77.
55. Nascimento MAD, Lira FDS, Punaro GR, Mello MT, Tufik S, Higa EMS. Short-term l-arginine supplementation attenuates elevation of interleukin 6 level after resistance exercise in overweight men. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;22:43-7.
56. Bogdanski P, Szulinska M, Suliburska J, Pupek-Musialik D, Jablecka A, Witmanowski H. Supplementation with L-arginine favorably influences plasminogen activator inhibitor type 1 concentration in obese patients. A randomized, double blind trial. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(4):221-6.
57. Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Changes in mineral status are associated with improvements in insulin sensitivity in obese patients following L-arginine supplementation. *Eur J Nutr.* 2014;53(2):387-93.
58. Lara J, Ogbonmwan I, Oggioni C, Zheng D, Qadir O, Ashor A, et al. Effects of handgrip exercise or inorganic nitrate supplementation on 24-h ambulatory blood pressure and peripheral arterial function in overweight and obese middle age and older adults: A pilot RCT. *Maturitas.* 2015;82(2):228-35.
59. Li H, Liu Q, Zou Z, Chen Q, Wang W, Baccarelli AA, et al. L-arginine supplementation to mitigate cardiovascular effects of walking outside in the context of traffic-related air pollution in participants with elevated blood pressure: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Environ Int.* 2021;156:106631.
60. Casonatto J, Enokida DM, Grandolfi K. Inter-Individual Responses to Citrulline Malate Oral Supplementation on Post-Exercise Hypotension in Hypertensives: A 24-Hour Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(2):218-28.
61. Reule CA, Goyvaerts B, Schoen C. Effects of an L-arginine-based multi ingredient product on endothelial function in subjects with mild to moderate hypertension and hyperhomocysteinemia - a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):92.

Capítulo 2 - Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária é a face mais visível da profissão. É o primeiro local para onde os portugueses recorrem em questões de saúde. Por isso, é um setor de grande importância estratégica no sistema de saúde, integrado e articulado na rede de cuidados de saúde primários. São unidades de saúde modernas, que sempre apostaram na inovação e em pessoal qualificado. Os utentes reconhecem-lhe proximidade, disponibilidade, confiança e, acima de tudo, dedicação e competência profissional, numa relação secular que valoriza bastante o papel que o farmacêutico comunitário assume hoje na nossa sociedade (1).

Nos últimos vinte anos, tem-se verificado um papel cada vez mais crucial do farmacêutico no âmbito da Saúde Pública. O farmacêutico comunitário ocupa uma posição privilegiada para contribuir em diferentes áreas, tais como a gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a avaliação de parâmetros de saúde, a identificação de pessoas em situação de risco, a deteção precoce de diversas doenças e a promoção de estilos de vida mais saudáveis (1).

O estágio curricular é um momento crucial na formação académica dos estudantes, sendo o culminar do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Esta experiência prática permite aos estudantes interagirem, num primeiro contacto, diretamente com utentes e profissionais de saúde, aprendendo sobre a gestão e otimização da terapêutica, revisão da medicação e a promoção do autocuidado e a orientação do cidadão na utilização de medicamentos. Ao longo do estágio pode aplicar os conceitos teóricos adquiridos, tendo a oportunidade de aprender com farmacêuticos experientes que me orientaram no aconselhamento farmacêutico bem como atender utentes com diferentes perfis. Pode também participar em iniciativas que visaram melhorar a qualidade de vida da população.

O meu estágio em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia Porto (FP), localizada no Porto, sob a orientação da Dr^a Adriana Osório, no período de 6 de Fevereiro a 23 de Junho de 2023. Neste relatório, descreverei as minhas experiências e aprendizagens e

abordarei os principais desafios enfrentados, as competências e conhecimentos adquiridos e como estes podem ser aplicados na minha futura carreira como farmacêutica.

2. Caracterização e Organização da Farmácia

2.1 Localização e Funcionamento

A FP situa-se na Estrada Interior da Circunvalação, no Porto, numa zona movimentada da cidade. Possui uma grande proximidade com 3 hospitais, dois deles públicos e outro privado, bem como com lares de idosos e centros de saúde. Devido a isso, a farmácia tem uma afluência de utentes com diversas idades e estatutos socioeconómicos diferentes, no entanto a presença de idosos polimedicados e com patologias crónicas é notória. Tendo isso em conta, a FP direciona o seu atendimento e adequa-o a cada utente, esteja ele de passagem ou não, procurando satisfazer as necessidades do mesmo.

A FP encontra-se aberta 24 horas, 365 dias ao ano, fazendo o horário das 8h00 às 00h em regime de porta aberta, seguido da 00h às 8h00 feito ao postigo, à exceção das sextas-feiras, sábados e vésperas de feriado, que a farmácia segue o horário das 8h00 à 1h00.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de fazer horários flexíveis e alternados, tanto diurnos como noturnos, tendo trabalhado feriados e sábados.

2.2 Quadro de pessoal e respetivas funções

O quadro de pessoal desempenha um papel crucial no funcionamento eficiente e seguro de uma farmácia. A importância de ter uma equipa bem estruturada e capacitada é fundamental para garantir a qualidade dos serviços prestados e a satisfação dos utentes.

Uma das principais razões para a importância do quadro de pessoal numa farmácia está relacionada com a segurança dos medicamentos e produtos farmacêuticos. Os farmacêuticos e técnicos de farmácia são responsáveis por garantir a correta dispensa de medicamentos, a verificação de interações medicamentosas e a orientação adequada aos utentes, reduzindo o risco de erros na dispensa. Além disso, são responsáveis por lidar com os diversos desafios e exigências que surgem no ambiente de uma farmácia. Devem ter conhecimento sobre os diferentes medicamentos, as suas características, efeitos

secundários e interações, bem como estar atualizados com as regulamentações e diretrizes governamentais.

A FP preza por ter uma equipa bem dimensionada, com funções claramente definidas e habilidades complementares, o que permite a distribuição adequada das tarefas, resultando num fluxo de trabalho mais suave, menor tempo de espera para os utentes e, no final, maior eficiência operacional. Posso dizer que a FP investe no desenvolvimento e formação da equipa, o que é essencial para o sucesso e crescimento de uma farmácia.

A equipa da FP é constituída por um total de 37 pessoas, sendo dois deles seguranças, uma empregada de limpeza, um colaborador externo e por fim, trinta e três pessoas que integram tanto o quadro farmacêutico (16 pessoas) como o quadro não farmacêutico (17 pessoas). De acordo com o artigo 32º do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, todos os profissionais que exercem funções de atendimento ao público encontram-se devidamente identificados, mediante o uso de um cartão com o seu nome e respetivo título profissional (2).

A equipa é liderada pela Dr.^a Adriana Osório, que exerce a função de diretora técnica tendo presente os deveres expostos no artigo 21º do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto (2), sendo coadjuvada pelas farmacêuticas substitutas, Dr.^a Flávia Vieira e Dr.^a Catarina Silva.

Sendo grande o número de pessoas que exercem funções na FP, é importante a distribuição de tarefas como dito anteriormente, de modo a contribuir para a eficiência e produtividade da farmácia.

Ao longo do meu estágio curricular, tenho a dizer que a equipa nunca deixou que me faltasse nada, sempre foram prestáveis no esclarecimento das minhas dúvidas e principalmente ensinaram-me o que é ser farmacêutico. Senti-me parte daquela família que é ser profissional na FP e principalmente de como podemos ser a família de muitos utentes com quem lidamos diariamente.

2.3 Espaço Físico

2.3.1 Espaço Exterior

A área externa da farmácia é caracterizada pela presença de um parque de estacionamento 24 horas, gratuito para os clientes, em frente à fachada principal da farmácia, que coincide

em ser a entrada da mesma. Esta é adequada a todo o tipo de utentes, sendo eles portadores ou não de alguma deficiência ou problema de mobilidade, visto ser no chão, não tendo nenhum tipo de degraus. Encontra-se, portanto, em conformidade com o artigo 10º do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto (2). Na entrada principal da farmácia existe um farma drive com acesso a uma campainha, que está disponível durante todo o horário de atendimento da farmácia. Possui também duas montras atrativas e profissionalmente elaboradas, que são atualizadas periodicamente de acordo com as campanhas em vigor na farmácia, exibindo os diversos produtos farmacêuticos. Uma delas localiza-se na parede do laboratório e a outra na porta principal da farmácia.

Além desta entrada principal com acesso direto à estrada principal, contém também outra entrada na parte traseira do estabelecimento através da qual os funcionários da farmácia circulam e por onde são efetuadas as entregas de encomendas.

O espaço exterior da FP apresenta características distintivas e profissionais, sendo facilmente visível e identificável. Destaca-se pela presença de uma cruz verde permanentemente iluminada, colocada perpendicularmente à fachada do edifício. Além disso, na parte superior da fachada lateral da farmácia, exibe quatro letreiros identificativos com a inscrição "Farmácia Porto", "24h", "365 dias" e "Farma drive". Estes mesmos estão iluminados durante a noite, sendo que esta fachada lateral está localizada diretamente para a rua (2).

2.3.2 Espaço Interior

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a farmácia comunitária, é necessário que a farmácia seja adequadamente iluminada e ventilada, além de possuir um ambiente profissional e tranquilo (3).

Conforme a Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho, as farmácias devem ter uma área útil total mínima de 95 m² e devem incluir as seguintes divisões obrigatórias: sala de atendimento ao público (≥ 50 m²), armazém (≥ 25 m²), laboratório (≥ 8 m²), instalações sanitárias (≥ 5 m²) e um gabinete de atendimento personalizado para prestação de serviços farmacêuticos (≥ 7 m²). Além dessas divisões, as farmácias também podem ter outras divisões opcionais, como o gabinete da direção técnica, uma área de recolha ou quarto, uma área técnica de informática e um economato (4).

A área de atendimento ao público está localizada imediatamente após a entrada e é um espaço acolhedor, organizado e com condições ideais de temperatura e iluminação. Esse ambiente permite receber os pacientes da melhor maneira possível e fornecer-lhes o acompanhamento profissional necessário.

Igualmente ao que sucede no exterior da farmácia, existem câmaras de vigilância com gravação de imagem no seu interior. Esta zona dispõe de um banco para que os utentes e/ou os acompanhantes se possam sentar e ficar mais confortáveis e de uma balança que permite a medição do peso corporal.

A área de atendimento ao público possui 10 balcões, cada um equipado com um computador com o sistema informático *Sifarma 2000*, o *Sifarma.MA* e o sistema de pontos da farmácia, um leitor de código de barras, terminais de multibanco, sacos de papel e plástico, uma impressora para faturas e receitas, e uma separação entre eles para garantir a privacidade do utente.

Logo atrás dos balcões de atendimento estão os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), que são organizados por diferentes categorias em prateleiras. Também existem gavetas abaixo e atrás dos balcões para permitir um acesso rápido aos medicamentos pelos profissionais de saúde. Além disso, há prateleiras de fácil acesso aos utentes, localizadas à esquerda, à direita e no centro da área de atendimento ao público, onde são encontrados produtos de dermocosmética, divididos por marcas, bem como produtos capilares específicos.

Nas salas laterais à zona de atendimento ao público, a sala à direita é conhecida como "Sala bebé" e contém uma variedade de produtos para bebés, como chupetas, biberões, fraldas e cremes específicos, além de uma secção dedicada às recém-mamãs. Já a sala à esquerda, localizada em frente à sala do bebé, é chamada de "Sala Natura" e é onde os suplementos alimentares e os produtos de alimentação especial estão dispostos em prateleiras específicas, de acordo com a sua atuação.

A área do back-office é exclusiva para a equipa da farmácia e possui uma ligação direta com a área de atendimento ao público por meio de uma porta localizada atrás dos balcões de atendimento. Nessa área, há espaço para receber encomendas e armazenar medicamentos. A área de receção de encomendas possui cinco computadores, um telefone fixo, um telemóvel, duas impressoras e é onde as encomendas são verificadas quanto à validade e aos preços de venda ao público (PVP). O armazenamento é composto por armários que se

estendem pelo comprimento do back-office e são divididos em seções verticais e gavetas horizontais, organizadas alfabeticamente, para separar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) de marca, medicamentos genéricos e outros produtos farmacêuticos. É também nesta zona principal que se encontram os medicamentos que requerem refrigeração (2-8°C), como vacinas, insulinas e colírios, encontrando-se devidamente armazenados em dois frigoríficos, por ordem alfabética.

A farmácia possui dois gabinetes de atendimento personalizado, localizados à esquerda da área de atendimento, que são utilizados principalmente para serviços diferenciados, como administração de vacinas e injetáveis, e para a realização de exames bioquímicos e fisiológicos, como medição de glicemia, colesterol, triglicerídeos e pressão arterial. Esses gabinetes são equipados com mesas, cadeiras, armários de armazenamento e uma maca para acomodar os pacientes, se necessário, garantindo privacidade adequada para uma comunicação eficiente entre o farmacêutico e o paciente. Neste local procede-se, ainda, à reconstituição de preparações extemporâneas, particularmente, antibióticos.

A farmácia também possui um armazém no piso inferior, que serve como armazenamento secundário. Esse espaço está conectado diretamente à área de armazenamento principal e à área de receção de encomendas e é usado para armazenar o stock passivo, ou seja, os produtos excedentes adquiridos em grandes quantidades, produtos sazonais fora de época ou produtos de grande volume que ocupam muito espaço na área de exposição.

Há um gabinete destinado à direção técnica, equipado com uma mesa e um computador usado para funções administrativas, além de um grande armário para arquivar documentos relacionados à farmácia e bibliografia de referência importantes. Esse espaço também é utilizado para reuniões, como as realizadas entre a diretora técnica e os colaboradores da farmácia.

A farmácia possui duas instalações sanitárias: uma restrita à equipa, que inclui um armário para produtos e utensílios de limpeza, e outra destinada aos utentes, com acessibilidade para pessoas com mobilidade reduzida.

O laboratório é um ambiente bem iluminado, com temperatura e humidade adequadas. Nesse local, há uma pequena mesa com um computador, dois monitores e duas impressoras, sendo uma delas específica para a impressão de rótulos. O laboratório possui bancadas de trabalho, armários para armazenamento de matérias-primas, materiais necessários para a preparação de medicamentos manipulados e dois lavatórios.

Para os colaboradores da farmácia, há uma área reservada para vestuário, onde cada membro da equipa tem um armário para guardar os seus pertences. Também há uma área de refeições disponível com micro-ondas, frigoríficos e um lava-louça.

2.4 Recursos Informáticos

A informatização desempenha um papel fundamental no setor farmacêutico, trazendo uma série de benefícios e melhorias para as farmácias. A sua importância é cada vez mais evidente devido ao avanço tecnológico e à necessidade de otimizar processos e oferecer um atendimento de qualidade aos utentes.

A FP dispõe de quinze computadores equipados com o sistema informático *Sifarma 2000*, desenvolvido pela Glintt, sendo amplamente utilizado na maioria das farmácias comunitárias portuguesas. O *Sifarma 2000* oferece uma ampla gama de recursos e funcionalidades, tais como gestão de inventário, gestão de clientes, processamento de receitas médicas, vendas e faturação e aconselhamento ao utente, podendo aceder através dos 6 módulos principais designados como “Atendimento”, “Gestão de Encomendas”, “Receção de Encomendas”, “Gestão de Lotes por Faturar”, “Gestão de Utentes” e “Gestão de Produtos”.

A atribuição de códigos de identificação individuais é uma prática comum em sistemas de gestão farmacêutica para garantir a rastreabilidade e a responsabilização pelos atos realizados na farmácia. Isso permite que as vendas e outras atividades sejam atribuídas a cada profissional de saúde que as realizou, facilitando a consulta e análise posterior dos registos. Durante o meu estágio curricular, foi-me atribuído um código pessoal de identificação que me facilitou o acesso ao sistema.

No decorrer do estágio, até ao mês de maio apenas usava a versão *Sifarma 2000*, sendo que a partir desse mês, passou a ser integrada também a versão mais atualizada do programa, o *Sifarma.MA*. Essa integração ocorreu porque a nova versão ainda não possui todas as funcionalidades desenvolvidas, bem como informações que ainda não estão disponíveis, como o histórico de vendas e a possibilidade de fazer reservas. No entanto, o *Sifarma.MA* apresenta várias vantagens, como uma gestão mais eficiente do tempo com o cliente, possibilitando o atendimento de vários clientes simultaneamente, bem como a emissão de faturas e formas de pagamento. É possível também retroceder nas etapas do atendimento,

o que proporciona um controlo mais eficiente do processo. Uma diferença que se destaca entre as versões do *Sifarma* é que na versão mais atualizada não há distinção entre vendas normais e suspensas, ao contrário do que acontece no *Sifarma 2000*. O facto de poder ter tido a oportunidade de trabalhar nas duas versões trouxe-me experiência prática, permitindo que aproveitasse as funcionalidades exclusivas de cada versão e garantindo uma maior flexibilidade no desempenho das minhas tarefas.

3. Informação e Documentação Científica

A informação e documentação científica são indispensáveis numa farmácia, visto que proporcionam fundamentação para a prática farmacêutica, segurança do doente, atualização profissional, orientação aos doentes e suporte à investigação e desenvolvimento.

Tendo a premissa da inovação e evolução presente, a FP possui uma biblioteca atualizada e facilmente acessível a qualquer profissional constituída pelo Prontuário Terapêutico, Índice Terapêutico Português, entre outros. Além disso, pontualmente são enviadas circulares informativas pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) e pelo Infarmed, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Essas circulares fornecem informações atualizadas sobre mudanças na legislação relacionada à introdução ou atualização de regulamentos, bem como sobre a retirada de medicamentos ou lotes específicos do mercado.

Ao longo do meu estágio, senti necessidade de consultar alguns documentos bem como fazer uso do módulo do “Atendimento”, especificamente da parte da “Informação Científica” quando tinha alguma dúvida em relação a alguma reação adversa ou até mesmo de uma possível interação medicamentosa. Em Março, realizou-se a quinzena do diabético na farmácia e como preparação para os rastreios, consultei documentos formulados pelo Centro de Documentação e Informação do Medicamento (CEDIME) referentes ao tipo de cuidados a ter com um diabético e possíveis complicações que devíamos estar alertas e saber como aconselhar para tal.

No período de transferência entre o back-office e o front-office, foi-me solicitado a leitura do Manual de Procedimentos da farmácia, que se encontra também na biblioteca acima referida. Esse manual contém, por escrito, todas as normas relevantes para um bom funcionamento da farmácia no que toca a aparelhos, processos e regras.

4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde

Segundo o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto intitulado de “Estatuto do Medicamento”, medicamento é definido no artigo 3º como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (5).

De acordo com o artigo 33º do capítulo VI do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto alterado pelo Decreto-Lei nº 75/2016, as farmácias podem fornecer na sua farmácia: medicamentos, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto (2). Todos aqueles que não cumprem os requisitos da definição de um medicamento são intitulados de produtos de saúde.

Sendo a FP, uma farmácia comunitária que tem nas suas instalações um laboratório, é importante saber que uma preparação magistral é uma preparação com base numa prescrição médica específica e destinada a um utente em particular e, que, uma preparação oficial é uma preparação elaborada segundo indicações de uma farmacopeia ou formulário oficial (5).

No início do meu estágio, a primeira coisa com que me familiarizaram foi a localização específica de cada produto ou medicamento. No back-office encontra-se o robot que contém uma capacidade de armazenamento de 9000 medicamentos. É lá que se coloca todos os medicamentos, especialmente os psicotrópicos e estupefacientes, visto que são os primeiros a dar entrada no robot imediatamente após o fecho da encomenda. Caso haja reserva dos mesmos, existe uma gaveta específica só para estes, tendo um controlo adequado ao tipo de substâncias que se tratam.

Ainda no back-office, temos um armário que percorre em comprimento todo o espaço e que é dividido nas estantes por medicamentos por ordem alfabética separados dos medicamentos genéricos que constam igualmente por ordem alfabética. Segundo o Estatuto

do Medicamento, o medicamento genérico é característico e identificado pela sigla "MG", que consta do seu acondicionamento secundário (3). Já no front-office localizam-se a maioria dos produtos de saúde acima referidos, em locais devidamente identificados ao utente. Em suma, é importante também referir que o *Sifarma 2000*, foi muito útil na ajuda que me deu em encontrar algum produto de saúde ou medicamento com dúvida, pois a funcionalidade de especificar a localização de cada um deles tornou-se bastante prático para mim e agilizou o processo de reconhecimento de todos os produtos numa grande farmácia como a FP.

5. Aprovisionamento e Armazenamento

Executar as tarefas de aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde são a prioridade num back-office de uma farmácia. Elas tornam-se indispensáveis para uma boa gestão e bom funcionamento de uma farmácia, visto que caso estas não sejam executadas da melhor maneira e também brevidade possível, passam a condicionar o atendimento no front-office, comprometendo o equilíbrio que separa estas duas vertentes da farmácia comunitária.

Comecei o meu estágio curricular exatamente pelo back-office, o que me permitiu acompanhar todo o processo desde a aquisição até ao armazenamento, percebendo desde cedo a importância de um correto aprovisionamento e posteriormente uma correta disposição dos medicamentos e produtos de saúde.

5.1 Seleção de fornecedores e critérios de aquisição dos medicamentos e outros produtos de saúde

A FP caracteriza-se por ser uma farmácia com muita afluência, logo é essencial que seja assegurada diariamente a aquisição dos medicamentos e produtos de saúde. Por isso, a FP conta com três fornecedores principais, a Empifarma, a Alliance Healthcare e a OCP, que realizam por norma duas entregas diárias. Além dessas encomendas, recebem também de outros fornecedores como a Proquifa e a Plural-Cooperativa Farmacêutica. O facto de possuir mais do que um fornecedor garante a disponibilidade contínua de medicamentos, o que ajuda a combater o problema atual de certos produtos esgotados.

Existem critérios de aquisição essenciais a serem considerados ao adquirir produtos de fornecedores farmacêuticos como a disponibilidade do medicamento, a quantidade desejada, o preço de venda à farmácia, a facilidade de pagamento, a possibilidade de devolução e a garantia de entrega pontual com qualidade e segurança. Tendo isso em conta, há que ter atenção, visto que certos medicamentos e produtos de saúde têm um fornecedor exclusivo para a aquisição dos mesmos.

Sendo assim, são efetuadas **encomendas diárias** através de um sistema automatizado que monitoriza os níveis mínimos e máximos de stock dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Quando o stock mínimo é atingido, o *Sifarma 2000* gera um alerta automático, indicando a necessidade de efetuar uma nova encomenda. Depois de gerada a proposta de encomenda, um membro da equipa realiza uma verificação e aprovação, tendo em consideração o produto em questão, as quantidades necessárias, o Preço de Venda à Farmácia (PVF), os fornecedores disponíveis e o stock máximo. Este processo garante assim uma reposição eficiente do stock.

As **encomendas instantâneas** são especialmente úteis quando ocorrem falhas de stock, permitindo uma reposição rápida dos medicamentos e produtos necessários. Estas encomendas podem ser feitas a qualquer momento do dia e por qualquer membro da equipa. O software utilizado pela farmácia permite visualizar informações sobre a data prevista de chegada dos medicamentos e produtos solicitados, facilitando o acompanhamento do processo de encomenda. Relativamente às reservas associadas aos utentes, o *Sifarma 2000* tem a opção de deixar os produtos previamente pagos ou apenas reservados, para que possam ser posteriormente levantados na farmácia. Esta funcionalidade auxilia no atendimento personalizado aos utentes e na garantia de disponibilidade dos produtos desejados.

Semelhante ao referido para as encomendas instantâneas, a FP efetua também **encomendas via telefónica**, no caso do pedido diário dos medicamentos esgotados ou quando não se consegue pedir com recurso ao *Sifarma 2000*.

Por outro lado, as **encomendas “via verde”** são realizadas também através do *Sifarma 2000* e correspondem a uma via mais restrita de aquisição de medicamentos que frequentemente se encontram em rutura no mercado ou que são difíceis de adquirir, sendo chamados de “Rateados”, tendo como exemplos o Forxiga e o Eliquis. Neste tipo de encomendas, o profissional de saúde seleciona um fornecedor e perante a apresentação de

uma receita médica válida apresenta um limite máximo de aquisição de duas embalagens de medicamentos.

No caso de encomendas mais específicas e em grandes quantidades, estas são feitas periodicamente **diretamente ao laboratório** dos produtos em questão. Desta forma, a farmácia consegue beneficiar de vantagens económicas, descontos específicos e bonificações. Geralmente, são realizadas mensalmente e direcionam-se particularmente a produtos de dermocosmética.

5.2 Receção e Conferência de encomendas

Na FP, a receção de encomendas e respetiva conferência ocorre ao longo do dia em dois momentos distintos: de manhã e à tarde. Todo o processo tem início com a chegada dos recipientes de plástico designados por "banheiras", aos quais estão anexadas as faturas com informações sobre a quantidade e tipo de produtos, bonificações e preços. As encomendas, embaladas em caixas de papelão, provêm quer de laboratórios diretos quer da Proquifa.

As banheiras destinadas ao transporte de produtos termolábeis, como vacinas e insulinas, diferenciam-se das restantes pela sua cor e têm a indicação de que os produtos que contêm requerem refrigeração. Estas são as primeiras banheiras a serem confirmadas, registando-se todas as informações importantes para a receção da encomenda e, de imediato, são armazenadas no frigorífico apropriado.

Para tal, o processo de receção das encomendas é realizado através do sistema informático *Sifarma 2000*. No caso de uma encomenda diária, é necessário selecionar a opção "Receção de Encomendas", uma vez que estas já foram previamente geradas. No caso de uma encomenda manual, esta deve ser criada na opção "Gestão de Encomendas" para posterior receção, da mesma forma que uma encomenda diária. Cada encomenda possui um código que deve ser selecionado para proceder à respetiva receção. No entanto, por vezes, existem faturas que englobam várias encomendas. Nesses casos, deve-se selecionar o código das encomendas presentes na fatura e agrupá-las, gerando um novo código de encomenda que será posteriormente selecionado para a sua receção.

Após isso, insere-se o número da fatura, o valor total faturado, a taxa de serviço (FEE) e a data presente na fatura. De seguida, realiza-se a leitura do código de barras ou do código QR de cada produto através de um leitor ótico. Quando isso não é possível, procede-se à

leitura manual, verificando sempre o estado de conservação das embalagens, o prazo de validade e o PVP.

O PVP varia consoante o tipo de medicamento. O preço dos MSRM encontra-se descrito na embalagem, sendo designado de Preço Impresso na Cartonagem (PIC), e também consta na fatura respetiva da encomenda. Por outro lado, no caso dos MNSRM e outros produtos de saúde, o PVP é atribuído com base no preço de aquisição, ou seja, o PVF, de forma a respeitar as margens de lucro legalmente definidas para a farmácia.

À medida que se lê cada produto, por vezes este é destinado a uma reserva, devendo ser colocado de parte e assinalado como "recebido" no sistema.

Após a conclusão da leitura ótica dos produtos, é efetuada a conferência individual para verificar se o número de embalagens recebidas corresponde ao número encomendado. Corrige-se o PVF e os bónus/descontos e, por fim, verifica-se se o valor faturado corresponde ao valor debitado pelo fornecedor. Caso existam produtos esgotados, estes são encaminhados para um fornecedor específico, e a informação dos produtos em falta ou esgotados é comunicada ao INFARMED, I.P.

Importa salientar que os medicamentos pertencentes à classe das benzodiazepinas e dos estupefacientes/psicotrópicos possuem um número específico que é registado aquando da entrada das encomendas. No caso dos psicotrópicos, é necessário preencher um documento no qual se identifica a quantidade recebida, o código nacional do produto (CNP), o lote, o número da fatura e o respetivo fornecedor. É também feita uma fotocópia da fatura, que é armazenada num local específico para controlo deste tipo de substâncias.

Após a conclusão da receção, procede-se à etiquetagem dos produtos de venda livre e organiza-se os medicamentos e produtos de saúde nos respetivos locais de armazenamento. Por fim, a fatura original é arquivada num local específico, de acordo com o fornecedor, sendo que no final do mês o conjunto de faturas é organizado e enviado para a contabilidade.

5.3 Reclamação e Devolução de medicamentos e produtos de saúde

Existem várias razões que podem levar à apresentação de uma reclamação e/ou devolução, como desistência da compra de medicamentos e produtos de saúde reservados pelos

utilizadores, embalagem danificada, erro no preço de faturação, prazo de validade prestes a expirar, bem como circulares informativas do INFARMED, da ANF ou de fornecedores que exigem a retirada do mercado de algum medicamento, dispositivo ou produto de saúde.

Sempre que é necessário efetuar uma devolução, recorre-se ao *Sifarma 2000*, no menu "Gestão de Devoluções", para criar uma nota de devolução. Como resultado, surge uma mensagem no sistema informático que solicita a autorização da autoridade tributária, conforme exigido por lei. Nesse momento, a autoridade tributária emite uma autorização de circulação, atribuindo um número para essa devolução com o objetivo de realizar o transporte.

A nota de devolução inclui a identificação da farmácia e do fornecedor, o CNP, a designação do produto, a quantidade, o preço de custo, o imposto valor acrescentado (IVA), o prazo de validade e o motivo da devolução. São impressas três cópias, com data, carimbo e assinatura, sendo que o original e a duplicada são enviados juntamente com o produto para o fornecedor, e a triplicada é devidamente arquivada para posterior regularização.

As reclamações foram feitas por telefone e na maioria das vezes o motivo era a falta de produtos enviados que estavam faturados na fatura. Nestes casos, entrava em contacto com o fornecedor, que me pedia a identificação da farmácia, o número da fatura, o código do produto em falta e as respetivas quantidades. Depois disso, perguntavam-me se pretendia uma nota de crédito e, por fim, forneciam um número de reclamação.

5.4 Marcação de preços e Etiquetagem

No que diz respeito aos MSRM, o PVP é estabelecido pelo conselho diretivo do INFARMED, I.P. e é impresso na embalagem. Este valor deve coincidir com o registado na fatura e, idealmente, também com o registado no sistema. No entanto, existem situações em que ocorre uma alteração de preço do medicamento pelo INFARMED, I.P. Se o stock estiver a zero, procedemos à atualização do preço no *Sifarma 2000*. No entanto, se houver algum produto em stock, colocamos um papel que indica "preço novo" nas embalagens que chegaram com o preço atualizado. No momento da dispensa, priorizamos a dispensa das embalagens com o preço desatualizado e, assim que a última dessas embalagens for dispensada, atualizamos a ficha do produto no sistema.

Quanto aos MNSRM, o PVP é calculado com base na taxa de imposto valor acrescentado (IVA) (6% ou 23%), no PVF e na margem de comercialização da farmácia, que neste caso é de 30%. Após atribuir o preço correspondente e concluir o processo de receção da encomenda, procedemos à impressão das etiquetas, que devem conter a designação do medicamento, o CNP, o código de barras, o PVP e a taxa de IVA. Ao etiquetar, é importante ter cuidado com o local onde colocamos a etiqueta, para não ocultar informações relevantes como o prazo de validade, as indicações e as precauções de utilização.

5.5 Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde

Após a receção de todos os medicamentos e produtos de saúde, é importante armazená-los corretamente para facilitar o processo de dispensa e garantir a sua boa conservação. Durante o armazenamento, é fundamental assegurar a estabilidade e a integridade dos fármacos. Assim como na receção e conferência de encomendas, o armazenamento foi uma das primeiras tarefas que desempenhei enquanto estagiário na FP.

Conforme mencionado anteriormente, todos os MSRM são guardados numa área restrita, fora do alcance do público, organizados por ordem alfabética e por grupo farmacoterapêutico, levando em consideração o prazo de validade. Aplica-se o princípio First Expire - First Out (FEFO), ou seja, os produtos com menor prazo de validade têm prioridade na dispensa. Quando os medicamentos ou produtos de saúde possuem a mesma data de validade ou quando não há uma data especificada, segue-se o princípio do First in - First out (FIFO), ou seja, os medicamentos que foram armazenados primeiro serão dispensados primeiro.

No caso dos MNSRM e produtos de saúde, são colocados em exposição para os utentes, estrategicamente posicionados de acordo com a estação do ano. As matérias-primas necessárias para a preparação de manipulados são armazenadas em armários devidamente identificados no laboratório.

O armazenamento é realizado de acordo com as especificações de cada medicamento e produto de saúde. As substâncias termolábeis devem ser armazenadas num frigorífico, com uma temperatura entre 2°C e 8°C. Em geral, os restantes medicamentos devem ser mantidos num local seco (com uma humidade inferior a 60%) e fresco, à temperatura ambiente (inferior a 25°C ou 30°C), protegidos da luz (6).

Para garantir o rigoroso controlo desses parâmetros, a FP possui termo higrómetros no frigorífico, na área de atendimento ao público e na área do back-office. Semanalmente, são recolhidos os dados dos termo higrómetros, sendo analisados e posteriormente arquivados.

5.6 Controlo dos prazos de validade

O prazo de validade é definido como o período de tempo em que um medicamento pode ser utilizado. Um medicamento próximo do seu prazo de validade nunca pode ser fornecido ao utente, caso não permita a conclusão do tratamento antes dessa data limite. Para evitar situações como a mencionada, a Farmácia FP realiza um rigoroso controlo mensal deste parâmetro.

A gestão de stocks é essencial para o bom funcionamento de uma farmácia, garantindo que os produtos de saúde e medicamentos estejam em quantidade suficiente para satisfazer as necessidades dos utentes.

O responsável ou responsáveis por cada área, preferencialmente no início ou ao longo de cada mês, retiram do sistema informático uma listagem com os medicamentos e produtos de saúde cujo prazo de validade irá expirar nos próximos três meses. Após verificar individualmente cada um deles, os que correspondem efetivamente às datas de validade indicadas são retirados do seu local habitual e separados dos restantes. Por outro lado, as datas de validade desatualizadas são corrigidas para as datas corretas e atualizadas na listagem dos produtos, de forma a serem posteriormente alteradas na "Ficha do Produto" do *Sifarma 2000*. Sempre que os produtos não são vendidos até o mês anterior à expiração do seu prazo de validade, procede-se à devolução ao armazenista específico que os forneceu.

Durante a FP, tive a oportunidade de realizar regularmente o controlo dos prazos de validade, bem como corrigi-los no sistema informático quando necessário, o que me permitiu aprender a importância desta atividade numa farmácia comunitária.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

Conforme estabelecido no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (OF), é dever do farmacêutico contribuir para a saúde e bem-estar das pessoas, priorizando o interesse dos indivíduos sobre os seus próprios interesses pessoais ou comerciais. Além disso, o farmacêutico deve promover o acesso a tratamentos de qualidade, eficácia e segurança (7).

Durante o atendimento ao utente, é essencial que o farmacêutico compreenda o motivo da sua visita à farmácia, bem como as suas dificuldades ou limitações, para que possa adaptar a sua comunicação ao dispensar medicamentos ou produtos de saúde.

No momento da dispensa, o farmacêutico deve fornecer as informações necessárias para o uso correto, seguro e eficaz da medicação, incluindo posologia, duração do tratamento, possíveis reações adversas e potenciais interações medicamentosas. É fundamental que o utente saia da farmácia sem dúvidas, e para além das informações orais, são fornecidas informações por escrito sobre a posologia nas embalagens, de forma clara.

No caso de medicação habitual, é comum o farmacêutico questionar o utente sobre a forma como este utiliza o medicamento ou dispositivo médico, a fim de detetar e corrigir possíveis erros de utilização, como é frequentemente o caso com inaladores.

Por fim, é importante garantir a privacidade do utente durante a interação, uma vez que o sigilo profissional do farmacêutico é considerado uma base de verdade e mútua confiança no relacionamento farmacêutico-paciente em contexto de saúde (7).

6.1 Farmacovigilância

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), estabelecido em 1992, é composto pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P., que o coordena, juntamente com 10 Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) localizadas em Guimarães, Braga, Porto, Coimbra, Covilhã, Lisboa, Évora, Faro, Ponta Delgada (Açores) e Funchal (Madeira). Cada URF realiza atividades de formação para notificadores e avalia as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) ocorridas nas áreas geográficas dos respetivos concelhos. O SNF monitoriza a segurança dos medicamentos autorizados

para comercialização no país, avaliando possíveis problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário (8).

Qualquer profissional de saúde (médico, farmacêutico, enfermeiro, médico dentista, técnico de farmácia, entre outros) e qualquer cidadão, quer seja o doente que sofreu a reação adversa quer seja um familiar ou cuidador, podem notificar suspeitas de reações adversas. Neste contexto, o farmacêutico, enquanto profissional especializado em medicamentos e devido à sua proximidade com os utentes, deve incentivar a notificação de RAMs. As notificações devem ser feitas o mais rapidamente possível, através do preenchimento de um formulário online ou em formato de papel, sendo que não são incluídos dados pessoais que permitam a identificação do doente. No entanto, a idade e o sexo do utente são importantes para auxiliar na análise dos fatores que podem tornar alguns doentes mais suscetíveis a desenvolver determinadas reações adversas.

A informação recolhida através da notificação de reações adversas é vital para garantir uma monitorização contínua e eficaz da segurança dos medicamentos existentes no mercado, permitindo identificar potenciais reações adversas desconhecidas, quantificar e/ou melhor caracterizar reações adversas previamente identificadas e implementar medidas que permitam minimizar o risco da sua ocorrência (8).

Durante o meu estágio, não tive oportunidade de assistir ou proceder à notificação de nenhuma RAM, no entanto, estava perfeitamente ciente de como fazê-la caso fosse necessário.

6.2 VALORMED

A VALORMED é uma entidade sem fins lucrativos responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos expirados de origem doméstica no âmbito do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM) (9).

Através de contentores disponibilizados nas farmácias comunitárias e locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM), a VALORMED oferece aos cidadãos portugueses um sistema conveniente e seguro para descartar embalagens vazias e medicamentos fora de validade que possuem nas suas casas. Esses tipos de resíduos são

considerados "resíduos especiais" e, portanto, devem ser recolhidos seletivamente e de forma controlada para posterior processamento em instalações de tratamento adequadas.

A FP promove a sensibilização dos utentes na aderência deste projeto, explicando sempre o que deve e o que não deve depositar. Neste caso, tudo o que seja agulhas e seringas com agulhas, material de penso e cirúrgico, termómetros de mercúrio, pilhas e radiografias não podem ser colocadas nos contentores.

Quando o contentor de recolha se encontra cheio, é importante verificar o seu estado de conservação e fechá-lo adequadamente. Em seguida, regista-se esse contentor recorrendo ao sistema informático, onde um documento é impresso. Posteriormente esse documento é assinado e carimbado pelo farmacêutico responsável, sendo colocado no contentor respetivo. No final, os contentores são guardados para posterior recolha, sendo normalmente a Alliance Healthcare, o fornecedor responsável por essa função.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de receber os resíduos dos utentes e de acompanhar todo o processo de recolha do contentor. O mais crucial foi sensibilizar diversos utentes da importância da reciclagem deste tipo de resíduos e de como ajudam o meio ambiente ao fazê-lo.

7. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde

A dispensa de medicamentos é a atividade mais evidente do farmacêutico numa farmácia comunitária, de acordo com as Boas Práticas de Farmácia em Farmácia Comunitária. Esta atividade corresponde ao "ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos" (3).

A dispensa de medicamentos ao público pode ser classificada como dispensa de MSRM ou dispensa de MNSRM. Normalmente, os MSRM são colocados fora da vista e do alcance dos utentes, enquanto os MNSRM estão visíveis para estimular a sua compra.

A dispensa de medicamentos é um ato complexo e de grande responsabilidade, que deve ser praticado com profissionalismo, rigor e seriedade. Neste sentido, na farmácia comunitária, todos os profissionais comunicam de forma clara e simples, adaptada às características de cada utente, procurando transmitir sempre toda a informação necessária para a utilização correta dos medicamentos.

O farmacêutico avalia cada situação individualmente e pode dispensar medicamentos aos utentes mediante apresentação de prescrição médica ou através do regime de automedicação. Além disso, é da responsabilidade do farmacêutico promover a utilização racional do medicamento, a adesão à terapêutica e a minimização da probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas.

Nas primeiras semanas de atendimento ao público, comecei por observar alguns atendimentos realizados pelos colaboradores da farmácia. Durante esses atendimentos, eles mostravam-me e explicavam-me detalhadamente todos os passos que teria de realizar no sistema informático. Durante esse período, sempre acompanhada, também pude efetuar alguns atendimentos, sendo que após algumas semanas, já conseguia realizar esse processo com alguma autonomia e, sempre que tinha dúvidas, procurava ajuda.

7.1 Dispensa de MSRM

Os medicamentos sujeitos a receita médica apenas podem ser fornecidos quando o utente possui uma prescrição médica. É importante salientar que estes medicamentos podem acarretar riscos para a saúde do paciente se forem utilizados sem supervisão médica, em quantidades inadequadas ou para fins diferentes dos indicados. O médico que prescreve deve avaliar cada situação e determinar se os benefícios da medicação superam os riscos envolvidos.

Existem três tipos diferentes de receitas médicas para medicamentos sujeitos a receita médica. A receita médica renovável é utilizada para medicamentos destinados a tratamentos prolongados ou doenças crónicas, permitindo ao paciente adquiri-los várias vezes sem necessidade de nova prescrição. A receita médica especial é aplicada em casos de medicamentos que contenham substâncias estupefacientes ou psicotrópicas, medicamentos com potencial de abuso ou utilização ilegal, ou medicamentos que contenham uma substância nova ou com propriedades especiais. A receita médica restrita é utilizada para medicamentos destinados a utilizações especializadas em ambiente hospitalar, patologias

diagnosticadas exclusivamente em ambiente hospitalar ou estabelecimentos especializados, ou medicamentos que possam causar efeitos adversos graves mesmo em tratamento ambulatorio (5).

Durante o processo de dispensa de medicamentos, é fundamental que o profissional de saúde informe o utente sobre possíveis interações medicamentosas, potenciais efeitos secundários, posologia prescrita e, quando necessário, escreva essa informação na embalagem. Para além disso, devem ser fornecidas outras precauções relacionadas com a utilização de determinados fármacos.

7.1.1 Prescrições Médicas

Atualmente, existem dois tipos de modelos de prescrições médicas em vigor: a prescrição manual e a prescrição eletrónica, sendo que esta última pode ser materializada ou desmaterializada (sem papel). A prescrição de medicamentos para uso humano, incluindo medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos, assim como medicamentos manipulados, deve preferencialmente ser feita por via eletrónica. No entanto, em casos previstos pela legislação, pode ser realizada por via manual.

Para que a dispensa de medicamentos seja feita corretamente, a prescrição deve obrigatoriamente incluir a denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a posologia e o número de embalagens. Pode ainda incluir uma designação comercial, por marca, ou indicar o nome do titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), nos casos em que não exista um medicamento genérico participado ou quando só exista a versão original de marca e licenciada, ou quando houver justificação técnica do prescriptor quanto à impossibilidade de substituição do medicamento prescrito (10).

Antes de efetuar a dispensa dos medicamentos, o farmacêutico deve sempre validar a prescrição médica apresentada, assegurando que todas as informações essenciais estão presentes.

Na farmácia onde estagiei, tive a oportunidade de lidar com diversos modelos de prescrição, o que me permitiu adquirir os conhecimentos necessários para processar cada tipo de modelo no sistema informático *Sifarma 2000*. A prescrição desmaterializada foi aquela

com a qual teve maior contacto, enquanto as prescrições manuais surgiram de forma mais ocasional.

7.1.2 Prescrições eletrónicas

Deste modo, existem atualmente duas formas de receitas eletrónicas em vigor: as receitas eletrónicas materializadas e as receitas eletrónicas desmaterializadas. Para aceder a estas receitas no sistema *Sifarma 2000*, é necessário selecionar o menu "Atendimento", escolher a opção "Com Participação" e introduzir o código da receita, o código de acesso e, por vezes, o código de opção.

Nas receitas eletrónicas materializadas, existem regras de prescrição que devem cumprir as disposições legais em vigor. Neste caso, o médico não pode ultrapassar o limite de prescrição de quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos na mesma receita, podendo prescrever no máximo duas embalagens por medicamento. Excecionalmente, se a forma farmacêutica do medicamento for de embalagem unitária, podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento ou até 12 embalagens no caso de medicamentos de longa duração. É importante referir que as prescrições materializadas podem ser renováveis, desde que incluam medicamentos destinados a tratamentos de longa duração (10).

O modelo desta prescrição é composto por duas secções: uma que constitui o guia de tratamento e outra que contém a receita propriamente dita. Após o processamento deste tipo de prescrição no sistema informático, as duas secções são separadas, sendo que o guia de tratamento é entregue ao utente e no verso da secção que contém a receita são impressas informações, como o lote, o número atribuído à receita e a descrição dos medicamentos dispensados. O utente deve também assinar e posteriormente a prescrição é arquivada na farmácia, seguindo o mesmo procedimento das prescrições manuais.

Por outro lado, as receitas eletrónicas desmaterializadas, ou seja, as receitas sem papel, estão cada vez mais comuns. Este modelo de receita permite que os utentes possam obter os seus medicamentos através da apresentação do "Guia de Tratamento" ou do acesso fácil à aplicação SNS24 ou de uma mensagem enviada pelo Ministério da Saúde, onde constam os códigos necessários para abrir a receita no *Sifarma 2000*.

Cada linha de prescrição contém apenas um medicamento, com um máximo de duas embalagens no caso de tratamentos de curta ou média duração, ou seis embalagens nos tratamentos de longa duração, tendo ambas as receitas a validade de doze meses, contados a partir do dia seguinte à data de emissão da receita (10).

No entanto, as guias de tratamento em papel são vantajosas para a população idosa, uma vez que permitem um maior controlo por parte do utente, ao possibilitar a atualização da quantidade restante de medicamentos dentro do período de validade da mesma.

7.1.3 Prescrições manuais

Atualmente, as receitas manuais estão a ser cada vez menos utilizadas e devem ser prescritas pelo médico apenas em situações excecionais, identificadas no canto superior da receita, tais como falha informática, inadaptação do prescritor, prescrição ao domicílio e até um máximo de quarenta receitas por mês.

No local de prescrição, deve constar a respetiva vinheta do local de prescrição, se aplicável. Nas unidades do Serviço Nacional de Saúde (SNS), se a prescrição for destinada a um doente pensionista abrangido pelo regime especial, deverá ser colocada a vinheta de cor verde de identificação da unidade de saúde. Nos consultórios e/ou médicos particulares, o local também deve estar identificado, com o número do local de prescrição registado no Portal de Requisição de Vinhetas e Receitas (PRVR), através de vinheta ou aposição do respetivo código.

Cada receita manual pode prescrever até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita, sendo que, no máximo, podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento. No caso de medicamentos apresentados em embalagens unitárias, é possível prescrever até 4 embalagens do mesmo medicamento. Ao contrário da receita eletrónica materializada, a receita renovável não pode ser emitida manualmente e tem uma validade de 30 dias (10).

Para introduzir a receita manual no sistema informático Sifarma, procede-se de forma semelhante às receitas eletrónicas, contudo, os medicamentos prescritos são inseridos manualmente, assim como os planos de participação através do separador "Planos". É importante salientar que estas receitas requerem maior atenção por parte do farmacêutico, uma vez que é necessário analisar e verificar alguns pontos antes de dispensar

os medicamentos prescritos, nomeadamente a data de emissão da prescrição, os dados do médico prescriptor, a colocação da respetiva vinheta e a assinatura, bem como os dados do utente devidamente preenchidos. As receitas não podem apresentar rasuras, caligrafias ilegíveis ou serem prescritas com canetas diferentes (10).

Após a respetiva validação, recorre-se ao sistema informático para processar a prescrição, sendo também indispensável a confirmação por parte de um colaborador da farmácia de que os medicamentos dispensados correspondem aos medicamentos prescritos. No final do atendimento, são impressas no verso da receita, através da impressora fiscal, informações como o lote, o número atribuído à receita e a descrição dos medicamentos dispensados.

7.1.4 Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

Os medicamentos pertencentes ao grupo dos Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEPs) afetam o sistema nervoso central e têm a capacidade de causar alterações no comportamento e no estado de consciência das pessoas, assim como mudanças cognitivas e dependência. Devido ao elevado risco para a saúde quando utilizados incorretamente ou para fins ilícitos, estes medicamentos são estritamente controlados para evitar o seu uso ilegal.

Os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos (conforme especificado nas Tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e no Artigo 86.º, n.º 1, do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro) seguem as mesmas regras que os outros medicamentos. No caso da prescrição materializada ou manual, esses medicamentos devem ser prescritos separadamente numa receita do tipo RE (Prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo); na prescrição desmaterializada, a linha de prescrição é designada por LE (Linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo) (10).

A dispensa dos MEPs é realizada de forma semelhante à dispensa de outros medicamentos sujeitos a receita médica. O primeiro passo é introduzir o nome do utente no sistema informático. Em seguida, a receita é inserida da mesma forma que descrito anteriormente para os medicamentos sujeitos a receita médica. O *Sifarma 2000* questiona se o doente é o mesmo que está a adquirir os medicamentos.

Em seguida, é feito um registo de psicotrópicos, que exige o preenchimento obrigatório dos dados do utente e do adquirente (nome, morada, data de nascimento e identificação do cartão de cidadão ou outro documento equivalente). Os dados do médico e o número da receita são geralmente preenchidos automaticamente pelo sistema *Sifarma 2000*. Caso o utente que adquire a medicação seja já cliente da farmácia, os dados geralmente estão pré-preenchidos e guardados automaticamente. No entanto, o documento de identificação do adquirente deve sempre ser solicitado para garantir que não há nenhuma discrepância nos dados e fazer alterações, se necessário.

No final do atendimento da dispensa desses medicamentos, é emitido um talão com os dados do utente, do adquirente, do medicamento dispensado e da quantidade de embalagens, que são arquivados numa capa individual de cada colaborador. Além disso, as cópias das receitas manuais, o registo de saídas (incluindo o documento impresso pelo *Sifarma 2000*) e o mapa de balanço anual devem ser arquivados por um período de três anos e enviados ao Infarmed.

7.1.5 Regimes de Participação

A legislação atual prevê a possibilidade de participação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, que se aplicam a situações específicas envolvendo certas patologias ou grupos de doentes.

No regime geral de participação, o Estado reembolsa uma percentagem do preço de venda ao público dos medicamentos, de acordo com diferentes escalões: Escalão A - 90%, Escalão B - 69%, Escalão C - 37% e Escalão D - 15%, dependendo da sua classificação farmacoterapêutica [10].

No caso do regime especial de participação, existem diferentes critérios de participação para beneficiários específicos, como pensionistas em que medicamentos do escalão A são participados em 95%, do escalão B em 84%, e dos escalões C e D em 52% e 30%, respetivamente. Também há participações específicas para medicamentos usados em determinadas patologias, como psoríase, Alzheimer e Lúpus, ou para grupos especiais de utentes, como diabéticos (valor máximo da participação do Estado corresponde a 100% do PVP máximo nas seringas, agulhas e lancetas e a 85% do PVP máximo nas tiras-teste) e utentes ostomizados e/ou com incontinência urinária (participados em 100%). Nestes casos, é necessário que o prescriptor mencione na

receita o despacho ou diploma correspondente para que a comparticipação seja efetuada. No caso de câmaras expansoras, a comparticipação é de 80%, com um limite de uma por ano (10).

O SNS é a entidade que beneficia a maioria dos utentes, destacando-se o plano 01 do regime geral no sistema *Sifarma 2000*.

Além dos regimes de comparticipação mencionados anteriormente, é comum existirem comparticipações por parte de seguradoras de subsistemas de saúde, como o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS). No entanto, em certos casos, os laboratórios farmacêuticos também oferecem complementaridades, como é o caso do *Betmiga®* e da *Saxenda®* em embalagens de cinco canetas.

Familiarizar-me com os vários planos de comparticipação e aprender como proceder em cada um deles foi um desafio, mas destaco a importância desse conhecimento para garantir uma dispensa adequada. Também gostaria de enfatizar a grande ajuda que recebi de todos os colaboradores da farmácia nesse primeiro passo, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias no desempenho das minhas tarefas.

7.2 Dispensa de MNSRM

Os MNSRM referem-se a medicamentos que podem ser adquiridos nas farmácias sem a necessidade de uma prescrição médica. São frequentemente utilizados para tratar problemas de saúde ligeiros, de curta duração e sem gravidade, evitando assim deslocações desnecessárias ao médico.

As farmácias e os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na dispensa e aconselhamento dos MNSRM. Os farmacêuticos têm de estar constantemente atualizados devido às inovações técnico-científicas na área da saúde e ao aumento do conhecimento da sociedade nesta área, tornando as interações com os pacientes mais exigentes.

Com o objetivo de evitar a automedicação não consciente, ou seja, a toma de medicamentos por iniciativa própria do utente, as intervenções farmacêuticas durante a dispensa dos medicamentos são de extrema importância e visam promover o uso racional do medicamento.

Tendo em conta a fácil acessibilidade dos pacientes a estes medicamentos, surgiu uma subcategoria designada por Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). A sua aquisição está restrita às farmácias, com a intervenção do farmacêutico, tendo em consideração o seu perfil de segurança e as suas indicações terapêuticas. O INFARMED disponibiliza no seu site uma lista de DCIs, indicações terapêuticas e outras condições para a dispensa exclusiva em farmácia, juntamente com os respetivos Protocolos de Dispensa Exclusiva em Farmácia.

Assim, o farmacêutico, enquanto profissional de saúde, avalia as necessidades do doente através de questões sobre a duração e persistência dos sintomas, a presença de outras patologias associadas, o recurso a algum medicamento prévio para tentar resolver o problema e a existência de alergias ou intolerâncias. Com base nisso, o farmacêutico fornece aconselhamentos adequados para cada situação específica, com especial atenção a grupos vulneráveis como grávidas, crianças e idosos.

No entanto, de acordo com o Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho, existem listas de situações passíveis de automedicação para diferentes sistemas do corpo humano, de forma a uniformizar e limitar as regras a situações clínicas específicas e estabelecidas para determinados medicamentos (11). É importante salientar que a prática da automedicação, para além de estar restrita a situações clínicas bem definidas, também deve ser limitada no tempo, não ultrapassando os 3 a 7 dias.

Durante o meu estágio, realizei inúmeros atendimentos com aconselhamentos especializados para cada tipo de situação. Considerei uma das partes mais desafiantes do estágio, bem como reconheci o papel fundamental que um farmacêutico comunitária tem no aconselhamento dos MNSRM. Quero realçar o apoio que os colaboradores da FP me deram, na tomada destas decisões, esclarecendo todas as minhas dúvidas.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com a definição legal, um produto cosmético é qualquer substância ou mistura destinada a ser colocada em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme,

sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais. O seu objetivo principal é limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir os odores corporais (12).

Os produtos cosméticos abrangem uma ampla gama de categorias, incluindo produtos de higiene corporal, como sabonetes, géis de banho, champôs, desodorizantes e pastas de dentes, bem como produtos de beleza, como tintas para o cabelo, vernizes e maquilhagem (12). Existem várias marcas e diferentes tipos de formulações, desde pomadas, cremes, pastas, géis até loções.

A entidade responsável por regular e fiscalizar esses produtos é o Infarmed, que tem como função garantir que não representem riscos para a saúde dos consumidores. O aconselhamento em dermocosmética é cada vez mais comum e está em constante crescimento, devido à procura por uma aparência cuidada. A farmácia possui várias marcas de cosméticos disponíveis para os utentes, e são realizados eventos promocionais com aconselhamento por especialistas representantes de determinadas marcas de cosméticos. Nestes eventos, cada utente pode usufruir de um diagnóstico personalizado do seu tipo de pele e das campanhas promocionais associadas aos produtos.

Durante o meu estágio, que coincidiu com o início do verão, deparei-me com a preocupação dos utentes em relação à proteção solar diária. Inicialmente, sentia-me insegura em diagnosticar corretamente o tipo de pele de cada utente, mas com a prática e a ajuda dos meus colegas, fui adquirindo conhecimentos detalhados sobre várias marcas disponíveis na farmácia, tais como *Avene*®, *SVR*®, *La-Roche Posay*®, *Uriage*® e *Bioderma*®, entre outras.

No que diz respeito a outros produtos de saúde, como produtos de higiene íntima e pastas de dentes, muitas vezes as recomendações já vinham do médico ou do médico dentista, não encontrando grandes dificuldades durante o atendimento.

8.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Segundo o Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são definidos como uma categoria de alimentos sujeitos a um processamento ou formulação especial. O seu objetivo é satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e devem ser consumidos sob supervisão médica. Esses alimentos

são destinados à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar alimentos comuns, ou cujo estado de saúde exija necessidades nutricionais específicas que não podem ser atendidas pelos alimentos convencionais, ou por uma combinação de ambos (13).

Esses produtos permitem complementar ou substituir totalmente a dieta do paciente, fornecendo os nutrientes essenciais em situações em que os processos de assimilação e metabolismo estejam perturbados, ou quando o paciente se encontra em situações fisiológicas especiais ou sofre de problemas diabéticos, oncológicos ou gastrointestinais ou até mesmo perda de apetite ou diminuição da capacidade de deglutição.

Com isto, esses produtos podem ser prescritos por médicos, solicitados pelos utentes ou recomendados por farmacêuticos em casos justificáveis, avaliando cada situação individualmente.

A farmácia possui várias marcas com as quais tive contacto e me familiarizei durante o meu estágio. Um exemplo dessas marcas é a *Fresubin®* e o *Fortimel®*, que se destacam pelas suas bebidas hiperproteicas e hipercalóricas.

8.3 Produtos dietéticos infantis

Por outro lado, dentro das categorias de pessoas com condições alimentares específicas, também se incluem os lactentes, que são crianças com menos de 12 meses de idade (13). Embora o leite materno seja o alimento mais completo do ponto de vista nutricional, nem sempre é possível satisfazer todas as necessidades dos recém-nascidos apenas com o leite materno.

Nesse sentido, no que diz respeito à alimentação infantil, existem várias opções nutricionais disponíveis para bebés e crianças. Para bebés que não são amamentados com leite materno, existem diversos leites disponíveis no mercado como uma alternativa nos primeiros seis meses de vida. Além disso, também existem leites de transição e alimentos específicos, como as papas da *Nutribén®* ou da *Bledina®*, adequados para crianças mais velhas.

No geral, é possível encontrar no mercado leites que substituem o leite materno, leites de transição, leites hipoalergénicos, bem como opções sem glúten e/ou sem lactose. No atendimento, muitos pais já tinham uma ideia do que procuravam e, com a ampla gama de

produtos disponíveis na FP, era fácil satisfazer os pedidos dos utentes. No entanto, é sempre importante lembrar aos pais que, uma vez aberto, o leite tem validade de apenas quatro semanas.

8.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

De acordo com o Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho, os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios que têm como finalidade complementar ou suplementar a alimentação habitual, apresentando-se como fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico. São comercializados em forma doseada e destinam-se a ser consumidos em quantidades reduzidas. É importante salientar que chás, infusões e outras bebidas não se enquadram na categoria de suplementos alimentares (14). A entidade responsável pela regulação desses produtos é a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

Os suplementos alimentares abrangem diversas categorias, incluindo vitaminas e minerais, ácidos gordos essenciais, aminoácidos, enzimas, plantas e extratos botânicos (como Aloe vera e Ginkgo biloba), bem como fibras e probióticos (como Lactobacillus e leveduras). Durante o meu estágio, deparei-me com muitos pacientes que procuravam suplementos para tratar distúrbios do sono de curta duração, sendo que muitas vezes preferiam produtos à base de plantas, como extratos de valeriana, passiflora, cidreira e papoila da Califórnia. Os suplementos vitamínicos também eram bastante procurados, com uma ampla variedade de marcas disponíveis, tais como *Viterra*®, *Centrum*®, *MixVit*® e outras.

8.5 Medicamentos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, um medicamento veterinário é definido como qualquer substância ou combinação de substâncias que se apresente como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com o objetivo de estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou de restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas através de ação farmacológica, imunológica ou metabólica (15). A entidade responsável pela regulamentação dos medicamentos veterinários é a DGAV.

Os medicamentos e outros produtos de uso veterinário estão cada vez mais em demanda, devido à crescente conscientização, preocupação e respeito pelo bem-estar animal, principalmente em relação aos animais de estimação. Assim, as solicitações de aconselhamento nessa área estão frequentemente relacionadas a animais domésticos, como cães e gatos, sendo a contração e o controlo de parasitas internos e externos algumas das principais preocupações dos donos. Nesse contexto, durante a dispensação dos medicamentos veterinários, é importante questionar sobre o peso do animal em questão para garantir a dose adequada.

Da mesma forma que ocorre com os medicamentos de uso humano, os medicamentos veterinários sujeitos a receita médica, como antibióticos e pílulas, estão fora do alcance do público e só podem ser dispensados mediante a apresentação de uma receita médico-veterinária. Na farmácia, é feita uma cópia da receita médico-veterinária, que é arquivada numa estante própria. Os medicamentos veterinários que não requerem receita médica estão localizados numa área específica, atrás dos balcões na zona de atendimento.

Os produtos que mais dispensei foram os desparasitantes internos e externos, como coleiras, pipetas e comprimidos, de marcas como *Frontline Combo*®, *Frontline Pro*® e *Bravecto*®.

8.6 Dispositivos médicos

O termo "dispositivo médico" engloba uma ampla variedade de tecnologias e produtos que são destinados, pelo fabricante, a serem usados para os mesmos propósitos dos medicamentos, como prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças em seres humanos. No entanto, os dispositivos médicos alcançam seus objetivos por meio de mecanismos que não envolvem ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, distinguindo-se assim dos medicamentos (16).

Esses dispositivos são divididos em quatro classes:

- Dispositivos médicos de **Classe I** (baixo risco): incluem ligaduras, pulseiras, canadianas, meias de compressão, cadeiras de rodas.
- Dispositivos médicos de **Classe IIa** (baixo médio risco): incluem seringas com agulha, agulhas, lancetas.
- Dispositivos médicos de **Classe IIb** (alto médio risco): incluem soluções oftálmicas de conforto, materiais de curativo.

- Dispositivos médicos de **Classe III** (alto risco): incluem dispositivos intrauterinos (DIU).

Durante o meu estágio, fiz a dispensa da maioria desses dispositivos mencionados, e no caso das meias de compressão, muitas vezes o pedido era feito à Alcura e enviado diretamente para a farmácia pela Alliance Healthcare.

9. Cuidados de saúde prestados na farmácia

As farmácias comunitárias evoluíram ao longo do tempo e transformaram-se em espaços de saúde de extrema importância na prestação de serviços de saúde. Estes estabelecimentos já não se limitam apenas à dispensa de medicamentos, oferecendo atualmente uma ampla gama de serviços destinados à promoção da saúde e ao bem-estar dos utentes. Estes serviços são executados por profissionais de saúde legalmente habilitados, tais como farmacêuticos. A Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro (17) posteriormente alterada pela Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril (18) define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados numa farmácia comunitária. Esses serviços são:

- Apoio ao domicílio;
- Administração de primeiros socorros;
- Administração de medicamentos;
- Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica;
- Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV);
- Programas de cuidados farmacêuticos;
- Consultas de nutrição;
- Programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada de medicamentos (PIM), assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos;
- Realização de testes rápidos para rastreio de infeções por vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), da Hepatite C (VHC) e da Hepatite B (VHB), incluindo aconselhamento e orientação para as instituições hospitalares dos casos reativos;
- Serviços de enfermagem (tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados);
- Cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético.

Durante o estágio na farmácia comunitária, pude vivenciar a importância dos serviços farmacêuticos prestados no gabinete de atendimento personalizado. Essa abordagem individualizada permite respeitar a privacidade dos utentes e proporcionar um ambiente acolhedor para que estes possam expor os seus problemas e dúvidas. Através destes serviços, os utentes têm a oportunidade de acompanhar e controlar as suas patologias de forma eficiente.

O apoio ao domicílio é, de facto, um serviço muito importante realizado pela FP. Esse serviço consiste em prestar assistência e apoio aos utentes no conforto de suas casas. Ele é realizado diariamente, sendo que o utente entra em contacto com os profissionais de saúde da farmácia, os quais oferecem aconselhamento e auxílio por meio de plataformas online. O objetivo principal do apoio ao domicílio é proporcionar um acompanhamento personalizado e contínuo aos utentes, mesmo quando não podem comparecer fisicamente à farmácia. Essa abordagem permite que os utentes tenham acesso a informações, orientações e esclarecimento de dúvidas relacionadas à sua saúde e terapêutica, sem sair de casa.

Dentre os serviços farmacêuticos realizados com maior frequência durante o estágio, destaco as medições da tensão arterial e da glicemia. A medição da tensão arterial é realizada no gabinete de atendimento personalizado com o auxílio de um tensímetro de braço automático, sendo necessário tomar algumas precauções, tais como questionar se o utente tomou café nos 30 minutos anteriores à medição ou pedir ao utente que se mantenha em silêncio e sentado com as costas apoiadas na cadeira até ao final da medição. No caso da determinação da glicemia, é necessária a utilização de uma lanceta para realizar uma punção digital, tiras de teste e um aparelho medidor da glucose. O farmacêutico deve questionar o utente se este se encontra em jejum ou não, deve explicar o procedimento ao utente e obter o seu consentimento.

Após a obtenção dos resultados da pressão arterial e da glicemia, o farmacêutico deve proceder à sua análise, tendo em conta os valores de referência. É também da sua responsabilidade fornecer aconselhamento não farmacológico, encaminhar o utente para o médico, se necessário, e promover a adesão à terapêutica adequada. No final, é entregue ao utente um cartão com todos os seus dados registados, bem como a data e a hora da medição.

Os preços e os serviços disponibilizados na farmácia estão expostos de forma visível aos utentes. Para além dos serviços mencionados anteriormente, são realizadas medições de colesterol e triglicéridos, bem como a administração de injetáveis e vacinas que não estão

incluídas no Plano Nacional de Vacinação. Esta ação é da responsabilidade da diretora técnica da farmácia e pode ser realizada por farmacêuticos que possuam formação reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos. A farmácia deve estar devidamente equipada para o tratamento urgente de uma reação anafilática subsequente à administração de vacinas, garantindo a segurança dos utentes. Todos os dados relacionados com cada administração de vacina (nome do utente, data de nascimento, nome, lote e via de administração da vacina, identificação profissional do farmacêutico responsável pela administração) devem ser registados e fornecidos ao INFARMED.

Adicionalmente, às terças-feiras à tarde, são realizadas consultas semanais com a nutricionista. Qualquer utente que deseje comparecer pode marcar uma consulta a qualquer hora com qualquer profissional da farmácia. A primeira avaliação nutricional é gratuita, sendo que as consultas subsequentes são pagas, e essa informação é transmitida ao utente no momento da marcação.

A farmácia disponibiliza também uma balança de peso de livre acesso ao público, que pode ser utilizada sem a intervenção de um profissional de saúde. Isso permite que os utentes monitorem o seu peso regularmente.

Estes serviços farmacêuticos oferecidos pela farmácia comunitária contribuem para a promoção da saúde, prevenção de doenças e acompanhamento de patologias, proporcionando um atendimento personalizado e acessível à comunidade. Durante o estágio, pude adquirir competências técnicas e de comunicação, fortalecendo a minha formação como farmacêutica e preparando-me para a prática profissional.

10. Formações e Atividades Desenvolvidas pela Farmácia

As formações disponibilizadas pela farmácia em parceria com os laboratórios farmacêuticos têm como objetivo proporcionar uma atualização e aprofundamento dos conhecimentos na área da saúde. Abordam uma diversidade de temas relevantes, como novos medicamentos, terapias inovadoras, descobertas científicas recentes, tecnologias farmacêuticas avançadas e outras áreas relacionadas à prática farmacêutica.

Estas formações proporcionaram-me uma oportunidade única de aprender diretamente com especialistas e representantes dos laboratórios, que possuem um conhecimento aprofundado sobre os produtos e as pesquisas em curso. Durante essas sessões, foram partilhadas informações atualizadas, dados clínicos relevantes, estudos de eficácia e segurança, bem como orientações práticas para o uso adequado dos medicamentos.

É importante destacar o compromisso da farmácia em promover a formação contínua dos seus profissionais, ao disponibilizar estas formações em parceria com os laboratórios. Isso demonstra a importância de se manter atualizado e de buscar constantemente o aprimoramento profissional, tendo em vista as rápidas mudanças e avanços na área da saúde.

No dia 31 de Março de 2023, participei numa atividade desenvolvida pela farmácia denominada de “Feira da Saúde”, em Matosinhos. Esta iniciativa teve como propósito promover a farmácia junto dos residentes do concelho e sensibilizar a população para a importância de realizar regularmente rastreios de glicemia e medições da tensão arterial. Durante todo o dia, fui responsável por efetuar as medições e interpretá-las, adaptando a minha linguagem ao nível de literacia de cada utente, não deixando de mencionar as diversas medidas não farmacológicas que poderiam ser adotadas. Foi um dia muito enriquecedor, tendo sido gratificante para mim participar nesta atividade, que tanto contribui para auxiliar a população na promoção da sua saúde.

11. Preparação de Medicamentos

11.1 Preparação de Preparações Extemporâneas

As preparações extemporâneas referem-se a medicamentos que possuem baixa estabilidade e precisam ser reconstituídos no momento da dispensa. As formas farmacêuticas líquidas apresentam menor estabilidade em comparação com as formas farmacêuticas sólidas, e por esse motivo, muitos medicamentos são formulados na forma de pó ou granulado, aos quais é necessário adicionar água purificada.

No processo de reconstituição, é necessário levar em consideração alguns aspetos, tais como:

- Higienizar as mãos adequadamente;

- Inverter e agitar o frasco para soltar o pó do fundo e das paredes;
- Adicionar gradualmente 2/3 do volume total de água purificada e agitar vigorosamente o frasco até atingir o volume desejado;
- Inverter e agitar novamente o frasco até obter uma mistura homogênea e sem aglomerações.

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na prevenção de erros de administração e, portanto, deve informar o paciente sobre os cuidados que devem ser tomados na preparação em relação à posologia, duração do tratamento, armazenamento e prazo de utilização. Além disso, é importante aconselhar uma agitação vigorosa antes de cada dose, garantindo uma distribuição uniforme e homogênea do princípio ativo.

Durante o meu estágio curricular, preparei regularmente antibióticos, principalmente aqueles destinados ao uso pediátrico e que possuíam condições específicas de armazenamento. Geralmente, os antibióticos contendo amoxicilina + ácido clavulânico precisavam ser refrigerados até o final do prazo de utilização, que variava de 7 a 14 dias.

11.2 Preparação de Medicamentos Manipulados

Segundo a Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, a definição de medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (19).

Como já referi anteriormente, os medicamentos manipulados podem ser classificados como Fórmula Magistral quando são preparados segundo uma indicação médica específica para o utente, bem como Fórmula Oficial, quando a preparação do medicamento é feita segundo indicações de uma farmacopeia ou formulário.

Para a preparação de um medicamento manipulado deve ser apresentada uma receita médica válida, onde deve constar o nome do manipulado, a(s) substância(s) ativa(s), excipiente(s) a utilizar para a sua preparação, dosagem e estar presente a designação “manipulado” ou estar referida a sigla “F.S.A.” (faça segundo a arte).

Antes de dar início à sua preparação, o farmacêutico deve verificar se possui toda a bibliografia e equipamentos necessários, bem como a existência de todas as matérias-primas necessárias com prazo de validade, de forma a garantir a segurança e qualidade do

manipulado. Posteriormente, é preenchida a “Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado”, onde é registado o nome do manipulado, o número do lote, a data de preparação e, ainda, todo o procedimento, desde a identificação das matérias-primas e dos respetivos lotes, ao acondicionamento e rotulagem.

Obedecendo aos critérios estabelecidos na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho (20), o PVP do manipulado é calculado na farmácia tendo em conta o valor dos honorários, o valor das matérias-primas e o valor do material de embalagem, aplicando-se a seguinte fórmula: $PVP = (\text{Valor dos honorários} + \text{Valor das matérias-primas} + \text{Valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3 + \text{Iva à taxa legal em vigor}$.

Dado por terminada a preparação do manipulado e o respetivo controlo de qualidade é estabelecido um prazo de validade e procede-se ao acondicionamento num recipiente adequado e posterior rotulagem. O rótulo colocado sempre na embalagem de acondicionamento primário deve conter: Identificação da farmácia; Identificação do diretor técnico; Nome do doente, no caso de se tratar de uma fórmula magistral; Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico; Número do lote atribuído ao medicamento preparado; Prazo de utilização do medicamento preparado; Condições de conservação do medicamento preparado; Instruções especiais, como por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho); Via de administração; Posologia (10).

Todos os medicamentos comparticipáveis encontram-se presentes no anexo da Portaria n.º 160/2023, de 12 de Junho, sendo comparticipados em 30% do seu PVP (21).

No ato da dispensa é importante referir que independentemente do tipo de receita, os medicamentos comparticipados são sempre dispensados através do respetivo CNP. Caso se trate de uma receita manual, podem ser dispensados com comparticipação através do plano 47, desde que prescritos isoladamente, com menção expressa à palavra “manipulado” ou sigla “F.S.A.”. O código Sifarma 7750000 (“Manipulado Manip”) apenas poderá ser utilizado para dispensa de manipulados não codificados pelo Infarmed e/ou prescritos em campo de texto livre e, conseqüentemente, não comparticipados pelo SNS (22).

Durante o meu estágio curricular, adquiri conhecimentos sobre as técnicas de manipulação necessárias para obter um colírio estéril chamado Atropocil Diluído 0,025%. Este medicamento manipulado é frequentemente prescrito para crianças com o diagnóstico de "ambliopia" ou "olho preguiçoso". Com base na especialidade farmacêutica não estéril "Atropocil", o nosso objetivo era preparar o medicamento de forma estéril. Para isso,

utilizamos seringas de 1 mL e uma embalagem estéril para posterior acondicionamento. Definimos uma validade de 14 dias após a preparação, para utilização oftálmica.

Durante o estágio, também aprendi que o propranolol, quando utilizado na forma de comprimidos, como o Inderal, não é solúvel em água, ao contrário da sua forma em pó (matéria-prima). Assim, a especialidade farmacêutica é utilizada apenas quando não é possível obter a matéria-prima adequada.

Além disso, durante o trabalho de laboratório, tive necessidade de solicitar informações ao Laboratório de Especialidades Farmacêuticas (LEF) sobre o procedimento de uma fórmula magistral contendo Ácido Salicílico + Hidrocortisona. Recebemos uma sugestão do LEF, embora nos tenham informado que essa sugestão ainda não tinha sido testada no seu laboratório. No entanto, adicionamos uma quantidade maior de propilenoglicol à mistura de ácido salicílico + hidrocortisona do que o sugerido. Em seguida, testamos a mistura da parafina líquida com óleo de amêndoas doces para obter uma dispersão mais homogênea, seguindo a sugestão do LEF, e obtivemos um resultado bastante satisfatório. Concluí que é importante ter um pensamento crítico ao preparar uma fórmula magistral, adaptando-a quando necessário.

Durante o estágio, estas experiências práticas proporcionaram-me um melhor entendimento sobre a manipulação de medicamentos e a importância da precisão, adaptação e atenção aos detalhes no desenvolvimento de formulações personalizadas.

12. Contabilidade e Gestão

A farmácia tem de processar mensalmente as receitas médicas para reaver o valor correspondente às participações, uma vez que a maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica existentes no mercado beneficiam de participação por parte de diversos organismos, sistemas e subsistemas de saúde. Devido a esse facto, o farmacêutico deve estar especialmente atento aquando da sua dispensa, uma vez que possíveis erros, como a seleção da entidade responsável pela participação, podem estar associados a prejuízos económicos tanto para a farmácia como para o utente.

Durante a dispensa, é inserido no sistema informático, o código correspondente ao organismo de participação do qual o utente beneficia, e o preço a ser pago por ele é calculado automaticamente. No caso das prescrições manuais e/ou prescrições eletrónicas

materializadas é necessário imprimir no verso a informação relativa ao medicamento dispensado e posteriormente carimbar e assinar. Após a dispensa, essas receitas são guardadas numa gaveta localizada no back-office, juntamente com os talões de complementaridade impressos quando o utente beneficia de outros subsistemas de saúde, devidamente assinados pelo próprio, bem como carimbados e com identificação da data.

Tendo isto em conta, é de ressaltar que o processamento do receituário e respetiva faturação é uma tarefa de elevada responsabilidade e importância, uma vez que só assim a farmácia consegue receber o valor das participações realizadas mensalmente.

Na farmácia, ao longo do mês, as receitas são conferidas individualmente várias vezes, por mais do que um elemento da equipa. Após a conferência de todas as receitas, estas são separadas e organizadas por entidade participante, número de lote e número da receita, em ordem crescente ou decrescente. Cada lote pode conter no máximo 30 receitas. No caso das receitas eletrónicas desmaterializadas, não é necessário realizar todo este processo, uma vez que toda a documentação é enviada automaticamente através do sistema informático.

No último dia de cada mês, é feito o fecho dos lotes utilizando o módulo "Gestão de lotes por faturar" do *Sifarma 2000*. É emitido o respetivo verbete de identificação, a relação resumo de lotes e a fatura para cada entidade participante.

Durante o meu estágio, acompanhei todo o processo da conferência das receitas, da organização dos lotes e fecho dos mesmos, da emissão dos referidos documentos no último dia de cada mês e da organização dos documentos a serem enviados para a contabilidade.

13. Conclusão

O estágio realizado numa farmácia comunitária proporcionou-me uma valiosa oportunidade de mergulhar no campo da prática farmacêutica e de vivenciar em primeira mão a importância dos serviços de saúde prestados nesse ambiente.

Durante o estágio, pude observar como as farmácias comunitárias evoluíram para se tornarem verdadeiros espaços de saúde, onde profissionais de saúde legalmente habilitados desempenham um papel fundamental na promoção do bem-estar dos utentes. Tive a oportunidade de desenvolver habilidades essenciais, como o aconselhamento farmacêutico,

a monitorização de terapias medicamentosas e a promoção de medidas preventivas. Além disso, pude constatar a importância da empatia, da comunicação eficaz e da ética profissional no atendimento aos utentes.

Ao interagir com os utentes, pude perceber como a farmácia comunitária desempenha um papel central na comunidade, proporcionando acesso a medicamentos, serviços de saúde e orientação especializada. Fui exposta a situações desafiadoras, como a gestão de demandas urgentes e a resolução de problemas relacionados a medicamentos. Essas experiências ajudaram-me a desenvolver habilidades de tomada de decisão rápida e a lidar com pressão de forma eficiente.

Em resumo, o estágio em farmácia comunitária proporcionou-me uma valiosa oportunidade de aprendizagem e crescimento profissional. A experiência adquirida contribuiu para a consolidação dos conhecimentos teóricos, desenvolvimento de habilidades práticas e compreensão da importância dos serviços farmacêuticos na promoção da saúde e bem-estar dos utentes.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de deixar um agradecimento especial a toda a equipa da Farmácia Porto. Por todo o apoio que me deram, pelo carinho com que me receberam e que sempre se manteve até ao fim do meu estágio, pelos ensinamentos que me transmitiram e principalmente pelo espírito de equipa que aprendi e vivenciei enquanto estagiária, o meu obrigada. Estou grata pela oportunidade de realizar o estágio nesta farmácia e estou confiante de que as experiências e conhecimentos adquiridos serão fundamentais para a minha futura carreira como farmacêutica.

14. Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária. [Online]. [citado 2023 maio 03]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
2. INFARMED IP. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. [Online]. 2007 [citado 2023 maio 03]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/decreto-lei/2007-75425909>.
3. Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas da Farmácia Comunitária - Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. [Online].; 2015 [citado 2023 maio 03].

- Disponível em:
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf.
4. INFARMED IP. Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho. [Online].; 2014 [citado 2023 maio 03]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/deliberacao/1502-2014-55031018>.
 5. INFARMED IP. Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento - Versão consolidada. [Online].; 2019 [citado 2023 maio 04]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f?version=1.7.
 6. INFARMED I.P. Conservação dos medicamentos em caso de onda de calor. [Online]. [citado 2023 maio 10]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-e-dispensa/medicamentos_e_calor/conservacao_medicamentos_calor.
 7. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [Online].; 1998 [citado 2023 maio 10]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf.
 8. INFARMED I.P. Perguntas frequentes Farmacovigilância. [Online]. [citado 2023 maio 10]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia.
 9. VALORMED. [Online]. [citado 2023 maio 10]. Disponível em: <https://valormed.pt/>.
 10. INFARMED I.P. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. [Online].; 2023 [citado 2023 maio 25]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790.
 11. INFARMED I.P. Despacho n.º 17690/2007 de 23 de julho. [Online].; 2007 [citado 2023 maio 25]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf.
 12. INFARMED I.P. Cosméticos. [Online]. [citado 2023 junho 06]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>.
 13. Diário da República. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. [Online]. [citado 2023 junho 06]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/216-2008-439403>.

14. DGAV. Suplementos Alimentares - Enquadramento como suplemento alimentar, definição e características. [Online]. [citado 2023 junho 06. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>].
15. Diário da República. Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. [Online].; 2009 [citado 2023 junho 06. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/314-2009-483106>].
16. INFARMED I.P. Dispositivos Médicos. [Online]. [citado 2023 junho 06. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos>].
17. Diário da República. Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro. [Online].; 2007 [citado 2023 junho 10. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/1429-2007-629418>].
18. Diário da República. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. [Online].; 2018 [citado 2023 junho 10. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/97-2018-115006162>].
19. Diário da República. Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho. [Online].; 2004 [citado 2023 junho 15. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/594-2004-261875>].
20. Diário da República. Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho. [Online].; 2004 [citado 2023 junho 15. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/769-2004-517633>].
21. Diário da República. Portaria n.º 160/2023 de 12 de junho. [Online].; 2023 [citado 2023 junho 15. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/160-2023-214252944>].
22. ANF Circular Informativa. Circular n.º 0284-2023. In ; 2023; Lisboa.