EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANÁLISE DO IMPACTO AMBIENTAL E ECOLÓGICO DE EMBALAGENS DE COLÍRIOS PARA O TRATAMENTO DO GLAUCOMA

Trabalho submetido por
Ana Catarina da Costa Correia
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2023

EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANÁLISE DO IMPACTO AMBIENTAL E ECOLÓGICO DE EMBALAGENS DE COLÍRIOS PARA O TRATAMENTO DO GLAUCOMA

Trabalho submetido por
Ana Catarina da Costa Correia
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Paulo Alexandre Mendes Jorge Margarido

novembro de 2023

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus avós, independentemente de onde estiverem, tenho a certeza de que estão muito orgulhosos do meu percurso!

Agradecimentos

Aos meu pais, Anabela e Paulo, aos quais dirijo o meu maior agradecimento, sem eles não estaria aqui e não seria a pessoa que sou hoje. Obrigada por serem os meus pilares, o meu porto seguro, o meu apoio constante.

Aos meus irmãos, Marta e Pedro, por terem sido incansáveis e me terem ajudado nesta jornada. E ao meu cunhado que é mais um irmão, Micael, obrigada por todas as conversas e risadas.

À minha avó, Amélia, por todos os conselhos, conversas sem fim e ensinamentos.

A ti, Hugo, agradeço por estares ao meu lado, pelo teu apoio incondicional, o carinho constante, o companheirismo, a paciência e a ajuda, foste incansável. Sem ti nunca teria conseguido chegar ao final deste percurso.

Aos meus amigos, muito obrigada por estarem sempre presentes!

Um agradecimento especial à Íris, Mónica, Cláudia, Beatriz e André por toda a paciência e apoio. Vocês são únicos!

À Egas Moniz por me ter acolhido e ter sido muitas vezes a minha segunda casa durante estes 5 anos.

Às minhas companheiras deste grande desafio, Carolina, Rita, Sofia e Lúcia, obrigada por todas as horas de estudo, todas as fofocas, quioskadas, recursos e melhorias. Obrigada por cada momento juntas. Estou muito orgulhosa do nosso percurso!

Ao meu orientador, Professor Paulo Margarido, agradeço toda a ajuda durante a realização desta dissertação, bem como toda a paciência e todos os ensinamentos.

Aos restantes docentes, agradeço toda a aprendizagem e conhecimentos transmitidos.

Ao Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa e à Farmácia Central, o meu muito obrigada. Ambos os estágios foram desafiantes, mas foram também das experiências mais gratificantes que tive no meu percurso académico. Estas experiências permitiram-me complementar a minha formação enquanto futura Profissional de Saúde, mas também me fizeram crescer bastante a nível pessoal. O meu enorme agradecimento a ambas as equipas que me acompanharam durante os cinco meses de estágio e que me transmitiram todos os conhecimentos que necessitava! Ficarei para sempre agradecida!

Estes 5 anos, por mais desafiantes que tenham sido, ficarão para sempre no meu coração. O meu profundo agradecimento a todos!

Resumo

As embalagens utilizadas nos produtos para os cuidados de saúde são uma fonte significativa de poluição ambiental, com impactos negativos na saúde pública. Contudo, a consciência sobre esses efeitos ainda é baixa, e a adoção de práticas sustentáveis nessa área está apenas a começar a ter impacto.

A sustentabilidade dos cuidados de saúde envolve a análise das pegadas ambientais associadas a essas atividades, com o intuito de avaliar e mitigar impactos não intencionais. Adicionalmente, a indústria farmacêutica está cada vez mais focada na sustentabilidade considerando o impacto dos produtos farmacêuticos, desde a produção ao descarte e como isso afeta a agricultura, a aquacultura, o gado e os seres humanos.

No contexto oftalmológico, o glaucoma, uma das principais causas de cegueira não reversível, apresenta elevada prevalência em todo o mundo, aumentando com o envelhecimento da população. O seu diagnóstico precoce e tratamento eficaz são essenciais. Além disso, esta patologia requer o uso contínuo de colírios por tempo indefinido. Deste modo, os farmacêuticos desempenham um papel fulcral na adesão à terapêutica.

O mercado de embalagens está em crescimento e, por consequente, as indústrias farmacêuticas procuram soluções inovadoras, como multidoses e unidoses, mantendo a preservação da esterilidade, reduzindo a contaminação microbiana e promovendo práticas para redução do impacto ambiental, nomeadamente incentivando a reciclagem e minimizando o consumo de água.

Esta dissertação visa estudar o impacto ambiental e ecológico das embalagens de colírios, bem como calcular a quantidade de materiais e resíduos gerados aquando do tratamento do glaucoma e comparar as práticas de prescrição médica e recomendação farmacêutica, avaliando o impacto ambiental das embalagens multidose e unidose. Considerará o valor para o doente e para o Serviço Nacional de Saúde, baseando-se nos mais recentes dados sobre esta patologia, com o objetivo de fornecer uma análise abrangente deste importante problema de saúde e sustentabilidade.

Palavras-chave: Ambiental; Ecológico; Colírios; Glaucoma

Abstract

Packaging used in healthcare products is a significant source of environmental pollution, with negative impacts on public health. However, awareness of these effects is still low, and the adoption of sustainable practices in this area is only beginning to have an impact.

Healthcare sustainability involves analyzing the environmental footprints associated with these activities in order to assess and mitigate unintended impacts. Additionally, the pharmaceutical industry is increasingly focused on sustainability considering the impact of pharmaceuticals from production to disposal and how this affects agriculture, aquaculture, livestock and humans.

In the ophthalmological context, glaucoma, one of the main causes of non-reversible blindness, has a high prevalence worldwide, increasing with the aging of the population. Early diagnosis and effective treatment are essential. In addition, this pathology requires the continuous use of eye drops for an indefinite period of time. Thus, pharmacists play a key role in adherence to therapy.

The packaging market is growing and, consequently, pharmaceutical industries are looking for innovative solutions, such as multi-dose and single-dose products, maintaining the preservation of sterility, reducing microbial contamination and promoting practices to reduce environmental impact, namely by encouraging recycling and minimizing water consumption.

This dissertation aims to study the environmental and ecological impact of eye drop packaging, as well as to calculate the amount of materials and waste generated during glaucoma treatment and to compare medical prescription practices and pharmaceutical recommendation, evaluating the environmental impact of multidose and single-dose packaging. It will consider the value to the patient and to the National Health Service, based on the latest data on this pathology, with the aim of providing a comprehensive analysis of this important health and sustainability issue.

Keywords: Environmental; Ecological; Eye drops; Glaucoma

Índice Geral

Resumo 1

Abstract 3

Índice de Figuras 7

Índice de Tabelas 9

Lista de Abreviaturas e Siglas 11

1. Introdução 13

1.1. Impacto Ambiental dos Resíduos e Embalagens de Plástico 13

1.2. Glaucoma: Breve Introdução 16

1.3. Utilização de Plástico em Embalagens Primárias de Colírios 16

1.4. Racional do Estudo 18

2. Objetivos 19

2.1. Revisão da Literatura 19

2.2. Estudo 19

3. Metodologia 21

3.1. Revisão da Literatura 21

3.2. Estudo 21

4. Estado de Arte 23

4.1. Descrição das Embalagens Primárias e Secundárias 23

4.1.1. Tipos de Plásticos Usados na Produção de Embalagens de Colírios 23

4.1.2. Frascos de Colírios Multidose e Unidose 24

4.1.3. Cartonagens 27

4.1.4. Gestão do Espaço para *Stock* em Particular dos Colírios 28

4.2. O Glaucoma 29

4.2.1. Definição de Glaucoma 29

4.2.2. Glaucoma, um Problema de Saúde Pública 29

4.2.3. Fisiopatologia: Paradigma Atual 30

4.2.4. Meios de diagnóstico 35

4.2.5. Tratamento 37

4.3. Colírios para Tratamento do Glaucoma 38

4.3.1. Introdução aos Princípios Ativos 38

4.3.2. Monoterapia, Politerapia e Combinações Fixas 39

4.3.3. Algoritmo Terapêutico no Glaucoma 40

4.4. O Papel do Farmacêutico no Glaucoma 42

4.4.1. Validação da Prescrição 43

4.4.2. Aconselhamento Especializado na Aplicação das Gotas no Saco Lacrimal 44

4.4.3. Comunicação e Motivação para a Adesão à Terapêutica 45

5. Estudo 47

5.1. Hipótese do Impacto Ambiental dos Resíduos e Embalagens de Colírios 47

5.2. Mercado de Glaucoma 47

5.3. Análise e Cálculo dos Materiais Usados por Embalagem Primária e Secundária 49

5.4. Simulação da Quantidade de Embalagens de Colírios Descartados no Tratamento para o Glaucoma 49

5.5. Impacto do Transporte das Embalagens Multidose e Unidose 51

5.6. Impacto Financeiro no Serviço Nacional de Saúde e no Copagamento do Doente 52

6. Conclusão 55

7. Referências Bibliográficas 57

Anexos 63

Índice de Figuras

Figura 1 - Poluição plástica na cidade de Nairóbi, no Quénia (Retirado de: ONU, 2023) 14
Figura 2 - Origem dos nanoplásticos, as suas principais vias de exposição humana e os possíveis caminhos para a sua entrada no corpo humano. MPs, microplásticos; NPs, nanoplásticos (Adaptado de: Alqahtani et al., 2023) 15
Figura 3 - Número projetado de pessoas em todo o mundo com glaucoma relacionado com a idade até ao ano 2030 (Adaptado de: OMS, 2019) 16
Figura 4 - Embalagens de colírios. (A) embalagem multidose; (B) embalagem unidose (Adaptado de: Na et al., 2018) 17
Figura 5 - Descrição das partes de um colírio multidose (Adaptado de: Campolo et al., 2022) 24
Figura 6 - Frasco ABAK® (Retirado de: Campolo et al., 2022) 25
Figura 7 - Frasco Novelia® (Retirado de: Campolo et al., 2022) 25
Figura 8 - Processo de criação da tecnologia *Blow-Fill-Seal* (Adaptado de: Bakhrushina et al., 2022) 26
Figura 9 - Custos de *stock* e respetiva caracterização (Chen et al., 2022) 28
Figura 10 - Ilustração da elevação da pressão intraocular e como esta irradia para todas as partes do olho, em particular, para a cabeça do nervo ótico e para lâmina cribrosa (Adaptado de: Sharif, 2022) 29
Figura 11 - Caracterização da pressão intraocular (Yoles & Schwartz, 1998) 30
Figura 12 - Produção de humor aquoso. (A) o fluido sai do olho através de estruturas iridocorneanas. Estas são a malha trabecular (saída convencional) e a face do corpo ciliar (saída não convencional). (B) obstrução das vias de drenagem de humor aquoso através da pupila (Adaptado de: Kang & Tanna, 2021) 31
Figura 13 - Lesão neuronal primária e secundária (Adaptado de: Yoles & Schwartz, 1998) 32
Figura 14 - Formas de lesão neuronal primária (Munemasa & Kitaoka, 2013) 32
Figura 15 - Caracterização do glaucoma primário de ângulo aberto (Adaptado de: Weinreb et al., 2016) 34
Figura 16 - Tonometria (Retirado de: Bader et al., 2023) 36
Figura 17 - Moléculas redutoras da pressão intraocular comercializadas desde 1875 até 2014 em Portugal (Adaptado de: EGS, 2020; Infomed, 2023) 38
Figura 18 - Algoritmo terapêutico no glaucoma (Retirado de: DGS, 2014) 41

Figura 19 - Ilustração da aplicação de um colírio (Adaptado de: Jumelle et al., 2020) 42
Figura 20 - Ilustração da dacriocistite (Adaptado de: Taylor & Ashurst, 2023) 44
Figura 21 - Fluxograma da aplicação correta de um colírio (Institute, 2021)..... 45
Figura 22 - Embalagem secundária de frascos unidose e multidose de Bimatoprost ... 47
Figura 23 - Valor de mercado em unidades. MAT, *Move anual total*; PYG, *Previous year growth* (IQVIA Xtrend, Canal Farmácia, Junho 2022) 48
Figura 24 - Valor de mercado em euros (€). MAT, *Move anual total*; PYG, *Previous year growth* (IQVIA Xtrend, Canal Farmácia, Junho 2022) 48
Figura 25 - Comparticipação do medicamento Bimatoprost em unidose e multidose e respetivo preço de venda ao público (Adaptado de: Infomed, 2023)..... 52
Figura 26 - Custo mensal de uma embalagem de Bimatoprost num frasco multidose e unidose para o doente e para o Serviço Nacional de Saúde 53
Figura 27 - Custo anual de uma embalagem de Bimatoprost num frasco multidose e unidose para o doente e para o Serviço Nacional de Saúde 53
Figura 28 - Poupança anual para o doente e para o Serviço Nacional de Saúde se um doente utilizar a apresentação multidose em detrimento da apresentação em unidose .. 54

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Princípios ativos de hipotensores oculares, respetivos grupos farmacológicos e respetivas concentrações comercializados em Portugal (EGS, 2020; Infomed, 2023) 40
Tabela 2 - Peso de plástico calculado que seria utilizado no ano 2022 em colírios de embalagens unidose e multidose e respetivas diferenças em peso e percentagem..... 50
Tabela 3 - Peso de cartão/papel calculado que seria utilizado no ano 2022 em colírios de embalagens unidose e multidose e respetivas diferenças em peso e percentagem.... 50
Tabela 4 - Quantidade de embalagens unidose e multidose capazes de serem transportadas num Camião TIR e o respetivo volume total de Bimatoprost transportado 51

Lista de Abreviaturas e Siglas

A	Altura
BFS	(do inglês *Blow-Fill-Seal*)
C	Comprimento
cm	Centímetros
cm^3	Centímetros Cúbicos
EP	Embalagem Primária
ES	Embalagem Secundária
FI	Folheto Informativo
g	Gramas
GPAA	Glaucoma Primário de Ângulo Aberto
GSAA	Glaucoma Secundário de Ângulo Aberto
HA	Humor Aquoso
L	Largura
LNP	Lesão Neuronal Primária
LNS	Lesão Neuronal Secundária
m^3	Metros Cúbicos
MAT	(do inglês *Move Anual Total*)
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de Mercúrio
MPs	Microplásticos
MT	Malha Trabecular
NPs	Nanoplásticos
OCT	Tomografia de Coerência Ótica (do inglês *Optical Coherence Tomography*)
PIO	Pressão Intraocular
PVP	Preço de Venda ao Público
PYG	(do inglês *Previous Year Growth*)
SNS	Serviço Nacional de Saúde
t	Toneladas
V	Volume

1. Introdução

1.1. Impacto Ambiental dos Resíduos e Embalagens de Plástico

Atualmente grande parte dos medicamentos utilizados nos cuidados de saúde utiliza o plástico como embalagem primária contribuindo para afetar negativamente o ambiente. A consciência perante estes efeitos é reduzida e o reconhecimento do dever de os abordar está apenas a começar a ter impacto (D.Sherman et al., 2020).

A ciência da sustentabilidade dos cuidados de saúde explora diversas dimensões do consumo de recursos e emissões ambientais associadas às atividades de saúde. Este campo emergente fornece ferramentas para quantificar as consequências não intencionais da prestação de cuidados de saúde e avaliar abordagens eficazes que melhorem a segurança do doente, protegendo concomitantemente a saúde pública (D.Sherman et al., 2020).

Nos últimos anos, a sustentabilidade da indústria farmacêutica tem recebido uma atenção crescente por parte dos consumidores, dos decisores políticos e da sociedade em geral. As preocupações com a introdução de práticas de sustentabilidade no desenvolvimento de novos sistemas de entrega, novos produtos que representam um menor risco ambiental, reciclagem de resíduos, redução do consumo de água, métodos de fabrico mais ecológicos e embalagens recicláveis intensificaram a atenção sobre este tema (Milanesi et al., 2020).

Tem vindo a aumentar a consciência social relativa aos efeitos negativos que os produtos farmacêuticos têm no ambiente, na agricultura, aquacultura, gado e, em última análise, nos seres humanos, mostrando o impacto que estes têm na nossa vida. Assim os produtos farmacêuticos têm um impacto no ambiente e na cadeia alimentar, devido ao depósito no meio ambiente de plástico, cartão, alumínio entre outros materiais e ainda em alguns casos, como os colírios, o depósito no ambiente de substâncias químicas e outros constituintes do medicamento (Commission, 2019).

As principais fontes de microplásticos (MPs) e nanoplásticos (NPs), são atribuídas aos resíduos plásticos e aos derivados secundários, sendo estes compostos essencialmente por materiais, tais como policloreto de vinila (PVC), poliestireno, polipropileno e polietileno. De ressalvar que estas fontes, são libertadas no meio ambiente a partir da decomposição de plásticos (Alqahtani et al., 2023).

Figura 1 - Poluição plástica na cidade de Nairóbi, no Quénia (Retirado de: ONU, 2023)

Um exemplo dessa descomposição é demonstrado através de microfibras libertadas de têxteis sintéticos (como náilon, poliéster e acrílico), onde numa única lavagem pode-se libertar em média 7 360 fibras por metro quadrado por litro de tecidos de lã de poliéster (Alqahtani et al., 2023).

Naturalmente, os seres humanos estão a ser constantemente expostos a concentrações de MPs e NPs. Foram identificadas múltiplas vias de exposição humana, com MPs extraídos do pulmão e do tecido placentário humano. São consideradas vias de exposição a estas fontes a ingestão, a inalação e o contacto com a pele (Alqahtani et al., 2023).

Estudos recentes sobre a exposição e a toxicidade, incluindo inflamação, stresse oxidativo e apoptose, de MPs e NPs indicam que a ingestão é o principal método através do qual os humanos consomem partículas de plástico, seja através do consumo de água potável fornecida através de tubos de plástico, de frutos do mar ou até mesmo do consumo de alimentos contaminados durante os processos de produção ou embalamento. Uma outra via de exposição humana a NPs, como referido anteriormente, é a inalação. MPs e NPs em cinzas e precipitação atmosférica indicam potencial exposição humana por esta via, uma vez que o desgaste dos pneus dos automóveis também pode gerar este tipo de partículas, libertando-as na atmosfera das ruas (Alqahtani et al., 2023).

O contacto com a pele por NPs, é igualmente um modo de exposição do humano a estas partículas, especificamente as que apresentam um tamanho menor que 40 nm, que assim contornam as barreiras dérmicas (Alqahtani et al., 2023).

Adicionalmente, e como ponto bastante negativo e notório, estas partículas são leves, indestrutíveis e capazes de percorrer longas distâncias (Alqahtani et al., 2023; Govindasamy et al., 2022). Nomeadamente os processos tradicionais de tratamento de águas residuais, pois estes são incapazes de filtrar estes plásticos, sendo

subsequentemente introduzidos em rios, oceanos e cursos de água doce. Atualmente, várias iniciativas podem reduzir a nossa produção de resíduos plásticos, de modo imediato (Govindasamy et al., 2022).

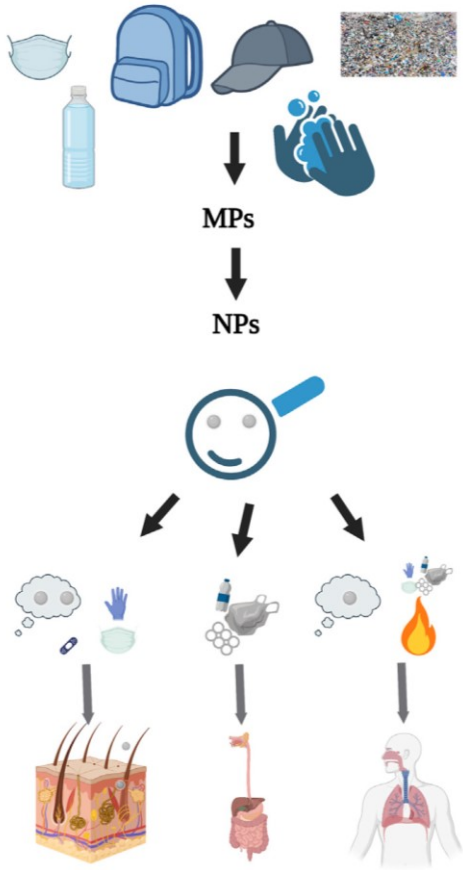


Figura 2 - Origem dos nanoplásticos, as suas principais vias de exposição humana e os possíveis caminhos para a sua entrada no corpo humano. MPs, microplásticos; NPs, nanoplásticos (Adaptado de: Alqahtani et al., 2023)

Apesar de uma tentativa crassa de aumentar a consciencialização para esta problemática, certos fatores afetam o comportamento humano e as suas ações, nomeadamente a desigualdade inerente aos recursos de reciclagem existente em diferentes regiões geográficas. Nos países subdesenvolvidos, as infraestruturas de recolha, reutilização e reciclagem são muitas vezes insuficientes ou inexistentes, o que dificulta a gestão dos resíduos de plástico. Além disso, a implementação de programas de gestão de resíduos exige capacidade política e infraestruturas, sendo necessário a educação das comunidades locais para garantir uma cadeia de abastecimento completa de gestão de resíduos (Govindasamy et al., 2022).

Uma sociedade sustentável, ecológica e socialmente consciente deve incluir não só fabricantes como também profissionais de saúde e doentes, de forma a que todos atuem em conformidade.

1.2. Glaucoma: Breve Introdução

O glaucoma é uma das principais causas de cegueira não reversível e representa uma patologia com elevado impacto social. Esta doença consiste numa neuropatia ocular caracterizada pela apoptose progressiva das células ganglionares da retina. Este processo origina uma escavação na cabeça do nervo ótico com perda de campo visual que, eventualmente, levará à cegueira (Jayaram et al., 2023).

Os tratamentos atualmente disponíveis não podem reverter os danos no sistema visual, porém o diagnóstico e o tratamento precoce podem retardar a progressão da doença. Por ser uma patologia assintomática, tanto o seu diagnóstico como a identificação dos grupos de risco e início de tratamento atempadamente permanecem um problema na atualidade (Kang & Tanna, 2021).

Estima-se que o glaucoma afete cerca de 64 milhões de pessoas em todo o mundo. Além disso, espera-se que a prevalência aumente nos países desenvolvidos à medida que a população envelhece (OMS, 2019).

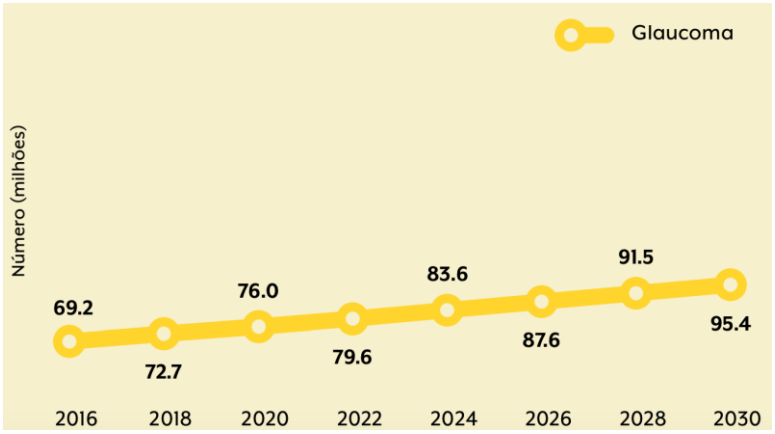


Figura 3 - Número projetado de pessoas em todo o mundo com glaucoma relacionado com a idade até ao ano 2030 (Adaptado de: OMS, 2019)

1.3. Utilização de Plástico em Embalagens Primárias de Colírios

A maioria do tratamento ocular é feito através de colírios devido aos muitos anos de experiência do seu uso e à simplicidade da tecnologia utilizada. No entanto, existem outras formas farmacêuticas tais como, pomadas e géis, películas oculares, incluindo lentes contendo substâncias ativas, dispositivos de libertação prolongada de fármacos e

microcápsulas para colocação no canal lacrimal, contudo estes não são tão utilizados devido à baixa adesão e elevado custo de fabrico (Bakhrushina et al., 2022).

Ao mesmo tempo, a maioria dos oftalmologistas relata ter conhecimento relativamente à baixa precisão aquando da aplicação de colírios pelos doentes, o que pode levar não só a uma alteração do regime de dosagem, afetando a terapêutica bem como o seu tratamento, mas também a microtraumas da córnea e contaminação cruzada (Bakhrushina et al., 2022).

Ademais, o tipo e o material da embalagem desempenham um papel fulcral na manutenção da esterilidade dos colírios e na minimização do risco de contaminação microbiana cruzada. Deste modo, os fabricantes seguem duas estratégias em simultâneo, tais como, o uso de embalagens multidoses e o uso de unidoses para colírios (Campolo et al., 2022).

Figura 4 - Embalagens de colírios. (A) embalagem multidose; (B) embalagem unidose (Adaptado de: Na et al., 2018)

Um enorme aliado no desenvolvimento e implementação de novas tecnologias para embalagens de medicamentos no mercado, poderá ser a indústria, como atualmente se tem vindo a constatar com o aumento do número de empresas envolvidas no processo (Bakhrushina et al., 2022).

A indústria tem em apreciação, o uso racional de materiais das embalagens para reduzir os custos de produção e melhorar a qualidade do produto. Um dos requisitos cruciais para os materiais das embalagens é a proteção do fármaco contra a exposição à luz, humidade, oxidação e contaminação microbiana, sem alterar as características do medicamento. A este respeito, a tendência para o desenvolvimento de embalagens farmacêuticas inovadoras está continuamente em desenvolvimento, potenciado o seu crescimento. Em 2018 o volume do mercado global de embalagens oftálmicas foi estimado em 7,1 mil milhões de dólares e, de acordo com as previsões, até 2026 crescerá em média 9,9% (Bakhrushina et al., 2022).

Conquanto uma crescida proporção dos plásticos utilizados no fabrico destes frascos possa, teoricamente, ser reciclada, observamos uma redução significativa dos incentivos financeiros para os reciclar, uma vez que o custo de produção é menor (Govindasamy et al., 2022).

1.4. Racional do Estudo

Torna-se então imperativo afirmar que as consequências ambientais e ecológicas da utilização generalizada de plástico nas embalagens, em particular dos colírios, são um dos principais temas da atualidade.

No que concerne à oftalmologia, o glaucoma é uma patologia ocular grave que pode levar à cegueira e estima-se que esta afete milhões de pessoas mundialmente, onde a sua prevalência tende a aumentar com o envelhecimento da população. No entanto, o seu diagnóstico precoce e o tratamento são essenciais para retardar a sua progressão. De forma a impedir o desenvolvimento da doença, é necessário o uso contínuo e diário por um período indefinido de colírios. Assim sendo, o papel dos profissionais de saúde, nomeadamente do farmacêutico é crucial na adesão à terapêutica. Além disso, o mercado de embalagens tem crescido substancialmente, refletindo a importância atribuída à qualidade dos produtos. Desta forma, as indústrias farmacêuticas procuram diariamente soluções inovadoras, como embalagens multidoses e unidoses para colírios, a fim de manter a esterilidade e minimizar a contaminação microbiana cruzada, bem como serem ecológicas, aumentando a reciclagem de resíduos e a redução do consumo de água.

Adicionalmente, o Orçamento de Estado para 2023 teve como valor atribuído para a área da saúde um total de aproximadamente 128 000 000€ (República, 2022). Assim sendo, é da máxima importância entender qual a melhor escolha de frascos de colírios, multidose ou unidose, aquando do ato de prescrição de forma a permitir uma maior poupança por ano ao Serviço Nacional de Saúde (SNS). Por conseguinte, o copagamento do doente é igualmente crucial.

Em suma, é da máxima importância entender qual a apresentação, entre as duas anteriormente referidas, mais benéfica tanto para o doente como para o SNS e sem nunca esquecer o ambiente.

2. Objetivos

2.1. Revisão da Literatura

Compreender a **patologia do glaucoma**, bem como o **impacto ambiental e ecológico das embalagens de colírios** no meio ambiente e na saúde dos seres vivos.

2.2. Estudo

Analisar o impacto ambiental das embalagens de colírios no glaucoma, bem como o valor para o doente e para o Serviço Nacional de Saúde, através do cálculo da quantidade de materiais e desperdício depositado no ambiente, comparando qual a melhor prática clínica e recomendação do farmacêutico equiparando o mesmo medicamento disponível em frasco multidose e unidose.

3. Metodologia

3.1. Revisão da Literatura

As bases de dados de pesquisa utilizadas neste estudo foram *PubMed*, *Google Scholar* e *Science Direct* e o limite temporal definido foi entre janeiro de 1998 a setembro de 2023.

A estratégia de pesquisa dos artigos foi desenvolvida utilizando as palavras-chave e termos MeSH selecionados: *eye drops containers, glaucoma, single-dose, multidose, carton, plastic, pollutants, pollution, microplastics, nanoplastics, pharmacist interventions, pharmaceutical packaging, environmental, sustainability, ecological, eye drop technique, pharmaceutical industry.*

Foram incluídos artigos em inglês de pesquisas originais, mas também de livros e *Web Pages*, bem como *Guidelines* nacionais e internacionais.

3.2. Estudo

Calculou-se as medidas e pesos reais do medicamento Bimatoprost, o qual está disponível em frascos multidose e frascos unidose, comparando essas apresentações de colírios de forma a averiguar quais as principais diferenças entre os mesmos, nomeadamente o volume que cada um ocupa.

Calculou-se o peso do plástico e do cartão/papel presentes na embalagem primária (EP), embalagem secundária (ES) e folheto informativo (FI), tendo como quantidade base para esta simulação a quantidade de embalagens de colírios referentes aos dados de mercado do glaucoma nos anos 2021 e 2022 cedidos pela IQVIA Portugal.

Calculou-se quantas embalagens se conseguiria transportar num camião TIR (80 m^3 (metros cúbicos)), bem como a quantidade de volume de fármaco transportado, caso se enchesse este veículo exclusivamente com multidoses comparando com um enchimento exclusivo com unidoses.

Calculou-se o impacto financeiro no SNS e no copagamento do doente com o tratamento do glaucoma com frascos multidose e unidose, calculando o custo de cada uma das apresentações num mês e num ano, supondo que o doente utilizava apenas uma embalagem por mês de uma das apresentações. Por sua vez, comparou-se qual a apresentação que irá permitir uma maior poupança tanto para o SNS como para o doente.

4. Estado de Arte

4.1. Descrição das Embalagens Primárias e Secundárias

Atualmente um dos objetivos da indústria farmacêutica é desenvolver uma embalagem oftálmica única que tenha em conta os requisitos modernos de forma a manter a qualidade e a segurança do medicamento, a adesão à terapêutica e aumentar a rentabilidade sem menosprezar o meio ambiente aquando da sua produção (Bakhrushina et al., 2022).

4.1.1. Tipos de Plásticos Usados na Produção de Embalagens de Colírios

As embalagens de produtos farmacêuticos visam garantir que a qualidade da formulação é mantida e protegida contra efeitos adversos externos durante o prazo de validade considerado. Adicionalmente, deve ser demonstrada a compatibilidade do sistema da embalagem e da formulação, comprovando que não se verifica qualquer interação grave que possa levar a uma alteração da eficácia e estabilidade do produto ou que apresente risco de toxicidade. Além disso, a escolha dos materiais da embalagem deve ter em conta que as propriedades de proteção do produto não são alteradas (Znamenskaya et al., 2020).

Os tipos de plástico mais comumente usados na produção de embalagens de colírios são: polietileno de baixa densidade, polietileno de alta densidade, polietileno tereftalato e polipropileno (Gerresheimer, 2022).

Em comparação com outros materiais, o polietileno tereftalato é o que possui maior transparência, excelentes propriedades físicas e mecânicas num amplo espectro de temperatura, apresenta igualmente boa higiene e segurança. Deste modo, é altamente utilizado na indústria de embalagens (Ge-zhang et al., 2022).

As possíveis interações entre um componente de uma embalagem e uma formulação podem ser divididas em dois tipos: lixiviação (migração de componentes químicos do material da embalagem para a formulação) e sorção (absorção e adsorção) dos componentes da formulação pelo material da embalagem. Ademais, a lixiviação pode ser distinguida em dois termos: extraíveis (substâncias que podem ser extraídas dos materiais da embalagem utilizando solventes e condições concebidas para serem mais agressivas do que as condições de utilização) e lixiviáveis (substâncias que estão presentes no medicamento devido à sua interação com um material da embalagem durante a sua utilização) (Znamenskaya et al., 2020).

Enquanto as lixiviáveis e extraíveis se concentram na toxicidade dessas impurezas, a sorção de compostos da formulação de medicamentos tem influência na dosagem do princípio ativo, podendo resultar numa redução do medicamento. Já a sorção de um solvente pode levar ao aumento desequilibrado da concentração do princípio ativo e/ou à sua precipitação (Znamenskaya et al., 2020).

4.1.2. Frascos de Colírios Multidose e Unidose

A aplicação correta de colírios deve ser assegurada, de modo a controlar a uniformidade do volume e dose libertados, evitando igualmente a contaminação cruzada, tanto do conteúdo do frasco como da ponta do conta-gotas (Bakhrushina et al., 2022).

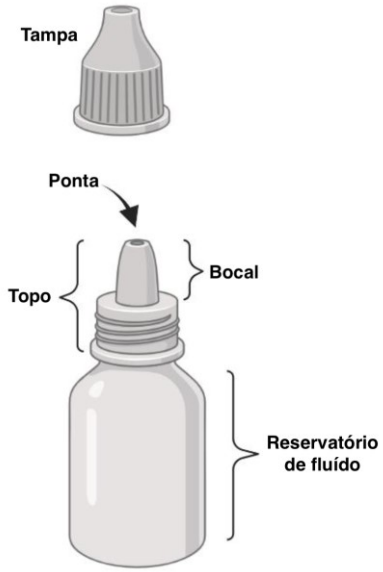


Figura 5 - Descrição das partes de um colírio multidose (Adaptado de: Campolo et al., 2022)

A não utilização de conservantes, obtendo uma prevenção da contaminação pode ser alcançada de duas maneiras: usando o *design* original da ponta revestida com prata que impede a penetração de microrganismos ou usando um filtro esterilizante do ar de entrada (tamanho não superior a 0,2 μm), cujo *design* garante a esterilidade do medicamento durante o seu uso e armazenamento (Bakhrushina et al., 2022).

Um dos primeiros sistemas multidose com um dispositivo para evitar a contaminação cruzada de um produto farmacêutico foi o ABAK® (Thea Laboratories), patenteado em 1989. A série piloto destes sistemas não era um produto isento de conservantes, mas apresentava um forro microporoso que removia o conservante antes de cada aplicação. Modificações subsequentes no sistema incluíram uma malha de prata ao

redor da porta de distribuição. Atualmente, a preservação da esterilidade da dose baseia-se na filtração estéril do colírio através de uma almofada microporosa e de uma membrana hidrofílica, sem necessitar de conservantes (Marx & Birkhoff, 2011).

Figura 6 - Frasco ABAK® (Retirado de: Campolo et al., 2022)

À semelhança do sistema ABAK®, o *design* e o método para prevenir a contaminação cruzada de colírios são utilizados, por exemplo, pela Novelia® (Nemera), sendo este o exemplo que se destacou durante a realização desta dissertação, uma vez que este *design* evita a entrada de microrganismos através do retorno do fluido bloqueado e da entrada de ar filtrado, pois após a saída da gota do frasco, a válvula de saída fecha imediatamente para evitar que o líquido contaminado ou o ar retornem através do mecanismo de distribuição da gota (Campolo et al., 2022).

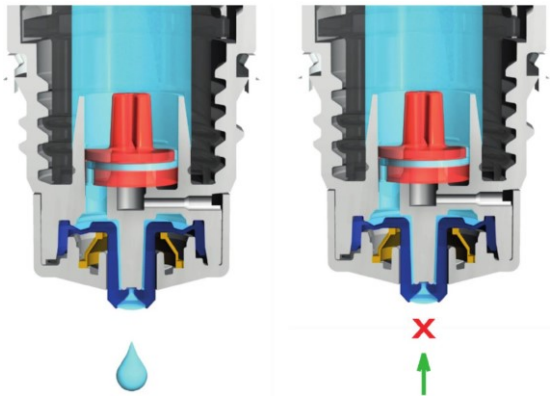


Figura 7 - Frasco Novelia® (Retirado de: Campolo et al., 2022)

No caso dos frascos multidose sem conservantes é possível entender que existe uma maior procura por estes frascos, uma vez que as formulações sem conservantes possuem um menor impacto na superfície ocular do doente comparativamente com os que contêm conservantes. Para além disso, o uso prolongado de conservantes pode causar reações alérgicas, irritações oculares e até danificar estruturas da superfície ocular. Estes sistemas são predominantemente utilizados para patologias crónicas que requerem uso

diário a longo prazo de gotas oculares, tais como glaucoma, doença do olho seco, entre outras (Bakhrushina et al., 2022).

Até à data, a tecnologia de colírios sem conservantes mais utilizada é o conta-gotas *Blow-Fill-Seal* (BFS) unidose, sendo estes produtos farmacêuticos comuns na Europa. Esta tecnologia começou a ser utilizada nos colírios na década de 1970 e tem por base um enchimento durante a qual os recipientes de polímero são fabricados, enchidos e fechados num único ciclo. Para aplicação, destes frascos conta-gotas BFS tradicionais obtidos usando a tecnologia BFS (Figura 8), é necessária uma compressão uniforme das paredes do frasco (Marx & Birkhoff, 2017).

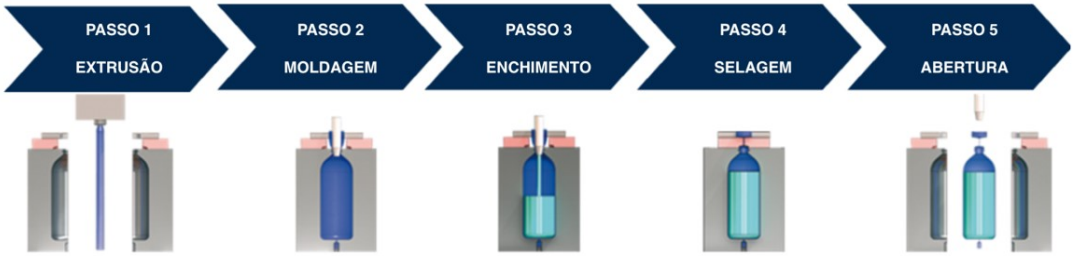


Figura 8 - Processo de criação da tecnologia *Blow-Fill-Seal* (Adaptado de: Bakhrushina et al., 2022)

O processo de criação desta tecnologia inicia-se com uma extrusão contínua em forma tubular no termoplástico (passo 1). Quando o tubo atinge o comprimento correto, o molde fecha-se e o frasco é cortado, sendo a parte inferior fechada e a parte superior mantida (passo 2). Seguidamente, o molde é transferido para uma estação de enchimento (passo 3) e a parte superior do recipiente permanece semifundida, são separados os moldes de vedação próximos para formar o topo e o frasco é hermeticamente fechado (passo 4). Por fim, o molde abre-se e o contentor é então transportado para fora da máquina (passo 5) (Zadbuke et al., 2013).

Importa salientar que durante o processo ocorre um transbordo, ou seja, um desperdício de produto, o que torna uma unidose exponencialmente mais cara em comparação com frascos multidose. Contudo as unidoses, apresentam uma vantagem desmesurada, nomeadamente no transporte, pois são leves e permitem que o doente divida o número necessário de doses para aplicação diária (Bakhrushina et al., 2022).

Por consequente, a abertura desses conta-gotas poderá ser considerada como uma desvantagem, devido a sua dificuldade de abertura, tanto para doentes idosos quanto para doentes com coordenação e visão comprometidas. Acrescentando que a utilização destas embalagens leva a um aumento significativo dos resíduos de plástico e consequentemente

exige a criação de um programa para a sua reciclagem ou eliminação. Como anteriormente referido, salienta-se que o desenvolvimento das tecnologias de unidose requer uma revisão e um ajustamento das abordagens à escolha dos materiais da embalagem (Bakhrushina et al., 2022).

4.1.3. Cartonagens

As embalagens secundárias dos colírios são constituídas por cartão. Assim sendo, torna-se importante compreender o modo como esta indústria atua e que consequências poderá ter na vida humana.

A indústria de celulose e papel ocupa o sexto lugar entre as mais poluentes de todo o mundo e é igualmente uma das maiores consumidoras de água doce (Singh & Chandra, 2019).

Uma vez que são consumidos em média cerca de 300 m^3 de água por tonelada de papel produzido, a indústria gera um enorme volume de efluentes altamente tóxicos (Kumar & Chandra, 2021).

Esta indústria utiliza vários tipos de produtos químicos durante as etapas de lavagem, polpação e branqueamento, tais como, hidróxido de sódio, carbonato de sódio e compostos de cloro. Foram identificados cerca de 500 compostos clorados diferentes em efluentes de fábricas de papel. Esta elevada diversidade química de poluentes provoca uma variedade de efeitos carcinogénicos, endócrinos e mutagénicos em peixes e outras comunidades aquáticas. Tal acontece, pois, após esses processos industriais, são libertadas diretamente águas residuais, que, na maioria dos casos, não são tratadas e, por conseguinte, uma alta quantidade de poluentes tóxicos são descartados diretamente no meio ambiente (Malaviya & Rathore, 2007). Consequentemente, as águas residuais desta indústria causam ameaças bastante graves à saúde humana, uma vez que as águas superficiais e subterrâneas são frequentemente utilizadas como fonte de água potável para animais e humanos (Kumar & Chandra, 2021).

O efeito tóxico do efluente da indústria da celulose e papel no sistema reprodutivo dos peixes tem sido relatado em vários países, mas devido ao conhecimento incompleto sobre os poluentes deste e os seus efeitos adversos no meio ambiente, o efluente continua a ser depositado indiscriminadamente no ecossistema aquático causando um efeito tóxico aos organismos aquáticos e, portanto, aos seres humanos aquando da sua alimentação (Singh & Chandra, 2019).

4.1.4. Gestão do Espaço para *Stock* em Particular dos Colírios

A gestão do *stock* de medicamentos é uma parte crucial da gestão. Uma boa gestão de *stock* melhora a eficiência e custos das farmácias, melhorando o fluxo durante o atendimento e aumentando a taxa de rotatividade de *stock* de medicamentos (Chen et al., 2022).

Se o consumo de medicamentos puder ser efetivamente previsto, é possível definir um melhor volume de compras de medicamentos, manter um *stock* razoável e atender às necessidades diárias dos doentes. Assim, é da máxima importância monitorizar a quantidade de cada medicamento da farmácia de acordo com os indicadores mensais de venda (Chen et al., 2022).

Os custos de *stock* tendo em consideração o que foi referido anteriormente são:

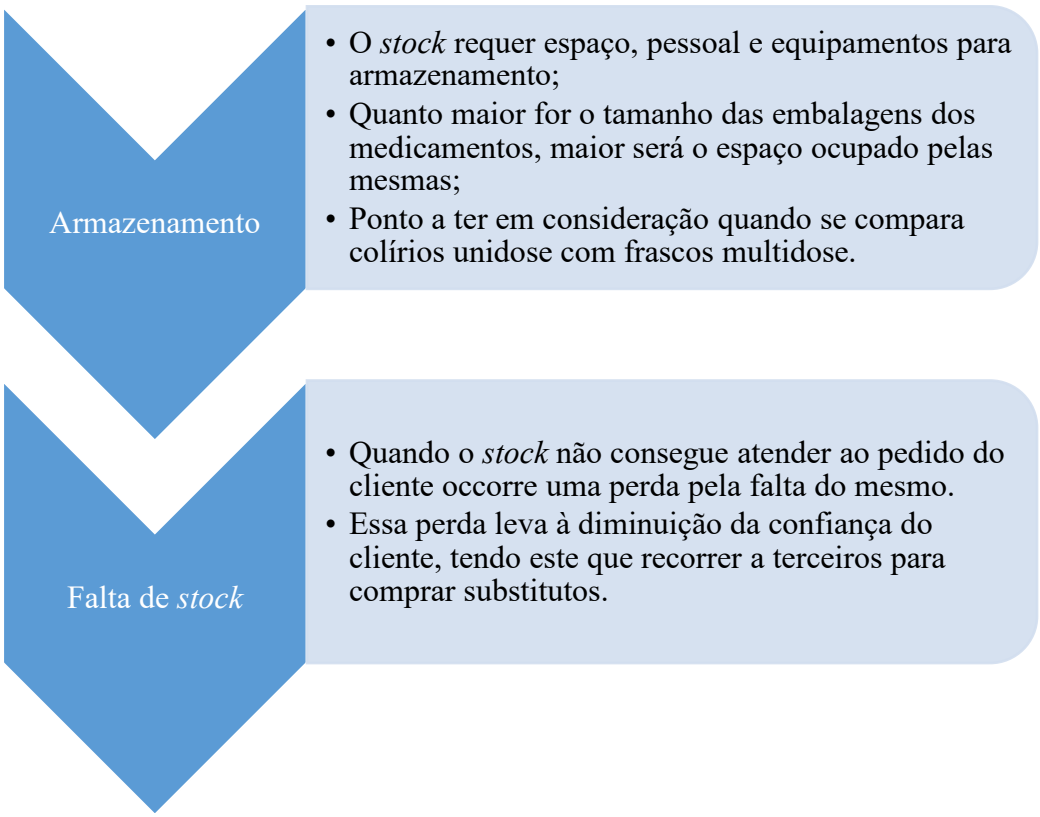


Figura 9 - Custos de *stock* e respetiva caracterização (Chen et al., 2022)

4.2. O Glaucoma

4.2.1. Definição de Glaucoma

O glaucoma é uma doença ocular caracterizada pela apoptose progressiva das células ganglionares da retina. Este processo origina uma escavação na cabeça do nervo ótico com perda de campo visual e, eventualmente, leva à cegueira. Adicionalmente, é caracterizada por um padrão específico de danos no disco do nervo ótico e no campo visual. Independentemente da fisiopatologia, o dano que se estabelece no disco do nervo ótico é semelhante, com perda de tecido neural de forma progressiva levando ao aparecimento das lesões características de glaucoma com defeito no campo visual (Jayaram et al., 2023; Kang & Tanna, 2021).

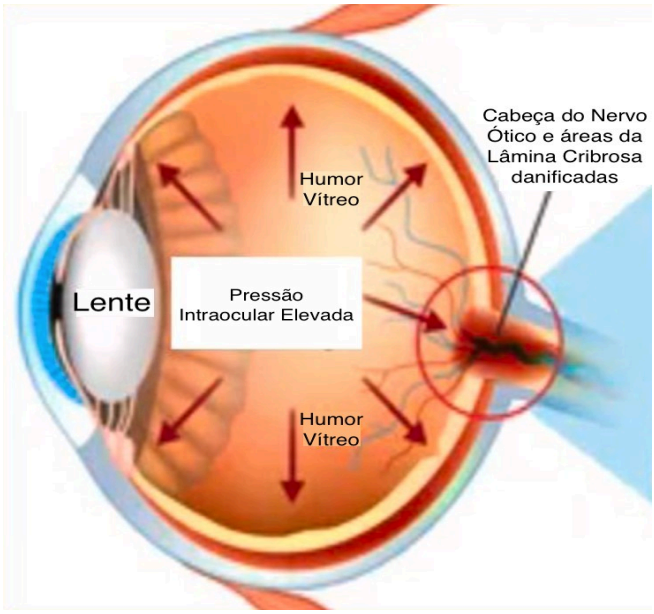


Figura 10 - Ilustração da elevação da pressão intraocular e como esta irradia para todas as partes do olho, em particular, para a cabeça do nervo ótico e para lâmina cribrosa (Adaptado de: Sharif, 2022)

Devido à sua condição assintomática, o seu diagnóstico, a identificação dos grupos de risco e início de tratamento permanece um problema na atualidade (Kang & Tanna, 2021).

4.2.2. Glaucoma, um Problema de Saúde Pública

O glaucoma é reconhecido como uma patologia com morbilidade e custos sociais elevados e crescentes, constituindo a nível mundial a segunda causa de cegueira (a seguir às cataratas) e a primeira causa de cegueira irreversível (Oftalmologia, 2012).

Calcula-se ainda que atualmente cerca de 3% da população mundial com mais de 40 anos de idade tenha glaucoma, sendo que grande parte são casos não diagnosticados (Oftalmologia, 2012).

Estima-se que esta patologia afete cerca de 64 milhões de pessoas em todo o mundo e espera-se que a prevalência aumente nos países desenvolvidos com o envelhecimento da população (OMS, 2019). Em Portugal estima-se que mais de 100 mil portugueses sofram desta doença (Oftalmologia, 2023) .

4.2.3. Fisiopatologia: Paradigma Atual

A fisiopatologia do glaucoma não é totalmente compreendida já que são vários os fatores envolvidos, como a produção e a drenagem do humor aquoso (HA), a malha trabecular (MT), o canal de Schlemm e o próprio nervo ótico (Mcmonnies, 2017).

O principal fator de risco é o aumento da pressão intraocular (PIO) que, na maioria dos casos, decorre de um aumento da resistência ao fluxo de drenagem do HA através da MT levando ao dano no nervo ótico (Juronen et al., 2000). No entanto, existem outros fatores que parecem contribuir para o desencadeamento desta patologia, mas a PIO permanece atualmente como o fator de risco mais importante e mais estudado, sendo o único tratável, uma vez que o risco de lesão aumenta proporcionalmente com a elevação da PIO (Mcmonnies, 2017).

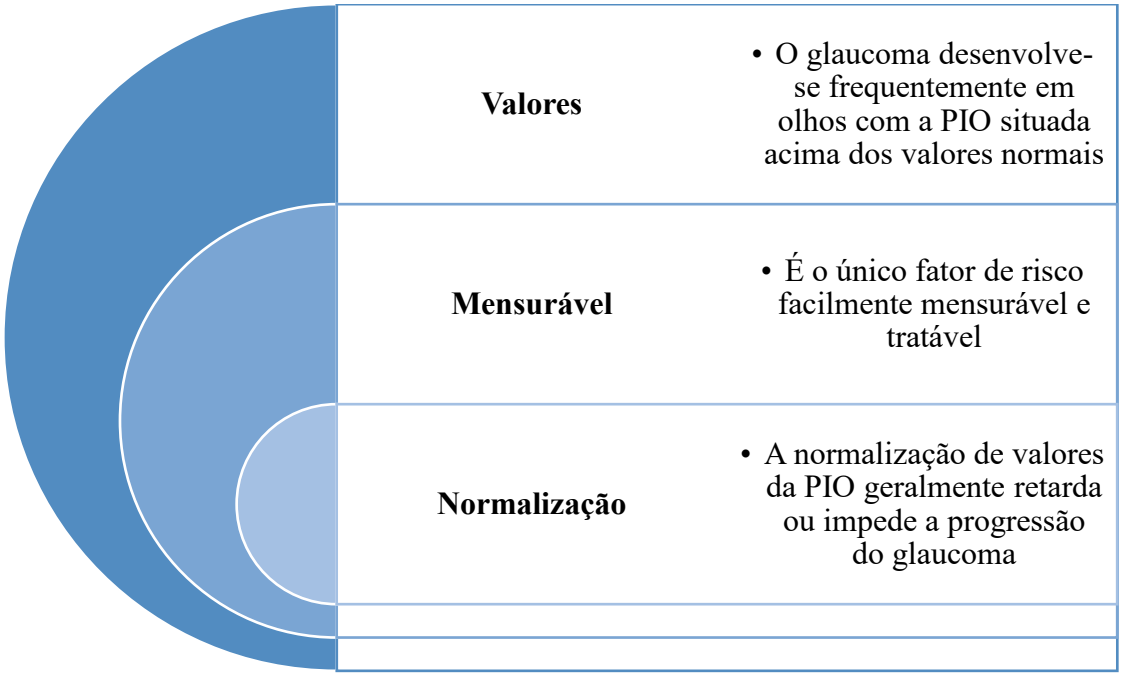


Figura 11 - Caracterização da pressão intraocular (Yoles & Schwartz, 1998)

O valor de referência da PIO média em populações adultas localiza-se entre 15 e 16 milímetros de mercúrio (mmHg), com um desvio padrão de 3,0 mmHg. Qualquer valor de PIO acima de dois desvios-padrão, ou seja, 21 mmHg, é considerado elevado ou suspeita, pelo que deve ser avaliada ao longo do dia, uma vez que varia com o ritmo circadiano. No entanto, qualquer limiar arbitrário de PIO é uma falsa medida para distinguir se existe glaucoma, e, adicionalmente, alguns indivíduos com PIO evidente demonstraram resistência ao desenvolvimento de glaucoma. Por outro lado, existem pessoas com PIO normal ou pouco acima dos valores normais (glaucoma de pressão normal) (EGS, 2020; Yoles & Schwartz, 1998).

Deste modo, pode-se concluir que a PIO é importante, mas não é exclusiva como diagnóstico de glaucoma.

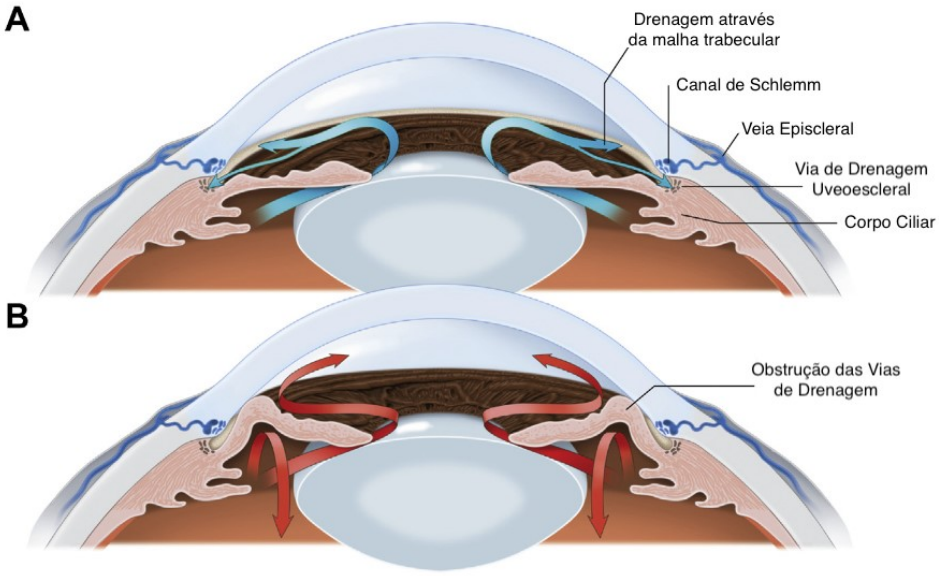


Figura 12 - Produção de humor aquoso. (A) o fluido sai do olho através de estruturas iridocorneanas. Estas são a malha trabecular (saída convencional) e a face do corpo ciliar (saída não convencional). (B) obstrução das vias de drenagem de humor aquoso através da pupila (Adaptado de: Kang & Tanna, 2021)

A PIO também poderá acontecer devido à hidrodinâmica do HA. Sendo este produzido pelo corpo ciliar na câmara posterior. Este flui através da pupila para a câmara anterior e sai do olho através de duas estruturas: pela MT (saída convencional) e pela face do corpo ciliar (saída não convencional). Na maioria dos casos de glaucoma de ângulo aberto, o aumento da resistência através da MT causa aumento da PIO. Porém, nenhuma obstrução é clinicamente visível (figura 12 (A)). No fecho do ângulo primário, a aglomeração anatómica da íris e do cristalino natural causa resistência anormal do fluxo de HA através da pupila. Este bloqueio pupilar prejudica o fluxo deste fluido. Uma

pressão mais elevada posterior à íris faz com que esta se curve anteriormente no ângulo iridocorneano e bloqueie a MT (figura 12 (B)) (Kang & Tanna, 2021).

Independentemente de qual(ais) o(s) fator(es) envolvido(s), esse(s) irá(ão) desencadear e agravar esta patologia através de uma sucessão de acontecimentos, sendo eles: a Lesão Neuronal Primária (LNP) e a Lesão Neuronal Secundária (LNS) (Yoles & Schwartz, 1998).

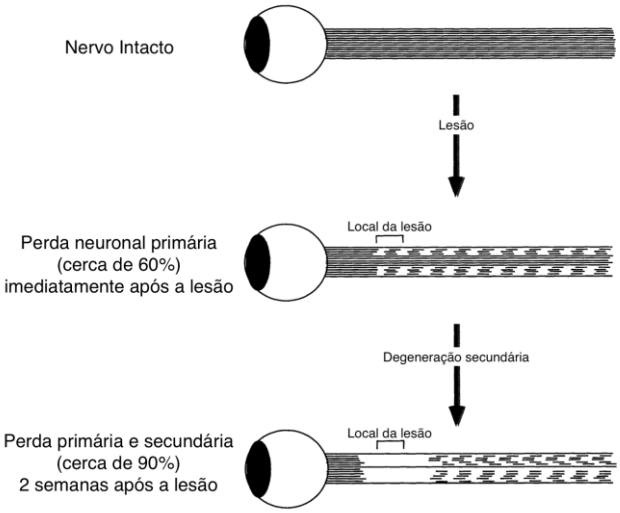


Figura 13 - Lesão neuronal primária e secundária (Adaptado de: Yoles & Schwartz, 1998)

A LNP é desencadeada pela PIO e irá causar diretamente uma perda primária de células ganglionares da retina e de fibras nervosas no nervo ótico (Yoles & Schwartz, 1998). Esta perda poderá ocorrer de três formas diferentes (Munemasa & Kitaoka, 2013):

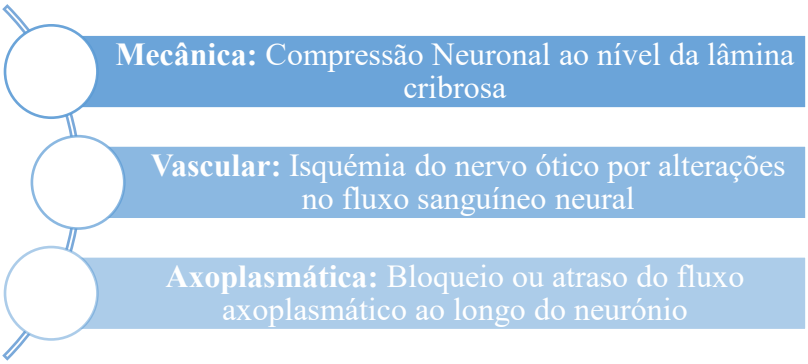


Figura 14 - Formas de lesão neuronal primária (Munemasa & Kitaoka, 2013)

Já na LNS existe um processo de degeneração e morte celular com libertação de mediadores químicos para o meio extracelular que, ao atuar sobre as células vizinhas que não sofreram durante a LNP, promovem uma perda adicional de neurónios. Adicionalmente, a extensão desta é proporcional à da LNP, uma vez que quanto mais intensa e duradoura for a primária, maior será a libertação de mediadores da secundária e

mesmo após a interrupção do estímulo primário que desencadeou o glaucoma, o dano adicional de neurónios pode ocorrer enquanto esses mediadores persistirem na matriz extracelular (Guo et al., 2020).

Os principais fatores de risco incluem o nível da PIO e a idade avançada, uma vez que não é comum abaixo dos 40 anos e a sua prevalência aumenta com a idade. Outros fatores de risco são a raça, história familiar, miopia, entre outros. Esta patologia é geralmente prevenida através do diagnóstico e tratamento precoces. Por fim, a sua etiologia permanece indeterminada (EGS, 2020).

4.2.3.1. Glaucoma Congénito Primário

O glaucoma congénito primário é uma doença rara com grande impacto no desenvolvimento e na qualidade de vida da criança causada pelo desenvolvimento incompleto da MT antes ou após o nascimento. Adicionalmente, é caracterizada por ter PIO elevada, causando uma lesão do nervo ótico e do campo visual dependendo do estadio da doença (EGS, 2020).

4.2.3.2. Glaucoma de Ângulo Aberto

4.2.3.2.1. Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é uma doença ocular crónica, progressiva e irreversível com elevada probabilidade de cegueira. Causa a perda da borda do nervo ótico e da camada de fibras nervosas da retina com defeitos relacionados com o campo visual. Este dano acontece quando existe deformação da lâmina cribrosa causada por níveis de PIO que não são tolerados pelo olho, resultando em danos axonais com consequente apoptose das células ganglionares da retina. Posteriormente qualquer aumento da PIO será causado pela elevada resistência ao fluxo de saída do HA da MT. Além disso, a aparência do ângulo é normal (EGS, 2020).

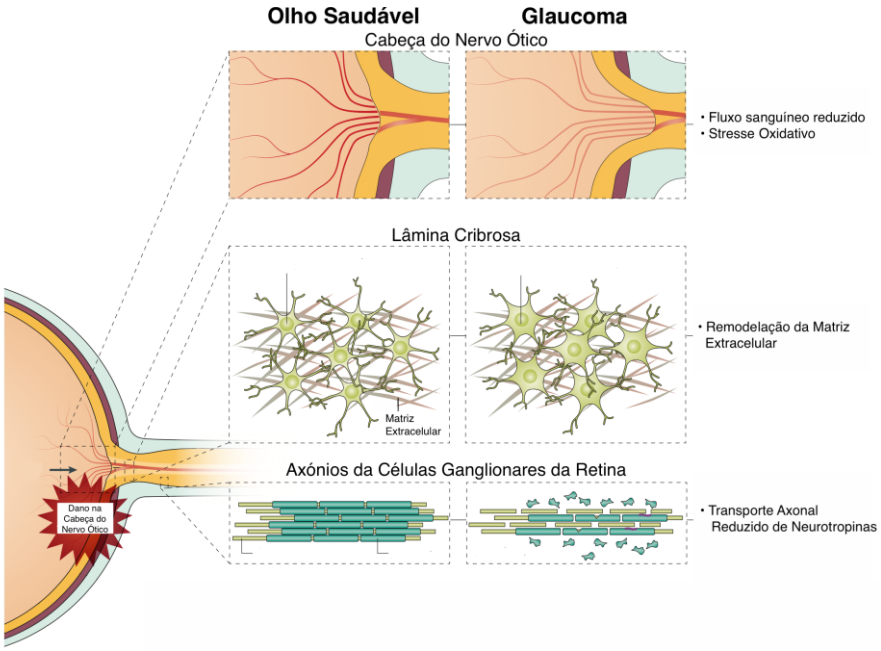


Figura 15 - Caracterização do glaucoma primário de ângulo aberto (Adaptado de: Weinreb et al., 2016)

4.2.3.2.2. Glaucoma Secundário de Ângulo Aberto

Nos glaucomas secundários de ângulo aberto (GSAA), a PIO elevada é o principal fator patológico causador da neuropatia ótica glaucomatosa. A maioria das configurações de glaucoma secundário apresenta mecanismos complexos que podem variar de ângulo aberto a mecanismos de ângulo fechado (EGS, 2020).

Dois dos exemplos de GSAA causados por doença ocular encontram-se abaixo:

- Glaucoma Pseudoexfoliativo ou Exfoliativo: Desenvolve-se a partir da Síndrome de Pseudoexfoliação, distúrbio crónico da matriz extracelular relacionado com a idade que resulta na deposição de material fibrilar anormal (pseudoexfoliativo) em vários tecidos do corpo, neste caso é produzida no olho (EGS, 2020; Tomczyk-socha et al., 2023);
- Glaucoma Pigmentar: Libertação do pigmento da melanina do epitélio pigmentado da íris como resultado da fricção entre as zonas do cristalino e a superfície posterior da íris. Os grânulos de melanina causam um aumento da resistência ao fluxo da MT e, portanto, uma elevação da PIO (EGS, 2020).

4.2.3.3. Glaucoma de Ângulo Fechado

O ângulo fechado é considerado clinicamente relevante quando há mais de 180 graus de contacto iridotrabecular, sendo esta a medida do fecho angular. Este pode ser

aposicional (reversível) ou sinequial (adesão), podendo resultar numa PIO elevada e, por conseguinte, levar a neuropatia ótica glaucomatosa. O seu diagnóstico é realizado por gonioscopia e é da máxima importância descartar causas secundárias, uma vez que o tratamento destes casos requer tratamento adicional da doença subjacente. Adicionalmente, os testes provocativos para o fecho do ângulo não imitam condições fisiológicas podendo dar falsos resultados (EGS, 2020).

Os mecanismos responsáveis pelo fecho do ângulo podem ser descritos pelo fator anatómico responsável pela obstrução ao fluxo aquoso: a íris, o corpo ciliar, o cristalino ou as causas anteriores ao cristalino. Diferentes mecanismos podem coexistir, tais como: mecanismo do bloqueio pupilar, anomalias ao nível do corpo ciliar, do cristalino ou posteriores ao cristalino (EGS, 2020).

4.2.4. Meios de diagnóstico

A deteção e intervenção precoces podem ajudar a retardar a perda de visão causada pelo glaucoma. No entanto, a maioria dos doentes desconhece que tem a doença, uma vez que esta é geralmente assintomática nas fases iniciais. Desta maneira, a deteção precoce desta patologia é importante e pode ser melhorada através do rastreio, do diagnóstico e da deteção de alterações ao longo do tempo (Thompson et al., 2020).

4.2.4.1. Tonometria

A tonometria fundamenta-se na relação entre a PIO e a força necessária para deformar a forma natural da córnea numa determinada quantidade. As propriedades biomecânicas da córnea, como espessura e elasticidade, podem influenciar as medições da PIO. Os tonómetros podem ser descritos como: contacto ou sem contacto, sendo que alguns instrumentos utilizados são portáteis (EGS, 2020).

- Aplanação de Goldmann: é o instrumento mais utilizado e o padrão de referência. Este método envolve a iluminação da cabeça do tonómetro biprisma com uma luz azul (obtida usando um filtro de cobalto);
- Tonómetro de Não contacto: ou *air-puff* usa um pulso de ar rápido para achatar a córnea, apresentando o mesmo princípio do tonómetro Goldmann. É um método rápido que não contacta diretamente com o olho nem requer anestesia tópica. Recomenda-se a média de várias leituras por olho (EGS, 2020).

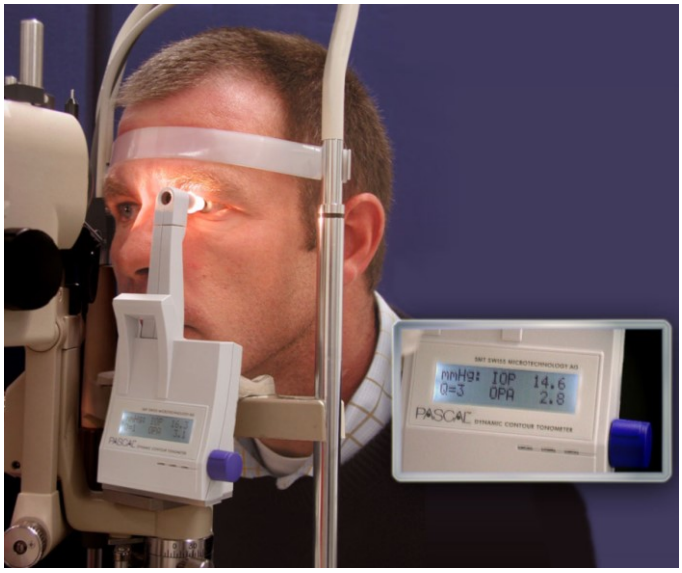


Figura 16 - Tonometria (Retirado de: Bader et al., 2023)

4.2.4.2. Tomografia de Coerência Ótica

A Tomografia de Coerência Ótica (OCT) baseia-se na interferometria, onde são geradas imagens tomográficas bi ou tri dimensionais através da medição do atraso da luz refletida pelas estruturas tecidulares. São três os grupos de parâmetros principais medidos e analisados para classificação e deteção da progressão: disco ótico, camada de células nervosas peripapilares e espessura de diferentes parâmetros na área macular (EGS, 2020).

A interpretação da progressão aparente no OCT tem de ser feita com ponderação, devido à possível variabilidade das medições e possíveis alterações não relacionadas com o glaucoma. Deste modo, os instrumentos de imagem OCT, normalmente fornecem três potenciais resultados: "dentro dos limites normais", "limítrofe" e "fora dos limites normais". Assim, deve-se evitar o diagnóstico de glaucoma baseado apenas neste exame, na medida em que o dispositivo de imagem só apresenta um resultado estatístico. Desta forma, torna-se obrigatória uma interpretação do resultado no contexto de todos os dados clínicos (EGS, 2020).

4.2.4.3. Gonioscopia

A gonioscopia é um exame crucial para avaliar doentes com suspeita ou que já tenham como diagnóstico glaucoma. Baseia-se no reconhecimento de pontos de referência angulares. O objetivo deste método é inspecionar o ângulo da câmara anterior e deve sempre incluir várias avaliações: nível de inserção da íris, tanto aparente sem recuo como verdadeiro após o recuo; forma do perfil periférico da íris plana, convexa ou côncava; largura do ângulo iridocorneano entre a íris periférica e a córnea; grau, tipo e

distribuição da pigmentação da MT; áreas de aposição iridotrabecular ou sinequia (EGS, 2020).

4.2.4.4. Perimetria

O teste do campo visual desempenha um papel primordial no diagnóstico e, mais marcante, no tratamento do glaucoma. A perda da função visual está associada à perda de qualidade de vida do doente, pelo que é necessário monitorizar o estado dos campos de visão de cada doente com glaucoma. Esta técnica é menos subjetiva, os resultados são numéricos e estão disponíveis ferramentas informáticas que ajudam à sua interpretação. A perimetria cinética manual, como é o caso da Aplanação de Goldmann, pode ser útil na doença em estadio terminal e nos poucos doentes incapazes de realizar a perimetria automatizada, uma vez que nesta última técnica são perdidos pequenos defeitos, não obtendo um resultado correto (EGS, 2020).

4.2.5. Tratamento

No diagnóstico e tratamento farmacológico do GPAA cada olho é considerado individualmente e a maioria das formas de glaucoma de ângulo aberto podem ser inicialmente tratadas com medicamentos tópicos ou trabeculoplastia a laser (DGS, 2014).

O diagnóstico diferencial entre glaucoma e hipertensão ocular é efetuado antes de se iniciar o tratamento, o valor da PIO alvo é ajustado e registado em cada observação oftalmológica e o tratamento farmacológico não é iniciado antes de recolhidos os parâmetros de base, exceto nos casos clínicos de hipertensão ocular muito elevada ou de glaucoma avançado, onde a cirurgia inicial deve ser considerada em doentes com perda avançada do campo de visão, assim que estes forem diagnosticados (DGS, 2014).

Antes do começo do tratamento para a redução da PIO é útil medir-se mais do que uma vez o seu valor tanto em indivíduos com hipertensão ocular como também em doentes com glaucoma sem PIO elevada e sem danos graves (Schuster et al., 2020).

4.2.5.1. Tratamento da Hipertensão Ocular

O principal objetivo nos casos do glaucoma é reduzir a PIO de forma a diminuir a taxa de deterioração do campo visual garantindo a qualidade de vida do doente. O valor da PIO pretendida em cada tratamento é o limite superior da PIO considerado compatível com esse mesmo tratamento (EGS, 2020).

Assim, o objetivo do tratamento desta doença é retardar a progressão da atrofia ótica e a consequente perda de visão, promovendo a manutenção da qualidade de vida do doente a um custo sustentável, para o próprio e para a sociedade, bem como tratá-lo com a mínima e adequada intervenção terapêutica possível, reduzindo os efeitos secundários associados (DGS, 2014).

Em doentes recentemente diagnosticados, a PIO alvo é inicialmente determinada de acordo com o estadio da doença e a PIO basal. O objetivo do tratamento é normalmente estimado como um nível de pressão específico ou uma redução percentual (EGS, 2020).

De forma a minimizar os efeitos secundários e aumentar a adesão terapêutica, deve ser administrada a menor quantidade de medicação necessária para alcançar a resposta terapêutica desejada. Considera-se que o tratamento está a ser eficaz, quando a redução da PIO se encontra dentro do intervalo de valores aceitáveis para esse fármaco numa população semelhante (Schuster et al., 2020).

4.3. Colírios para Tratamento do Glaucoma

4.3.1. Introdução aos Princípios Ativos

Em 1875 foi descoberta a pilocarpina, primeira molécula redutora da PIO para o tratamento do glaucoma. Desde então têm sido várias as descobertas para o tratamento desta doença (EGS, 2020).

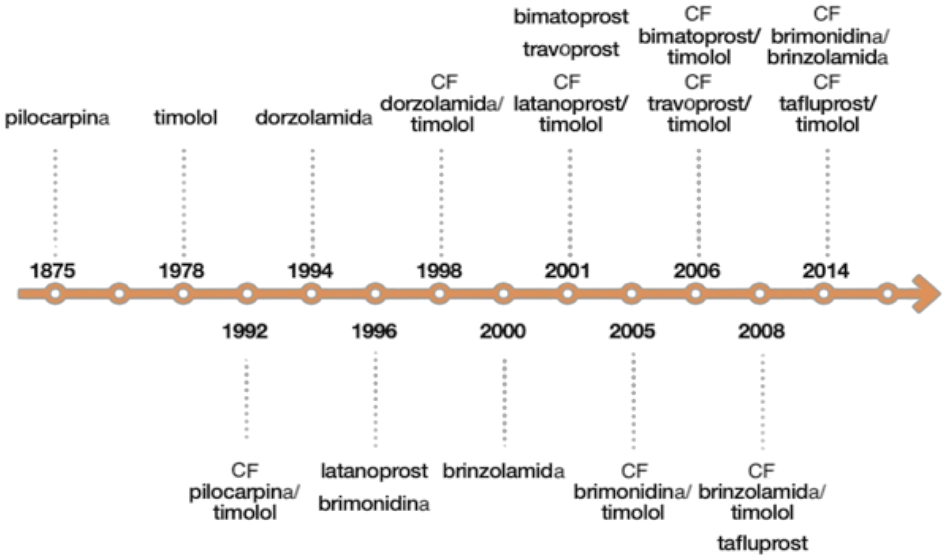


Figura 17 - Moléculas redutoras da pressão intraocular comercializadas desde 1875 até 2014 em Portugal (Adaptado de: EGS, 2020; Infomed, 2023)

4.3.2. Monoterapia, Politerapia e Combinações Fixas

Os hipotensores oculares usados no tratamento do glaucoma podem ser utilizados em monoterapia, politerapia e combinações fixas.

A monoterapia tem por base o uso de apenas um grupo de hipotensores oculares, em que a combinação entre um bom perfil de segurança e eficácia na redução da PIO, colocaram os análogos das prostaglandinas na linha da frente para o tratamento do glaucoma. Estes aumentam a drenagem uveoescleral e melhoram a capacidade de reduzir a PIO em comparação aos β-bloqueadores, com menos efeitos sistémicos (Subbulakshmi et al., 2023) .

Os β-bloqueadores inibem a produção do HA reduzindo a sua secreção em 20 a 50% e consequentemente diminuem 20 a 30% a PIO. O efeito inicia-se 1 hora após a aplicação ocular e pode manter-se 4 semanas após a sua descontinuação. É de salientar que a administração no período da manhã parece ser mais benéfica. Estes fármacos estão contraindicados em doentes com patologia cardíaca e pulmonar e poderão causar secura ocular, irritação, sensação de queimadura e picada. A posologia mais comum é 1 a 2 gotas por dia, conforme indicação terapêutica (Schuster et al., 2020).

A ação dos inibidores da anidrase carbónica na PIO baseia-se na redução da secreção do HA, pelo antagonismo direto da atividade da anidrase carbónica ao nível do epitélio ciliar. Estes diminuem 18 a 20% da PIO, devendo ser aplicadas 2 gotas por dia. Alguns dos efeitos adversos mais descritos são sensação de “sabor amargo” e “visão enevoada”, bem como ardor, picada, lacrimejo, prurido, visão turva e inflamação das pálpebras (Stoner et al., 2022).

Os agonistas α-2 adrenérgicos reduzem a PIO através de dois mecanismos: da constrição da vasculatura ciliar que leva a uma redução da secreção de HA e do aumento da drenagem uveoescleral. Podem causar uma forte alergia ocular, levando à interrupção da terapêutica, podendo igualmente causar hiperemia, picadas, prurido, sensação de corpo estranho e folículos conjuntivais. Um dos fármacos pertencente a este grupo farmacológico é a brimonidina que poderá atingir reduções de 18% da PIO. Esta está contraindicada em crianças e deve ser aplicada 2 gotas por dia (Schuster et al., 2020).

Em casos mais graves poderá ser necessário o uso de um ou mais fármacos e também recorrer-se a combinações fixas existentes no mercado. A maioria destas combinações na Europa contém um β-bloqueador, uma vez que estes podem melhorar a tolerabilidade local do outro agente (EGS, 2020).

Tabela 1 - Princípios ativos de hipotensores oculares, respetivos grupos farmacológicos e respetivas concentrações comercializados em Portugal (EGS, 2020; Infomed, 2023)

Grupos Farmacológicos		Princípios Ativos	Concentrações
Análogos das Prostaglandinas		Latanoprost	0,005%
		Tafluprost	0,0015%
		Travoprost	0,003 - 0,004%
		Bimatoprost (Prostamida)	0,01 - 0,03%
β-Bloqueadores	Não seletivos	Timolol	0,1 - 0,25 - 0,5%
		Carteolol	1 – 2%
	β-1 seletivos	Betaxolol	0,5%
Inibidores da Anidrase Carbónica	Tópicos	Brinzolamida	1%
		Dorzolamida	2%
	Sistémicos	Acetazolamida	-
Agonistas Adrenérgicos	α-2 Seletivos	Apraclonidina	0,5% - 1%
		Brimonidina	0,2%
Parassimpaticomiméticos (Agonistas Colinérgicos)	Diretos	Pilocarpina	0,5%

4.3.3. Algoritmo Terapêutico no Glaucoma

O algoritmo terapêutico no glaucoma inicia-se com a escolha por parte do médico de um medicamento que este prefere que o doente utilize na redução da PIO. Assim, deve-se ter em consideração aquando dessa escolha tanto as características da pessoa (adesão, qualidade de vida, segurança sistémica e ocular), como as características do fármaco (eficácia, PIO alvo, conservação e custo). O médico deve ter igualmente em consideração se existem contraindicações sistémicas (alergias, condições específicas como doenças respiratórias, arritmia e medicação concomitante), quais as características oculares do doente nomeadamente a superfície ocular (se necessário considerar opções sem conservantes) e doenças concomitantes. Na maioria dos casos inicia-se a terapêutica com Prostaglandinas ou β-bloqueadores, no entanto pode-se iniciar com outra classe de fármacos (EGS, 2020).

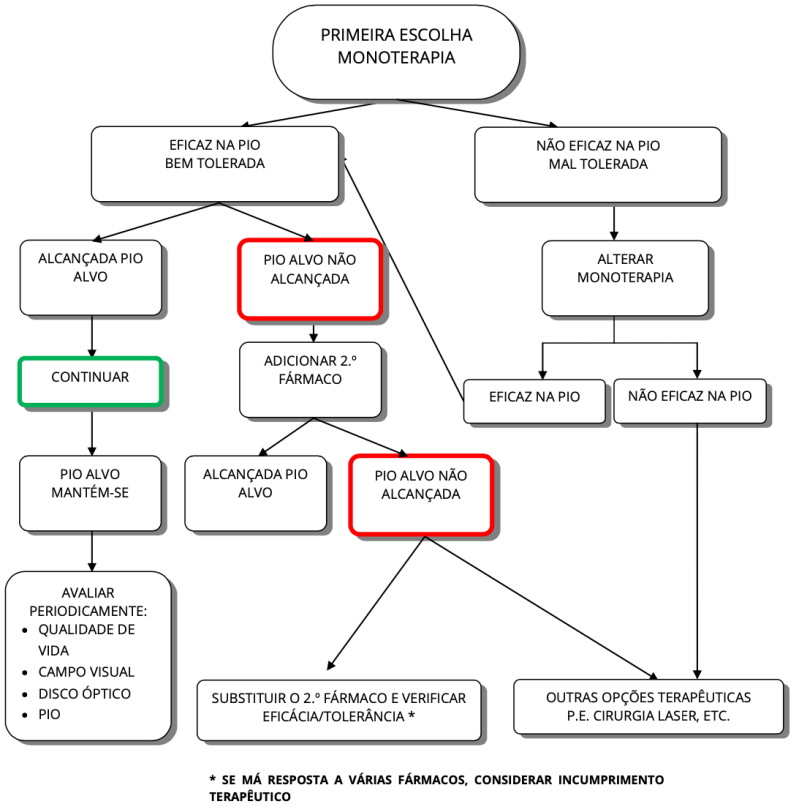


Figura 18 - Algoritmo terapêutico no glaucoma (Retirado de: DGS, 2014)

Caso a terapêutica inicial não seja eficaz ou não seja bem tolerada por parte do doente, deve-se alterar para outro fármaco da mesma classe ou de classe diferente. Por sua vez, caso a monoterapia seja bem tolerada e eficaz, mas não tiver reduzido a PIO para a pressão alvo, deve ser considerado um fármaco adicional de uma classe diferente (DGS, 2014).

O uso de vários tratamentos tópicos pode levar a uma redução na adesão terapêutica e aumentar a exposição aos conservantes, sendo que, por conseguinte, a terapêutica de combinação fixa, quando disponível, é preferível a duas aplicações separadas de diferentes agentes. As combinações fixas usualmente têm equivalência clínica às combinações não fixas. No entanto, em casos específicos, tais como glaucoma avançado e/ou PIO muito elevada, é improvável que a pressão alvo seja atingida e deverá recorrer-se a três ou mais fármacos. Em último recurso, o doente deve ponderar outras opções, isto é, cirurgia a laser. (DGS, 2014).

4.4. O Papel do Farmacêutico no Glaucoma

No século XXI, um dos problemas de saúde de maior relevância e também dos mais dispendiosos em todo o mundo é sem dúvida a não adesão à terapêutica (Feehan et al., 2016).

A única forma que está comprovada para retardar o glaucoma faz-se através da diminuição da PIO recorrendo a medicamentos de uso contínuo e diário por um período indefinido, uma vez que se trata de uma doença crónica. Distúrbios oculares, como o glaucoma, são reconhecidos como estando entre as cinco principais doenças, onde a sua progressão está relacionada com a baixa adesão do doente. Estima-se que não adesão à terapêutica varie entre 24% e 59%. Uma vez que a redução da PIO é realizada com recurso a agentes hipotensores oculares e esta é eficaz em retardar a progressão do glaucoma, a não adesão por parte do doente pode ser considerada um fator de risco considerável para a perda irreversível da visão (Feehan et al., 2016).

Por vezes os doentes, particularmente os geriátricos, tendem a não aderir aos medicamentos oftálmicos devido a diversas razões, nomeadamente, às complexas técnicas de aplicação dos colírios e ao esquecimento. Desta forma o papel dos farmacêuticos é fulcral para que haja uma melhor adesão aos medicamentos, o que por sua vez trará uma melhoria significativa dos resultados clínicos dos doentes (Aleem et al., 2021).

Figura 19 - Ilustração da aplicação de um colírio (Adaptado de: Jumelle et al., 2020)

Adicionalmente, uma vez que alguns doentes recebem instruções de administração de colírios por parte dos médicos aquando da consulta, esta representa uma oportunidade para os farmacêuticos complementarem esses mesmos cuidados (Sayner et al., 2016).

4.4.1. Validação da Prescrição

O papel do farmacêutico requer uma abordagem centrada no doente, com foco na capacidade de este compreender as informações relacionadas com os medicamentos e seguir as instruções fornecidas pelos profissionais de saúde incluídos no círculo de cuidados, especialmente os farmacêuticos. Com o objetivo de garantir o uso racional do medicamento prescrito, os profissionais de saúde têm de atentar inúmeros fatores relacionados com os próprios doentes, nomeadamente a cultura, estatuto socioeconómico, idade e nível de literacia em saúde. Além disto devem ter em consideração que os doentes crónicos irão viver com a doença durante toda a sua vida. Desta forma torna-se fulcral que os profissionais de saúde adotem novos métodos para além dos tradicionais de comunicação oral e verbal com os doentes relativamente à administração de medicamentos (Merks et al., 2021).

Assim sendo é da máxima importância que os farmacêuticos estejam integrados numa equipa multidisciplinar com os médicos prescritores de forma a monitorizarem as receitas prescritas e apoiarem os planos de educação individualizados para cada doente. Torna-se então imperativo que os farmacêuticos estejam igualmente alinhados com as recomendações mais recentes acerca da adesão à terapêutica, uma vez que têm acesso a dados de dispensa de medicamentos a partir dos quais podem monitorizar e ter um contacto mais próximo e regular com os doentes. Desta maneira encontram-se aptos para lhes oferecer aconselhamento sobre a gestão dos medicamentos, de forma a aumentarem a adesão à terapêutica do doente, tendo como principal *outcome* um tratamento eficaz (Feehan et al., 2016).

Adicionalmente, um estudo relatou que doentes com glaucoma e idade igual ou superior a 80 anos que apresentavam dificuldades na autoadministração de colírios em frascos descartáveis unidose, sentiram mais dificuldade em abrir e aplicar gotas comparativamente a frascos multidose. A diminuição da acuidade visual, bem como a falta de experiência, foram as causas que mais se correlacionaram com as dificuldades na correta aplicação de colírios. No presente estudo, importa destacar que a eficácia na administração do colírio foi significativamente melhorada pela existência de um treino prévio sobre a sua aplicação, complementado pela explicação por escrito de todas as instruções de manuseamento. Este é apenas um dos múltiplos exemplos que os profissionais de saúde devem considerar aquando da prescrição e da dispensa de medicamentos (Dietlein et al., 2008).

4.4.2. Aconselhamento Especializado na Aplicação das Gotas no Saco Lacrimal

É da máxima importância destacar que a administração incorreta de colírios pode causar problemas severos aos doentes. Caso o colírio seja aplicado incorretamente, existe o risco de haver diminuição da eficácia terapêutica, aumento os efeitos secundários sistémicos e danos oculares, como por exemplo, a contaminação do frasco ou trauma ocular ao tocar no olho com a ponta do frasco (Mehuys et al., 2020).

Os erros mais comuns que envolvem a aplicação de colírios são: tocar com o frasco no olho ou na pálpebra e não pestanejar, podendo causar obstrução do canal nasolacrimal (dacriocistite). A maioria destes erros deve-se a um problema fundamental, isto é, grande parte dos doentes nunca receberam instruções sobre a correta aplicação de colírios (Mehuys et al., 2020).

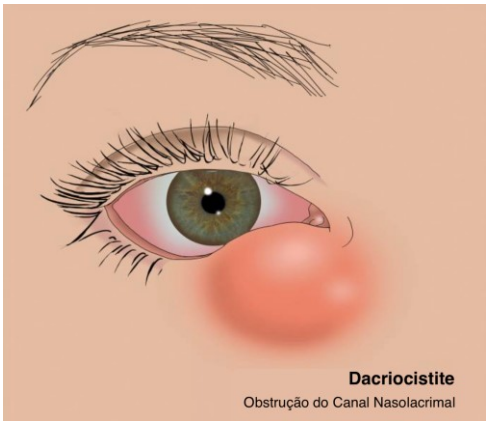


Figura 20 - Ilustração da dacriocistite (Adaptado de: Taylor & Ashurst, 2023)

Os problemas mais comuns no manuseamento de colírios são: dificuldade em abrir o frasco, tamanho do frasco, observação do conteúdo (volume de fluido) e dificuldade de aplicação de gotas no olho (Parkkari et al., 2010).

Atualmente, diversos estudos sugerem que a falta de uniformidade no tamanho do conta-gotas resulta concomitantemente num desperdício dos colírios. Um fator a ter em consideração é o manuseamento do frasco e a forma como o doente aplica o medicamento. Por exemplo, a formação de gotas é influenciada pelo ângulo de aplicação (45° ou 90°) e pela pressão aplicada no frasco. Adicionalmente, existe uma relação entre o *design* e as características físicas das pontas dos conta-gotas, por outras palavras, o formato interno das pontas influencia diretamente o tamanho das gotas (Machado et al., 2019).

Um volume de gotas superior ao recomendado pode causar problemas de saúde através da absorção sistémica pela mucosa em adultos e crianças, assim, um maior volume aplicado poderia ser drenado mais rapidamente através do sistema do canal nasolacrimal. Deve-se salientar que a absorção sistémica ocorre mais facilmente em crianças devido ao menor tamanho corporal e menor capacidade de metabolização sistémica (Machado et al., 2019).

O farmacêutico tem o dever de prestar um aconselhamento especializado na aplicação das gotas no saco lacrimal aquando da dispensa de colírios. A correta aplicação encontra-se devidamente explanada na figura abaixo:

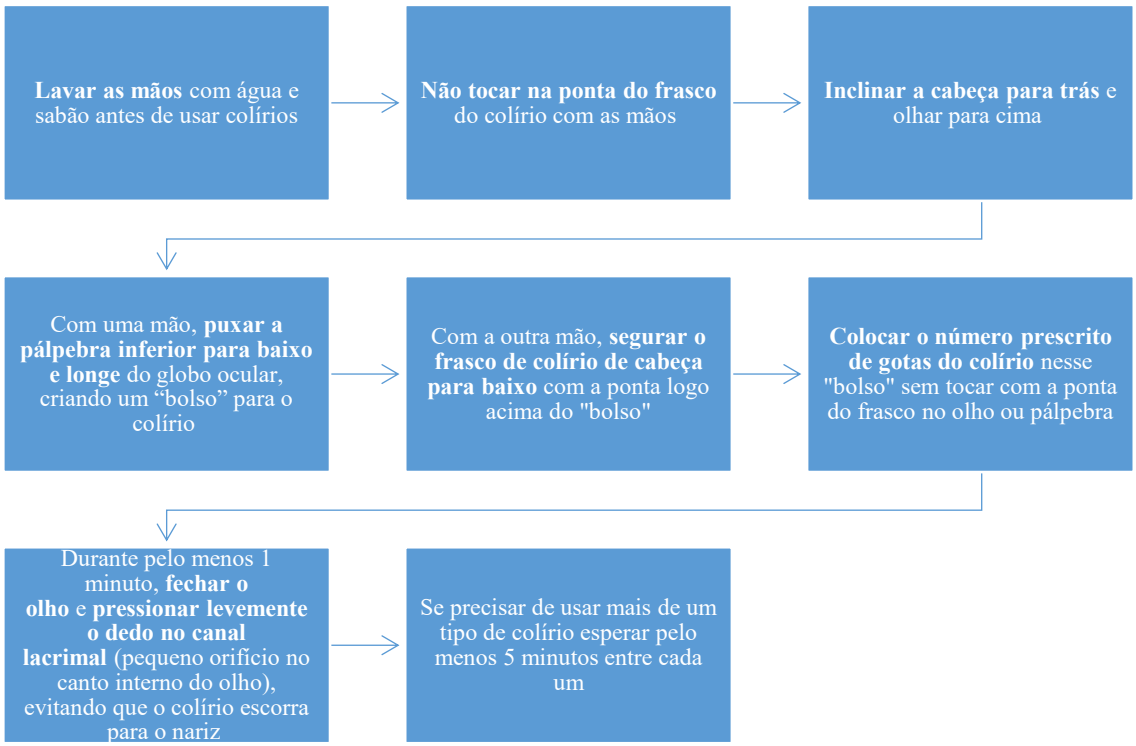


Figura 21 - Fluxograma da aplicação correta de um colírio (Institute, 2021)

4.4.3. Comunicação e Motivação para a Adesão à Terapêutica

Os farmacêuticos desempenham um papel crucial ao esclarecerem dúvidas através da comunicação e motivação do doente, sendo esses elementos fundamentais para a adesão à terapêutica. No caso da aplicação de colírios, os profissionais de saúde devem ter uma comunicação eficaz com os doentes sobre a técnica apropriada. No entanto, os

grandes problemas recaem quando o doente leva o colírio para casa, não existe certeza de que este está de facto a administrar o(s) medicamento(s) certo(s) e se o está a fazer da maneira correta. Este aspeto relativo ao comportamento do doente tem sido, na sua maioria, uma incógnita, na qual os farmacêuticos estão aptos para ajudar a esclarecer essas dúvidas. Contudo, pouco se sabe sobre como esta comunicação doente-profissional de saúde está associada à capacidade dos doentes com glaucoma de autoadministrar colírios (Brandt, 2015).

Num estudo, os doentes que receberam instruções prévias sobre a técnica de aplicação de colírios tiveram uma probabilidade significativamente maior de a fazer corretamente. No entanto, existem casos em que os doentes não recebem a devida informação aquando da prescrição de medicamentos tópicos para baixar a PIO. A colocação de questões aos doentes durante as consultas médicas é indispensável, na medida em que os doentes que questionam mais tendem a ser melhor pelos seus profissionais de saúde. Porém, um dos fatores que impede os doentes de fazerem perguntas é a sua literacia em saúde, pois os com menor literacia tendem a fazer um menor número de perguntas e são menos propensos a questionar sobre novas informações relacionadas com a sua condição (Sayner et al., 2016). Como consequência desta falha de comunicação, caso o colírio seja aplicado incorretamente, poderá diminuir a resposta terapêutica, aumentar os efeitos secundários sistémicos e causar danos oculares (Mehuys et al., 2020).

5. Estudo

5.1. Hipótese do Impacto Ambiental dos Resíduos e Embalagens de Colírios

Nesta dissertação realizou-se uma pesquisa comparando as embalagens unidose com o frasco multidose de colírios do princípio ativo Bimatoprost, de forma a averiguar quais as principais diferenças entre os mesmos e o impacto ambiental de ambas.

Os dados apresentados nestas hipóteses têm por base uma investigação realizada pelo autor recorrendo a medidas e pesos reais do medicamento referido (conforme anexos I ao X).

Mais se declara que o autor da dissertação não possui qualquer interesse pessoal ou comercial no medicamento estudado.

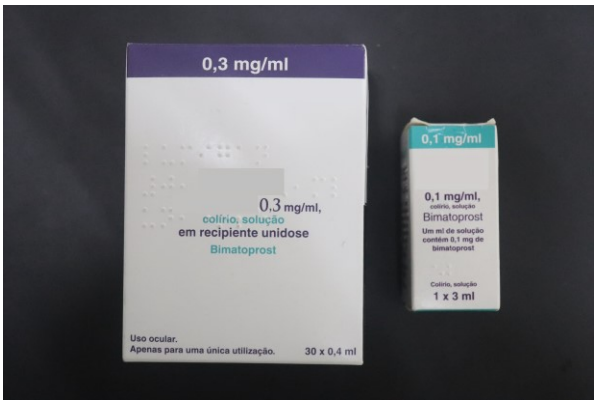


Figura 22 - Embalagem secundária de frascos unidose e multidose de Bimatoprost

5.2. Mercado de Glaucoma

A IQVIA Portugal cedeu prontamente os dados referentes ao mercado de glaucoma dos dois anos anteriores, 2021 e 2022. Esta entidade responsável pelo tratamento de dados na área da saúde apresenta como principal missão "Acelerar a inovação para um mundo mais saudável" (Portugal, 2023)[1].

A figura 23 apresenta o valor de mercado de glaucoma por *Move Anual Total* (MAT), ou seja, a quantidade de colírios utilizados para o tratamento desta patologia, ao longo dos 12 meses anteriores, neste caso de junho de 2021 e junho de 2022. Apresenta igualmente um *Previous Year Growth* (PYG) de 4%, podendo concluir-se que o mercado destes medicamentos cresceu em 2022 (IQVIA Xtrend, Canal Farmácia, Junho 2022).

[1] O autor gostaria de fazer um agradecimento especial à IQVIA Portugal pela cedência.

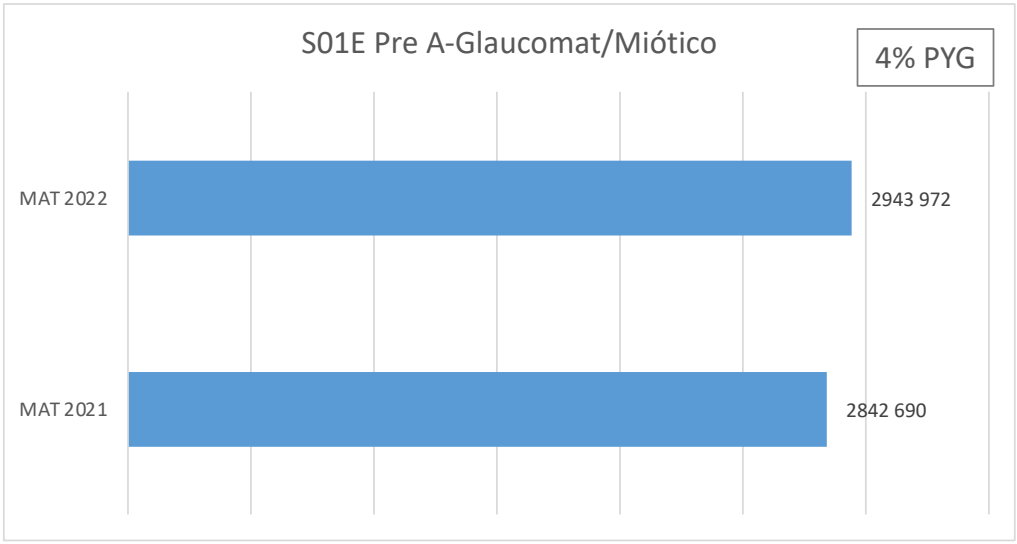


Figura 23 - Valor de mercado em unidades. MAT, *Move anual total*; PYG, *Previous year growth* (IQVIA Xtrend, Canal Farmácia, Junho 2022)

A figura 24 apresenta o valor de mercado de glaucoma por MAT de 2021 e 2022, em euros (€).

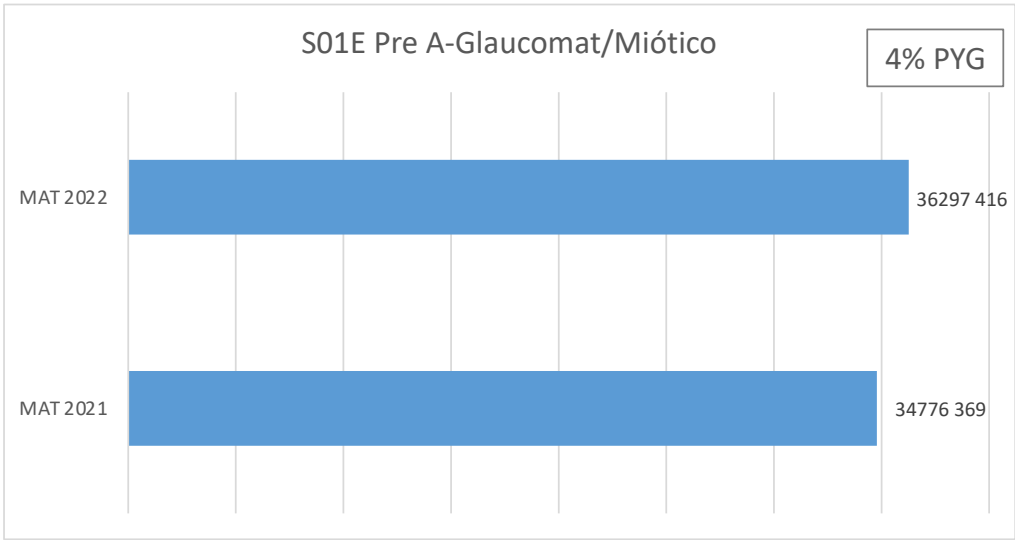


Figura 24 - Valor de mercado em euros (€). MAT, *Move anual total*; PYG, *Previous year growth* (IQVIA Xtrend, Canal Farmácia, Junho 2022)

Analisando as duas figuras anteriores, o mercado de colírios para o tratamento do glaucoma aumentou em mais de 100 000 unidades, representando um crescimento superior a 1 500 000€.

5.3. Análise e Cálculo dos Materiais Usados por Embalagem Primária e Secundária

Analisando a embalagem unidose do fármaco Bimatoprost (anexo I), cada uma contém 30 unidades em que cada frasco individual tem 0,4 mililitros (ml) de medicamento, perfazendo um total de 12 ml no total da embalagem. Recorrendo a esse mesmo anexo é possível verificar que esta embalagem apresenta 10 centímetros (cm) de altura (A), 7,5 cm de comprimento (C) e 5 cm de largura (L).

Seguidamente pesou-se a embalagem completa (anexo II), isto é, o somatório dos pesos da EP, ES, FI e do colírio em gramas (g). Após medição verificou-se que esta apresentou um peso de 68,807 ± 0,001g dos quais 15,221 ± 0,001g, 5,724 ± 0,001g e 0,990 ± 0,001g corresponderam à ES (anexo III), ao FI (anexo IV) e EP sem colírio (anexo V), respetivamente. Deste modo, o peso total da EP sem colírio foi 29,700 ± 0,001g. No que concerne ao frasco multidose, este apresenta 1 único frasco que contém 3 ml de colírio e esta embalagem caracteriza-se por apresentar 3, 6,5 e 3 cm de C, A e L, respetivamente (anexo VI). Em seguida, pesou-se igualmente a embalagem completa, ES, FI e EP sem colírio que corresponderam a 13,691 ± 0,001g, 3,321 ± 0,001g, 2,836 ± 0,001g e 4,369 ± 0,001g, respetivamente (anexos VII a X). Com base nas dimensões das embalagens secundárias de ambas as apresentações, procedeu-se ao cálculo do volume da cartonagem através da seguinte fórmula: Volume (V) = A x C x L. Deste modo, é possível aferir que a embalagem das unidoses apresenta um V de 375 centímetros cúbicos (cm^3), enquanto o frasco multidose apresenta um V de 58,5 cm^3.

Portanto, não só se conclui que a apresentação em frascos unidose pesa aproximadamente 5 vezes mais que a apresentação multidose, como também contém 4 vezes mais volume de medicamento líquido. Da mesma maneira, a embalagem contendo unidoses ocupa aproximadamente 6 vezes mais espaço que a embalagem com multidose. Adicionalmente, no que concerne à utilização de plástico em ambas as apresentações, constata-se que o frasco multidose pesa quase 7 vezes menos que os 30 frascos unidose.

5.4. Simulação da Quantidade de Embalagens de Colírios Descartados no Tratamento para o Glaucoma

De acordo com os dados de mercado do glaucoma em Portugal, foram consumidas no ano 2022 cerca de 2,94 milhões de unidades colírios (IQVIA Xtrend, Canal Farmácia, Junho 2022).

Na presente dissertação, simulou-se hipoteticamente o que seria o mercado exclusivamente constituído por frascos multidose comparativamente com o mercado exclusivamente constituído pela apresentação em unidoses, conforme demostrado nas tabelas seguintes.

Relativamente aos valores da tabela 2, estes foram obtidos multiplicando o peso total de plástico (EP sem medicamento) de ambas as apresentações que seriam consumidos pelo valor de unidades em MAT no ano 2022 (2 943 972). Ademais, na última coluna, são apresentadas as diferenças, em toneladas (t) e em percentagem (%), do peso de plástico que seria utilizado nos frascos multidose face às unidoses.

Tabela 2 - Peso de plástico calculado que seria utilizado no ano 2022 em colírios de embalagens unidose e multidose e respetivas diferenças em peso e percentagem

	Embalagem Unidose		Embalagem Multidose		Diferença de Peso	Diferença de peso em Percentagem
Quantidade plástico	**Peso (g)**	**Peso (t)**	**Peso (g)**	**Peso (t)**	**t**	**%**
	87 435 983	87,4	12 862 216	12,9	-74,6	-85%

Os valores da tabela 3 foram igualmente determinados multiplicando o somatório do peso da ES e FI de cada apresentação que seriam consumidos pelo valor de unidades em MAT nesse mesmo ano. Adicionalmente foram também calculadas as diferenças, em toneladas (t) e em percentagem (%), do peso de cartão/papel que seriam utilizados nos frascos face às unidoses.

Tabela 3 - Peso de cartão/papel calculado que seria utilizado no ano 2022 em colírios de embalagens unidose e multidose e respetivas diferenças em peso e percentagem

	Embalagem Unidoses		Embalagem Multidoses		Diferença de Peso	Diferença de peso em Percentagem
Quantidade cartão/papel	**Peso (g)**	**Peso (t)**	**Peso (g)**	**Peso (t)**	**t**	**%**
	61 661 504	61,7	18 126 039	18,1	-43,5	-71%

Analisando os dados anteriores conclui-se que a utilização de frascos multidose tem um menor impacto ambiental, uma vez que, anualmente, seriam depositadas menos 70t de plástico que os frascos unidose.

No que concerne ao cartão/papel utilizado nas embalagens secundárias dos colírios e folhetos informativos, com base nos valores retratados na tabela 3, depreende-se que a utilização de frascos multidose representa igualmente um menor impacto ambiental, na medida em que, comparativamente aos frascos unidose, todos os anos seriam desperdiçadas menos 40t deste material.

5.5. Impacto do Transporte das Embalagens Multidose e Unidose

Colocando agora como hipótese o meio de transporte do Bimatoprost e considerando os volumes das embalagens das apresentações anteriormente referidas, 375 e 58,5 cm^3, é possível entender que, independentemente da capacidade do meio de transporte, se consegue transportar mais embalagens multidose. Por outras palavras, com base na tabela 4, um camião TIR com capacidade para transportar 80 m^3 de mercadoria consegue levar 213 333 embalagens unidose de Bimatoprost e esse mesmo veículo transportará, no máximo, 1 367 521 embalagens em apresentação multidose. Estes valores foram obtidos através da razão entre a capacidade de transporte do camião TIR e o volume de uma embalagem de cada apresentação (Care, 2023). Adicionalmente, calculou-se o volume total de medicamento que consegue ser transportado através da multiplicação entre o volume de uma unidade de cada apresentação e o respetivo número de embalagens transportadas.

Tabela 4 - Quantidade de embalagens unidose e multidose capazes de serem transportadas num Camião TIR e o respetivo volume total de Bimatoprost transportado

	Volume da Embalagem (cm^3)	Número de Embalagens num Camião TIR (80 m^3) (unidades)	Volume Total de Bimatoprost Transportado (ml)
Unidose (12 ml)	375	213 333	2 559 996
Multidose (3 ml)	58,5	1 367 521	4 102 563

Em suma, um camião TIR poderá levar 6,4 vezes mais embalagens multidose, correspondendo a mais 60% de volume de fármaco transportado. Assim, a escolha de frascos multidose em detrimento das unidoses permitirá uma poupança no número de viagens de transporte de medicamentos.

5.6. Impacto Financeiro no Serviço Nacional de Saúde e no Copagamento do Doente

De acordo com os dados do Infomed, o medicamento escolhido para o estudo em questão, é atualmente comparticipado em 90% do seu Preço de Venda ao Público (PVP) (Infomed, 2023).

Relativamente à apresentação em unidoses, esta apresenta um PVP de 21,42€, dos quais 19,28€ são comparticipados pelo SNS. No entanto, caso seja prescrito a apresentação em multidoses cujo PVP é 15,00€ o doente terá um encargo, por cada embalagem, de 1,50€ (figura 25) (Infomed, 2023).

Figura 25 - Comparticipação do medicamento Bimatoprost em unidose e multidose e respetivo preço de venda ao público (Adaptado de: Infomed, 2023)

Supondo que este mesmo doente consome mensalmente uma embalagem de uma das apresentações prescritas, o Bimatoprost em unidoses terá um custo anual para o SNS e para o doente de 231,36€ e 25,70€, respetivamente, e em multidose terá um custo anual para os mesmos de 162,00€ e 18,00€, respetivamente (figuras 26 e 27) (Infomed, 2023).

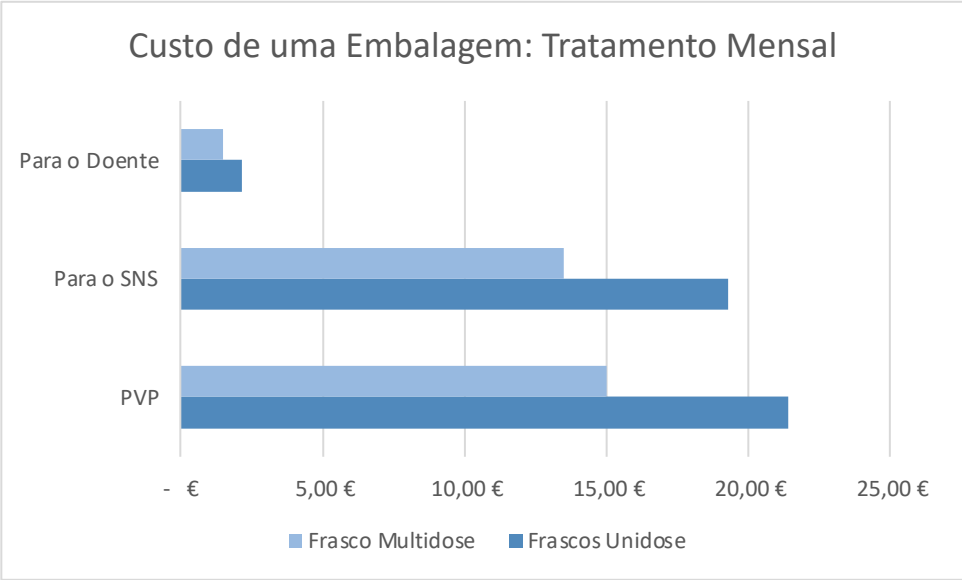


Figura 26 - Custo mensal de uma embalagem de Bimatoprost num frasco multidose e unidose para o doente e para o Serviço Nacional de Saúde

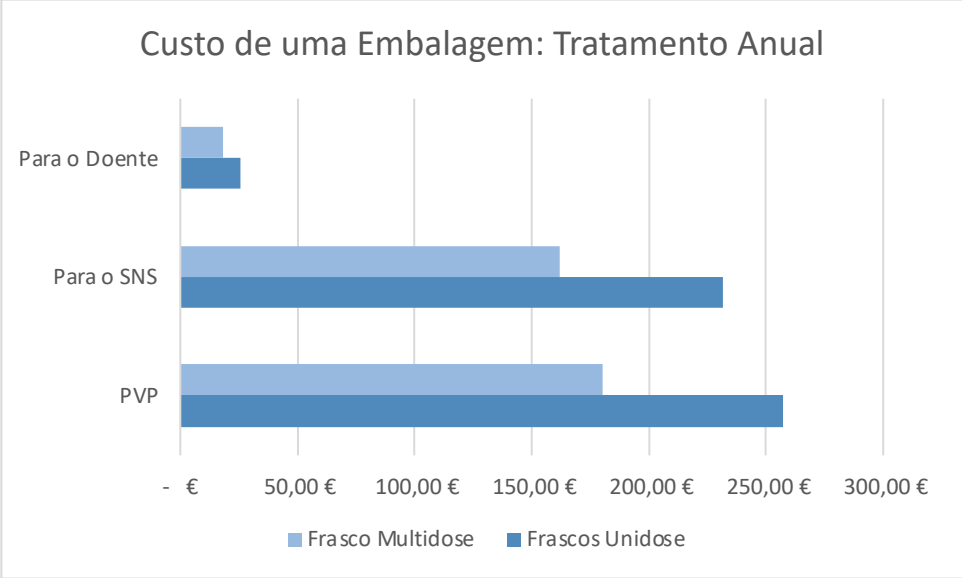


Figura 27 - Custo anual de uma embalagem de Bimatoprost num frasco multidose e unidose para o doente e para o Serviço Nacional de Saúde

Desta maneira, é possível concluir que a utilização do frasco multidose permite uma poupança anual para o doente e para o SNS de 7,70€ e 69,34€, respetivamente (figura 28).

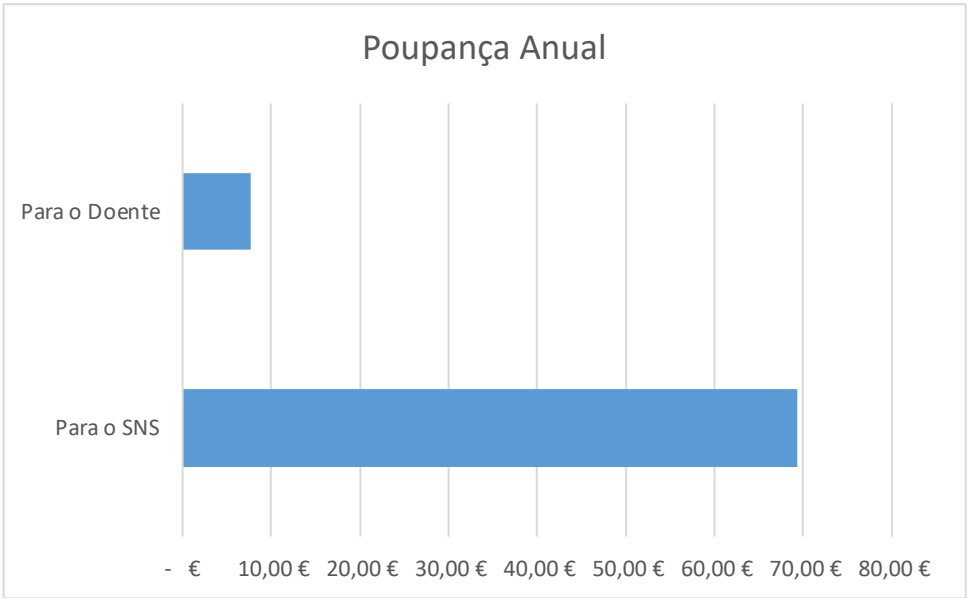


Figura 28 - Poupança anual para o doente e para o Serviço Nacional de Saúde se um doente utilizar a apresentação multidose em detrimento da apresentação em unidose

Atualmente em Portugal estima-se que existam cerca de 100 000 pessoas diagnosticadas com glaucoma (Oftalmologia, 2023). Supondo que o orçamento anual do SNS para o tratamento de glaucoma será de 1 000 000€ é possível tratar 4 323 doentes usando apenas embalagens unidose ou 6 173 indivíduos apenas com frascos multidose.

Portanto, com o orçamento anual anteriormente referido o SNS consegue não só tratar mais 1 850 pessoas com glaucoma através da prescrição de Bimatoprost multidose, como também diminuir os encargos para o doente, traduzindo-se num valor acrescentado para ambos.

6. Conclusão

Atualmente, um dos principais desafios da indústria farmacêutica é a criação de um medicamento oftálmico cujas embalagens primária e secundária sejam únicas e tenham em consideração a qualidade e segurança do medicamento, sem nunca descurar a adesão à terapêutica, a rentabilidade e o meio ambiente.

Importa salientar que os colírios têm um impacto no ambiente e na cadeia alimentar, uma vez que depositam vários tipos de materiais, tal como plástico, substâncias químicas e constituintes do medicamento que afetam negativamente a saúde dos seres vivos.

A forma que está efetivamente comprovada para diminuir a PIO e retardar o progresso de uma das principais causas de cegueira não reversível, isto é, o glaucoma, é através do uso contínuo e diário por um período indefinido de hipotensores oculares. Uma das causas do desenvolvimento de glaucoma deve-se à não adesão à terapêutica por parte do doente. Deste modo, o papel do farmacêutico é crucial de forma a prestar um aconselhamento adequado e responder às necessidades por parte do doente, complementando os cuidados iniciados pelos médicos, de maneira a melhorar significativamente os seus resultados clínicos.

Relativamente ao estudo efetuado que comparou as embalagens unidose com o frasco multidose de colírios do fármaco Bimatoprost com o intuito de compreender o seu impacto ambiental e financeiro, percebeu-se de imediato que o valor de mercado de medicamentos oftálmicos para o tratamento desta patologia está em crescimento. Além disso, foi possível concluir que a escolha de frascos multidose em detrimento das unidoses não só permite uma poupança para o doente e SNS, como igualmente consome significativamente menos plástico e cartão/papel. Nesse sentido, constatou-se também que a prescrição destes frascos possibilita o aumento da quantidade de embalagens transportadas, bem como o volume de medicamento.

O intuito é assegurar uma maior rentabilidade para o SNS e para as farmácias, melhorar a adesão à terapêutica do doente com o mínimo de gastos possível, sem nunca descurar o ambiente.

De modo a potenciar a realização de futuros estudos de investigação e consequentes dissertações, um contexto de estudo relevante seria aprofundar a emissão de gases poluentes aquando do transporte de colírios. Adicionalmente, seria da máxima importância analisar e calcular o desperdício dos produtos causados pelas embalagens para o tratamento de outras patologias oculares como é o caso do olho seco.

7. Referências Bibliográficas

Aleem, A., Amin, F., Asim, M. H., Farooq, N., Arshad, S., & Raziq, M. (2021). Impact of pharmacist-led interventions in improving adherence to glaucoma medications in the geriatric population. *European Association of Hospital Pharmacists*, *28*, 191–196. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002788

Alqahtani, S., Alqahtani, S., & Saquib, Q. (2023). Toxicological impact of microplastics and nanoplastics on humans : understanding the mechanistic aspect of the interaction. *Frontiers in Toxicology*, *July*, 1–9. https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1193386

Bader, J., Zeppieri, M., & Havens, S. J. (2023). *Tonometry.* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493225/. Acedido a 10 de setembro de 2023.

Bakhrushina, E., Ivanov, I. S., Bakhrushina, E. O., Turaeva, A. R., Shatalov, O., Aydakova, A. V., Akhmedova, D. A., Anatol, S., & Kedik, E. (2022). Approaches To The Search Of The Optimum Packaging Of Eye Drops. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, *14*(5). https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i5.45402

Brandt, J. D. (2015). Human Factors and Ophthalmic Drug Packaging : Time for a Global Standard. *American Academy of Ophthalmology*, *122*(12), 2368–2370. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.08.035

Campolo, A., Crary, M., & Shannon, P. (2022). A Review of the Containers Available for Multi-Dose Preservative-Free Eye Drops. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 36035–36044. https://doi.org/10.26717/BJSTR.2022.45.007130

Care, O. cargo. (2023). *Ocean Cargo*. https://oceancargo.pt/our-fleet. Acedido a 16 de agosto de 2023

Chen, C.-N., Lai, C.-H., Lu, G.-W., Huang, C.-C., Wu, L.-J., Lin, H.-C., & Chen, P.-S. (2022). Applying Simulation Optimization to Minimize Drug Inventory Costs: A Study of a Case Outpatient Pharmacy. *Healthcare*, *10*(556), 1–28. https://doi.org/10.3390/healthcare10030556

Commission, E. (2019). Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, and the European Economic and Social Committee: European Union Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment. *EU Commision*, *128*, 13. https://eur-lex.europa.eu/. Acedido a 9 de agosto de 2023.

D.Sherman, J., Thiel, C., MacNeill, A., J.Eckelman, M., Dubrow, R., Hopf, H., Lagasse,

R., Bialowitz, J., Costello, A., Forbes, M., Stancliffe, R., Anastas, P., Anderko, L., Baratz, M., Barna, S., Bhatnagar, U., Burnham, J., Cai, Y., Cassels-Brown, A., … M.Bilec, M. (2020). The Green Print: Advancement of Environmental Sustainability in Healthcare. *Resources, Conservation and Recycling*, *161*. https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2020.104882

DGS. (2014). Abordagem Terapêutica Farmacológica do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto/ Hipertensão Ocular. *Norma Da Direção-Geral Da Saúde*, 1–11. https://normas.dgs.min-saude.pt/. Acedido a 7 de setembro de 2023.

Dietlein, T. S., Jordan, J. F., Lu, C., Schild, A., Dinslage, S., & Krieglstein, G. K. (2008). Self-application of single-use eyedrop containers in an elderly population : comparisons with standard eyedrop bottle and with younger patients. *Acta Ophthalmologica*, 856–859. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2007.01155.x

EGS. (2020). Terminology and Guidelines for Glaucoma. In *European Glaucoma Society* (5th ed.).

Feehan, M., Munger, M. A., Cooper, D. K., Hess, K. T., Durante, R., Jones, G. J., Montuoro, J., Morrison, M. A., Clegg, D., Crandall, A. S., & Deangelis, M. M. (2016). Adherence to Glaucoma Medications Over 12 Months in Two US Community Pharmacy Chains. *Journal of Clinical Medicine*, 1–8. https://doi.org/10.3390/jcm5090079

Ge-zhang, S., Liu, H., Song, M., Wang, Y., Yang, H., Fan, H., Ding, Y., & Mu, L. (2022). Advances in Polyethylene Terephthalate Beverage Bottle Optimization : A Mini Review. *Polymers*, *14*(16), 1–14. https://doi.org/10.3390/polym14163364

Gerresheimer. (2022). *Pharmaceutical Primary Packaging*. Pharmaceutical Primary Packaging. https://www.gerresheimer.com/. Acedido a 10 de agosto de 2023.

Govindasamy, G., Lim, C., Riau, A., & Tong, L. (2022). Limiting plastic waste in dry eye practice for environmental sustainability. *The Ocular Surface*, *May*, 17–19. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2022.05.005

Guo, L., Davis, B. M., Ravindran, N., Galvao, J., Kapoor, N., Haamedi, N., Shamsher, E., Luong, V., Fico, E., & Cordeiro, M. F. (2020). Topical recombinant human Nerve growth factor (rh-NGF) is neuroprotective to retinal ganglion cells by targeting secondary degeneration. *Scientific Reports*, 1–13. https://doi.org/10.1038/s41598-020-60427-2

Infomed. (2023). *Infomed*. https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml. Acedido a 10 de outubro de 2023.

Institute, N. E. (2021). *Use Eye Drops Correctly*. https://www.nei.nih.gov/. Acedido a 3 de setembro de 2023.

IQVIA Xtrend, canal Farmácia, Junho 2022.

Jayaram, H., Kolko, M., Friedman, D. S., & Gazzard, G. (2023). Glaucoma: now and beyond. *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01289-8

Jumelle, C., Gholizadeh, S., Annabi, N., & Dana, R. (2020). Advances and limitations of drug delivery systems formulated as eye drops. *Journal of Controlled Release*, *321*(October 2019), 1–22. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.057

Juronen, E., Tasa, G., Veromann, S., Parts, L., Tiidla, A., Pulges, R., Panov, A., Soovere, L., Koka, K., & Mikelsaar, A.-V. (2000). *Polymorphic Glutathione S-transferase M1 is a Risk Factor of Primary Open-angle Glaucoma among Estonians*. 447–452. https://doi.org/10.1006/exer.2000.0899

Kang, J. M., & Tanna, A. P. (2021). Glaucoma. *Medical Clinics of North America*, *105*(3), 493–510. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.01.004

Kumar, A., & Chandra, R. (2021). Biodegradation and toxicity reduction of pulp paper mill wastewater by isolated laccase producing Bacillus cereus AKRC03. *Cleaner Engineering and Technology*, *4*(100193), 1–10. https://doi.org/10.1016/j.clet.2021.100193

Machado, E. Vander, Cristovam, P. C., Freitas, D., Gomes, J. Á. P., & Santos, V. R. (2019). Evaluating the diameter of eyedropper tips using a computer vision system. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, *82*(1), 51–55. https://doi.org/10.5935/0004-2749.20190010

Malaviya, P., & Rathore, V. S. (2007). Bioremediation of pulp and paper mill e Z uent by a novel fungal consortium isolated from polluted soil. *Bioresource Technology*, *98*, 3647–3651. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2006.11.021

Marx, D., & Birkhoff, M. (2011). Multi-Dose Container for Nasal and Ophthalmic Drugs : A Preservative Free Future? In C. Rundfteldt (Ed.), *Drug Development - A Case Study Based Insight into Modern Strategies* (Issue December, pp. 509–524). In Tech. https://doi.org/10.5772/27767

Marx, D., & Birkhoff, M. (2017). Eliminating the Need for Additives in Multidose. In *Drug Development & Delivery* (pp. 40–44).

Mcmonnies, C. W. (2017). Glaucoma history and risk factors. *Journal of Optometry*, *10*(2), 71–78. https://doi.org/10.1016/j.optom.2016.02.003

Mehuys, E., Delaey, C., Christiaens, T., Bortel, L. Van, Tongelen, I. Van, & Boussery, J.

R. K. (2020). Eye drop technique and patient-reported problems in a real-world population of eye drop users. *The Royal College of Ophthalmologists*, 1392–1398. https://doi.org/10.1038/s41433-019-0665-y

Merks, P., Cameron, J., Bilmin, K., Damian, Ś., & Meyer, J. C. (2021). Medication Adherence and the Role of Pictograms in Medication Counselling of Chronic Patients : a Review. *Frontiers in Pharmacology*, *12*(August), 1–15. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.582200

Milanesi, M., Runfola, A., & Guercini, S. (2020). Pharmaceutical industry riding the wave of sustainability: Review and opportunities for future research. *Journal of Cleaner Production*, *261*, 121204. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.121204

Munemasa, Y., & Kitaoka, Y. (2013). Molecular mechanisms of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma and future prospects for cell body and axonal protection. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *6*(January), 1–13. https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00060

Na, K., Yoo, C., Park, J., & Kim, Y. Y. (2018). Eye Drop Dispenser Type and Medication Possession Ratio in Patients with Glaucoma: Single-use Containers versus Multiple-use Bottles. *American Journal of Ophthalmology*, *188*, 9–18. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.01.011

Oftalmologia, S. P. de. (2012). Oftalmologia. *Revista Da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*, *36*(Suplemento Nº1), 68. www.spoftalmologia.pt. Acedido a 16 de agosto de 2023.

Oftalmologia, S. P. de. (2023). *Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*. https://spoftalmologia.pt/. Acedido a 16 de agosto de 2023.

OMS. (2019). *World report on vision*. www.who.int. Acedido a 14 de setembro de 2023.

ONU. (2023). Agência da ONU adverte que "ciclo de vida do plástico" precisa ser repensado. *ONU News*. https://news.un.org/. Acedido a 2 de outubro de 2023.

Parkkari, M., Latvala, T., & Ropo, A. (2010). Handling Test of Eye Drop Dispenser — Comparison of Unit-Dose Pipettes with Conventional Eye Drop Bottles. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, *26*(3), 273–276. https://doi.org/10.1089/jop.2009.0111

Portugal, I. (2023). *IQVIA Portugal*. https://www.iqvia.com/pt-pt/locations/portugal. Acedido a 26 de junho de 2023.

República, A. da. (2022). *Orçamento do Estado para 2023*. Diário Da República. https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/lei/2022-205695052.

Acedido a 14 de agosto de 2023.

Sayner, R., Carpenter, D. M., Robin, A. L., Blalock, S. J., Muir, K. W., & Vitko, M. (2016). How glaucoma patient characteristics , self-efficacy and patient – provider communication are associated with eye. *International Journal of Pharmacy Practice*, *24*, 78–85. https://doi.org/10.1111/ijpp.12215

Schuster, A. K., Erb, C., Hoffmann, E. M., Dietlein, T., & Pfeiffer, N. (2020). The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*, *117*, 225–234. https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0225

Sharif, N. A. (2022). Degeneration of retina-brain components and connections in glaucoma: Disease causation and treatment options for eyesight preservation. *Current Research in Neurobiology*, *April*. https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100037

Singh, A. K., & Chandra, R. (2019). Pollutants released from the pulp paper industry : Aquatic toxicity and their health hazards. *Aquatic Toxicology*, *211*, 202–216. https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.04.007

Stoner, A., Harris, A., Oddone, F., Belamkar, A., Chandra, A., Vercellin, V., Shin, J., Januleviciene, I., & Siesky, B. (2022). Topical carbonic anhydrase inhibitors and glaucoma in 2021: where do we stand? *Br J Ophthalmol*, *106*(10), 1332–1337. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-319530

Subbulakshmi, S., Kavitha, S., & Venkatesh, R. (2023). Prostaglandin analogs in ophthalmology. *Indian Journal of Ophthalmology*, *71*(5). https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2706_22

Taylor, R. S., & Ashurst, J. V. (2023). *Dacryocystitis.* www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470565/. Acedido a 26 de setembro de 2023.

Thompson, A. C., Jammal, A. A., & Medeiros, F. A. (2020). A Review of Deep Learning for Screening , Diagnosis , and Detection of Glaucoma Progression. *Translational Vision Science & Technology*. https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.42

Tomczyk-socha, M., Tomczak, W., Winkler-lach, W., & Turno-kr, A. (2023). Pseudoexfoliation Syndrome — Clinical Characteristics of Most Common Cause of Secondary Glaucoma. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(3589), 1–9. https://doi.org/10.3390/jcm12103580

Weinreb, R. N., Leung, C. K. S., Crowston, J. G., Medeiros, F. A., Friedman, D. S., Wiggs, J. L., & Martin, K. R. (2016). Primary open-angle glaucoma. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*, 1–19. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.67

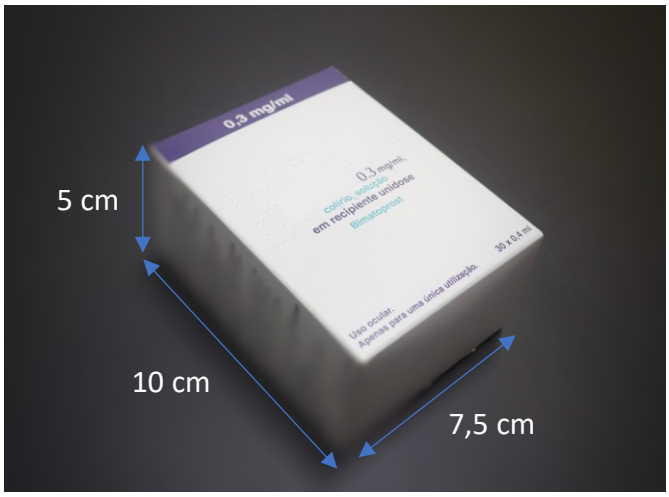
Yoles, E., & Schwartz, M. (1998). Potential Neuroprotective Therapy for Glaucomatous. *Survey of Ophthalmology*, *42*(4). https://doi.org/10.1016/s0039-6257(97)00123-9

Zadbuke, N., Shahi, S., Gulecha, B., Padalkar, A., & Thube, M. (2013). Recent trends and future of pharmaceutical packaging technology. *Journal of Pharmacy and Biollied Sciences*, *5*(2), 98–110. https://doi.org/10.4103/0975-7406.111820

Znamenskaya, Y., Runnsj, A., Pettigrew, A., Scherer, D., Engblom, J., & Kocherbitov, V. (2020). Interactions of Perfluorohexyloctane With Polyethylene and Polypropylene Pharmaceutical Packaging Materials. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *109*, 2180–2188. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.03.026

Anexos

Anexo I – Imagem ilustrativa das dimensões da embalagem unidose de Bimatoprost



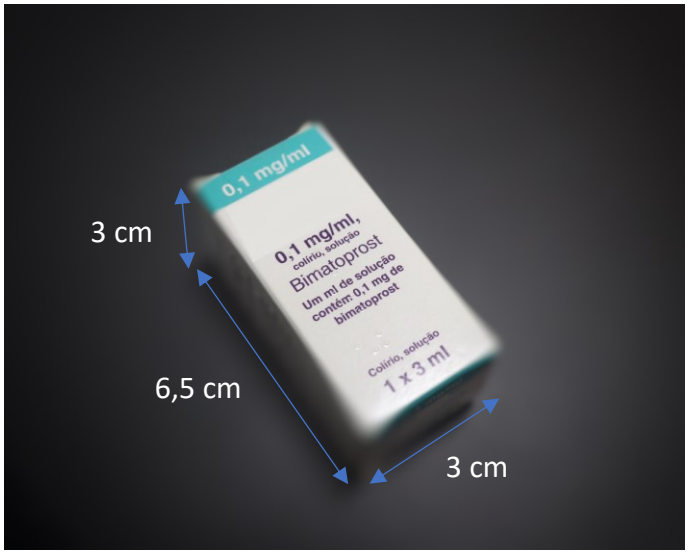
Anexo II - Peso total da embalagem unidose de Bimatoprost

Anexo III – Peso da embalagem secundária unidose de Bimatoprost

Anexo IV – Peso do folheto informativo da embalagem unidose de Bimatoprost

Anexo V - Peso de uma embalagem primária unidose sem colírio de Bimatoprost

Anexo VI – Imagem ilustrativa das dimensões da embalagem multidose de Bimatoprost



Anexo VII - Peso total da embalagem multidose de Bimatoprost

Anexo VIII - Peso da embalagem secundária multidose de Bimatoprost

Anexo IX - Peso do folheto informativo da embalagem multidose de Bimatoprost

Anexo X - Peso da embalagem primária multidose sem colírio de Bimatoprost