



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lília Joana Gonçalves Ramalho

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Suplementação de colagénio na osteoartrite: prós e contras” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Susana Matias e da Dra. Cátia Moreira de Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lília Joana Gonçalves Ramalho

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Suplementação de colagénio na osteoartrite: prós e contras” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Susana Matias e da Dra. Cátia Moreira de Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro 2021

Eu, Lília Joana Gonçalves Ramalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2012122469, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Suplementação de colagénio na osteoartrite: prós e contras" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 19 de outubro de 2021.

Lília Joana Gonçalves Ramalho

(Lília Joana Gonçalves Ramalho)

Agradecimentos

A caminhada até aqui foi longa, com altos e baixos, mas gratificante e enriquecedora. O caminho certamente teria sido mais difícil sem o apoio das pessoas que incondicionalmente estiverem sempre ao meu lado. A todas as pessoas que contribuíram para a minha chegada aqui, direta ou indiretamente, o meu sentido agradecimento.

À Inês, o amor incondicional em cada chegada a casa e o aconchego de todos os dias, mesmo os que corriam menos bem. Mesmo sem perceberes, obrigada pela aceitação da minha ausência e de todas as horas em que não brinquei, dei de comer ou te adormeci, para poder estar aqui. Chegaste a meio, mas tornaste esta etapa mais fácil e leve, assim como tudo na minha vida. A vontade de estar aqui foi maior contigo. Obrigada por existires!

Ao Diogo, amigo e companheiro de todas as horas, o apoio e presença em todos os momentos, acreditando sempre em mim e nunca me deixando desistir. Foste sem dúvida o grande suporte desta jornada, com toda a paciência, calma e dedicação que tão bem te caracterizam. Geriste tudo da melhor forma para que eu pudesse conciliar a vida familiar, profissional e académica. Obrigada!

A toda a minha família, o meu agradecimento especial por me acompanharem sempre nesta etapa da minha vida, sem julgamentos ou exigências, dando sempre o seu melhor para que de alguma forma o caminho fosse mais fácil. Foram o suporte em muitos dias de trabalho, aulas e avaliações.

Aos meus amigos de outras caminhadas, todo o carinho e incentivo, mesmo quando estive mais ausente. Fizeram-me perceber que a amizade transcende a distância e, mesmo longe, estiveram sempre presentes. Senti-vos a festejar comigo em cada conquista.

Aos meus colegas de trabalho ao longo destes anos, pela compreensão e muitas vezes pelas trocas de horários para que eu me pudesse deslocar a Coimbra para as aulas ou avaliações.

À Dra. Cátia Moreira de Sousa pelo exemplo profissional que é, pela dedicação pedagógica e por todo o conhecimento que me transmitiu. Obrigada pelo empenho, apoio, empatia e compreensão durante a realização desta Monografia.

À Dra. Susana Matias Pereira, minha orientadora de estágio, agradeço o acompanhamento exemplar nesta etapa e o contributo para a minha evolução enquanto profissional, mas também pessoal, pela simpatia e a forma acolhedora como me recebeu. Obrigada pelo exemplo de profissional e pela amizade.

Ao Técnico Alfredo e restante equipa da Farmácia Matias Pereira pela transmissão de conhecimentos, apoio, dedicação e a simpatia com que sempre me receberam. Foi uma experiência enriquecedora, fazendo de mim uma melhor profissional.

À Faculdade de Farmácia e todos os seus organismos, docentes e não docentes, pela formação, apoio e suporte durante estes anos, sempre prontos e disponíveis para ajudar. Sairemos daqui melhores pessoas e profissionais exemplares, prontos e capazes de integrar o mercado de trabalho.

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Parte II

Monografia

“Suplementação de colagénio na osteoartrite:
prós e contras”

ÍNDICE

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO	11
2.1. Localização e horário de funcionamento.....	11
2.2. Descrição do espaço físico	12
2.3. Recursos Humanos.....	12
2.4. Serviços	13
3. ANÁLISE SWOT	13
3.1. Pontos Fortes.....	13
3.1.1. Equipa Técnica.....	13
3.1.2. Organização e plano de estágio.....	14
3.1.3. Dinamismo da Farmácia	16
3.1.4. Aconselhamento Farmacêutico	17
3.1.4.1. Casos Práticos.....	18
3.1.5. Serviços Farmacêuticos Diferenciados.....	21
3.2. Pontos Fracos	21
3.2.1. Medicamentos manipulados.....	21
3.2.2. Produtos homeopáticos	22
3.2.3. Prescrição Manual.....	22
3.3. Oportunidades.....	23
3.3.1. MNSRM exclusivos de Farmácia.....	23
3.3.2. Experiência profissional.....	23
3.4. Ameaças	24
3.4.1. Postos de venda de MNSRM.....	24
3.4.2. Medicamentos esgotados.....	24
3.4.3. Alteração de preços de medicamentos	24
3.4.4. Conjuntura socioeconómica	25
3.4.5. Várias opções para a mesma substância ativa	25
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

Parte II - Monografia: "Suplementação de colagénio na osteoartrite: prós e contras"

LISTA DE ABREVIATURAS	29
RESUMO.....	30
ABSTRACT	31
1. INTRODUÇÃO	32
2. CARTILAGEM ARTICULAR E COLAGÉNIO	33
3. SUPLEMENTAÇÃO DE COLAGÉNIO NA OSTEOARTRITE	35
3.1. Suplementos alimentares como fonte de colagénio.....	35
3.2. Evidência científica do uso da suplementação de colagénio na OA.....	36

3.2.1.	Ensaio pré-clínicos	36
3.2.1.1.	<i>In vitro</i>	36
3.2.1.2.	<i>In vivo</i>	37
3.3.	Ensaio Clínico	39
3.3.1.	Ensaio clínico com Colagénio Hidrolisado	39
3.3.2.	Ensaio clínico com colagénio nativo ou não desnaturado tipo II.....	41
3.4.	Análise crítica da evidência disponível.....	42
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
5.	BIBLIOGRAFIA	45

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Matias Pereira

Orientado pela:

Dra. Susana Matias Pereira

LISTA DE ABREVIATURAS

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FMP - Farmácia Matias Pereira

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP - Preço de Venda ao Público

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

I. INTRODUÇÃO

O trabalho do farmacêutico tornou-se, num serviço fundamental e imprescindível para a sociedade, desempenhando um papel essencial na promoção da saúde pública. Este trabalho engloba um conjunto de ações relacionadas com o circuito do medicamento e com o seu uso racional, tendo como objetivo final a melhoria da qualidade de vida do doente e da população em geral.

Como últimos profissionais de saúde a contactar com o doente, os farmacêuticos exercem um papel preponderante no uso racional dos medicamentos, de modo a que se obtenha o máximo de benefício da terapêutica.

Na farmácia comunitária, o farmacêutico intervém em todas as fases do circuito do medicamento, salientando o aconselhamento e a dispensa de medicamentos. Para além disto, existem ainda outros serviços de intervenção farmacêutica que são largamente praticados nas farmácias. São exemplo desses serviços as campanhas de promoção da saúde e prevenção da doença, nas quais o farmacêutico contribui para a identificação precoce de indivíduos com fatores de risco para patologias, através de testes de rastreio.

Dado o rigor e qualidade que hoje se exigem no desempenho da profissão, é essencial a aposta constante na formação de profissionais competentes. Assim, de forma a preparar e integrar os seus alunos para a realidade profissional e estabelecendo a ponte entre os conhecimentos teóricos e a prática, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra inclui no 5º ano do plano de estudos do MICE a realização de um estágio curricular supervisionado em farmácia comunitária.

O estágio dá continuidade à formação e desenvolvimento de competências no âmbito do Saber (conhecimentos teóricos), Saber - Ser (prática profissional) e Saber - Fazer (saber social e relacional).

O presente relatório surge do estágio na Farmácia Matias Pereira, no período de 1 de outubro de 2020 a 31 de julho de 2021, e está estruturado sob a forma de análise SWOT.

São objetivos deste estágio em farmácia comunitária a intervenção em:

- Aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências de medicamentos e produtos de saúde;
- Preparação de medicamentos;
- Dispensa de medicamentos;
- Informação e consulta de documentação científica de utilização em farmácia;
- Indicação farmacêutica de medicamentos e produtos de saúde;

- Interação farmacêutico/ doente/ medicamento e, quando possível, também com médicos e outros profissionais de saúde;
- Organização e gestão da farmácia.



Figura 1 - Zona de atendimento da Farmácia Matias Pereira.

2. CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO

O Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, estabelece a organização jurídica das farmácias comunitárias. É neste decreto que estão legislados assuntos, como a propriedade das farmácias, os deveres do Diretor Técnico, os recursos humanos, as condições de abertura e funcionamento, as instalações, o horário de funcionamento, a venda ao público de medicamentos, entre outros parâmetros.¹

2.1. Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Matias Pereira situa-se em Mões (Castro Daire), distrito de Viseu. Está localizada no centro da vila, com cerca de 2000 habitantes, onde esta é a única farmácia existente.

Apesar de localizada numa vila, a Farmácia Matias Pereira recebe uma grande diversidade de utentes, de várias faixas etárias, doentes crónicos ou não. Contudo, são na sua maioria doentes idosos polimedicados, com várias patologias associadas. Há, por isso, uma necessidade maior de cuidado pela quantidade de medicamentos dispensados, o que exige um

acompanhamento farmacoterapêutico mais atento e uma maior preocupação com a adesão à terapêutica.

O Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro, que se refere à atualização do Decreto-Lei n.º 307/2007, refere que o horário de funcionamento das farmácias comunitárias abrange os períodos normais de funcionamento diário e semanal, a que podem ser acrescidos os turnos de serviço.²

O horário de funcionamento da Farmácia Matias Pereira é das 9:30h às 19h de segunda à sexta, com pausa para almoço das 12:30h às 14h, e das 9:30h às 13h aos sábados.

2.2. Descrição do espaço físico

No que diz respeito ao espaço físico, as instalações da Farmácia Matias Pereira encontram-se divididas em:

- Área comercial e de atendimento ao público;
- Gabinete de utente;
- Laboratório;
- Armazém/ zona de receção de encomendas;
- Escritório;
- Instalações sanitárias.

2.3. Recursos Humanos

Os recursos humanos são a base de qualquer farmácia comunitária, para assegurar um serviço eficiente e de qualidade. Assim, a existência de recursos humanos apropriados, quer em número quer em qualidade, é de especial importância no esquema organizacional da farmácia.

As farmácias devem dispor de recursos humanos adequados, de modo a garantir o seu funcionamento e gestão, assegurar a assistência aos utentes e a prestação de serviços, de encontro com as necessidades da população.

O Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, estabelece que as farmácias devem dispor de, pelo menos, um diretor técnico/ farmacêutico que pode ser coadjuvado por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado.¹

A Farmácia Matias Pereira dispõe de uma equipa constituída por uma farmacêutica, um técnico de farmácia e uma funcionária encarregue da limpeza.

2.4. Serviços

O Decreto-Lei n.º 1429/2007, de 2 de novembro, enumera os serviços que podem ser prestados pelas farmácias comunitárias aos seus utentes. Com a evolução do setor e as necessidades da população ao longo dos últimos anos, tornou-se necessária a revisão desta, surgindo o Decreto-Lei n.º 97/2018, de 9 de abril. Esta portaria atualiza os serviços farmacêuticos e de promoção da saúde e bem-estar que podem ser prestados pelas farmácias comunitárias.^{3,4}

A Farmácia Matias Pereira identificou os serviços necessários à população envolvente, dispondo de vários serviços, entre os quais se destacam: a determinação de parâmetros bioquímicos, a medição da pressão arterial, a administração de injetáveis, a recolha de medicamentos, produtos de saúde e resíduos de embalagem através do Valormed, entre outros.

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT, acrónimo das palavras inglesas *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) and *Threats* (Ameaças), é uma ferramenta útil de gestão e planeamento estratégico de uma organização. Esta análise, permite avaliar os pontos determinantes internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e, também, externos (Oportunidades e Ameaças), tornando-se fulcral na implementação de medidas que permitam transformar os Pontos Fracos em Fortes e as Ameaças em Oportunidades. Daqui, pode resultar uma melhoria contínua dos procedimentos e processos.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa Técnica

O ponto mais forte deste estágio é, certamente, a equipa técnica da Farmácia Matias Pereira. Apesar de uma equipa pequena, mostrou-se uma equipa bastante unida e coesa, dinâmica e motivada, trabalhando sempre com um objetivo comum: a saúde do utente. Toda a equipa foi fundamental na minha integração e formação, estando pronta para ajudar em qualquer situação e esclarecer qualquer dúvida que surgisse. Existe uma entreaajuda muito presente, resultante de pessoas com um grande espírito de equipa.

3.1.2. Organização e plano de estágio

Inicialmente, foi elaborado um plano de estágio organizado sequencialmente, onde segui as várias áreas da intervenção do farmacêutico, tanto no *backoffice* como no *frontoffice*. Tive a possibilidade de intervir nas seguintes áreas:

Gestão, receção e armazenamento de encomendas

Uma das primeiras tarefas que executei na FMP foi a receção e armazenamento de encomendas. Esta tarefa permite um primeiro contacto com os medicamentos e a associação substância ativa – nome comercial, bem como com as diferentes formas farmacêuticas e dosagens disponíveis.

Esta tarefa é realizada no *backoffice*, usando o sistema informático Sifarma[®], durante a qual devem ser verificados os dados da fatura: dados da farmácia, quantidade faturada/ pedida/ enviada e deve ser feito o controlo do estado dos produtos enviados, dos prazos de validade, bem como dos produtos esgotados.

Os produtos de condições de armazenamento especial, como os produtos refrigerados, devem ser os primeiros a ser conferidos e armazenados. No caso da receção de psicotrópicos ou estupefacientes, estes também devem ser logo armazenados, devido às suas características especiais.

Após a receção das encomendas, procedia à etiquetagem dos MNSRM ou produtos de saúde e ao armazenamento. Os medicamentos encontravam-se organizados por ordem alfabética, dosagem e forma farmacêutica. Os produtos OTC (cosmética, suplementos alimentares, higiene oral, ortopedia, puericultura) apresentam lineares específicos para cada categoria. O armazenamento é sempre feito de acordo com os prazos de validade, ou em caso de igualdade pelo princípio *first in/ first out*. O processo de armazenamento permite-nos conhecer as opções disponíveis nas diferentes áreas, principalmente os OTC, importante para posterior aconselhamento.

Outro ponto é a realização de encomendas. Posteriormente, foi-me dada autonomia para a realização de encomendas diárias (ao fim do dia). A encomenda diária é efetuada no sistema informático Sifarma[®], diretamente ao fornecedor. A FMP tem como fornecedor principal a OCP, recorrendo à Alliance Healthcare para produtos esgotados ou exclusivos. Os distribuidores grossistas mostraram-se um elo importante no circuito do medicamento, pela possibilidade de realização de encomendas diárias ou bidiárias, com quantidades e produtos variáveis, pela rapidez de entrega e pela facilidade na devolução de algum produto não conforme ou expirado.

Isto facilita o dia-a-dia da farmácia e permite que o produto chegue ao utente com a maior brevidade.

As encomendas diárias são realizadas tendo em conta os produtos vendidos nesse dia e a análise estatística do número de vendas diárias e mensais. Estes parâmetros podem ser analisados diretamente no painel de gestão de encomendas do Sifarma[®], em simultâneo com a encomenda. Esta análise permite-nos pôr em prática as noções de gestão de *stocks* em farmácia adquiridas durante o curso, prevendo as vendas estimadas e, por isso, as quantidades a encomendar.

Durante o dia e no período de atendimento, perante produtos momentaneamente em falta ou esgotados, também foi possível proceder à realização de encomendas instantâneas diretamente ao fornecedor e no painel de atendimento do sistema informático desse produto. Isto permite colmatar a falha com facilidade e eficácia, evitando o adiamento e a possibilidade de esquecimento de inclusão na encomenda diária.

Gestão de prazos de validade

Um medicamento para poder ser comercializado, além de obedecer a outros requisitos, tem de estar dentro do prazo de validade e nunca pode ser dispensado se a duração do tratamento é maior do que o prazo de validade do produto.

Para evitar a dispensa de medicamentos nesta situação, mensalmente é emitida uma listagem dos medicamentos cuja validade termina nos dois meses seguintes. Os medicamentos e produtos de saúde existentes nessa listagem que já não são passíveis de venda são recolhidos e devolvidos ao fornecedor. Simultaneamente, é alterada a validade na ficha do produto para a validade mais curta dos restantes existentes em *stock*.

Observação e acompanhamento no atendimento ao público

Numa etapa posterior, e em simultâneo com as tarefas anteriormente referidas, comecei a fazer a transição para o *frontoffice*, começando pela observação e acompanhamento dos atendimentos ao público. Aqui, comecei a familiarizar-me com a parte de atendimento e gestão de atendimento do Sifarma[®] e com a interação e comunicação farmacêutico - utente.

A equipa técnica sempre tentou esclarecer detalhadamente todos os procedimentos, quer técnicos quer na abordagem ao utente ou ao medicamento. Da perspetiva do utente, sempre fui muito bem recebida, nunca tendo sentido qualquer constrangimento pelo fato de estar a acompanhar o atendimento.

Atendimento ao público

O atendimento em farmácia é uma das atividades com maior visibilidade, porque é aqui que há a interação farmacêutico – utente. É importante possuir uma postura, linguagem e comportamento adequados a cada utente, de modo a que toda a informação transmitida seja percebida. Sendo assim, a linguagem deve ser simples e de fácil compreensão e deve-se questionar o utente acerca de possíveis dúvidas, ou mesmo fazendo questões para garantir que a informação foi bem recebida. Sempre que possível, de modo a evitar falhas no tratamento e na transmissão da informação, deve-se associar a linguagem escrita à linguagem falada.

O atendimento ao público foi a etapa mais desafiante de todo estágio, mas também a mais enriquecedora, quer a nível profissional quer a nível pessoal. O atendimento mostrou-se mais que uma simples venda de medicamentos. A relação farmacêutico - utente vai mais longe, até ao lado pessoal das pessoas, onde desabafam sobre as suas alegrias e tristezas, procurando um ombro amigo. Muitas dessas pessoas, veem o farmacêutico como uma pessoa amiga, o que eleva a nossa responsabilidade e comprometimento na relação interpessoal.

O atendimento ao público representou a maior parte do meu estágio, permitindo pôr em prática a maioria dos conhecimentos adquiridos durante a formação académica. Tive oportunidade de fazer dispensa de MSRM e promoção da adesão à terapêutica, aconselhamentos de MNSRM e cosmética, medição de parâmetros bioquímicos, dispensa de medicamentos de uso veterinário, puericultura e ortopédicos. Em contexto de pandemia e de modo a diminuir a afluência aos hospitais e manter a proximidade com o doente, tive oportunidade de ceder medicamento de uso exclusivo hospitalar, em parceria com unidades hospitalares, através do Sifarma® Clínico.

Como profissional, tentei sempre manter uma postura imparcial, respeitadora, dedicada e atenta aos seus utentes. Com o passar do tempo, notei uma evolução na minha segurança e autonomia no atendimento, sem nunca deixar de sentir todo o apoio e ajuda por parte da equipa técnica, que foi crucial.

3.1.3. Dinamismo da Farmácia

“As farmácias têm sofrido um período económico debilitante, mais conspícuo nos últimos anos”⁵. A realidade das farmácias tem vindo a mudar muito nos últimos anos, levando mesmo ao fecho de algumas, por diminuição da margem de lucro dos medicamentos e aparecimento dos genéricos, diminuindo a rentabilidade.

Com os desafios da atualidade e a concorrência de postos de MNSRM, tornou-se necessário apostar em novas estratégias de *marketing* e venda, seja para atrair novos clientes seja para fidelizar os já existentes, para combater a crise. Começou a haver uma maior aposta por parte das farmácias em não medicamentos, principalmente a nível de Dermocosmética e suplementos alimentares.

Juntamente com a equipa técnica da FMP, tive oportunidade de participar na dinamização do espaço físico, pondo em prática conceitos de marketing farmacêutico, criando e mantendo lineares e espaços de exposição de produtos. Nesta área, foram essenciais as unidades curriculares de Organização e Gestão Farmacêutica e Marketing Farmacêutico.

3.1.4. Aconselhamento Farmacêutico

O meu estágio fez-me perceber que as pessoas se dirigem à farmácia pelos mais diversos motivos, muitas vezes situações não relacionadas e que não conseguimos ajudar. No que diz respeito a saúde, a farmácia constitui, talvez, o primeiro local onde as pessoas se deslocam ou contactam quando surge alguma questão.

Por este motivo, surgiram situações constantes de aconselhamento que me obrigaram a pôr em prática todos os conhecimentos e, muitas vezes, pesquisar sobre assuntos dos quais me faltava informação ou conhecimento. Essas situações advinham das mais diversas áreas da intervenção farmacêutica: dúvidas sobre MNSRM, interações e promoção da adesão a terapêutica, aconselhamento de MNSRM para situações não graves e muito variáveis sazonalmente, indicação de suplementos alimentares em casos de carências nutricionais, aconselhamento em dermocosmética, produtos veterinários e puericultura e saber encaminhar para o médico, quando a situação exige.

O aconselhamento permitiu consolidação de conhecimentos, nomeadamente a associação de substância-ativa nome comercial em MNSRM e que só é possível com a prática, a familiarização com todas as marcas disponíveis em cosmética, produtos de veterinária e puericultura e, ainda, saber avaliar as necessidades nutricionais dos doentes e saber identificar os suplementos e os seus constituintes que possam ajudar a combater a situação.

Especificamente na nossa profissão, a prática é um componente importante da formação e da qualidade dos profissionais formados.

3.1.4.1. Casos Práticos

Muitas pessoas procuram MNSRM específicos ou aconselhamento sobre as opções que existem. A automedicação é uma prática corrente nos dias de hoje. O incremento que a mesma sofreu recentemente decorre do acesso cada vez mais facilitado dos consumidores ao medicamento. No entanto, recorrer à automedicação pode acarretar problemas para os consumidores. A má utilização dos medicamentos resultante da falta de informação ou de uma informação inadequada é a principal razão pelo insucesso de algumas automedicações ou pelo aparecimento de efeitos secundário.

Por estas razões, o farmacêutico deve prestar um correto aconselhamento nestas situações, transmitindo todas as informações indispensáveis (contraindicações, posologia, efeitos adversos, etc.).

Caso Prático I – Distúrbios gastrointestinais associados a antibióticos

Utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia com queixas de desconforto abdominal e diarreia nas últimas 24 horas. Após exposição do quadro clínico pela utente questionei-a sobre a existência de febre e náuseas ou vômitos, se tinha feito alguma viagem recentemente ou teria ingerido algum alimento mal cozinhado, ao que respondeu negativamente. Questionei sobre a existência de familiares com a mesma sintomatologia, ao que também respondeu negativamente, ou se teria tomado algum antibiótico nos últimos dias. A esta última pergunta a utente respondeu de forma afirmativa, dizendo que estaria a tomar um antibiótico (amoxicilina + ácido clavulânico) há 2/ 3 dias, na sequência de uma amigdalite.

Comecei por explicar à utente a relação entre a toma do antibiótico e os distúrbios gastrointestinais, por interferência na flora intestinal. Realcei a importância de fazer o tratamento completo com antibioterapia, apesar dos efeitos secundários, sob pena de não resolver a infeção ou desenvolver resistência a antibióticos.

Para minimizar os efeitos gastrointestinais, aconselhei a toma de um suplemento alimentar à base de probióticos Atyflor[®], com o objetivo de repor a flora intestinal.⁶ O indicado foi para fazer uma saqueta por dia, dissolvida num copo de água, durante ou após as refeições e de preferência no mesmo horário, durante o período de tempo da toma do antibiótico e o tempo após necessário para normalizar a função intestinal.

Como medida complementar, sugeri uma solução de reidratação oral Redrate[®], de modo a evitar desidratação e haver reposição de eletrólitos.⁷ Em simultâneo, alertei para a importância de manter uma dieta equilibrada e saudável, o que também favorecerá a normalização da função intestinal.

Por último, tendo em conta ser utente do sexo feminino em idade fértil, realcei a possível interação existente entre a toma de antibióticos e a toma de contraceptivos orais, na prevenção da gravidez, alertando para o uso de outros métodos.

Todos os aconselhamentos e informações prestadas foram realizados sob supervisão e consentimento da Farmacêutica responsável.

Caso Prático II – Episódio de tosse aguda com expetoração

Utente do sexo masculino, com idade entre os 30 e os 40 anos, dirige-se à farmácia com queixas de tosse e corrimento nasal há 3 dias, mencionando alguns episódios de tosse seca e outros com expetoração. Após algumas questões sobre o quadro sintomatológico, verifiquei que não existe mais nenhum sintoma de relevo associado, como dor ou febre, referindo o utente que os episódios de tosse agravam durante a noite e ao acordar. Quando questionado sobre ser fumador, o utente responde afirmativamente. No seguimento, averigui a existência de patologias crónicas associadas, como asma ou Doença Obstrutiva Crónica, ao que o utente afirmou não ter nenhuma patologia.

Comecei por explicar ao utente que apresenta um quadro de tosse aguda com expetoração, muito comum em fumadores, associada a corrimento nasal, sendo o que ele refere como episódios de tosse seca a dificuldade em expetorar. Assim, aconselhei a toma do expetorante Fluimucil® 600 mg, na posologia de um comprimido efervescente por dia⁸, dissolvido num copo cheio de água, de preferência à noite de modo a que o pico do seu efeito expetorante (após aproximadamente 8 horas da ingestão) aconteça durante o dia e não prejudique a qualidade do sono.

Para além do expetorante, aconselhei a toma de um anti-histamínico oral, para tratar o corrimento nasal, que o utente refere como sendo “incomodativo”, indicando a toma diária de 1 comprimido de cetirizina 10 mg (MNSRM) à noite, de modo a minimizar algum efeito secundário sedativo residual que possa ter. Como complemento, para um efeito imediato e para um alívio sintomático ao longo do dia, referi a possibilidade de fazer um *spray* nasal com ação tópica, com a qual o utente concordou. Aconselhei o Vibrocil®, um *spray* nasal com ação anti-histamínica indicado para pingo no nariz⁹, para aplicar 2 a 3 vezes ao dia, no máximo entre 5 e 7 dias.

Como medidas não farmacológicas, aconselhei um elevado aporte de água e, após o utente referir ter um nebulizador para o seu filho, a realização de nebulizações com soro fisiológico duas vezes ao dia, o que iria ajudar a fluidificar as secreções. Terminei o atendimento alertando o utente de que nos primeiros dias não iria notar diminuição na frequência dos episódios de

tosse, pelo efeito expetorante, e frisei a importância de manter o tratamento. Alertei o utente para consultar o seu médico caso surgisse febre ou o quadro clínico não estivesse resolvido no prazo de duas semanas.

Todos os aconselhamentos e informações prestadas foram realizados sob supervisão e consentimento da Farmacêutica responsável.

Caso Prático III – Candidíase vaginal

Utente do sexo feminino, com idade compreendida dentre 25 e 30 anos, dirige-se à farmácia pedindo aconselhamento para um quadro sintomático em que refere prurido e ardor na região vulvar, com elevado desconforto associado. Comecei por despistar a possibilidade de apresentar uma infeção bacteriana das vias urinárias, pela confusão comum dos sintomas, pelo que questionei a utente sobre sintomas como ardor ao urinar, urgência miccional ou presença de sangue, o que a utente negou. Pondo de parte a possibilidade de infeção urinária, questionei se apresenta corrimento anormal, com alteração do aspeto, cor ou odor. A mulher confirma que tem notado um corrimento mais espesso e com um cheiro característico.

Perante estes dados, comecei por explicar à utente a probabilidade de apresentar uma infeção fúngica vaginal (interna e externa), causada pelo fungo *Candida albicans*, mais conhecida por candidíase vaginal. Apresentei à utente as opções terapêuticas disponíveis, que passam por um tratamento com antifúngico, aplicando um creme na zona vulvar e o mesmo creme ou óvulos ou comprimidos vaginas na parte interior. Discutimos o que seria mais confortável para aplicação para a utente em questão, que referiu preferir a aplicação de óvulos. Assim, aconselhei a mesma a fazer o tratamento com Gyno-Pevaryl® Combipack (nitrato de econazol creme 10mg/g e óvulo 150mg)¹⁰: à noite ao deitar, aplicar uma camada fina de creme em toda a região vulvar e introduzir um óvulo o mais profundo possível na vagina, após lavagem adequada de toda a zona. Reforcei a importância de realizar o tratamento ao deitar, para que o óvulo se mantivesse o mais internamente possível, e a necessidade de usar um produto adequado de higiene íntima diária, podendo ser esse um dos fatores para o desenvolvimento da infeção fúngica. Neste caso em específico e enquanto apresentou sintomatologia, aconselhei a mulher a usar como produto de higiene íntima o Lactacyd® Suavizante¹¹, formulado para acalmar os sintomas associados a infeções vaginais, como o ardor e vermelhidão. Alertei para o facto de o seu parceiro sexual também ter que realizar o tratamento no caso de surgir qualquer tipo de sintomatologia associada.

Como medidas complementares, desaconselhei o uso de roupa interior apertada e de pensos higiénicos diários, responsáveis por aumentar a temperatura de humidade, fatores propícios para o desenvolvimento fúngico.

Todos os aconselhamentos e informações prestadas foram realizados sob supervisão e consentimento da Farmacêutica responsável.

3.1.5. Serviços Farmacêuticos Diferenciados

O regime jurídico das farmácias de oficina previsto no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, consagrou a possibilidade de as farmácias prestarem serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes. Após isto e reconhecida a competência do farmacêutico em relação à promoção da adesão à terapêutica e ao acompanhamento de diversas patologias crónicas, tornou-se fundamental que as farmácias disponibilizem um conjunto amplo de serviços e, conseqüentemente, integrem a rede de cuidados primários de saúde.

A FMP dispõe de serviços diferenciados como a administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV), e a determinação de parâmetros bioquímicos (colesterol, glicémia e pressão arterial). Tive a oportunidade de realizar a determinação de parâmetros bioquímicos, o que me permitiu ganhar mais prática nestes processos relativamente aos materiais e métodos, e, ainda, interpretar e avaliar os resultados. Na sequência disto foi-me possível ir prestando aconselhamento mediante os mesmos resultados, sensibilizar os utentes para a adoção de um estilo de vida saudável e esclarecer dúvidas. Este sem dúvida que se mostrou um trabalho complementar e necessário ao acompanhamento médico.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados são medicamentos preparados segundo fórmulas magistrais (segundo receita médica que especifica o doente a quem se destina) ou oficiais (segundo indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário), cuja preparação compete às farmácias ou serviços farmacêuticos hospitalares, sob a direta responsabilidade do farmacêutico.

Existem inúmeras situações em que os manipulados constituem uma alternativa terapêutica muito vantajosa para o doente. Como tal, a FMP encontra-se devidamente equipada para a preparação de qualquer tipo de medicamento manipulado, quer para fórmulas magistrais, quer

para oficinais. No entanto, enquanto estive a realizar o meu estágio não foi solicitada à farmácia nenhuma preparação deste tipo de medicamentos.

Apesar dos elementos da equipa responsáveis por essa tarefa me elucidarem sobre o tema, identifico a ausência da preparação de manipulados um ponto fraco do meu estágio, na medida em que não me permitiu pôr em prática os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Farmácia Galénica.

3.2.2. Produtos homeopáticos

A Homeopatia é uma terapia alternativa que se baseia no princípio "os semelhantes curam-se pelos semelhantes". O tratamento homeopático consiste em fornecer a um doente sintomático doses extremamente pequenas dos agentes que induzem a doença. O objetivo é desencadear uma reação imunológica natural no organismo com vista a restaurar a suas funções fisiológicas.

A FMP não tem uma grande variedade de medicamentos homeopáticos para além daqueles mais vulgarmente solicitados, pela sua publicitação nos meios de comunicação social. Quando somos abordados pelos utentes para o aconselhamento de um produto homeopático nem sempre conseguimos dar a melhor informação e aconselhamento pela falta de formação académica e profissional a este nível.

3.2.3. Prescrição Manual

Segundo a legislação em vigor, a prescrição manual apenas é permitida em situações excecionais como:

- a) Falência do sistema informático;
- b) Inadaptação fundamentada do prescritor previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;
- c) Prescrição ao domicílio;
- d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.

No entanto, durante o meu estágio notei que ainda existe alguma afluência a este modelo de prescrição e que estas, por não exigirem uma validação informática, requerem uma atenção redobrada por parte do farmacêutico.

Aquando do ato da dispensa, é necessário validar vários parâmetros: a presença de vinheta do médico, a assinatura do prescritor, a informação do utente (nome, número do Sistema Nacional de Saúde, e quando aplicável, regime de comparticipação), a validade não superior a 30 dias e a existência de até 4 medicamentos por cada receita e apenas 2 por cada linha. A

conferência de todos os aspetos anteriores e a interpretação da receita torna a tarefa mais demorada e mais suscetível a erros.

Com receio de erros de dispensa ou de não conformidade da receita manual, procurei sempre a confirmação por parte de um colega de equipa.

3.3. Oportunidades

3.3.1. MNSRM exclusivos de Farmácia

O mercado de MNSRM foi liberalizado em Portugal no ano de 2005, passando a ser permitida a venda destes medicamentos fora das farmácias. A implementação destas medidas ditou o fim da exclusividade de dispensa de MNSRM nas farmácias comunitárias por pessoas qualificadas.

Desde então e juntando o fator da liberalização de preços de venda, tem havido um aumento da quota de mercado de MNSRM nos postos de venda fora da farmácia, quer pela competitividade de preços, quer pela acessibilidade a estes locais, situando-se, a maior parte das vezes, em superfícies comerciais.

Através do Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 setembro, surge uma lista de medicamentos que pertencem a uma subcategoria de MNSRM cuja dispensa é feita exclusivamente em farmácia (MNSRM-EF).⁵ Embora possam ser cedidos sem prescrição médica, a dispensa é limitada ao farmacêutico e à aplicação de protocolos de dispensa. Esta mudança veio valorizar a farmácia e os farmacêuticos, que veem agora o seu papel e nível de diferenciação de serviços prestados a serem valorizados. Mais importante, os utentes beneficiam de um aconselhamento adequado e personalizado.

3.3.2. Experiência profissional

O que mais considero ter influenciado positivamente o meu estágio foi a minha experiência de 10 anos enquanto profissional de farmácia e 4 em farmácia comunitária. Várias foram as etapas para as quais já me sentia preparada, facilitando largamente a minha integração. Todo o circuito do medicamento, desde a receção de encomendas até à dispensa ao utente, é uma experiência familiar, no entanto não deixou de ser importante vivenciá-la num local diferente, com colegas diferentes, com um público diferente e com diferentes exigências, colmatando, assim, lacunas na minha formação e aprendizagem.

3.4. Ameaças

3.4.1. Postos de venda de MNSRM

Uma das grandes ameaças à rentabilidade e sustentabilidade das farmácias, bem como à nossa profissão, são os postos de venda de MNSRM. Devido ao elevado poder de compra e, por isso, devidos às melhores condições de compra, as grandes superfícies comerciais conseguem atingir um preço muito mais acessível e atrativo para os utentes. As localizações estratégicas de muitos destes postos, em superfícies comerciais, levam a uma maior aquisição de produtos por impulso, não havendo consciencialização dos riscos daí advindos (efeitos adversos e interações). Para além disso, a falta de formação dos profissionais e a consequente falha no aconselhamento, constitui outro aspeto que contribui para o uso irracional do medicamento, aspeto que o farmacêutico incessantemente tenta combater. Cabe ao farmacêutico trabalhar a sua valorização e reconquistar o seu reconhecimento por parte dos utentes, prestando um serviço de excelência.

3.4.2. Medicamentos esgotados

Diariamente, a farmácia depara-se com uma quantidade significativa de medicamentos esgotados, muitos sem alternativa, fator que enfraquece a ligação entre a farmácia e os seus utentes.

A farmácia e a indústria farmacêutica são dos setores mais penalizados pelo Estado e que mais têm contribuído para a contenção de custos, com as sucessivas baixas de preços dos medicamentos impostas. Isto tem levado à rutura de *stocks* ou até mesmo à retirada de medicamentos do mercado. Paralelamente, somos prejudicados com a exportação de alguns destes medicamentos para outros países, onde os preços são muito superiores e onde dão mais lucro. Por consequência, todos os dias temos que lidar com o racionamento no abastecimento destes medicamentos para o mercado português.

3.4.3. Alteração de preços de medicamentos

Na última década, a alteração constante dos preços dos medicamentos e a diminuição das margens de lucro têm sido os principais problemas das farmácias. Estas alterações nos preços de referência são induzidas pelo constante aparecimento de medicamentos genéricos, que competem entre eles e com os medicamentos originais, vendo-se as farmacêuticas obrigadas a reduzir os preços de forma a não perderem mercado. A isto se junta o interesse do Estado em reduzir os gastos com o setor.

Isto provoca efeitos nos utentes, surgindo alguma confusão e desconfiança pela variabilidade de valores pagos pelo mesmo medicamento.

A alteração dos preços não só representa uma ameaça para as farmácias, como para os profissionais que são o rosto da farmácia, surgindo situações de constrangimento entre os profissionais e os seus utentes, quebrando muitas vezes a ligação entre as partes.

3.4.4. Conjuntura socioeconómica

As farmácias têm estado sob forte pressão económica e sob ameaças ao desenvolvimento do setor. Embora a economia portuguesa tenha melhorado, as farmácias continuam a viver períodos financeiramente difíceis, agravado pelo baixo poder de compra dos utentes. Este clima de austeridade foi visível durante o meu estágio na FMP. A grande parte das vezes, as limitações económicas dos utentes definiam barreiras no ato de compra de determinados produtos e medicamentos, que comprometiam a terapêutica, levando à interrupção do tratamento ou a um maior volume de vendas a crédito. É da responsabilidade do farmacêutico conseguir gerir este tipo de situações.

3.4.5. Várias opções para a mesma substância ativa

Outra questão com que nos deparamos diariamente é o elevado número de opções disponíveis para a mesma substância ativa. A pergunta que mais repetimos no atendimento ao público é “Quer genérico ou de marca?” ou então “Que laboratório toma?”. As pessoas são cada vez mais exigentes no que toca a marcas e preços de medicamentos e, por vezes, é insustentável uma farmácia ter todos os laboratórios que existem para a mesma substância ativa.

Neste sentido, a FMP dispõe, para além do exigido por lei (no mínimo três medicamentos de cada grupo homogêneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo), aqueles mais solicitados pelos seus utentes, tentando as melhores condições junto dos laboratórios farmacêuticos. Sempre que seja solicitado um medicamento de um determinado laboratório que não exista em *stock*, tentamos fazer a encomenda do mesmo ou, caso o utente aceite, dispensa-se um medicamento bioequivalente. No caso de utentes idosos tem-se um cuidado redobrado, uma vez que as limitações desta faixa etária podem levá-los a cometer erros e pôr em risco a sua integridade.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular na FMP mostrou-se uma experiência extremamente enriquecedora e correspondeu às expectativas. Durante esta fase, que se mostrou uma das mais importantes e decisivas, foi possível fazer a ponte entre os conhecimentos teóricos adquiridos e a prática farmacêutica. Consegui trabalhar todas as valências inerentes à farmácia comunitária e consolidar conhecimentos, mas, acima de tudo, testemunhei a grande vertente humana à qual estamos diariamente ligados.

Durante os anos anteriores de curso é-nos apresentado um conjunto de conhecimentos científicos e farmacológicos fundamentais para uma boa formação. No entanto, a consolidação destes conhecimentos não é possível sem a prática que o estágio proporciona. Por isso, é de valorizar a FFUC por possibilitar aos seus estudantes a oportunidade de realizar estágio e promover o contacto com a profissão ainda durante a formação.

Resta-me salientar o papel crucial da equipa da FMP neste estágio, na transmissão de conhecimento, no apoio e na empatia ao lidar com os seus estagiários. Foi esta equipa que me mostrou o que é ser um farmacêutico exemplar: um profissional dedicado, competente e transparente, promovendo sempre a saúde e bem-estar dos seus utentes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) DECRETO-LEI n.º 307/2007. D.R. I Série. 168 (2007-08-31) 6083-6091.
- (2) DECRETO-LEI n.º 75/2016. D.R. I Série. 214 (2016-11-08) 3930-3944.
- (3) DECRETO-LEI n.º 1429/2007. D.R. I Série. 211 (2007-11-02) 7993-7993.
- (4) DECRETO-LEI n.º 97/2018. D.R. I Série. 69 (2018-04-09) 1556-1557.
- (5) DECRETO-LEI n.º 128/2013. D.R. I Série. 171 (2013-09-05) 5524-5626.
- (6) ITALFARMACO – Produtos Obstipação: Atyflor®. (Acedido a 3 de julho de 2021). Disponível em: <https://www.italfarmaco.pt/produutos-obstipacao>
- (7) INFOMED – Redrate. (Acedido a 3 de julho de 2021). Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- (8) ZAMBOM – Tosse, gripes e constipações: produtos. (Acedido a 10 de julho de 2021). Disponível em: <https://www.zambonpharma.com/pt/pt/foco-e-produutos/tosse-gripes-e-constipa%C3%A7%C3%B5es/produutos>
- (9) GSK – Gama vibrocil. (Acedido a 10 de julho de 2021). Disponível em: <https://www.vibrocil.pt/produutos-vibrocil.html>
- (10) INFOMED – Gyno-Pevaryl Combipack. (Acedido a 10 de julho de 2021). Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- (11) LACTACYD – Portfolio: Lactacyd Suavizante. (Acedido a 10 de julho de 2021). Disponível em: <https://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-pharma-suavizante/>

Parte II

Monografia

"Suplementação de colagénio na osteoartrite:
prós e contras"

Orientado pela:

Dra. Cátia Moreira de Sousa

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE's - Anti-inflamatórios não esteroides

CH - Colagénio hidrolisado

CND-II - Colagénio não desnaturado tipo II

ECM - Matriz extracelular

G + C - Glucosamina e condroitina

GI - Gastrointestinais

IL-1 β - Interleucina 1 β

IMC - Índice de Massa Corporal

MMP - Metaloproteases da matriz

OA - Osteoartrite

Pro-Hyp - Prolil-hidroxiprolina

TIMP - Inibidores tecidulares das metaloproteases

TNF- α - Fator de necrose tumoral α

RESUMO

A osteoartrite é uma doença degenerativa com elevada prevalência, principalmente na população mais idosa, tendo a idade, gênero e Índice de Massa Corporal como fatores de risco. É causa de diminuição de qualidade de vida e incapacidade por dor e limitação de mobilidade. Por este motivo, é urgente e necessário o desenvolvimento de terapias eficazes.

A cartilagem articular é um tecido diferenciado, com função de suporte e de mobilidade, apresentando, por isso, resistência física e mecânica. Na sua constituição e responsáveis por estas características, encontramos os condrócitos e macromoléculas, como o colagénio e os proteoglicanos. O colagénio tem mostrado ação no alívio da sintomatologia articular e tem suscitado interesse para a sua utilização em doentes com osteoartrite, como suplemento alimentar, na forma de colagénio hidrolisado ou colagénio não desnaturado tipo II. Vários estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* e ensaios clínicos já foram realizados, com o objetivo de avaliar o efeito do colagénio no alívio da sintomatologia e na reparação do dano articular associados à doença osteoartrítica.

A presente monografia tem como objetivo abordar criticamente os benefícios e os riscos da suplementação de colagénio na osteoartrite.

Palavras-chave: colagénio; osteoartrite; colagénio tipo II não desnaturado; colagénio hidrolisado; suplementos alimentares.

ABSTRACT

Osteoarthritis is a highly prevalent degenerative disease, especially in the older population, with age, gender and Body Mass Index as risk factors. It causes a decrease in quality of life and disability due to pain and limited mobility. For this reason, the development of effective therapies is urgent and necessary.

Articular cartilage is a differentiated tissue, with a support and mobility function, therefore presenting physical and mechanical resistance. In its constitution and responsible for these characteristics, we find chondrocytes and macromolecules, such as collagen and proteoglycans. Collagen has proven effectiveness in the relief of joint symptomatology and has raised interest in its use in patients with osteoarthritis as a food supplement, in the form of hydrolyzed collagen or undenatured type II collagen. Several preclinical *in vitro* and *in vivo* studies and clinical trials have been carried out with the aim of evaluating the effect of collagen in relieving symptoms and repairing joint damage associated with osteoarthritis.

This monograph aims to critically address the benefits and risks of collagen supplementation in osteoarthritis.

Keywords: collagen; osteoarthritis; undenatured type II collagen; hydrolyzed collagen; oral supplementation.

I. INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é a doença musculoesquelética mais prevalente que afeta as articulações sinoviais, conduzindo a uma destruição progressiva e irreversível da cartilagem articular e a alterações estruturais do osso subcondral, ligamento, músculos periarticulares, cápsula, menisco (se presente) e membrana sinovial. Clinicamente, estas alterações traduzem-se em dor articular, perda de mobilidade e diminuição da qualidade de vida¹⁻³

Estima-se que a OA afete 10-15% da população mundial acima dos 60 anos⁴, tendo vindo a ser reconhecida como uma das principais causas de incapacidade laboral em pessoas acima dos 50 anos.⁵ No entanto, também os mais novos são afetados pela OA, como consequência de trauma articular decorrente de lesões desportivas, representando mais de 12% dos casos de OA.^{6,7} Segundo a Liga Portuguesa contra as Doenças Reumáticas, estima-se que 6% da população portuguesa sofre desta doença, com maior incidência na OA do joelho, seguida da mão e anca.⁸ A OA acarreta elevados custos, que já chegam a 0,25%- 0,5% do Produto Interno Bruto, da maioria dos países desenvolvidos.⁹

Os fatores de risco conhecidos para a OA são a idade, genética, mulheres pós-menopáusicas, distúrbios metabólicos, como a obesidade, e stress mecânico resultante da instabilidade, uso excessivo e trauma de uma ou mais articulações.¹⁰ A idade é um dos principais fatores de risco da doença, favorecendo o seu desenvolvimento e a progressão, devido às alterações associadas ao envelhecimento.

Assim, estima-se que a prevalência da doença aumente abruptamente nas próximas décadas, o que representará um encargo ainda maior para os sistemas de saúde.^{1,11}

Esta previsão aliada à falta de terapias eficazes no combate à OA, levou à sua inclusão num grupo de doenças identificadas como prioritárias, por um grupo de especialistas da Organização Mundial de Saúde. Esta prioridade reflete a urgência no desenvolvimento de melhores estratégias preventivas e terapias direcionadas, para reduzir de forma eficiente a

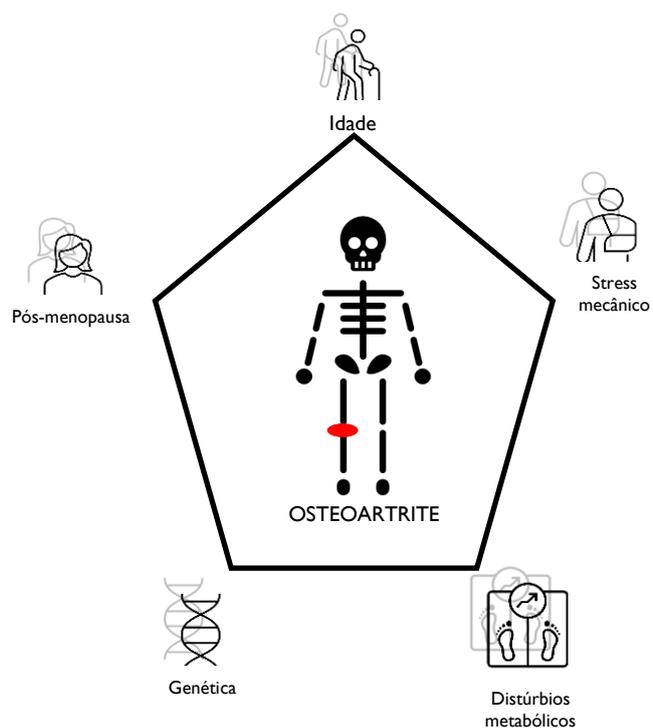


Figura I - Fatores de risco da OA.

prevalência da OA e os encargos associados.^{1,12} O tratamento não cirúrgico existente para a OA, que inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas, é maioritariamente direcionado para o controlo da dor. Na ausência de medicamentos modificadores da doença, as opções farmacológicas incluem opioides e outros analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroides (AINE's) orais e tópicos, administração oral e intra-articular de glucocorticoides e duloxetina, fármacos de ação lenta na OA (glucosamina, sulfato de condroitina e diacereína) e administração intra-articular de ácido hialurónico. No entanto, estas opções farmacológicas têm pouco ou nenhum impacto na degradação estrutural dos tecidos articulares, além dos efeitos adversos associados.^{13,14} Deste modo, a progressão da OA, em último caso, conduz a cirurgia de substituição da articulação, que geralmente se encontra associada a reduzidos resultados funcionais, bem como a uma duração limitada da prótese correspondente.¹⁵

Em suma, a OA continua a ser uma doença sem alternativas terapêuticas capazes de travar o seu desenvolvimento e progressão. Neste sentido, nos últimos anos, especial atenção tem sido dada à suplementação de colagénio na OA, com a realização de vários ensaios pré-clínicos e clínicos.¹⁶ Assim, a presente monografia tem como objetivo abordar criticamente os benefícios e os riscos da suplementação de colagénio na OA.

2. CARTILAGEM ARTICULAR E COLAGÉNIO

O estabelecimento e manutenção da forma do corpo são da responsabilidade dos tecidos conjuntivos, cujo principal constituinte é a matriz extracelular (ECM). Esta consiste em diferentes combinações de proteínas fibrosas e substância fundamental, sendo esta última um complexo viscoso e altamente hidrofílico de macromoléculas aniónicas, como os proteoglicanos, e glicoproteínas multiadesivas.¹⁷

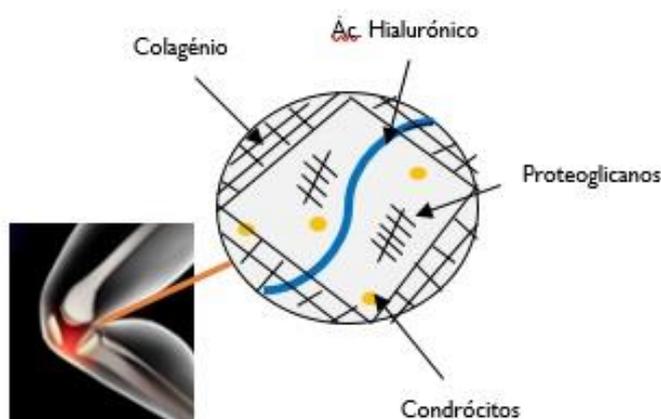


Figura 2 - A cartilagem e os seus constituintes.

O tecido cartilaginoso é uma forma especializada de tecido conjuntivo de consistência rígida, que apresenta funções de suporte dos tecidos moles, revestimento de superfícies articulares e facilita o deslizamento dos ossos nas articulações. Este tecido contém células, os condrócitos, e abundante material extracelular, que constitui a matriz. A estrutura

da matriz define as funções deste tecido. A matriz é constituída por colagénio ou colagénio mais elastina, em associação com macromoléculas de proteoglicanos, ácido hialurónico e diversas glicoproteínas.¹⁷

Dependendo da sua função no organismo, as cartilagens diferenciam-se em três tipos: cartilagem hialina, cartilagem elástica e cartilagem fibrosa. A cartilagem hialina é o tipo de cartilagem mais abundante no corpo, sendo responsável pela formação óssea no embrião, e nos adultos é encontrada na parede das fossas nasais, traqueia e brônquios, na extremidade ventral das costelas e revestindo a superfície articular dos ossos longos (cartilagem articular).^{17,18}

A cartilagem articular é um tecido avascular, sem inervação e composto por um único tipo de células, o condrócito. Apresenta uma estrutura organizada, composta por 4 zonas: a zona superficial, a zona média (de transição), a zona profunda (radial) e a zona calcificada.¹⁸ O fenótipo dos condrócitos, a forma da célula e a estrutura da ECM variam consoante as zonas.^{19,20} A cartilagem articular madura é constituída maioritariamente por água, que interage com os componentes da ECM. Esta, por sua vez, é composta por 3 tipos de macromoléculas: fibras de colagénio ou elastina, proteoglicanos e glicoproteínas, que são sintetizados e mantidos pelos condrócitos.²¹

O colagénio é a principal fibra encontrada na ECM, em particular o colagénio II, que é o tipo mais predominante na cartilagem hialina (+90%). Este é responsável pela rigidez do material que suporta as cargas da locomoção. No entanto, também se pode encontrar outros tipos de colagénio, como por exemplo, III, IX, XI, X. O colagénio X é encontrado apenas na cartilagem hipertrófica, que se localiza na zona calcificada. Associado às fibrilhas de colagénio, encontram-se glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas.²¹⁻²³

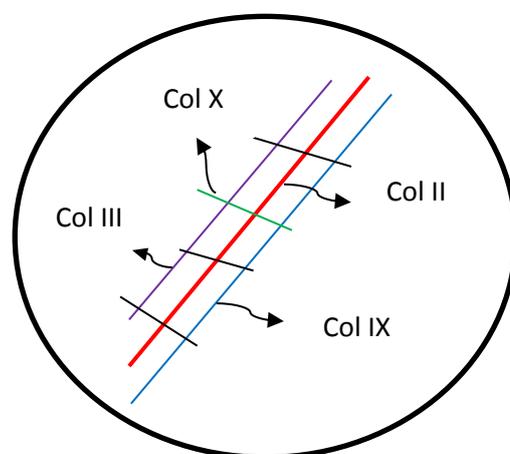


Figura 3 - Estrutura das fibrilas de colagénio na cartilagem.

Os glicosaminoglicanos são polissacarídeos constituídos por unidades dissacarídicas sulfatadas que se repetem, formando cadeias relativamente curtas e não ramificadas. Encontram-se carregados negativamente, repelindo-se uns aos outros enquanto atraem iões e água, exercendo, assim, as suas principais funções de absorção da água, manutenção das propriedades mecânicas e hidratação da ECM. O ácido hialurónico é um exemplo de glicosaminoglicano presente na cartilagem articular. Quanto aos proteoglicanos, estes são constituídos por uma proteína central, que forma o eixo em torno e ao longo do qual se

dispõem numerosas moléculas de glicosaminoglicanos sulfatados, os sulfatos de condroitina 4 e 6 e o sulfato de queratina. Os proteoglicanos mais específicos da cartilagem são o agrecano e o sindecano. Os proteoglicanos fazem parte de uma família de proteínas que se caracteriza por se ligar ao ácido hialurónico. A formação de agregados entre os proteoglicanos e o ácido hialurónico é reforçada através de uma pequena glicoproteína.²¹

Em termos funcionais, as fibras de colagénio conferem resistência à tração, enquanto que os proteoglicanos carregados fornecem resistência compressiva através da retenção de grandes quantidades de água, por intermédio das cadeias laterais hidrofílicas do glicosaminoglicano.²⁴

A homeostasia da cartilagem exige a renovação constante da ECM, implicando a substituição das moléculas antigas ou danificadas. Os condrócitos são os principais responsáveis pela produção de várias enzimas, que irão hidrolisar especificamente os diversos componentes da ECM. Entre essas enzimas destacam-se as metaloproteinases da matriz (MMPs), as serinas-proteases, as agrecanases e as catepsinas. A atividade destas enzimas é regulada ao nível da transcrição, da ativação das formas pró-enzimáticas segregadas e da expressão dos inibidores tecidulares das metaloproteinases (TIMPs).²⁴

A destruição da cartilagem é uma das principais características da OA, sendo resultado de inúmeros processos que incluem a diminuição da produção de proteínas específicas da matriz, como é o caso do colagénio II e do agrecano, aumento da expressão de proteínas não específicas como por exemplo colagénio I e X, e aumento da expressão das enzimas responsáveis pela degradação dos componentes da ECM, em particular MMPs e agrecanases.¹ Também, o envelhecimento contribui para alteração da homeostasia da cartilagem, uma vez que a capacidade dos condrócitos para o processo de “turn-over” e reparação desta, diminui com a idade.²⁴

3. SUPLEMENTAÇÃO DE COLAGÉNIO NA OSTEOARTRITE

3.1. Suplementos alimentares como fonte de colagénio

A suplementação de colagénio é feita por administração oral. Este pode apresentar duas formas: colagénio não desnaturado tipo II (CND-II) e colagénio parcialmente hidrolisado (CH). O primeiro preserva a atividade biológica normal do colagénio, enquanto o último implica a degradação do colagénio por ação de enzimas, calor ou pH.²⁵ Para além disso, estas duas formas diferem na sua massa molecular, apresentando o CH menor massa molecular. Estas diferenças de massa molecular também afetarão as suas propriedades físico-químicas e biológicas. O colagénio pode ser obtido industrialmente a partir de diversas espécies animais

(bovinos, suínos, peixes, etc.), sendo a maior parte proveniente dos subprodutos da indústria da carne, nomeadamente derme, couro bovino e ossos.²⁶

Estas fontes externas de colagénio encontram-se disponíveis comercialmente como suplementos alimentares, como por exemplo o Arkoflex® Colagénio, a gama Colagénius® e Farline® Activity Colagénio.

3.2. Evidência científica do uso da suplementação de colagénio na OA

3.2.1. Ensaio pré-clínicos

3.2.1.1. *In vitro*

OESSER e colegas (27) levaram a cabo um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de CH no metabolismo dos condrócitos articulares maduros. Para isso, usaram culturas de condrócitos articulares bovinos e diferentes concentrações de CH. Os resultados deste estudo demonstraram que o CH foi capaz de estimular a produção de colagénio tipo II por parte dos condrócitos, bem como a secreção deste para o meio extracelular, sugerindo, assim, um possível mecanismo de *feedback* positivo na regulação do “*turn-over*” do colagénio II por parte do CH. No entanto, FICHTER *et al.* (28) demonstraram que fragmentos derivados de colagénio tipo II, maioritariamente N-telopeptídeos, podem modificar os níveis e/ ou o estado da ativação das MMP -2, -3, -9 e -13 em culturas de condrócitos articulares bovinos. Estes resultados sugerem um mecanismo de controle do metabolismo dos condrócitos associado ao “*turn-over*” da ECM independente de citocinas inflamatórias.

FURUZAWA-CARBALLEDA *et al.* (29) avaliaram o efeito do colagénio polimerizado tipo I em co-culturas de cartilagem e tecido sinovial proveniente de 5 doentes com OA do joelho, durante 7 dias, na presença e ausência de CH. No final do período de incubação, avaliou-se o conteúdo de proteoglicanos e a expressão de mediadores anti- e pró-inflamatórios, bem como a presença de colagénio. Verificou-se um aumento da proliferação dos condrócitos, do conteúdo de proteoglicanos e da expressão de colagénio tipo II. Para além disso, o tratamento com colagénio polimerizado tipo I diminuiu a produção de IL-1 β e TNF α , aumentando os níveis de IL-10. Estes resultados sugerem que o colagénio polimerizado tipo I poderá ter um efeito ao nível da regeneração do tecido e diminuição da inflamação.

SCHADOW *et al.* (30) usaram diferentes preparações de CH bovino com o objetivo de avaliar o seu efeito na modulação do metabolismo do colagénio e dos proteoglicanos, em explantes da cartilagem osteoartrítica humana. Para além disso, procederam à determinação da composição peptídica dos fragmentos de colagénio. Com este estudo, verificaram que os derivados de colagénio, com origem em diferentes fontes, variam em relação ao peso

molecular e em relação à sua composição química, não mostrando nenhum deles indução da biossíntese de colagénio. Para avaliar outras fontes de colagénio, SCHADOW *et al.* (31) caracterizaram bioquimicamente e compararam três formulações diferentes de CH, duas com origem no peixe e uma com origem suína, em explantes da cartilagem do joelho humana. Em nenhuma das situações se verificou aumento da biossíntese de colagénio. No entanto, o CH com origem no peixe aumentou a atividade das enzimas proteolíticas *in vitro* sem perda de proteoglicanos, tendo sido observado o efeito oposto com o CH de origem suína.

BOONMALEERAT *et al.* (32) debruçaram-se sobre o colagénio com origem no peixe. Estudaram o efeito de diferentes tamanhos de CH de peixe no metabolismo da cartilagem e usaram, para isso, três preparações em explantes de cartilagem suína fisiológica e patológica induzida. Não foram observadas alterações com nenhuma preparação de CH na cartilagem suína fisiológica. Por outro lado, as duas preparações de CH de menor tamanho tiveram efeito indutor no metabolismo da cartilagem em situação patológica.

3.2.1.2. *In vivo*

De acordo com HONVO *et al.* (16), 12 estudos avaliaram os efeitos dos derivados de colagénio em diferentes modelos animais. Destes 12 estudos, 2 avaliaram o efeito de CND-II e os restantes 10 investigaram o efeito do CH.

Em relação aos estudos com CND-II, DI CESARE e colegas (33) foram avaliar o efeito de baixas doses deste derivado do colagénio de suíno num modelo de rato, onde a OA foi induzida por monoiodoacetato de sódio, durante 13 dias. Os resultados deste estudo demonstraram que o CND-II diminuiu a dor articular, o desequilíbrio postural e os níveis de um biomarcador da degradação da cartilagem no plasma e na urina, bem como melhorou a atividade motora de uma forma geral. Por sua vez, BAGI *et al.* (34), avaliaram o efeito de CND-II proveniente da galinha, administrado oralmente durante 8 semanas para prevenir a deterioração excessiva da cartilagem articular em ratos, cuja OA foi induzida através de cirurgia de rutura parcial do menisco médio. Os resultados deste estudo mostraram que o tratamento com CND-II imediatamente a seguir à indução da OA preservou a capacidade de carga da perna lesada e a integridade do osso esponjoso na metáfise tibial, bem como limitou a formação excessiva de osteófitos e a deterioração excessiva da cartilagem articular.

No que diz respeito aos estudos com CH, HASHIDA *et al.* (35) investigaram os efeitos sinérgicos do CH e da glucosamina na cicatrização de feridas em cartilagem com dano. O estudo foi realizado em coelhos submetidos a cirurgia para provocar dano articular, fazendo três orifícios usando uma broca. Após cirurgia, foi administrado CH (proveniente da crista de

galo), glucosamina ou associação de ambos, aos coelhos durante 2 ou 3 semanas. Após o período de tratamento, os orifícios da lesão articular foram preenchidos por fibroblastos e condroblastos no grupo de tratamento, ao contrário do grupo controlo. No grupo que recebeu a associação CH e glucosamina, observou-se um completo preenchimento por condroblastos em proliferação e uma remodelação das trabéculas ósseas. Para além disso, no grupo tratado com a associação CH e glucosamina verificou-se um aumento da produção de proteoglicanos e glicosaminoglicanos no local de dano e na cartilagem normal. Os autores sugerem que a associação CH e glucosamina poderá ser benéfica na regeneração de danos na cartilagem.

XU e SHEN (36) avaliaram os efeitos do CH (proveniente de galinha doméstica) na OA do rato induzida cirurgicamente, tendo analisado as alterações nos níveis de MMPs e TIMP. Verificou-se que a administração de CH reduziu as alterações morfológicas da cartilagem osteoartrítica e reduziu os níveis de MMP-13, -9 e catepsina K, embora não tenha exercido efeito sobre o TIMP-1. Estes resultados levaram os autores a considerar o CH como um potente candidato para o tratamento da OA.

NAKATANI *et al.* (37) realizaram um estudo pioneiro com o objetivo de identificar a prolina-hidroxiprolina (Pro-Hyp) como peptídeo bioativo do CH. Para isso, analisaram o efeito protetivo deste peptídeo e do CH num modelo *in vivo* (degradação da cartilagem de rato por fósforo). Os resultados do ensaio *in vivo* demonstraram que o CH e a Pro-Hyp inibiram a perda de condrócitos e o adelgaçamento da cartilagem articular induzida pelo fósforo. Estes resultados sugerem que a Pro-Hyp é o primeiro peptídeo bioativo derivado do CH a afetar a diferenciação dos condrócitos em condições patológicas. Corroborando estes resultados, OHARA *et al.* (38) levaram a cabo um estudo com o objetivo de identificar peptídeos de colagénio que permanecem na circulação sanguínea, após a administração oral de CH, em porquinhos-da-Índia. Verificou-se que o principal constituinte dos peptídeos de colagénio que permaneceram na circulação sanguínea foi o peptídeo Pro-Hyp e, ainda, que este aumentou a quantidade de proteoglicanos nas epífises e reduziu as alterações morfológicas associadas à destruição da cartilagem osteoartrítica no joelho.

DAR *et al.* (39) avaliaram o impacto da administração de CH tipo I de origem bovina por via oral em ratos em situação de OA pós-traumática (lesão articular induzida no joelho). Os resultados reportados demonstraram que o CH induziu um aumento da área da cartilagem, do número de condrócitos e de proteoglicanos da matriz. Além disso, verificou-se uma redução dos níveis de MMP13 e apoptose, encontrando-se estes resultados relacionados com a preservação da cartilagem e aumento do número de condrócitos, respetivamente. Verificou-se, igualmente, que o CH diminui os níveis de RNA mensageiro de TNF, demonstrando, assim,

um efeito anti-inflamatório. De acordo com os autores, os resultados sugerem que CH tipo I como um potencial fármaco modificador da doença.

3.3. Ensaios Clínicos

3.3.1. Ensaios clínicos com Colagénio Hidrolisado

CLARK *et al.* (40) estudaram 147 atletas com queixas de dor articular, onde avaliaram o efeito da suplementação de CH 10 g/dia versus placebo, durante 24 semanas. Na avaliação final, reportaram melhorias significativas no grupo com suplementação de colagénio em 6 parâmetros: dor articular em repouso, ao caminhar, em pé, a correr, a carregar pesos e ao levantar. Apesar das limitações, o estudo concluiu que o consumo de CH pelos atletas pode reduzir sintomas como a dor, que têm um impacto negativo no seu desempenho atlético. Consideraram, ainda, a suplementação segura, já que não houve diferenças no que diz respeito a efeitos adversos.

BENITO-RUIZ *et al.* (41) realizaram um ensaio clínico randomizado e duplamente cego para avaliar o efeito de CH em doentes com OA no joelho durante 6 meses. Foram incluídos 250 doentes, divididos por 2 grupos: CH 10 g/dia versus placebo. Os doentes suplementados com colagénio apresentaram uma maior redução da dor, mas reportaram alguns efeitos secundários frequentes, como dores de cabeça e distúrbios gastrointestinais (GI). No entanto, o estudo concluiu que a suplementação foi segura e eficaz, apresentando um maior efeito em doentes com a patologia mais avançada. Também foi notória uma redução significativa da dor com CH em doentes com consumo de proteína animal abaixo da recomendada, em comparação com os restantes. Isto deve-se ao facto de o baixo consumo de carne estar associado à baixa ingestão de colagénio na dieta.

TRC *et al.* (42) conduziram um ensaio clínico randomizado e duplamente cego que incluiu uma amostra de 100 pessoas, homens e mulheres com mais de 40 anos, com OA do joelho. A população em estudo foi dividida em dois grupos: 10 g/dia de CH ou 1,5 g/dia de sulfato de glucosamina. O ensaio teve a duração de 90 dias. Foi observada uma evidente melhoria na dor, rigidez, no estado funcional da articulação e uma melhor qualidade de vida nos doentes suplementados com CH. Para além disso, o grupo tratado com CH apresentou efeitos superiores no que diz respeito à potência analgésica e diminuição da rigidez em relação ao grupo tratado com sulfato de glucosamina. No entanto, a incidência de efeitos adversos foi semelhante e a suplementação bem tolerada em ambos os grupos.

SCHAUSS *et al.* (43) avaliaram a tolerância e eficácia de um suplemento alimentar à base de CH obtido de cartilagem de galinha, no tratamento dos sintomas associados à OA da anca

e/ou joelho. A amostra em estudo incluía 80 pessoas, diagnosticadas com OA da anca e/ou do joelho e com um quadro de dor superior a 3 meses. Os doentes foram divididos em dois grupos: CH 2 g/dia versus placebo, durante 70 dias. A tolerabilidade do tratamento com CH foi comparável à do grupo tratado com placebo. Além disso, o tratamento com CH induziu uma redução significativa da dor, bem como uma melhoria da atividade física. Concluiu-se que este pode ser considerado uma forma segura e eficaz de complemento às opções terapêuticas disponíveis para o controlo dos sintomas da OA.

BERNARDO e AZARCON (44) investigaram o efeito da ingestão oral de CH na melhoria do espaço articular e da capacidade funcional, em doentes com diagnóstico de OA do joelho. Procederam, ainda, à comparação do efeito da ingestão de CH com o tratamento com AINE's. Foi usada uma amostra de 150 doentes com OA e dividida em 2 grupos: um grupo recebeu 400 mg/3 vezes ao dia de CH e o outro grupo foi submetido a tratamento com aceclofenac 100 mg/2 vezes ao dia, durante 5 dias. Os dois grupos receberam, ainda, indicação para uso tópico de cetoprofeno 2 vezes ao dia, conforme necessário para o controlo da dor. O acompanhamento foi feito mensalmente durante 6 meses, com o objetivo de avaliar a evolução dos sintomas. Não houve diferença significativa no espaço articular ao fim dos 6 meses, em nenhum dos grupos. Durante os 6 meses de estudo, o grupo com CH pontuou significativamente mais baixo na melhoria dos sintomas da OA, comparativamente com o outro grupo. Contudo, este último grupo não mostrou aumento significativo da melhoria dos sintomas com o passar do tempo de tratamento. Ao fim dos 6 meses, a administração de CH na dose de 1200 mg/dia teve um impacto benéfico na dor e na função articular de doentes com OA, comparativamente com o início do ensaio.

JIANG *et al.* (45) realizaram um estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo em 100 mulheres com idades entre os 40 e os 70 anos, com OA do joelho, com o objetivo de mostrar o efeito da ingestão oral de peptídeos de CH. O estudo foi realizado durante 6 meses, com a ingestão 8 g/dia de peptídeos de colagénio de origem bovina (Peptan®). No fim do tempo de estudo, verificou-se uma redução significativa da dor e melhoria da capacidade funcional da articulação.

KUMAR *et al.* (46) realizaram um ensaio randomizado, duplamente cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia da suplementação oral de peptídeos de CH isolados da pele de porco e ossos bovinos no controlo da progressão da OA, em doentes com diagnóstico de OA do joelho de ambos os géneros e com idades compreendidas entre os 30 e 65 anos. O estudo demonstrou que os grupos tratados com CH da pele de porco e de ossos bovinos apresentaram melhorias em relação ao grupo placebo, nomeadamente uma redução

significativa da dor e melhoria da capacidade funcional articular e das dificuldades físicas associadas.

MARTIN *et al.* (47) levaram a cabo um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, que incluiu 60 pessoas diagnosticadas com OA do joelho, com o objetivo de comparar os resultados clínicos do tratamento com injeção intra-articular de MD-Knee[®] (CH de origem suína; Guna S.p.a, Milão, Itália) e de hialuronato de sódio. Da amostra, 29 pessoas receberam 5 injeções de MD-Knee[®] com intervalos de 1 semana e 31 pessoas receberam 5 doses de injeções de hialuronato de sódio, com o mesmo intervalo. Foram feitas avaliações aos 3 e 6 meses após o tratamento, onde se verificou melhorias significativas na dor e capacidade funcional em ambos os grupos comparativamente com o início do estudo. Contudo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Estes resultados sugerem que MD-Knee[®] é igualmente eficaz quando comparado com o hialuronato de sódio.

3.3.2. Ensaio clínico com colagénio nativo ou não desnaturado tipo II

Em relação à suplementação de CND-II, existem poucos estudos acerca da sua eficácia e segurança no tratamento da OA.

Num desses estudos, BAGCHI *et al.* (48) reportaram a realização de um estudo piloto, onde se analisou o efeito da ingestão diária de 10 mg de CND-II (proveniente da galinha) na dor, durante 42 dias. O estudo englobou 5 indivíduos do sexo feminino com idades compreendidas entre os 58-78 anos, 2 diagnosticados com OA e os restantes com sintomatologia semelhante. Os resultados demonstraram que o tratamento oral diário de 10 mg de CH foi bem tolerado e produziu uma significativa redução na dor.

Com base no ensaio anterior e em outros estudos, CROWLEY *et al.* (49) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do CND-II (proveniente da galinha) em comparação com a associação glucosamina e condroitina (G+C) no tratamento OA do joelho. Utilizaram uma amostra de 52 pessoas, que dividiram em dois grupos com as doses diárias de 40 mg de CND-II e 1500 mg de glucosamina + 1200 mg de condroitina, durante 3 meses. Os dois grupos mostraram uma redução da dificuldade física, rigidez e dor no joelho, embora o grupo tratado com CND-II tenha demonstrado ser mais eficaz. O estudo concluiu que a suplementação de CND-II provocou uma melhoria nas atividades diárias e, por consequência, na qualidade de vida, superior à suplementação G+C.

Mais recentemente, LUGO *et al.* (50) avaliaram a eficácia e tolerabilidade do CND-II (proveniente da galinha e 40 mg/dia) na dor associada à OA do joelho e sintomas associados, em comparação com o placebo e com a associação G+C (1500 + 1200 mg/dia) durante 6

meses. 191 pessoas foram aleatoriamente distribuídas pelos 3 grupos. Após esse período, o grupo tratado com CND-II mostrou uma redução significativa da dor, rigidez e capacidade funcional, em comparação com o grupo placebo e com o grupo tratado com a associação G+C. Os grupos placebo e associação G+C não apresentaram diferenças significativas entre eles, em relação à melhoria dos sintomas. Os resultados de segurança não diferiram entre grupos. Concluíram, então, que a suplementação de CND-II melhorou os sintomas em doentes com OA do joelho, embora seja necessário elucidar o mecanismo de ação destes suplementos.

BAKILAN *et al.* (51) realizaram um estudo randomizado e controlado com doentes com OA do joelho, com o objetivo de avaliar a eficácia da ingestão oral de CND-II, concomitantemente com paracetamol, no alívio dos sintomas e o efeito em marcadores biológicos da degradação da cartilagem. Foram incluídos 39 doentes e divididos em 2 grupos: um grupo recebeu 1500 mg/dia de paracetamol e o outro grupo recebeu a mesma dose de paracetamol juntamente com 10 mg/dia de CND-II, durante 3 meses. Após os 3 meses, foram reportadas melhorias significativas na dor, na função articular e na qualidade de vida no grupo tratado com associação paracetamol e CND-II, enquanto que no grupo tratado com paracetamol, apenas foram reportadas melhorias na qualidade de vida. Além disso, os níveis dos marcadores bioquímicos da degradação da cartilagem avaliados na urina não sofreram alterações significativas em nenhum dos grupos. Os resultados deste ensaio sugerem que a associação paracetamol e CND-II apresentou efeitos superiores ao paracetamol no tratamento sintomático da OA.

3.4. Análise crítica da evidência disponível

Após a análise dos estudos e ensaios disponíveis e anteriormente referidos, podemos verificar que existem algumas limitações relevantes, que podem estar ligadas ao facto de a suplementação de colagénio não ser uma prática médica comum.

Há relativamente pouca evidência, tanto da investigação pré-clínica como da investigação clínica, sobre a utilização dos derivados de colagénio na OA e na reparação da cartilagem. O CH e o CND-II são os dois tipos de derivados de colagénio estudados até ao momento, principalmente em suplementos orais ou produtos nutracêuticos. A indústria dos suplementos alimentares ou nutracêuticos é uma indústria relativamente recente, que começou a emergir na década de 90, e que, apesar de se mostrar uma nova oportunidade para a indústria farmacêutica, teve o seu auge entre 2002 e 2010 ⁵², necessitando de um novo investimento e mais apoio para o desenvolvimento de novos produtos. Uma desvantagem destes produtos e

que pode levar a uma baixa adesão é o facto de estes produtos não serem alvo de qualquer tipo de participação, sendo os seus preços de venda elevados, com a agravante de serem aconselhados num período de tempo alargado.

Relativamente aos benefícios para a saúde advindos de suplementos alimentares ou nutracêuticos, estes são utilizados para suprir necessidades ou carências do organismo, diminuindo, não prevenindo, o risco de certas doenças.⁵³ Por este motivo, não se pode esperar que revertam ou curem a doença. Quando comparados com medicamentos, os suplementos alimentares ou os nutracêuticos têm um potencial terapêutico baixo a curto prazo, sendo o seu efeito fisiológico apenas observado a longo prazo.⁵⁴ Para além disso, não seguem as mesmas normas de estudos pré-clínicos e ensaios clínicos que os medicamentos, sendo os dados disponíveis mais escassos e ambíguos, da mesma forma que o controlo no processo de produção não é tão rígido nem rigoroso.

Quanto aos ensaios clínicos existentes, as lacunas incluem: falta de ensaios clínicos randomizados a longo prazo e em grande escala, quando comparados com placebo; a falta de estudos que incluam doentes com OA da anca ou da mão, sendo que a grande maioria inclui doentes com OA do joelho; a falta de estudos que avaliem alterações radiológicas após a suplementação; a falta de parametrização e uniformização de biomarcadores que possam ser avaliados, de modo a concluir sobre a evolução da doença. É, ainda, de salientar o facto de os ensaios terem sido realizados com um número reduzido de doentes, a diversidade e variabilidade dos indivíduos incluídos nos estudos, a origem dos derivados do colagénio e as respetivas as doses testadas serem muito diferentes consoante o ensaio e o facto de a biodisponibilidade não ser avaliada.⁵⁵

Tendo em conta os resultados dos ensaios clínicos disponíveis, verifica-se que existe pouca evidência clínica disponível que suporte o benefício dos derivados de colagénio em doentes com OA. A suplementação de colagénio evidenciou-se no alívio de alguns sintomas, como a dor, com efeito superior à glucosamina, mas não em maior escala que outros medicamentos (como os AINE's), não havendo estudos nem evidência sobre o seu efeito na estrutura da cartilagem e na reparação do dano articular. Esta falta de forte evidência clínica sobre a utilidade dos derivados de colagénio em doentes com OA, pode justificar o facto de estes não serem atualmente recomendados pela comunidade científica, apesar de usados por alguns doentes.^{55, 56}

VIJVEN *et al.* (55) concluíram que os possíveis efeitos benéficos do colagénio no tratamento da OA são controversos. Enquanto algumas revisões sistemáticas não encontraram evidências suficientes para recomendar o uso generalizado de suplementos de colagénio na prática clínica,

outros estudos relatam diferenças significativas a favor da suplementação com colagénio, em comparação com o placebo.

Mostra-se essencial o esclarecimento precoce do que é conhecido atualmente sobre os efeitos dos derivados de colágeno na cartilagem, a partir da investigação pré-clínica, e o seu papel terapêutico em doentes com OA. Isto pode ajudar a evitar controvérsias, ajudando a desenvolver ensaios pré-clínicos para melhor esclarecer o papel dos derivados de colágeno na cartilagem, e, da mesma forma, pode ajudar a projetar melhor os ensaios clínicos futuros.⁵⁶

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante ter em mente que a OA não tem cura, e o seu tratamento requer várias abordagens, não existindo medicamentos modificadores da doença. Os suplementos alimentares mostram-se, geralmente, seguros e, apesar do seu efeito ser a longo prazo, têm suscitado interesse para a prevenção de doenças e manutenção da saúde. A OA é uma das patologias que poderá beneficiar do uso de suplementos alimentares.

Embora as evidências atuais mostrem algum potencial para o uso de CH e CND-II como uma opção para doentes com OA, ainda há espaço para progressão em termos de investigação pré-clínica e clínica, antes que qualquer conclusão definitiva possa ser retirada. No futuro, devem ser garantidos fatores, como a harmonização dos resultados em estudos pré-clínicos, estudos randomizados e controlados por placebo mais longos e em populações maiores e o uso de parâmetros de avaliação recomendados e validados, antes que os derivados de colágeno possam ser recomendados pela comunidade científica.⁵⁶

Concluimos que não há evidências suficientes para recomendar o uso generalizado de derivados do colagénio, no dia-a-dia a doentes com OA. São necessários mais estudos para estabelecer os efeitos terapêuticos dos derivados do colagénio e esclarecer o seu mecanismo de ação, de modo a fundamentar a sua recomendação diária em doentes com OA.¹⁷

5. BIBLIOGRAFIA

- (1) GASPAR, L., SOUSA, C., ÁLVARO, A., CAVADAS, C., MENDES, A. - **Common risk factors and therapeutic targets in obstructive sleep apnea and osteoarthritis: An unexpected link?** Pharmacological Research 164 (2021).
- (2) LANE, N., BRANDT, K., HAWKER, G., PEEVAL, E., TSUJI, W., HOCHBERG, C. - **Oarsi-fda initiative: defining the disease state of osteoarthritis.** Osteoarthr. Cartil. 19 (2011) 478-482.
- (3) HUNTER, D., BIERMA-ZEINSTRAS, S. - **Osteoarthritis.** Lancet 393 (2019) 1745-1759.
- (4) DESHPANDE, B., KATZ, J., SOLOMON, D., YELIN, E., HUNTER, D., MESSIER, S., SUTER, L., LOSINA, E. - **Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity.** Arthritis Care Res. 68 (2016) 1743-1750.
- (5) ZHANG, Y., JORDAN, J. - **Epidemiology of osteoarthritis.** Clin. Geriatr. Med. 26 (2010) 355-369.
- (6) ANDERSON, D., CHUBINSKAYA, S., GUILAK, F., MARTIN, J., OEGEMA, T., OLSON, S., BUCKWALTER, J. - **Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention.** J. Orthop. Res. 29 (2011) 802-809.
- (7) RIORDAN, E., LITTLE, C., HUNTER, D. - **Pathogenesis of post-traumatic OA with a view to intervention.** Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 28 (2014) 17-30.
- (8) **Estatísticas das doenças reumáticas 2013.** Disponível em http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico_resultados_epireumapt.pdf (Consultado a 05/05/2021).
- (9) HUNTER, D., SCHOFIELD, D., CALLANDER, E. - **The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis.** Nat. Rev. Rheumatol. 10 (2014) 437-441.
- (10) KRASNOKUTSKY, S., ATTUR, M., PALMER, G., SAMUELS, J., ABRAMSON, S. - **Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis.** Osteoarthritis Cartilage (2008).
- (11) THOMAS, E., PEAT, G., CROFT, P. - **Defining and mapping the person with osteoarthritis for population studies and public health.** Rheumatology 53 (2014) 338-345.
- (12) WITTENAUER, R., SMITH, L., ADEN, K. - Background paper 6.12, Osteoarthritis (2013).

- (13) CUTOLO, M., BERENBAUM, F., HOCHBERG, M., PUNZI, L., REGINSTER, J. Y. - **Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis.** Semin. Arthritis Rheum. 44 (2015) 611-617.
- (14) MCALINDON, T., BANNURU, R., SULLIVAN, M., ARDEN, N., BERENBAUM, F., BIERMA-ZEINSTRAS, S., HAWKER, G., HENROTIN, Y., HUNTER, D., KAWAGUCHI, H., KWOK, K., LOHMANDER, S., RANNOU, F., ROOS, E., UNDERWOOD, M. - **Oarsi guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis.** Osteoarthr. Cartil. 22 (2014) 363-388.
- (15) GLYN-JONES, S., PALMER, A., PRICE, A., VINCENT, T., WEINANS, H., CARR, A. - **Osteoarthritis.** Lancet 386 (2015) 376-387.
- (16) HONVO, G., LENGELÉ, L., CHARLES, A., REGINSTER, J. Y., BRUYÈRE, O. - **Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping.** Rheumatol Ther. 7 (2020) 703-740.
- (17) Baseado no livro de histologia: Histologia Básica de Luís C. Junqueira e José Carneiro, 10^a edição, Guanabara Koogan.
- (18) CARBALLO, C., NAKAGAWA, Y., SEKIYA, I., RODEO, S. - **Basic Science of Articular Cartilage.** Clin Sports Med (2017) 413-425.
- (19) JOHNSTONE, B., ALINI, M., CUCCHIARINI, M., DODGE, G., EGLIN, D., GUILAK, F., MADRY, H., MATA, A., MAUCK, R., SEMINO, C., STODDART, M. - **Tissue engineering for articular cartilage repair - the state of the art.** Eur Cell Mater (2013) 248-267.
- (20) MUSUMECI, G., LORETO, C., IMBESI, R., TROVATO, F., DI GIUNTA, A., LOMBARDO, C., CASTORINA, S., CASTROGIOVANNI, P. - **Advantages of exercise in rehabilitation, treatment and prevention of altered morphological features in knee osteoarthritis, A narrative review.** Histol Histopathol (2014) 707-719.
- (21) FOX, A., BEDI, A., RODEO, S. - **The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function.** Sports Health (2009) 461-468.
- (22) ZELENSKI, N., LEDDY, H., SANCHEZ-ADAMS, J., ZHANG, J., BONALDO, P., LIEDTKE, W., GUILAK, F. - **Type VI collagen regulates pericellular matrix properties, chondrocyte swelling, and mechanotransduction in mouse articular cartilage.** Arthritis Rheumatol (2015) 1286-1294.

- (23) EYRE, D., WEIS, M., WU, J. - **Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework?** Eur Cell Mater (2006) 57-63.
- (24) MARTEL-PELLETIER, J., BARR, A., CICUTTINI, F., CONAGHAN, P., COOPER, C., GOLDRING, M., GOLDRING, S., JONES, G., TEICHTAHL, A., PELLETIER, J. P. - **Osteoarthritis.** Nat Rev Dis Primers (2016).
- (25) WOO, T., LAU, L., CHENG, N., CHAN, P., TAN, K., GARDNER, A. - **Efficacy of oral collagen in joint pain - osteoarthritis and rheumatoid arthritis.** Journal of Arthritis (2017).
- (26) LEON-LOPEZ, A., MORALES-PEÑALOZA, A., MARTÍNEZ-JUÁREZ, V., VARGAS-TORRES, A., ZEUGOLIS, D., AGUIRRE-ÁLVAREZ, G. - **Hydrolyzed Collagen - Sources and Applications.** Molecules (2019).
- (27) OESSER, S., SEIFERT, J. - **Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen.** Cell Tissue Res (2003) 393-399.
- (28) FICHTER, M., KÖRNER, U., SCHÖMBURG, J., JENNINGS, L., COLE, A., MOLLENHAUER, J. - **Collagen degradation products modulate matrix metalloproteinase expression in cultured articular chondrocytes.** J Orthop Res (2006) 63-70.
- (29) FURUZAWA-CARBALLEDA, J., MUÑOZ-CHABLÉ, O., BARRIOS-PAYÁN, J., HERNÁNDEZ-PANDO, R. - **Effect of polymerized type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study.** Eur J Clin Investig (2009) 591-597.
- (30) SCHADOW, S., SIEBERT, H. C., LOCHNIT, G., KORDELLE, J., RICKERT, M., STEINMEYER, J. - **Collagen metabolism of human osteoarthritic articular cartilage as modulated by bovine collagen hydrolysates.** PLoS ONE (2013).
- (31) SCHADOW, S., SIMONS, V., LOCHNIT, G., KORDELLE, J., GAZOVA, Z., SIEBER, H. C., STEINMEYER, J. - **Metabolic response of human osteoarthritic cartilage to biochemically characterized collagen hydrolysates.** Int J Mol Sci. (2017).
- (32) BOONMALEERAT, K., WANACHEWIN, O., PHITAK, T., POTHACHAROEN, P., KONGTAWELERT, P. - **Fish collagen hydrolysates modulate cartilage metabolism.** Cell Biochem Biophys. (2018) 279-292.

- (33) MANNELLI, L., MICHELI, L., ZANARDELLI, M., GHELARDINI, C. - **Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model.** BMC Musculoskelet Disord. (2013).
- (34) BAGI, C., BERRYMAN, E., TEO, S., LANE, N. - **Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA).** Osteoarthr Cartil. (2017) 2080-2090.
- (35) HASHIDA, M., MIYATAKE, K., OKAMOTO, Y., FUJITA, K., MATUMOTO, T., MORIMATSU, F., SAKAMOTO, K., MINAMI, S. - **Synergistic Effects of D-Glucosamine and Collagen Peptides on Healing Experimental Cartilage Injury.** Macromolecular Bioscience 3 (2003) 596-603.
- (36) XU, D., SHEN, W. - **Chicken collagen type II reduces articular cartilage destruction in a model of osteoarthritis in rats.** West Indian Med J (2007) 202-207.
- (37) NAKATANI, S., MANO, H., SAMPEI, C., SHIMIZU, J., WADA, M. - **Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl- hydroxyproline in mouse articular cartilage *in vitro* and *in vivo*.** Osteoarthritis Cartilage (2009) 1620-1627.
- (38) OHARA, H., IIDA, H., ITO, K., TAKEUCHI, Y., NOMURA, Y. - **Effects of Pro-Hyp, a collagen hydrolysate-derived peptide, on hyaluronic acid synthesis using *in vitro* cultured synovium cells and oral ingestion of collagen hydrolysates in a guinea pig model of osteoarthritis.** Biosci Biotechnol Biochem (2010) 2096-2099.
- (39) DAR, Q. A., SCHOTT, E., CATHELINE, S., MAYNARD, R., LIU, Z., KAMAL, F., FARNSWORTH, C., KETZ, J., MOONEY, R., HILTON, M., JONASON, J., PRAWITT, J., ZUSCIK, M. - **Daily oral consumption of hydrolyzed type I collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis.** PLoS One (2017).
- (40) CLARK, K., SEBASTIANELLI, W., FLECHSENHAR, K., AUKERMANN, D., MEZA, F., MILLARD, R., DEITCH, J., SHERBONDY, P., ALBERT, A. - **Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain.** Current Medical Research and Opinions (2008) 85-96.

- (41) BENITO-RUIZ, P., CAMACHO-ZAMBRANO, M., CARRILLO-ARCENTALES, J., MESTANZA-PERALTA, M., VALLEJO-FLORES, C., VARGAS-LÓPEZ, S., VILLACÍS-TAMAYO, R., ZURITA-GAVILANES, L. - **A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort.** *International journal of food science and nutrition* (2009) 99-113.
- (42) TRC, T., BOHMOVA, J. - **Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA).** *Int Orthop.* (2011) 341-348.
- (43) SCHAUSS, A., STENEHJEM, J., PARK, J., ENDRES, J., CLEWELL, A. - **Effect of the novel low molecular weight hydrolyzed chicken sternal cartilage extract, BioCell Collagen, on improving osteoarthritis-related symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *J Agric Food Chem.* (2012) 96-101.
- (44) BERNARDO, M., AZARCON JR, A. - **A randomized controlled trial in the effects of oral collagen treatment on the medical knee joint space and functional outcome among Veterans Memorial Medical Center patients diagnosed with osteoarthritis of the knee.** *PARM Proceedings* (2012) 1-8.
- (45) JIANG, I., YU, S., HUANG, Q., ZHANG, X. - **Collagen peptides improve knee osteoarthritis in elderly women-a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *Agro Food Industry Hi Tech* (2014) 19-23.
- (46) KUMAR, S., SUGIHARA, F., SUZUKI, K., UNOUE, N., VENKATESWARATHIRUKUMARA, S. - **A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagens peptide on osteoarthritis.** *J Sci Food Agric.* (2015) 702-707.
- (47) MARTIN, L., MASSAFRA, U., BIZZI, E., MIGLIORE, A. - **A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis (“Joint”).** *BMC Musculoskelet Disord.* (2016).
- (48) BAGCHI, D., MISNER, B., BAGCHI, M., KOTHARI, S., DOWNS, B., FAFARD, E., PREUSS, H. - **Effects of oral administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanism exploration.** *Int J Clin Pharmacol Res.* (2002) 101-110.

- (49) CROWLEY, D., LAU, F., SHARMA, P., EVANS, M., GUTHRIE, N., BAGCHI, M., BAGCHI, D., DEY, D., RAYCHAUDHURI, S. - **Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial.** International Journal of Medicine Sciences. (2009) 12-21.
- (50) LUGO, J., SAIYED, Z., LANE, N. - **Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study.** Nutr J. (2016).
- (51) BAKILAN, F., ARMAGAN, O., OZGEN, M., TASCIOGLU, F., BOLLUK, O., ALATAS, O. - **Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial.** Eurasian J Med (2016) 95-101.
- (52) FROST et SULLIVAN - **Global Nutraceutical Industry: Investing in Healthy Living.** (2011).
- (53) SHAHIDI, F. -**Nutraceuticals and functional foods: Whole versus processed foods.** Trends in Food Science and Technology. (2009) 376-387.
- (54) ESPIN, J., GARCÍA-CONESA, M., TOMÁS-BARBERÁN, F. - **Nutraceuticals: facts and fiction.** Phytochemistry. (2007) 2986-3008.
- (55) VAN VIJVEN, J., LUIJSTERBURG, P., VERHAGEN, A., VAN OSCH, G., BIERMA-ZEINSTRAS, S. - **Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review.** Osteoarthritis and Cartilage (2012) 809-821.
- (56) SCHAFFER, D., FLORIN, T., EAGLE, C., MARSCHNER, I., SINGH, G., GROBLER, M., FENN, C., SCHOU, M., CURNOW, K. - **Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review.** Med J (2006) 501-506.