



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTRATÉGIAS DE FORMULAÇÃO E DISPENSA EM
GERIATRIA**

Trabalho submetido por
Camila da Silva Nascimento Fura
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTRATÉGIAS DE FORMULAÇÃO E DISPENSA EM
GERIATRIA**

Trabalho submetido por
Camila da Silva Nascimento Fura
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Isabel Henriques Dias Fernandes Pinto

novembro de 2021

Agradecimentos

À Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes, orientadora deste projeto, pela dedicação, tempo despendido, disponibilidade apresentada e, por todo feedback e sugestões, que se revelaram imprescindíveis para a realização deste trabalho.

À Marta Ferreira e equipa do *Corinthia Lisbon*, por facilitarem o meu horário laboral ao longo dos cinco anos de curso, permitindo a conciliação com o período de aulas.

Aos meus amigos, que foram uma das melhores coisas que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas me proporcionou, pelo companheirismo, amizade, entajuda nos momentos mais difíceis e, sobretudo, pelos bons momentos vividos, que tornaram o percurso académico mais fácil.

Aos meus pais, pelo suporte, incentivo e por acreditarem em mim.

À Bruna e Tânia, pelos conselhos, por me ouvirem nos bons e maus momentos e, por me apoiarem, mesmo quando estava mais ausente do que presente.

Ao Luis, pela paciência, palavras de incentivo, compreensão nestes últimos 5 anos, por estar sempre ao meu lado e, principalmente, por me apoiar incondicionalmente.

A todos, muito obrigada!

Resumo

Os idosos fazem parte de um segmento populacional cujo crescimento é bastante elevado em termos globais, ao qual Portugal não é exceção, constituindo um desafio significativo para as autoridades de saúde e indústria farmacêutica, pois o avançar da idade traz várias comorbilidades e alterações do foro fisiológico e patológico, que requerem especial atenção.

Existem várias razões que influenciam a falta de adesão a terapêutica, uma delas é a inadequação das formulações às necessidades do doente. Isto pode conduzir ao não cumprimento da terapêutica farmacológica prescrita pelo médico, levando a deterioração do estado de saúde do doente e, conseqüentemente, mais gastos para o sistema nacional de saúde, podendo ainda contribuir para o incremento da polifarmácia.

Daí a importância do desenvolvimento de abordagens de personalização da medicação; a ideia de “*one size fits all*” já não se aplica, pelo que se deve ter em consideração na conceção das formulações as necessidades dos subgrupos a que os medicamentos se destinam. Para isso, a indústria farmacêutica deve utilizar as tecnologias de fabrico avançadas, para produzir formas farmacêuticas convenientes e armazenadas em material de acondicionamento de fácil utilização. Nesta perspetiva, enquadra-se o desenvolvimento de formulações orodispersíveis e, mais recentemente, a impressão tridimensional de medicamentos, ainda numa fase inicial.

Esta revisão reporta os recentes avanços, os produtos e serviços existentes e formas farmacêuticas adaptadas ao doente geriátrico.

Palavras-chave: Geriatria; personalização da medicação; *design* centrado no doente; impressão 3D

Abstract

Overall, the elderly is part of a population segment whose growth is quite high to which Portugal is no exception, constituting a significant challenge for health authorities and the pharmaceutical industry because advancing age brings various comorbidities and physiological and pathological changes, which require special attention.

There are several reasons influencing the lack of compliance to therapy, one of which is the unsuitability of the formulations to the patient's needs. It may lead to non-compliance with the pharmacological treatment prescribed by the doctor, resulting in deterioration of the patient's health status and, consequently, more costs for the national health system, and may also contribute to increase polypharmacy.

Hence the importance of developing approaches to personalization of medication; the idea of "one size fits all" no longer applies, so the sub-group needs for whom the drugs are intended must be taken into consideration when designing pharmaceutical formulations. To do this, the pharmaceutical industry must use advanced manufacturing technologies to produce convenient dosage forms stored in user-friendly packaging. In this perspective, the development of orodispersible formulations is an example, and more recently the application of 3D printing in the pharmaceutical field, which is still at an early stage.

This review reports on recent advances, existing products and services and drug dosage forms adapted to the geriatric patient.

Keywords: Geriatrics; medication personalization; patient centric design; 3D printing

Índice Geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice Geral	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
I. Introdução.....	13
II. Envelhecimento populacional.....	15
III. Alterações fisiológicas em geriatria	19
1. Função Cardíaca	19
2. Função Renal	19
3. Função Hepática	20
4. Trato Gastrointestinal	21
IV. Alterações farmacocinéticas no idoso	23
1. Absorção.....	23
2. Distribuição	24
3. Metabolismo	25
4. Excreção	26
V. Polimedicação.....	29
1. Fatores e consequências relacionados com a polimedicação	29
1.1. Adesão à terapêutica.....	31
VI. Formulações farmacêuticas tradicionais.....	33
1. Formulações líquidas.....	33
1.1. Formulações tópicas	34
VII. Formulações farmacêuticas centradas nas limitações do idoso.....	37
1. Formulações orodispersíveis	39
1.1. Comprimidos orodispersíveis.....	41
1.2. Liofilizados orais	43
1.2.1. Tecnologia Zydys	43
1.3. Multiparticulares.....	44
VIII. Abordagem de personalização.....	47
1. Impressão Tridimensional	47
1.1. FDM - <i>Fused deposition modelling</i>	49
1.2. PDM - <i>Powder deposition modelling</i>	51
1.2.1. Tecnologia Spritam	53
IX. Dispositivos de dispensa de medicamentos.....	55
1. Sistemas de abertura de medicamentos	55
1.2. Sistemas dispensadores de medicamentos.....	57
1.2.1. Caixas de medicação	57
X. Conclusão e perspetivas futuras	63
XI. Referências bibliográficas	65

Índice de Figuras

Figura 1: Número de publicações entre 2010 e 2021, que referem ‘medicina personalizada’ e ‘geriatria’ (A) e ‘fabrico aditivo’ e ‘geriatria (B), de acordo com pesquisa efetuada no <i>Science Direct</i>	14
Figura 2: Pirâmide populacional referente ao ano de 2019 e projeção para 2050, por classe etária e género na EU-27.....	15
Figura 3: Pessoas com idade ≥ 55 anos por classe etária, 2019 e 2050	16
Figura 4: Tipos de dificuldades de deglutição mais comuns quando administradas formas farmacêuticas sólidas convencionais	41
Figura 5: Exemplo da tecnologia Parvulet®	45
Figura 6: Personalização da medicina com recurso a tecnologia 3D.....	48
Figura 7: Esquema ilustrativo de extrusão por fusão a quente acoplado à deposição de material fundido.....	49
Figura 8: Esquema ilustrativo da tecnologia PDM	51
Figura 9: Representação dos comprimidos orodispersíveis Spritam produzidos por PDM	53
Figura 10: <i>Blister Senior Friendly</i>	56
Figura 11: Exemplos de reacondicionamento tipo <i>blister</i> utilizados na PIM	59

Índice de Tabelas

Tabela 1: Exemplos de causas comuns de dor no idoso..... 35

Tabela 2: Características relevantes relacionadas com o doente para a conceção de produtos farmacêuticos centrados no doente..... 37

Tabela 3: Características relevantes relacionadas com o produto para a conceção de produtos farmacêuticos centrados no doente..... 38

Tabela 4: Características relevantes relacionadas com o produto para a conceção de produtos farmacêuticos centrados no doente..... 40

Tabela 5: Exemplos de estratégias em investigação da tecnologia FDM 50

Tabela 6: Exemplos de caixas dispensadoras de medicamentos 58

Tabela 7: Características dos medicamentos que devem ser consideradas na PIM 60

Lista de Abreviaturas

AINES - Anti-Inflamatórios Não Esteroides

CAD - *Computer-Aided Design*

FDA - *Food and Drug Administration*

FDM - *Fused Deposition Modelling*

EMA - *European Medicines Agency*

NADPH - *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*

PDM - *Powder Deposition Modelling*

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

PIMGEST - Sistema de Preparação Individualizada da Medicação

PLA - Ácido polilático

PVA - Álcool polivinílico

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

UE - União Europeia

I. Introdução

A população mundial está a envelhecer, levando a que ocorram profundas alterações na estrutura etária e dimensão populacional, que é caracterizada pelo aumento do número e proporção de idosos, terminologia correspondente a indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (Eurostat, 2020).

Estima-se que cerca de 25% a 50% das prescrições de medicamentos são destinadas à população geriátrica, correspondendo a 70% da despesa farmacêutica total (Lorena Tamez-Peña et al., 2014).

O envelhecimento está intimamente relacionado com as modificações fisiológicas graduais que ocorrem no idoso, sendo comum a incidência de doenças crónicas, presença de comorbilidades e, conseqüentemente, instituição de terapêutica farmacológica crónica (Stegemann et al., 2010). Além disso, tem impacto na farmacocinética, em que se verifica a necessidade de ajuste de dose nalguns fármacos cujo metabolismo e excreção estão diminuídos (Lorena Tamez-Peña et al., 2014).

Dada as alterações supracitadas, torna-se complexa e desafiante a gestão da terapêutica em geriatria, especialmente quando os doentes são polimedicados. Daí a importância de abordagens de personalização da medicação, cuja conceção de produtos farmacêuticos é centrada no doente. A identificação das necessidades e preferências do público-alvo são consideradas prioridades, com vista a alcançar os melhores resultados face ao perfil de risco que determinados doentes apresentam. Neste sentido, no processo de conceção é fundamental a integração e avaliação de aspetos como a via de administração, tipo de forma farmacêutica, regime terapêutico, sistemas de abertura do material de acondicionamento primário e instruções de uso (Menditto et al., 2020).

A necessidade de personalização da medicação destinada a população geriátrica visa maximizar o efeito terapêutico, promovendo igualmente a segurança do doente (Hanning et al., 2016).

Na elaboração desta monografia, a metodologia de pesquisa centrou-se, maioritariamente, em artigos publicados nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct*. Nesta última, foi feita uma pesquisa num horizonte temporal compreendido entre os anos de 2011 a 2021, onde se relacionou a palavra-chave “*geriatrics*” com outras igualmente

importantes para esta revisão, nomeadamente “*personalized medicine*”, “*orodispersible formulations*”, “*additive manufacturing*”, “*fused deposition modelling*” e “*3D printing*”.

Na Figura 1 representa-se o número de artigos publicados desde 2010, resultantes do cruzamento de ‘medicina personalizada’ e ‘geriatria’ (A) e de ‘fabrico aditivo’ (frequentemente usado como sinónimo de impressão tridimensional) e ‘geriatria’ (B).

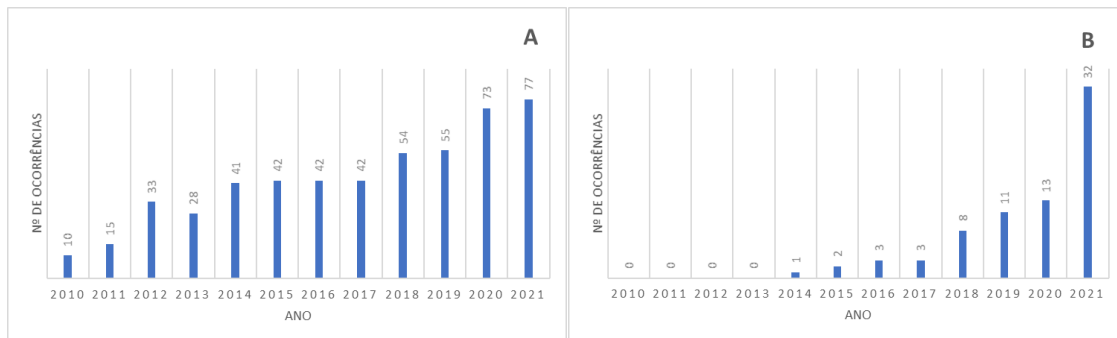


Figura 1: Número de publicações entre 2010 e 2021, que referem ‘medicina personalizada’ e ‘geriatria’ (A) e ‘fabrico aditivo’ e ‘geriatria’ (B), de acordo com pesquisa efetuada no *Science Direct* (Acedido em outubro de 2021)

Com esta pesquisa, foi possível perceber que existe uma tendência de crescimento em termos de literatura disponível, especialmente nos últimos anos, o que revela a pertinência do tema investigado, permitindo afirmar que se trata de uma área emergente, cujo interesse por parte da comunidade científica está a aumentar.

Em particular, a impressão tridimensional, ou fabrico aditivo de medicamentos, como forma de produzir medicamentos personalizados (discutida mais adiante), especificamente destinados à população geriátrica apresenta um crescimento exponencial especialmente desde 2018 e praticamente triplicando no último ano.

II. Envelhecimento populacional

A demografia na União Europeia (EU) tem sido marcada por uma transição acentuada em termos de estrutura populacional, em que se verifica taxas de natalidade cada vez mais baixas e a esperança média de vida mais elevada, levando a uma transformação na pirâmide etária dos Estados-Membros da UE (Eurostat, 2020).

A figura 2 apresenta o cenário de 2019 e a projeção para 2050 nos estados-membros, o que revela que a pirâmide etária já não é triangular, sendo expectável que as próximas 3 décadas sejam marcadas por uma transição demográfica, caracterizada pelo aumento exponencial do envelhecimento populacional.

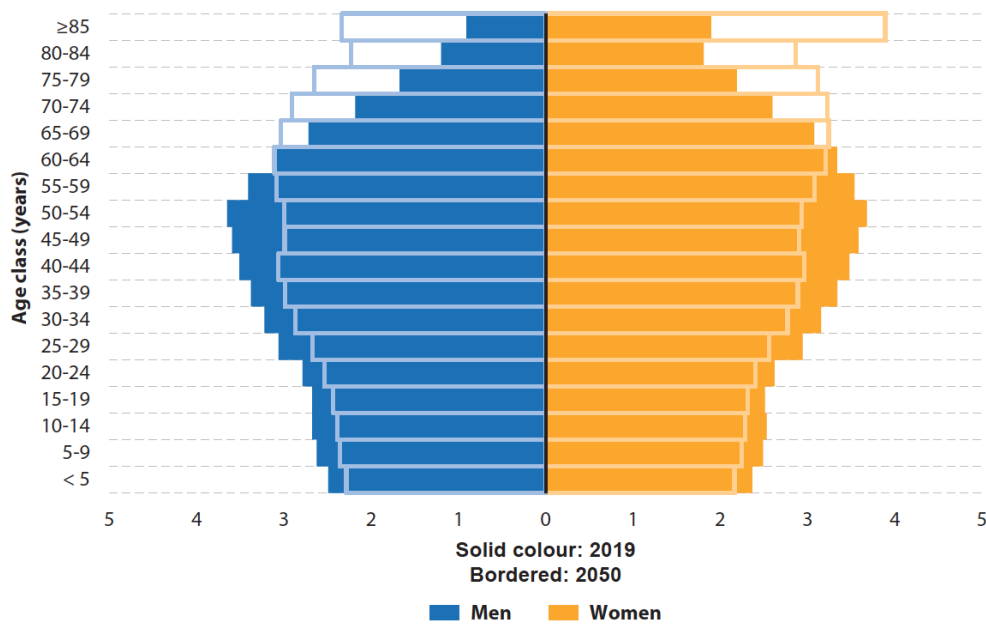


Figura 2: Pirâmide populacional referente ao ano de 2019 e projeção para 2050, por classe etária e género na EU-27 (Adaptado de Eurostat, 2020)

Na EU-27, estima-se que a população com idade ≥ 65 anos altere de 90,5 milhões em 2019 para atingir 129,8 milhões até 2050, em que se prevê um aumento de 16,6% e 56,1% nas idades compreendidas entre os 65-74 e 75-84 anos, respetivamente (Eurostat, 2020).

A figura 3 é ilustrativa da tendência para o envelhecimento populacional por estado-membro, em que se espera que em 2050 as pessoas com idade ≥ 55 anos represente cerca

de 40% da população. Em Portugal, o cenário é especialmente crítico, sendo expectável que esteja acima dos 45% (Eurostat, 2020).

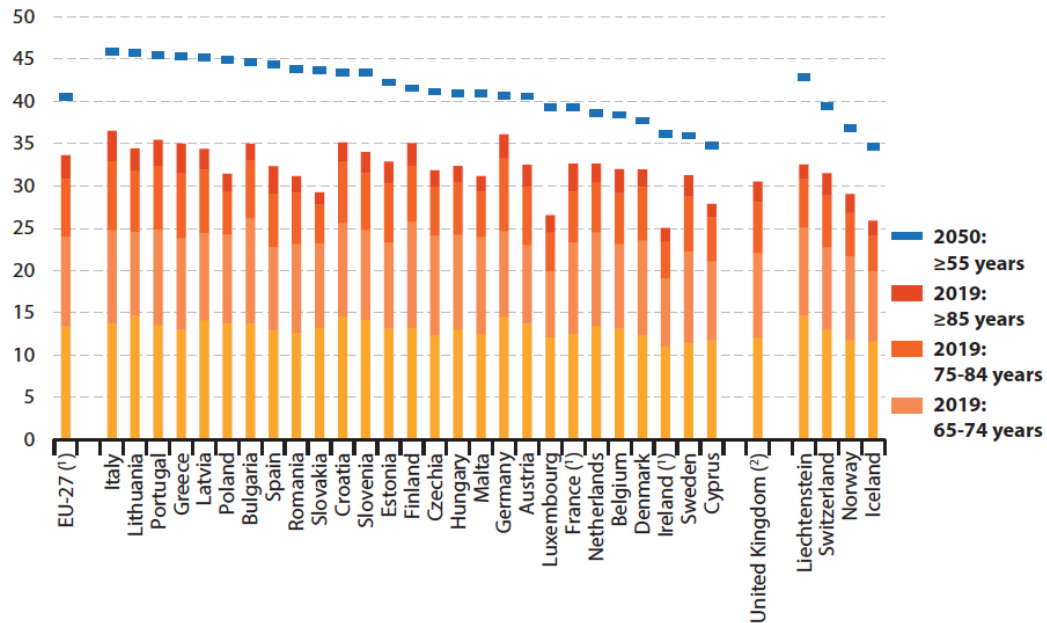


Figura 3: Pessoas com idade ≥ 55 anos por classe etária, 2019 e 2050 (Adaptado de Eurostat, 2020)

O aumento da esperança média de vida nos países de médio e baixo rendimento deve-se a um conjunto de fatores, nomeadamente a redução da mortalidade infantil em virtude da melhoria dos cuidados dispensados às crianças, alimentação, higiene e tratamento de doenças infecciosas. Já nos países de maiores rendimentos, deve-se essencialmente à diminuição da mortalidade entre os mais velhos, como consequência do investimento na medicina preventiva, acesso a terapêuticas e medicamentos mais inovadores e eficazes (Drenth-van Maanen et al., 2020).

O envelhecimento populacional acarreta transformações das funções fisiológicas, biológicas, físicas e sociais do ser humano, levando a que este grupo etário esteja mais suscetível ao desenvolvimento de algumas patologias e utilização de medicamentos de forma crónica (Jansen & Brouwers, 2012).

Neste sentido, é mais crítico tratar um idoso comparativamente com os jovens, pois deve-se ter em conta as comorbilidades, doenças crónicas e a presença da polifarmácia a que normalmente estão associados. Além disso, os idosos possuem mecanismos adaptativos

e homeostáticos deficientes, tornando-os mais frágeis e suscetíveis a reações medicamentosas adversas, com elevado impacto na sua saúde (Stegemann et al., 2010). Essas limitações normalmente vão implicar alterações na farmacocinética, levando a que seja complexo o processo de previsão do comportamento dos fármacos quando administrados ao doente idoso.

Daí a importância de medicamentos pensados especificamente para o doente geriátrico, ou seja, o desenho de medicamentos centrados no doente que os vai utilizar. Estas formulações vão oferecer uma libertação previsível e segura do fármaco, sendo mais facilmente aceite pelo doente, tendo sempre como primazia a qualidade, segurança e eficácia (Hanning et al., 2016).

III. Alterações fisiológicas em geriatria

1. Função Cardíaca

O envelhecimento favorece a ocorrência de algumas alterações a nível cardíaco, nomeadamente a rigidez e espessamento de algumas estruturas cardiovasculares (King & Lipsky, 2015).

Com o avançar da idade verifica-se a alteração da morfologia cardíaca, aumento do tamanho dos miócitos e crescimento não simétrico do septo interventricular (Strait & Lakatta, 2012). A perda de miócitos leva ao aumento da rigidez do ventrículo esquerdo, tendo como consequência o atraso do enchimento diastólico e diminuição do débito cardíaco, podendo conduzir à hipertrofia ventricular, mais proeminente no ventrículo esquerdo (Maruyama, 2012). Além disso, pode levar ao aumento da pressão da aurícula esquerda (Singam et al., 2020).

A rigidez arterial é consequência da diminuição das fibras de elastina e aumento do colagénio nas artérias centrais, incluindo a artéria aorta. Esta diminuição de elasticidade e aumento da rigidez contribuem para o desenvolvimento da hipertensão sistólica (Singam et al., 2020). Já a pressão arterial diastólica tem tendência para diminuir devido à redução da complacência dos vasos (Paneni et al., 2017).

2. Função Renal

Os rins são dos órgãos mais afetados com o envelhecimento (Kanasaki et al., 2012). Em termos anatómicos, existe uma perda de 20% a 25% da massa renal, maioritariamente no córtex renal devido, essencialmente, à redução do número dos nefrónios funcionantes. Este decréscimo afeta a capacidade deste órgão relativamente à eliminação de toxinas, ureia, ácido úrico, diminuindo-a (Pizzorno, 2015).

As alterações que ocorrem a nível dos nefrónios, quer em termos de declínio e tamanho, têm como consequência a diminuição das células tubulares e glomerulares, contribuindo para a redução da taxa de filtração glomerular (Denic et al., 2017; O'Sullivan et al., 2017). Além disso, verifica-se a prevalência da diminuição dos glomérulos funcionais e aumento dos glomérulos escleróticos (O'Sullivan et al., 2017).

O fluxo sanguíneo renal encontra-se diminuído e, pensa-se que está relacionado com a diminuição da massa renal (Kanasaki et al., 2012; King & Lipsky, 2015).

O envelhecimento leva ao declínio da função renal, perceptível sobretudo através da taxa de filtração glomerular (TFG). A TFG começa a reduzir cerca 1mL por ano após os 30 anos de idade e, normalmente, metade das pessoas com idades ≥ 70 anos apresentam uma TFG < 60 mL/min/1.73 m². Esta alteração é atribuída à perda de nefrónios, embora não seja de forma proporcional (Denic et al., 2016; Kanasaki et al., 2012).

O stress oxidativo, responsável pela depleção de óxido nítrico por via do radical superóxido, produzido pela enzima NADPH-oxidase, pode levar a danos túbulointersticiais, contribuindo para as alterações estruturais a nível renal verificadas no envelhecimento (Liguori et al., 2018).

A diminuição da capacidade de concentração da urina, devido ao decréscimo da quantidade de nefrónios, leva à desidratação. Relativamente ao potássio, normalmente verifica-se a redução da sua excreção, que pode ser consequência do decréscimo dos níveis de aldosterona que ocorre com o avançar da idade em função da redução da atividade da renina (El-Sharkawy et al., 2014; Kanasaki et al., 2012).

3. Função Hepática

Com o envelhecimento, o volume do fígado diminui cerca de 20% a 40%. Isto ocorre devido a redução de cerca de 35% do fluxo sanguíneo hepático comparativamente com indivíduos de idade inferior a 40 anos (Kim et al., 2015). Além disso, verifica-se a diminuição da massa muscular e aumento da concentração de bilirrubina, contribuindo para diminuição da função hepática (Boland et al., 2014).

A concentração sérica de albumina pode apresentar-se ligeiramente diminuída ou manter-se dentro dos valores considerados normais, não sendo o envelhecimento saudável a causa de hipoalbuminémia (Cabrerizo et al., 2015).

Normalmente os idosos apresentam um aumento da acumulação de lípidos no fígado, nomeadamente o c-HDL e triglicéridos; já o metabolismo do c-LDL diminui cerca de 35%. Estas alterações podem por em causa o bom funcionamento hepático, favorecendo a lipotoxicidade (Sheedfar et al., 2013).

É de referir que o envelhecimento pode contribuir para o aparecimento de síndrome metabólica e fígado gordo não alcoólico (Sheedfar et al., 2013).

A nível celular, se verifica a diminuição do volume das células hepáticas e acumulação de lipofuscina nos hepatócitos, que se formam devido o stress oxidativo e, promovem o aumento de radicais livres, dificultando a sobrevivência das células (Tajir & Shimizu, 2013).

4. Trato Gastrointestinal

O trato gastrointestinal sofre algumas alterações decorrentes do aumento da idade, que tem impacto na digestão e absorção de nutrientes (Soenen et al., 2016).

O mecanismo de defesa associado a mucosa gástrica é afetado devido à diminuição de muco, fosfolípidos e secreção de bicarbonato, pois estes elementos constituem a primeira barreira da mucosa. Além disso, a atrofia que ocorre na mucosa leva a uma menor secreção de ácido, que é importante na digestão de proteínas, absorção de ferro, cálcio, vitamina B12 e, é fundamental na prevenção de infeções entéricas (Saber, 2016).

É de referir que ocorre a redução da motilidade gástrica, incluindo o retardamento do esvaziamento gástrico e a diminuição do peristaltismo intestinal (Reeve et al., 2015).

O fluxo sanguíneo da mucosa gástrica diminui com a idade, favorecendo o aparecimento de lesões na mesma (Saber, 2016). Em termos do paladar, pode ocorrer a diminuição da gustação, podendo levar a deficiências nutricionais ou até à desnutrição (Soenen et al., 2016).

Os idosos apresentam uma predisposição para o desenvolvimento de disfagia, que é uma condição cuja prevalência se encontra entre 7% a 13% nos doentes com idade superior a 65 anos. É caracterizada pela dificuldade em engolir sólidos ou líquidos, tendo implicações negativas no processo de deglutição, especialmente quando se verifica a redução da produção de saliva. A atrofia cerebral, a deterioração da função nervosa e declínio da massa muscular são fatores associados ao envelhecimento e, podem influenciar negativamente a deglutição (Aslam & Vaezi, 2013; Sura et al., 2012). Pode ocorrer em doentes com patologias neurológicas ou musculares, ou que tenham anomalias no esfíncter esofágico superior ou anatómicas, tendo implicações na capacidade de deglutição (Sura et al., 2012).

A disfagia pode também ser de etiologia iatrogénica ou simplesmente ser exacerbada por via da toma de alguns medicamentos, tais como os que tem ação sedativa ou que afetem a cognição. Os anticolinérgicos e diuréticos causam xerostomia e, a secura das mucosas vai interferir na capacidade de engolir, dificultando-a. Além disso, as úlceras desenvolvidas na cavidade bucal, devido à toma de alguns medicamentos, vão ocasionar dificuldades em mastigar e engolir. No caso dos anti-inflamatórios, se não utilizados corretamente ou quando a motilidade esofágica está alterada, podem levar a lesões esofágicas. Existem outros medicamentos que têm como consequência o mesmo efeito dos anti-inflamatórios, tais como os bifosfonatos, cloreto de potássio, tetraciclina, clindamicina, entre outros. Neste sentido, em virtude de a população idosa ser mais propensa à polifarmácia, estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de disfagia. Esta pode levar a complicações graves, tais como a aspiração, obstrução das vias aéreas superiores, desnutrição, desidratação e aumento da mortalidade (Satyanarayana et al., 2011).

A dificuldade de deglutição vai interferir no tipo de formulação dada ao idoso, dificultando a administração de determinadas formas farmacêuticas. Por vezes, certos princípios ativos só se encontram disponíveis no mercado por via de apresentações sólidas, levando a que seja necessário efetuar a manipulação destes medicamentos. Este processo pode incluir a sua divisão, esmagamento ou abertura de cápsulas, seguido de dispersão ou dissolução em água, com o objetivo de permitir uma deglutição mais facilitada (Logrippo et al., 2017).

Sabe-se, por exemplo, que sistemas semissólidos, devido as suas propriedades reológicas e, preparações líquidas de elevada viscosidade, facilitam a deglutição. Desta forma, os idosos fazem parte de um grupo populacional cuja forma farmacêutica dos seus medicamentos deve ser ajustada às suas comorbilidades (Satyanarayana et al., 2011).

IV. Alterações farmacocinéticas no idoso

1. Absorção

A absorção é definida como a passagem do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea, que existe em todas as vias de administração sistêmica, exceto a intravenosa. Enquanto a biodisponibilidade diz respeito a fração de fármaco administrada por via oral inalterada, que chega ao local de ação ou a corrente sanguínea. Esta pode ser influenciada por diversos fatores inerentes ao envelhecimento, nomeadamente devido a redução do fluxo sanguíneo, motilidade gástrica e intestinal, área de superfície de absorção intestinal e aumento do tempo de esvaziamento gástrico (Sera & Uritsky, 2016).

O envelhecimento tem também como consequência a diminuição do efeito de primeira passagem, devido à redução da massa hepática e fluxo sanguíneo, com implicações a nível da absorção e biodisponibilidade do fármaco. Assim, fármacos que têm um extenso metabolismo de primeira passagem, como os opiáceos e metoclopramida, a biodisponibilidade estará aumentada. Por outro lado, a ativação de profármacos, como o enalapril e perindopril, que só após a metabolização hepática se transformam em ativos e com possibilidade de ação terapêutica, pode ser mais lenta ou reduzida (Jansen & Brouwers, 2012).

O aumento do pH que se verifica no trato gastrointestinal do idoso deve-se à atrofia da mucosa gástrica, que leva a uma menor produção de ácido clorídrico. Além disso, o fato da população geriátrica consumir, com alguma frequência, medicamentos que fazem aumentar o pH gástrico, como inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos recetores H₂, contribui para a alteração na absorção de fármacos (Drenth-van Maanen et al., 2020; Perrie et al., 2012).

Existem estudos que mostram que alguns nutrientes, que necessitam de mecanismos de transporte ativo para serem absorvidos, como o cálcio, ferro, vitamina B12 e glucose, têm a sua absorção reduzida, podendo ser consequência da diminuição da funcionalidade desses transportadores decorrentes do envelhecimento. No entanto, os fármacos que são absorvidos por difusão passiva permanecem inalterados, como as penicilinas, diazepam e metronidazol (Reeve et al., 2015).

As alterações que ocorrem em termos de absorção no idoso dependem também da via de administração. Neste sentido, as vias subcutânea e intramuscular, desde o local de administração até a circulação sanguínea, podem estar reduzidas devido à diminuição da

perfusão sanguínea e massa muscular. Além disso, nos idosos o músculo vai desaparecendo e sendo substituído por tecido adiposo, o que faz com que a administração intramuscular seja muito errática (Drenth-van Maanen et al., 2020).

A via transdérmica é muitas vezes utilizada na população geriátrica, como forma de evitar o efeito de primeira passagem e atingir concentrações plasmáticas efetivas. E, apesar da epiderme da população idosa se apresentar mais seca comparativamente à dos jovens, não existem evidências de que a absorção seja afetada (Drenth-van Maanen et al., 2020; Perrie et al., 2012; Sera & Uritsky, 2016).

Desta forma, apesar das modificações supracitadas decorrentes do envelhecimento, estas não alteram de forma significativa a absorção total da maioria dos medicamentos (Jansen & Brouwers, 2012).

2. Distribuição

A distribuição está relacionada com a transferência do fármaco, após ser absorvido, da circulação sistêmica para os fluídos, tecidos e órgãos. A sua distribuição faz-se aos compartimentos intracelular e extracelular (plasma ou fluido intersticial) (Drenth-van Maanen et al., 2020).

Existem alguns fatores que vão influenciar a distribuição dos fármacos pelos tecidos corporais, nomeadamente a lipossolubilidade e hidrossolubilidade dos fármacos, assim como a sua capacidade de ligação às proteínas plasmáticas (Drenth-van Maanen et al., 2020).

Os idosos sofrem algumas alterações a nível do volume de distribuição inerentes ao próprio processo de envelhecimento, que é acompanhado pela diminuição da água corporal total entre 10 a 15%, massa corporal e muscular (Drenth-van Maanen et al., 2020). Quanto à gordura corporal, esta aumenta cerca de 18 a 36% nos homens e 33 a 45% nas mulheres (Perrie et al., 2012).

O volume aparente de distribuição depende da composição corporal e, é inversamente proporcional às concentrações plasmáticas. O que significa que, à medida que a água corporal total diminui, o volume de distribuição de medicamentos hidrofílicos, como a digoxina, lítio ou teofilina diminui, tendo como consequência concentrações plasmáticas

mais elevadas. Por esta razão, a dose inicial de fármacos polares deve ser reduzida (Jansen & Brouwers, 2012).

Relativamente aos fármacos lipofílicos, como o diazepam, o volume de distribuição aumenta devido à perda de massa muscular e aumento da gordura corporal. No entanto, a semivida de eliminação destes fármacos é maior, podendo levar à acumulação de fármacos (Reeve et al., 2015).

Com o envelhecimento, os níveis séricos de albumina diminuem cerca de 30% comparativamente às pessoas mais jovens, sendo esta a principal proteína responsável pela ligação a moléculas de natureza ácida (Weinstein & Anderson, 2010). Quanto as moléculas de natureza básica, estas têm maior afinidade à $\alpha 1$ – glicoproteína ácida. Quer o efeito terapêutico quer a toxicidade estão relacionados com a dose e com a fração de fármaco livre (Perrie et al., 2012).

Desta forma, a diminuição da albumina possui relevância clínica para os fármacos cuja ligação às proteínas é elevada e índice terapêutico estreito, podendo ser necessário ajustes de dosagem, caso contrário haverá uma maior fração livre de fármaco, resultando numa maior atividade farmacológica. Em relação à $\alpha 1$ – glicoproteína ácida, como consequência do seu aumento nos idosos, os fármacos que se ligam a esta proteína vão apresentar uma diminuição da fração livre, sendo por isso necessário a administração de uma maior dose, como é o caso do anestésico lidocaína (Drenth-van Maanen et al., 2020).

3. Metabolismo

O metabolismo é o processo de transformação de fármacos em compostos solúveis em água, com vista a facilitar a sua excreção (Reeve et al., 2015).

O fígado é o principal órgão de metabolismo dos fármacos devido a ação das suas enzimas, que transformam as moléculas lipossolúveis em compostos hidrossolúveis, de maneira a serem excretados pelos rins. No entanto, existem outros órgãos com ação metabolizadora, tais como os intestinos, pulmões, a pele e o rim (Reeve et al., 2015).

O processo de biotransformação ocorre, principalmente, por via das enzimas do citocromo P450 e, se encontram divididas em duas fases. Alguns fármacos sofrem reações enzimáticas de fase I, como a oxidação, redução ou hidrólise, enquanto outros têm que

ser submetidos à conjugação, que são as reações de fase II, onde estão incluídas a glucoronidação, acetilação ou sulfatação (Sera & Uritsky, 2016).

Na população idosa verifica-se a diminuição do metabolismo hepático mediado por enzimas do citocromo P450. Assim, os fármacos cuja metabolização hepática está reduzida, terão também a depuração diminuída. Neste sentido, a dose de manutenção destes fármacos deve ser ajustada. A taxa de depuração de fármacos metabolizados por reações enzimáticas de fase I representa uma redução de cerca de 30 a 50%, enquanto que a de fase II parece não ser afetada pelo envelhecimento. No entanto, pode estar reduzida em pessoas mais frágeis, especialmente em idosos que sofrem de malnutrição, levando a maiores probabilidades de toxicidade hepática, mesmo quando o fármaco é administrado na dose correta (Reeve et al., 2015).

O envelhecimento conduz a alterações a nível do metabolismo de primeira passagem, que podem estar relacionadas com a diminuição do fluxo sanguíneo e massa hepática. Desta forma, a administração de uma determinada dose oral de, por exemplo, nifedipina ou propranolol, pode favorecer o aparecimento de efeitos adversos e toxicidade devido à probabilidade de maiores concentrações de fármaco.

4. Excreção

A excreção é o processo pelo qual os resíduos metabólicos são eliminados do corpo, podendo ocorrer através da urina, fezes, bÍlis ou pulmões (Drenth-van Maanen et al., 2020). Os rins têm como função principal a remoção de fármacos e seus metabolitos presentes no sangue, sendo este o principal órgão de eliminação (Reeve et al., 2015).

Normalmente, com o avançar da idade, o rim sofre uma perda de tamanho entre 20 a 30% entre os 30 e 80 anos de idade. Além disso, verifica-se o aumento de fibrose e atrofia tubular (Drenth-van Maanen et al., 2020).

Com o envelhecimento verifica-se uma diminuição da taxa de filtração glomerular, que tem impacto na clearance de muitos fármacos, nomeadamente dos antibióticos hidrossolúveis, diuréticos, digoxina, β -bloqueadores solúveis em água, lítio, AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) e os novos anticoagulantes orais (dabigatrano e rivaroxabano). Contudo, existem estudos que defendem que essas alterações parecem estar ligadas às comorbilidades que afetam os idosos, como a hipertensão, diabetes e

insuficiência cardíaca, ao invés de ser consequência do próprio envelhecimento (Andres et al., 2019; Drenth-van Maanen et al., 2020).

A diminuição da excreção renal é mais problemática na presença de fármacos que têm uma estreita margem terapêutica, como o lítio, digoxina e aminoglicosídeos, que podem originar efeitos adversos graves resultantes da sua acumulação (Drenth-van Maanen et al., 2020).

Nos idosos, a avaliação da creatinina sérica não é um bom indicador para avaliar a função renal, pois esta pode estar dentro dos limites de referência devido a redução da massa muscular decorrente do envelhecimento, mas o rim pode não estar a funcionar bem. Por esta razão, é estimado a clearance da creatinina por via da equação de Cockcroft-Gault, que, para além da creatinina sérica, utiliza também outros fatores, como a idade e o peso corporal (Reeve et al., 2015; Sera & Uritsky, 2016). Nesta fórmula, a idade é um elemento importante, pois o envelhecimento tem impacto na diminuição da clearance, sendo, desta forma, inversamente proporcionais (Weinstein & Anderson, 2010).

Em relação à composição corporal, sabe-se que o avançar da idade leva ao aumento da gordura corporal, que é mais pronunciado nas mulheres devido à menopausa (Karvonen-Gutierrez & Kim, 2016). Assim, se a dose de medicamento administrada não tiver os ajustes necessários, compatíveis às diferenças entre o género e a idade, os indivíduos do sexo feminino e as pessoas mais velhas podem apresentar elevados níveis plasmáticos na presença de fármacos de estreita margem terapêutica, potenciando, assim, a toxicidade (Wynne & Blagburn, 2010; Zazzara et al., 2021).

A equação supracitada tem assim em consideração um fator de correção, que é diferente entre os géneros (homens = 1; mulheres = 0,85). No caso do sexo feminino, a multiplicação por este fator é importante devido a uma menor produção de creatinina por parte das mulheres comparativamente com os homens (Delanaye et al., 2017; Nunes et al., 2018).

V. Polimedicação

1. Fatores e consequências relacionados com a polimedicação

A polifarmácia é definida como a utilização diária de 5 ou mais medicamentos e afeta 40 a 50% da população geriátrica nos países industrializados (Gomes et al., 2020).

Os doentes polimedicados podem ser de dois tipos, os que possuem uma única patologia, mas que necessitam de tomar vários medicamentos, como é o caso da esquizofrenia. E, existem os que sofrem de várias comorbidades, sendo necessário medicamentos distintos para tratar cada uma delas, como por exemplo os doentes diabéticos, hipertensos e dislipidémicos. O segundo tipo de doente é mais comum de se encontrar na população idosa (Gavilán-Moral et al., 2012).

Existem alguns fatores que levam ao aumento da polifarmácia, estes podem estar tanto relacionados com o doente como com o médico (Mortazavi et al., 2019).

Do lado do doente, a existência de várias comorbidades, como acima referido, e que está intimamente ligada ao envelhecimento (Aggarwal et al., 2020). A falta de literacia pode levar a que este se dirija ao médico para solicitar uma prescrição de medicamentos que é desnecessária. Por outro lado, como os doentes são assistidos tanto pelos cuidados primários quanto pelos secundários e, os médicos por vezes não têm acesso à lista de medicamentos que os doentes estavam a fazer ou simplesmente não procedem a reconciliação terapêutica, dão lugar a prescrições desnecessárias e, conseqüentemente, a cascata de prescrição. O que é extremamente preocupante, pois o surgimento de um novo sintoma pode não ser associado a uma reação adversa medicamentosa, e, por isso, levar à prescrição de mais um medicamento fazendo aumentar a polifarmácia do doente (Rochon et al., 2021).

Em relação ao médico, este também contribui para a polimedicação, nomeadamente quando são feitos aconselhamentos inapropriados, podendo variar entre prescrições com medicamentos incorretos ou por períodos de tempo inadequados. Além disso, pode ocorrer a dispensa repetida de prescrições sem a devida revisão do estado de saúde do doente, assim como a fraca perceção das interações medicamentosas ou efeitos adversos advindos da polifarmácia (Mortazavi et al., 2019).

A toma diária de vários medicamentos pode resultar numa maior probabilidade de interações medicamentosas e, os idosos constituem um grupo de risco, uma vez que o

envelhecimento pode levar a algumas limitações, nomeadamente à diminuição da função renal e hepática, massa corporal, audição, visão, cognição e mobilidade (Nobili et al., 2011; Stegemann et al., 2010). Além disso, estão mais suscetíveis às quedas, contribuindo para o aumento do tempo de hospitalização e de readmissão (Stegemann et al., 2010).

Contudo, quando as prescrições médicas são baseadas nas melhores evidências científicas e, têm em conta os riscos associados à polimedicação, as limitações inerentes ao envelhecimento, sendo a terapêutica centrada no doente com vista a garantir os melhores resultados com os medicamentos utilizados, a polifarmácia pode ser clinicamente apropriada (Metsälä & Vaherkoski, 2014; Zazzara et al., 2021).

A prescrição médica deve ser feita com vista a otimização dos medicamentos, sendo que a indicação de cada um deles deve ser devidamente justificada e, ser a mais adequada para o tratamento. E, quando necessário, o médico deve proceder com a desprescrição, que consiste na identificação e descontinuação de medicamentos cujos danos são superiores aos benefícios. Assim, são retirados os que não são benéficos para o doente e, que possam estar a causar reações adversas ou interações medicamentosas (Rochon et al., 2021).

Existem algumas ferramentas que podem ser úteis na otimização da utilização dos medicamentos, como a aplicação dos Critérios de *Beers* e o *STOPP/START*, que servem para rever a terapêutica instituída. Para isso, é necessário o envolvimento de todos os profissionais de saúde, incluindo o próprio doente ou cuidador (Wastesson et al., 2018).

A personalização da medicina é particularmente importante quando a polimedicação é constituída por medicamentos que têm estreita margem terapêutica, como a digoxina, varfarina, aminofilina, lítio e alguns antidepressivos.

Os idosos são mais vulneráveis aos efeitos colinérgicos inerentes à utilização de medicamentos como a amitriptilina, cetirizina, oxibutinina e mirtazapina, pois podem provocar delírio, redução da cognição, dificuldades na marcha e equilíbrio, obstipação, retenção urinária e xerostomia. O problema é que estes sinais e sintomas podem ser confundidos com outras patologias, levando a que sejam prescritos outros medicamentos (Aggarwal et al., 2020; Zazzara et al., 2021).

Deste modo, a prescrição deve ter como prioridade melhorar a qualidade de vida do doente, e é necessário que se tenha um conhecimento sobre o potencial de reações

adversas ao realizar uma revisão farmacoterapêutica, assim como a percepção do estado físico, social e psicológico do doente (Metsälä & Vaherkoski, 2014).

A gestão da polifarmácia é cada vez mais importante e, deve ser centrada no doente e nas suas características, tendo em conta, principalmente, se se trata de doentes de risco, como é o caso da população geriátrica (Gavilán-Moral et al., 2012).

1.1. Adesão à terapêutica

A adesão à terapêutica é definida como o grau em que o comportamento dos indivíduos, não somente em relação à toma de medicamentos prescritos, onde incluem a posologia, período de tempo e dose, mas também relativamente às recomendações não farmacológicas, está de acordo com as recomendações do profissional de saúde (Leporini et al., 2014).

As razões que levam a população geriátrica a não seguirem o aconselhamento médico podem ser devido a fatores relacionados com o próprio doente, medicamentos, prestadores de cuidados de saúde ou ao sistema de saúde (Menditto et al., 2020; C. A. Walsh et al., 2019).

Em relação ao doente e aos medicamentos, pode-se referir atributos pertencentes à formulação, como é o caso da administração de formas farmacêuticas orais sólidas convencionais, que podem constituir um obstáculo quando a deglutição ou disfagia estão presentes (Liu et al., 2014). A necessidade de partir os comprimidos, a dificuldade de abertura de recipientes, o desenvolvimento de reações adversas ou interações medicamentosas, a prescrição de regimes complexos e com muitos medicamentos. De fato, os idosos cumprem mais facilmente regimes que impliquem uma única toma diária em detrimento de várias (Mixon et al., 2015).

O custo dos medicamentos é igualmente importante, uma vez que os idosos estão limitados a uma reforma que, em alguns casos, não é muito elevada (Burnier et al., 2020).

No que refere ao papel dos prestadores de cuidados de saúde, quando não existe uma relação de confiança por parte do doente em relação a esses profissionais de saúde, de que faz parte o próprio envolvimento do doente nas decisões, leva a que a adesão esteja comprometida (Marcum et al., 2017).

Quanto ao sistema de saúde, a falta de literacia em saúde pode fazer com que alguns doentes não tomem a sua medicação quando não apresentam sintomas, ou quando se verifica uma melhoria sintomática, julgando que a medicação já não é necessária, mesmo na presença de patologias diagnosticadas, como a hipertensão ou diabetes, e indicação médica para a continuidade da terapêutica (Turner et al., 2012).

Importa ainda referir que influencia igualmente o deficiente acompanhamento dos doentes por parte dos profissionais de saúde. O acompanhamento do doente é uma excelente oportunidade para verificar se a medicação está a ser feita conforme recomenda. Além disso, a dispensa de prescrições apenas por um período curto de tempo implica mais deslocações quer aos centros de saúde quer às farmácias e, conseqüentemente, mais custos para o doente e maior probabilidade de incumprimentos (Mixon et al., 2015).

Assim, a adesão dos doentes à terapêutica nem sempre é conseguida, sendo esta questão um grande desafio para os profissionais de saúde, sobretudo quando se trata da população geriátrica (Wong, 2020). O não cumprimento tem, como consequência, o comprometimento da eficácia terapêutica, podendo aumentar o número de hospitalizações devido a deterioração da patologia e os custos inerentes às despesas em saúde (Chisholm-Burns & Spivey, 2012; Toh et al., 2014).

VI. Formulações farmacêuticas tradicionais

1. Formulações líquidas

As preparações líquidas são as formulações preferidas e uma via alternativa para os pacientes que não apreciam as formas farmacêuticas sólidas. Neste sentido, as soluções podem ser uma boa escolha, pois conferem facilidade de deglutição e sabor agradável ao paladar (Shailesh & Vaishali, 2020).

No que concerne à população idosa, a forma farmacêutica líquida oral é uma formulação aceite quando o doente não apresenta problemas de deglutição (Belissa et al., 2019). Quando presente, pode apresentar alguns riscos, nomeadamente de asfixia e aspiração (Medicines Agency, 2020).

A aspiração ocorre quando as vias respiratórias não estão suficientemente protegidas, levando a que o conteúdo orofaríngeo ou gástrico vá parar ao trato respiratório inferior (Liantonio et al., 2014). A disfagia é um dos fatores de risco para a ocorrência de aspiração. Um estudo refere que a prevalência do seu desenvolvimento é de 51% nos idosos com disfagia e 36% nos saudáveis (Liu et al., 2014). De fato, a baixa viscosidade, textura, volume e dispositivo de dispensa das preparações líquidas são características que aumentam o risco de aspiração (J. Walsh et al., 2018).

A questão da viscosidade pode ser contornada através da modificação da formulação, com recurso à adição de agentes espessantes, que vão atuar aumentando a viscosidade do líquido. No entanto, outro problema se coloca, pois, este aumento pode interferir, de forma significativa, na dissolução e biodisponibilidade do fármaco, podendo repercutir na eficácia da terapêutica devido aos níveis subterapêuticos do mesmo (Mc Gillicuddy et al., 2016).

Sabe-se que, quando uma formulação líquida não dispõe de um sabor agradável, pode constituir uma barreira para o idoso, podendo contribuir negativamente na adesão à terapêutica, levando a que a medicação não seja feita (Liu et al., 2014). Existem diferenças relativamente à aceitabilidade das formulações com e sem adição de agentes aromatizantes entre o género. Ou seja, as mulheres apresentam maior sensibilidade ao paladar em comparação aos homens, revelando que as alterações gustativas decorrentes do envelhecimento afetam maioritariamente o doente idoso do sexo masculino (Solemdal et al., 2014).

As formulações líquidas têm associado o risco de medições de volume incorretas, que está dependente de quem está a dispensar o medicamento. Além disso, os idosos podem ter dificuldades nos sistemas de abertura dos frascos, pese embora já existam rolhas de abertura fácil, concebidas especificamente para acomodar medicamentos que se destinam a população geriátrica (Medicines Agency, 2020).

A necessidade de agitação prévia das suspensões e emulsões antes da administração, para se atingir a homogeneidade, pode constituir uma barreira, pois os idosos podem ter mais dificuldades nesta tarefa devido a dificuldades de coordenação motora (Medicines Agency, 2020).

1.1. Formulações tópicas

A dor é o principal sintoma que leva o doente a procurar assistência de um profissional de saúde. Quando associada a uma lesão ou inflamação, que se resolve à medida que a patologia subjacente é curada diz-se aguda. Por outro lado, a dor crónica é aquela que persiste mesmo após o período de resolução, ou seja, torna-se ela própria numa patologia.

A intensidade varia entre suave, moderada a grave e, é normalmente medida através de uma escala numérica. Quanto à origem, pode ser de etiologia neuropática, relacionada com uma lesão ou doença do sistema somatossensorial, onde estão envolvidos transtornos de sensibilidade e motores. Pode também ser de etiologia nociceptiva, devido a estímulos mecânicos, químicos ou térmicos. A combinação das duas causas anteriormente citadas é igualmente responsável pelo desenvolvimento deste sintoma (Barkin, 2013).

Os idosos são comumente acometidos pela dor persistente ou crónica, estando descritas na tabela 1 algumas das causas mais comuns responsáveis pela dor.

O doente geriátrico pode não perceber a dor como o sintoma a ser tratado, pois pode associar como fazendo parte do processo de envelhecimento. Outra razão que pode levar a não comunicação deste sintoma é evitar a realização de mais testes ou introdução de medicação adicional (Fine, 2012).

A gestão eficaz da dor pode ser prejudicada por problemas visuais, dificultando a leitura correta relativamente à dosagem e frequência da toma de um medicamento. A deterioração da audição, perda de memória e falta de apoio social, sobretudo para os idosos que vivem sozinhos, influenciam igualmente o tratamento da dor (Fine, 2012).

O tratamento da dor crónica inclui a terapêutica não farmacológica, que pode ser constituída por fisioterapia, psicoterapia e educação do doente e de seu cuidador. Por outro lado, a prática farmacológica pressupõe a terapia medicamentosa, que podem ser opióides e não opióides, modeladores da dor e agentes tópicos (Ali et al., 2018).

Tabela 1: Exemplos de causas comuns de dor no idoso (Adaptado de Fine, 2012)

Tipos de dor	Etiologia	Definição
Nociceptiva	Osteoartrite	Doença crónica, degenerativa decorrente do uso excessivo das articulações
	Fraturas	Perda de continuidade óssea
	Artrite reumatoide	Doença autoimune, inflamatória e crónica das articulações
	Doença coronária	Desenvolvimento de placas de aterosclerose nas artérias que impedem a passagem normal do sangue
	Gota	Doença inflamatória que afeta as articulações devido ao acúmulo de ácido úrico
	Espondilose	Desgaste dos discos da coluna vertebral
	Tendinite crónica	Inflamação do tendão
Neuropática	<i>Herpes zoster</i> (Zona)	Erupção cutânea resultante da ativação do vírus varicela zoster
	Nevralgia do trigémeo	Sensibilidade da face devido a compressão e irritação do nervo trigémeo
	Neuropatias periféricas	Lesão dos nervos periféricos
Mista	Dor miofascial	Dor e inflamação nos tecidos moles do corpo que afeta a fascia
	Dor lombar crónica	Dor lombar superior a 12 semanas

A 1ª linha para tratamento da dor crónica ligeira a moderada de acordo com a Sociedade Americana de Geriatria é o paracetamol, pois é uma substância considerada segura quando utilizada na dosagem correta, embora sejam necessários ajustes de dose no caso dos insuficientes hepáticos (Ali et al., 2018).

Os anti-inflamatórios não esteroides por via oral são a opção quando existe um processo inflamatório envolvido, estando fora do campo de atuação do paracetamol. Alguns exemplos são o naproxeno, ibuprofeno, diclofenac e celecoxib. Contudo, apresentam alguns efeitos adversos, como gastrointestinais, renais e cardiovasculares, devendo-se ter muita precaução aquando da sua utilização num idoso. O risco de toxicidade gastrointestinal é dose-dependente e, é tanto maior quanto mais idade tiver o doente, assim como se fizer utilização concomitante de aspirina, o que é muito comum no doente idoso (Ali et al., 2018).

Uma alternativa é a administração de anti-inflamatórios por via tópica nos idosos, pois normalmente não levam a efeitos adversos sistémicos, podendo apenas surgir eritema cutâneo ou prurido no local de aplicação (Fine, 2012). Apresentam bons resultados no alívio de dores músculo-esquelética aguda (Tavares, 2015).

Um exemplo da sua utilização é no tratamento da osteoartrite do joelho e mão, em que se recorre ao diclofenac de sódio tópico. Contudo, a literatura é discordante relativamente a sua eficácia comparativamente à formulação oral, existindo artigos que sugerem que são equiparáveis e outros o contrário (Ali et al., 2018).

O mentol é uma substância que está disponível em muitos cremes e, pode ser utilizado no tratamento da dor ligeira, levando a uma sensação de arrefecimento e, conseqüentemente, alívio da dor (Fine, 2012).

VII. Formulações farmacêuticas centradas nas limitações do idoso

A aceitabilidade da terapêutica instituída pelo profissional de saúde por parte do doente está intrinsecamente ligada à utilização correta dos medicamentos prescritos, o que significa que formulações e métodos de fácil manuseio podem ajudar a população geriátrica a cumprir a terapêutica conforme recomendado (Menditto et al., 2020).

O desenvolvimento de formulações farmacêuticas centradas nas limitações do doente é cada vez mais importante, tem como objetivo a conceção de formulações baseada nas necessidades e preferências da população-alvo (Papanastasiou, 2018).

Neste desenho, deve-se ter em consideração uma série de características desde o momento inicial da conceção até a formulação final, como ilustrado na tabela 2 (Menditto et al., 2020).

Tabela 2: Características relevantes relacionadas com o doente para a conceção de produtos farmacêuticos centrados no doente (Adaptado de Menditto et al., 2020)

Características relacionadas com o doente	Exemplos
Idade	Alterações fisiológicas
Deficiência visual	Cegueira
Deficiência motora	Destreza manual e dificuldade em andar
Dificuldade de deglutição	Disfagia
Fraca sensibilidade das mãos	Controlo do movimento e da força
Perda de audição	-
Dentição	-
Literacia em saúde	-
Stress psicológico	Perceção negativa e depressão
Estado da doença	Comorbilidades
Farmacocinética/farmacodinâmica	Clearance renal e hepática
Questões psicossociais	Estilo de vida e acesso aos profissionais de saúde

A personalização da medicação deve ponderar a fisiologia, a presença de patologias ou comorbilidades, limitações funcionais ou a existência de comedicação da população a que se destinam. Para isso, a primeira coisa que se deve fazer é a caracterização desta

população, de modo a conhecer as suas idiosincrasias para se poder produzir medicamentos a elas adaptados (Scibona et al., 2014).

De facto, conforme discutido na secção III, os idosos têm maiores necessidades de produção de medicamentos personalizados comparativamente com a população mais jovem, pois têm necessidades muito específicas para as quais os medicamentos são desenvolvidos (Stegemann et al., 2010).

Na tabela 3, estão indicadas algumas características relacionadas ao produto farmacêutico/medicamento, que se deve ter em consideração, onde inclui a facilidade de utilização, o facto de ser conveniente o regime terapêutico que vai ser instituído e qual o tipo de administração que se pretende. Além disso, é necessário garantir que a gestão da terapêutica é fácil, pois a realidade dos idosos prende-se, por norma, com a polimedicação e, portanto, têm necessidades de ajuda na gestão da sua terapêutica (Menditto et al., 2020).

Tabela 3: Características relevantes relacionadas com o produto para a conceção de produtos farmacêuticos centrados no doente (Adaptado de Menditto et al., 2020)

Características relacionadas com o produto	Exemplos
Via de administração	Oral, inalação, retal, vaginal, transdérmica, parentérica
Forma farmacêutica	Comprimidos, soluções orais, pomada
Local de aplicação cutânea	Braços, pés, costas
Aspeto	Tamanho, formato, cor
Deglutição	Tamanho, forma, revestimento, viscosidade do líquido, avaliação da textura na cavidade bucal, sabor
Dosagem para efeito terapêutico	Número de comprimidos, volume total de líquido
Regime terapêutico	Frequência, duração do tratamento
Embalagem	Rotulagem
Doseamento e dispositivos de administração	Seringas, aplicador
Necessidade de manipulação prévia antes da utilização	Abertura de cápsulas, medição de líquidos, mistura
Instruções de uso	Complexidade
Assistência de profissionais de saúde	Injeções

Os medicamentos que são desenvolvidos para um doente em específico, baseiam-se em formulações preexistentes ou em formulações que são novas, mas, sobretudo, a conjugação de tecnologias de produção, que sejam eficientes, altamente flexíveis e, que não produzam medicamentos altamente industrializados, ou seja, todos iguais (Jamróz et al., 2018).

A produção de medicamentos com características ainda que ligeiramente diferentes, mas que sejam adequadas aquele doente em particular, com plataformas que permitam a individualização das doses, a combinação fixa de algumas doses e, embalagens que sejam apropriadas para uma determinada população ou sistemas de monitorização eficientes da adesão à terapêutica, que é uma questão muito sensível (Defanti e Souza & da Silva Santana, 2013; Hanning et al., 2016).

A ideia do desenho de medicamentos à medida do doente, conjuga elementos da tecnologia farmacêutica, mas também elementos que têm a ver com a prestação de cuidados farmacêuticos ao doente (Shariff et al., 2020; Wong, 2020).

Este grupo etário necessita de medicamentos seguros, este é um pilar que se deve seguir, mas precisam também de dispositivos médicos específicos (Hanning et al., 2016).

Já existem à disposição uma série de estratégias de gestão da terapêutica, que permitem melhorar a adesão e reduzir as interações ou reações adversas, que podem ocorrer por uma toma inadequada dos medicamentos.

1. Formulações orodispersíveis

As formulações orodispersíveis desintegram-se rapidamente na boca, facilitando a administração de fármacos por via oral. São particularmente úteis na presença de algumas condições patológicas, nomeadamente em pacientes que sofrem de doença mental, que são pouco cooperantes, que sofrem de náuseas, entre outros (Cilurzo et al., 2018).

Esta forma farmacêutica apresenta estabilidade no estado sólido, sobretudo quando está adequadamente armazenada no material de acondicionamento primário. No entanto, a sua desintegração é extramente rápida em contato com a saliva (Hughes et al., 2016).

As formulações orodispersíveis podem ser de vários tipos, mas nesta revisão serão referidas apenas os comprimidos orodispersíveis e os liofilizados orais (ver exemplos na

Tabela 4). A substância ativa pode ser destinada a exercer a sua ação na cavidade oral, absorvida pela mucosa oral ou intestinal (Slavkova & Breitkreutz, 2015).

Tabela 4: Características relevantes relacionadas com o produto para a conceção de produtos farmacêuticos centrados no doente (Adaptado de Menditto et al., 2020)

Comprimidos orodispersíveis			
Indicação	Substância ativa	Nome comercial	Laboratório
Enxaqueca	Zolmitriptano	Zomig - ZMT	Astrazeneca
Síndrome de Ménière e vertigem vestibular	Betaserc Odis	Beta-histina	BGP
Demência de Alzheimer	Donepezilo	Aricept	Pfizer
Liofilizados orais			
Indicação	Substância ativa	Nome comercial	Laboratório
Náuseas e vômitos	Ondansetron	Zofran Zydis	GSK
Perturbação bipolar/ Esquizofrenia	Olanzapina Aripiprazol	Zyprexa Velotab Abilify	Eli Lilly Otsuda

De acordo com o que foi referido na secção III, a disfagia é muito comum na população geriátrica e, a combinação com o design de formas farmacêuticas não apropriadas podem conduzir ao surgimento de problemas relacionados com a deglutição. A figura 4 ilustra algumas dessas dificuldades.

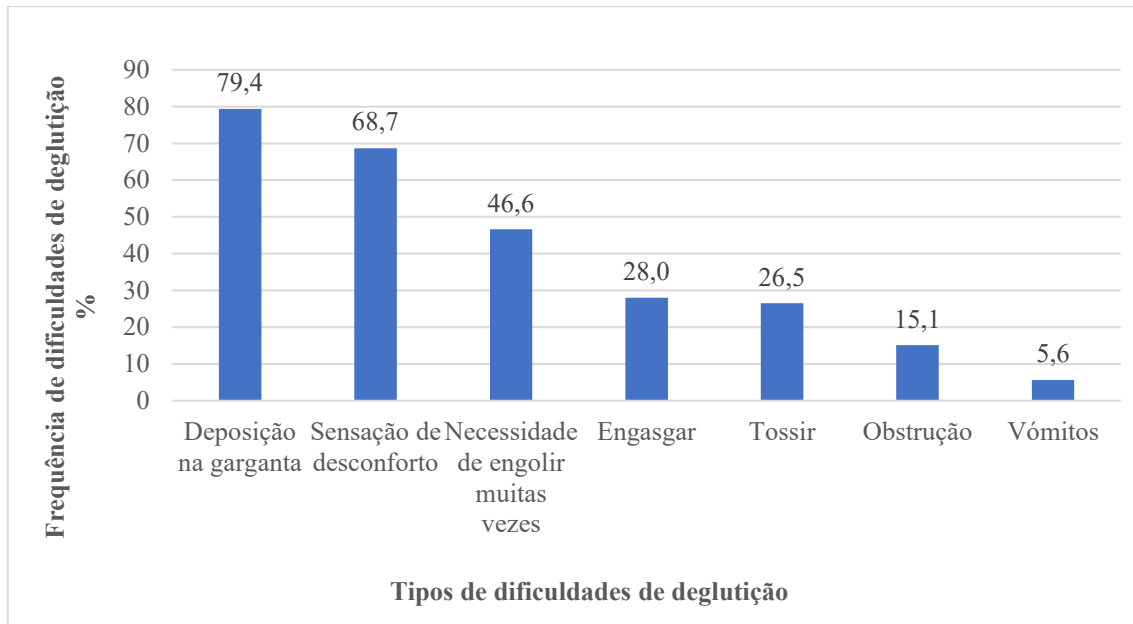


Figura 4: Tipos de dificuldades de deglutição mais comuns quando administradas formas farmacêuticas sólidas convencionais (Adaptado de Stegemann et al., 2010)

A procura por este tipo de formulação deve-se ao facto de ser de fácil utilização, podendo facilitar a aceitabilidade e aumentar a adesão à terapêutica por parte do doente idoso, sobretudo daqueles que têm problemas de deglutição. Além disso, assegura uma dosagem precisa comparativamente a preparações líquidas, que requerem medição de volume e estão mais suscetíveis à imprecisão da quantidade dispensada (Slavkova & Breitkreutz, 2015).

1.1. Comprimidos orodispersíveis

De acordo com a Farmacopeia Europeia, os comprimidos orodispersíveis são formas farmacêuticas sólidas que não possuem revestimento e que se destinam a ser colocadas na língua, onde se desintegram, não exigindo a ingestão de líquidos (Slavkova & Breitkreutz, 2015).

A dissolução é rápida, ocorre em cerca de 30 segundos, no entanto, conforme a sua especificação, o limite estabelecido é de 3 minutos (Cilurzo et al., 2018).

A compressão é o método mais comum e simples, muito utilizado devido a redução de tempo, custo de produção e pela fácil manipulação. A rapidez da desintegração é

conseguida através da utilização de excipientes com características próprias, nomeadamente agentes efervescentes, solúveis em água ou superdesagregantes (Parkash et al., 2011).

A desintegração dos comprimidos orodispersíveis depende de vários fatores, nomeadamente do tipo e quantidade dos superdesagregantes e dos aglutinantes (Wagh et al., 2010).

Os comprimidos orodispersíveis apresentam várias vantagens, que não compreendem somente as necessidades do idoso. Assim, têm impacto positivo na biodisponibilidade por causa da absorção, que começa na boca, permitindo que o fármaco tenha um início de ação mais rápido. O fato de dispensar a necessidade de mastigar, faz com a administração seja mais fácil e prática, comparativamente com formas farmacêuticas líquidas, além de ser mais seguro e evitar o risco de asfixia devido a obstrução física. Em virtude de ser uma forma farmacêutica sólida, apresenta uma boa estabilidade química (Thak & Oni A Narwal, 2011).

Contudo, apresentam algumas desvantagens, como a necessidade de acondicionamento primário adaptado às substâncias ativas de baixa estabilidade. Um exemplo são os fármacos de natureza higroscópica, que apresentam maior sensibilidade à humidade, e, por isto, requerem embalagens personalizadas e devem ser mantidos em local seco (Masih et al., 2017).

Outra desvantagem é a necessidade de mascarar o sabor amargo de alguns medicamentos, recorrendo, para o efeito, à utilização de aromatizantes e edulcorantes (Thak & Oni A Narwal, 2011). Neste sentido, o excipiente manitol desempenha um papel importante nas formulações de comprimidos orodispersíveis, devido à sua elevada solubilidade em água, sensação bucal agradável e por ser bem tolerado (Slavkova & Breitkreutz, 2015).

Um estudo para avaliar a aceitabilidade das diferentes formas farmacêuticas de zolmitriptano para tratar a enxaqueca, verificou que 46,9% dos participantes preferiram comprimidos orodispersíveis em detrimento do spray nasal, com 43,8%. Outro estudo conduzido entre indivíduos cuja faixa etária rondava os 52 anos de idade, com doença do refluxo gastro-esofágico, revelou que 47% tinham preferência pelo lansoprazol orodispersível, enquanto 33% preferiram a toma das cápsulas. Contudo, a literatura é limitada relativamente à preferência da população idosa ou de seus cuidadores, isto

porque, normalmente, os estudos para avaliar a aceitabilidade são conduzidos em voluntários adultos (Hughes et al., 2016; Slavkova & Breitzkreutz, 2015).

As características ideais de um fármaco para poder ser formulado num orodispersível prende-se com a sua palatabilidade, ou seja, este não deve ter um sabor amargo, deve ser clinicamente eficaz em doses baixas, apresentar boa solubilidade em água e saliva, e capacidade de difusão no trato gastrointestinal superior e penetração na mucosa oral (Wagh et al., 2010).

1.2. Liofilizados orais

Os liofilizados orais são obtidos através do método de liofilização. Neste processo, coloca-se uma quantidade de solução/suspensão do fármaco em *blister* aberto, a seguir é liofilizado, ou seja, o produto é congelado e, posteriormente sofre sublimação (passa diretamente do estado sólido para o gasoso). As propriedades organolépticas são preservadas, envolvendo apenas alterações do estado físico (Slavkova & Breitzkreutz, 2015).

Os excipientes normalmente utilizados para formar a matriz são a gelatina e os alginatos, responsáveis pela estrutura polimérica. O manitol assegura a textura, porosidade, rigidez, sabor e a rapidez da desintegração, enquanto a glicina impede a retração durante o processo de liofilização (Douroumis, 2011).

Devido a fragilidade dos liofilizados, estes requerem material de acondicionamento específico, devendo ser retirado cuidadosamente da embalagem, constituindo uma limitação especialmente no que diz respeito a doentes com dificuldades visuais ou motoras. Outra desvantagem são os elevados custos associados aos equipamentos de produção e do próprio material de embalagem (Douroumis, 2011).

1.2.1. Tecnologia Zydis

A tecnologia Zydis é patenteada pela Catalent Pharma, que se destina a produzir uma forma farmacêutica orodispersível liofilizada, cuja dissolução é praticamente instantânea e com rapidez muito superior à dos comprimidos orodispersíveis produzidos pelo método de compressão. Esta rapidez deve-se, essencialmente, ao processo envolvido e aos

excipientes utilizados. Quer a gelatina, quer o manitol, dissolvem-se facilmente na saliva, contribuindo para uma rápida desintegração do comprimido (Pharm Tech, 2016).

O medicamento orodispersível Zelapar®, que tem como substância ativa a selegilina, utilizada no tratamento da doença de Parkinson, é um exemplo da aplicação da tecnologia Zydis. Existem evidências de que possui uma maior aceitação por parte dos doentes em detrimento dos comprimidos tradicionais com a mesma molécula (Pharm Tech, 2016).

Outro exemplo da tecnologia Zydis é o Zofran ODT®, que é um medicamento utilizado na prevenção de náuseas e vômitos originadas pela quimioterapia. Um estudo revelou que 86% dos envolvidos apresentaram preferência pelo ondansetron comprimidos liofilizados (Zofran Zydis) em relação ao Zofran com revestimento (Pharm Tech, 2016; Slavkova & Breitkreutz, 2015).

1.3. Multiparticulares

As formas multiparticulares são caracterizadas pela sua capacidade de serem fragmentada em unidades funcionais, que podem ser grânulos, *pellets* ou minicomprimidos, onde o fármaco está incorporado. Estas unidades são processadas com vista a produzir outras formulações sólidas, como minicomprimidos, cápsulas, comprimidos orodispersíveis ou dispersíveis (Pöllinger, 2016). Existem várias alternativas, desde a possibilidade de administração direta na boca, misturado com a comida ou bebida (Medicines Agency, 2020).

As formas farmacêuticas multiparticulares proporcionam uma melhor aceitabilidade por parte dos doentes comparativamente com as formulações sólidas convencionais (comprimidos e cápsulas), devido à redução do tamanho e maior facilidade de deglutição, podendo ser uma excelente alternativa para os idosos (Lopez et al., 2015).

Estas formas farmacêuticas permitem o desenvolvimento de formulações de libertação modificada, prolongada e retardada e, conseguem ainda mascarar sabores indesejáveis de algumas substâncias ativas (Pöllinger, 2016).

Relativamente aos sistemas que existem disponíveis no mercado internacional, destaca-se a tecnologia Parvulet®.

Tecnologia Parvulet®

Esta tecnologia patenteada pela Adare Pharmaceuticals sob a forma farmacêutica sólida de um comprimido, ou em pó, que é convertido num semissólido, semelhante a um gele quando em contato com uma pequena quantidade de água, mimetizando o mecanismo de dissolução na boca, como ilustrado na figura 5 (Adare Pharma Solutions, n.d.).



Figura 5: Exemplo da tecnologia Parvulet® (Adaptado de Adare Technology)

Após juntar um pouco de água, é facilmente administrado em cerca de 30 segundos e, a sua textura é muito suave, compatível com as dificuldades de deglutição habituais na população geriátrica (Adare Pharma Solutions, n.d.).

VIII. Abordagem de personalização

1. Impressão Tridimensional

A impressão tridimensional (3D) ou fabrico aditivo consiste na impressão de um objeto camada por camada, desenvolvido em poucas etapas. A primeira é a conceção da formulação do medicamento, construída através do software CAD. De seguida, o desenho é exportado em vários fragmentos num formato específico (.stl - estereolitografia). Nesta etapa, são escolhidos alguns parâmetros, como a temperatura e a velocidade de impressão. Por fim, ocorre o processamento do ficheiro pela impressora 3D, permitindo a produção da estrutura tridimensional (Parulski et al., 2021).

O fabrico aditivo tem aplicação em vários setores, como aeroespacial, eletrónica, biomedicina, bens de consumo e, atualmente, na área farmacêutica. Na produção de medicamentos, esta abordagem tem como grande objeto não só a pediatria como também a geriatria (Cailleaux et al., 2021).

É uma tecnologia recente e muito vantajosa na aplicação à produção de medicamentos. De facto, a impressão 3D constitui uma abordagem de personalização do medicamento, em que se pode produzir uma terapêutica individualizada, ajustada às necessidades do doente. Assim, permite a produção de formas farmacêuticas passíveis de modular o perfil de libertação do fármaco, em que se pode ter perfis de libertação imediata, prolongada ou revestimentos gastroresistentes, levando a que haja uma redução dos efeitos adversos, pois elimina-se a ocorrência de picos tóxicos e vales subterapêuticos. A associação de dois ou mais fármacos num mesmo medicamento, estando separados por um excipiente quimicamente compatível ou por compartimentos, com libertação de fármaco modificada, permite a simplificação de regimes complexos da polimedicação, minimizando a necessidade de doses frequentes (Cailleaux et al., 2021).

A forma como se vê a evolução da farmácia, e a que já se chama farmácia digital, em que os avanços em termos de inteligência artificial está a afetar inclusivamente a área farmacêutica, é na realidade a existência de uma necessidade terapêutica por parte de um determinado doente, que vai criar uma prescrição digital, portanto, o médico vai prescrever digitalmente, como esquematizado na imagem 6 (Lamichhane et al., 2019).

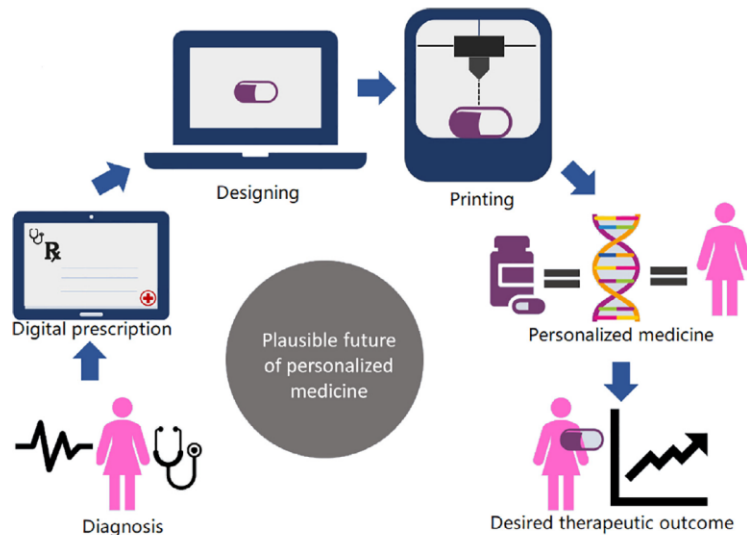


Figura 6: Personalização da medicina com recurso a tecnologia 3D (Lamichhane et al., 2019)

Essa prescrição digital vai originar uma conceção digital tridimensional do medicamento, incluindo essa vertente da personalização, que por sua vez vai ser impresso numa impressora 3D e, depois administrado ao doente para ao qual ele foi concebido. O desenho centrado no doente está bem patente na utilização da impressão tridimensional de medicamentos, particularmente interessante para a população geriátrica (Lamichhane et al., 2019).

Um dos principais entraves da impressão tridimensional é a falta de regulamentação relativamente à criação do design, processo de fabrico e controlo de qualidade. Embora já existam *guidelines*, criadas em 2017 pela FDA, para o fabrico aditivo de dispositivos médicos, essas não podem ser aplicadas de forma universal devido à variabilidade dos processos envolvidos (Parulski et al., 2021).

Normalmente, quando se fala em impressão tridimensional, não se está a referir a um único processo, porque há vários processos de impressão 3D. As principais tecnologias com interesse na área das ciências farmacêuticas são a deposição de material fundido (*fused deposition modelling* – FDM) e a deposição de pós (*binder jetting additive manufacturing*), também conhecida por PDM (*powder deposition modelling*) (Elkasabgy et al., 2020).

1.1. FDM - *Fused deposition modelling*

A tecnologia mais utilizada recorre à deposição de material fundido, devido a sua simplicidade e adaptação para a conceção de formas farmacêuticas orais sólidas, que se baseia na produção ou extrusão de filamentos de polímeros termoplásticos. Neste processo, o fármaco é primeiro incluído no polímero e, depois procede-se à sua extrusão através da passagem num bocal aquecido fundindo o material, que é depositado camada por camada na plataforma, formando o objeto tridimensional com a dimensão pretendida (Jamróz et al., 2018). Após o arrefecimento final, pode haver um pós-processamento, que pode ser, por exemplo, um revestimento. A figura 7 é ilustrativa deste processo.

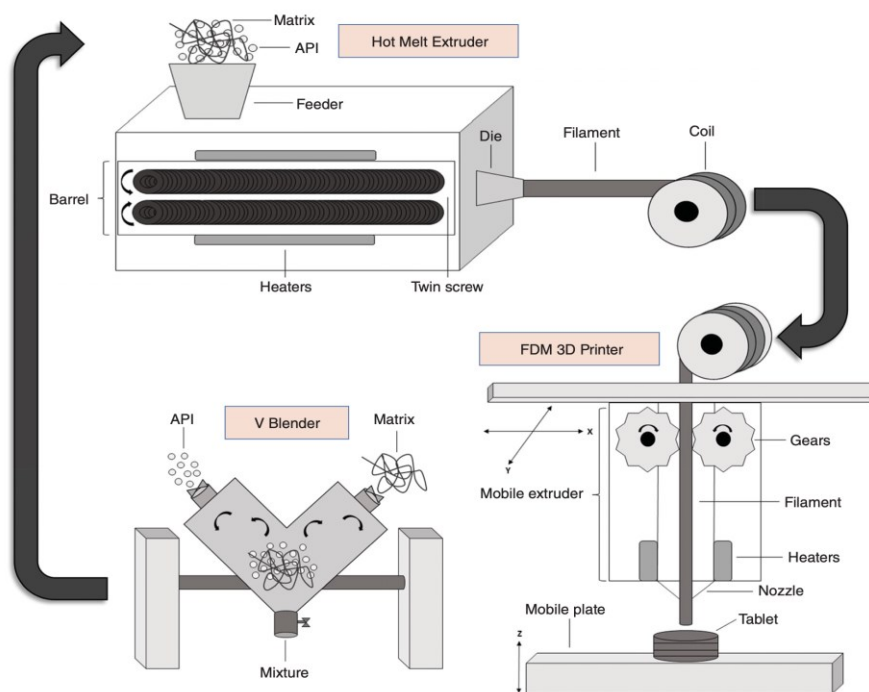


Figura 7: Esquema ilustrativo de extrusão por fusão a quente acoplado à deposição de material fundido (Cunha-Filho et al., 2017)

Uma das limitações desta tecnologia é que não existem filamentos disponíveis comercialmente, ou seja, é necessário preparar previamente os filamentos que vão alimentar a impressora, e esses são produzidos por extrusão a quente (Cailleaux et al., 2021).

Desta forma, dependendo das características dos comprimidos obtidos e dos filamentos, de serem ou não úteis para a impressão 3D, assim será necessário voltar atrás e seleccionar

outra matéria-prima ou condições de extrusão diferentes. Essas tentativas são necessárias para garantir que os filamentos conseguem funcionar bem na impressão 3D e, que os comprimidos produzidos tenham as características que se pretende em termos de uniformidade de massa, teor e perfil de dissolução (Jamróz et al., 2018). A tabela 5 é ilustrativa de exemplos em investigação, que podem ser aplicadas no futuro em geriatria, descritas em vários estudos, com resultados satisfatórios.

Tabela 5: Exemplos de estratégias em investigação da tecnologia FDM

Substância ativa	Forma farmacêutica	Estudo
Glimepirida/ metformina	Comprimido	Combinação de dois fármacos num único comprimido, com perfis de libertação (imediate/sustentada), dosagem (1- 4 mg/500 – 1000 mg) e regimes distintos (1x dia/ 2 - 3x dia), respetivamente (Gioumouxouzis et al., 2018)
Captopril	Comprimido	Impressão de captopril orodispersível, com inclusão de superdesintegrantes para modular a libertação do fármaco (Hussain et al., 2020)
Ramipril	Comprimido	Impressão de ramipril a 90°C, sem sinais de degradação do fármaco (Kollamaram et al., 2018)

É preciso ter em consideração a temperatura de fusão do polímero e a sua viscosidade após fusão. Quando funde, perceber qual é a viscosidade do líquido que é produzido, a sua velocidade de solidificação, que vai ter impacto durante a solidificação após impressão. Além da sua espessura, o seu diâmetro, a rugosidade da superfície e as suas próprias propriedades mecânicas (plasticidade, rigidez e fragilidade) (Cailleaux et al., 2021).

A temperatura é um parâmetro que pode ter impacto na estabilidade do fármaco, aliás é uma das principais limitações da tecnologia FDM. Isto porque existe o risco de desnaturação das substâncias ativas, que são maioritariamente termosensíveis, e dos excipientes durante o processo de impressão em produtos de degradação tóxicos (Parulski et al., 2021).

A maior parte dos polímeros convencionais, como o PVA ou PLA suportam temperaturas elevadas de impressão, entre 170 a 250°C. O problema são as substâncias ativas, pois apenas algumas é que suportam esta gama de temperatura, de que são exemplos a

hidroclorotiazida, messalazina (5-ASA), prednisolona, cafeína, paracetamol, glimepirida e metformina. As temperaturas situadas entre 100 e 170°C normalmente evitam a degradação da maior parte dos princípios ativos e de alguns excipientes. No que diz respeito à temperatura abaixo de 100°C, são suportadas até por princípios ativos termossensíveis, como o ramipril e o pantoprazol. Contudo, são muito difíceis de se obter, existindo poucos estudos que descrevem com êxito a impressão tridimensional nestas condições, sendo de extrema importância, para este efeito, a escolha do polímero (Cailleaux et al., 2021).

O bocal de extrusão e o prato de impressão são os duas zonas críticas onde os princípios ativos podem estar expostos a temperaturas elevadas. No primeiro local, o tempo de exposição é muito curto, sendo uma questão de segundos. Já no segundo, a exposição é mais prolongada, podendo durar vários minutos (Cailleaux et al., 2021).

Daí a importância de controlar cada parâmetro neste processo, incluindo a velocidade de impressão e eventuais pausas durante a mesma, tal como o tempo médio de permanência dos filamentos dentro da impressora.

1.2. PDM - *Powder deposition modelling*

A tecnologia PDM consiste na deposição de um pó numa solução aglutinante funcionando como uma ‘cola’, que contém o fármaco. Desta maneira, camada a camada o comprimido vai sendo contruído (Sen et al., 2021). A figura 8 é ilustrativa da formação de comprimidos tridimensionais através desta tecnologia.

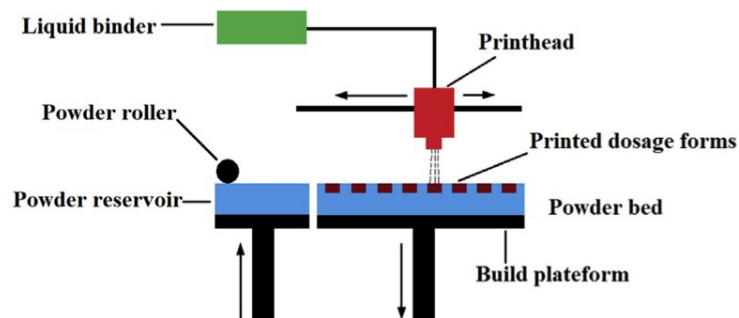


Figura 8: Esquema ilustrativo da tecnologia PDM (Rahman, 2019)

Em termos de formulação, existem alguns aspetos que são críticos. Um exemplo é o tamanho da partícula dos pós, que pode influenciar as condições de impressão, interferindo com a resolução. O que significa que pós com tamanho de partículas grandes, vão conduzir a comprimidos com um aspeto visualmente desagradável, em que se pode visualizar as partículas na superfície do comprimido (Sen et al., 2021).

A velocidade de espalhamento do pó pelo rolo rotativo é também influenciada pelo tamanho das partículas, pois quando não existe um ajuste deste parâmetro pode levar à produção de uma camada de pó heterogénea. O que significa que partículas mais pequenas (< 5 mm) requerem uma velocidade mais lenta de espalhamento e, quando se trata de partículas mais grosseiras, a velocidade deve ser relativamente mais elevada (Rahman et al., 2019).

O escoamento adequado dos pós é igualmente importante, pois vai facilitar que o rolo o espalhe numa camada fina sob a plataforma de construção do comprimido (Antic et al., 2021). Por outro lado, quando o pó não proporciona um bom escoamento, pode conduzir a aglomeração de partículas, levando à diminuição da resolução e, conseqüentemente, impressão de comprimidos com deformidades (Sen et al., 2021).

A viscosidade e a tensão superficial do líquido (solução de aglutinante) são também parâmetros críticos. De facto, o agente aglutinante deve ter uma viscosidade mais baixa, de forma a facilitar a sua ejeção pelo bocal. Além disso, deve ser de rápida secagem, de forma a que a próxima camada seja facilmente depositada (Sen et al., 2021).

A escolha do agente aglutinante deve ser feita com base nas características do pó em termos de hidrofobicidade ou hidrofiliçidade, pois se a camada de pó não estiver suficientemente húmida pode conduzir ao efeito de laminação, refletindo na resistência mecânica do comprimido, que vai ser menor. Por outro lado, o excesso de aglutinante pode levar à diminuição da resolução da impressão (Rahman et al., 2019).

Contrariamente à tecnologia FDM, a PDM não expõe as formas farmacêuticas a temperaturas muito elevadas, sendo normalmente abaixo de 50°C, podendo ser uma alternativa para os fármacos termossensíveis, cuja secagem pode ser feita a vácuo, a baixa temperatura. Esta exposição ocorre durante o processo de impressão ou pós-impressão, cujo objetivo assenta na remoção do solvente do pó (Rahman et al., 2019).

1.2.1. Tecnologia Spritam

A tecnologia PDM está envolvida no desenvolvimento de vários tipos de formulações de comprimidos, mas a primeira e única atualmente aprovada, em 2015, pela FDA e, que está comercialmente disponível, é o Spritam, ilustrada na figura 9. A patente pertence à Aprecia Pharmaceuticals e, foi desenvolvida para o tratamento adjuvante da epilepsia (Zieverink, 2016).



Figura 9: Representação dos comprimidos orodispersíveis Spritam produzidos por PDM (Zieverink, 2016)

O Spritam é formulado através da tecnologia ZipDose, que combina, numa única formulação, as vantagens da impressão tridimensional acima referidas com a rápida desintegração de formulações farmacêuticas devido a elevada porosidade das suas estruturas. Assim, permite ultrapassar algumas limitações provocadas pela disfagia e, é particularmente interessante na geriatria (Zieverink, 2016).

As dosagens disponíveis no mercado são de 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg (Zieverink, 2016), colmatando uma lacuna presente nos comprimidos convencionais, uma vez que não permitem dosagens elevadas de fármaco. O tempo de desintegração do Spritam é também mais curto que dos comprimidos convencionais, não ultrapassando 11 segundos (Sen et al., 2021).

IX. Dispositivos de dispensa de medicamentos

1. Sistemas de abertura de medicamentos

Os sistemas de abertura são um fator crítico que se deve ter em conta na conceção de medicamentos destinados a população geriátrica. Num estudo, em que se avaliou a experiência relativamente a aspetos práticos ligados à utilização de medicamentos, que também contou com a participação de indivíduos com idade > 60 anos, verificou-se que, das 599 pessoas inquiridas, cerca de 60% referiram dificuldades de abertura dos recipientes, com especial destaque para os *blisters* e frascos de comprimidos, 46,2% e 4,8%, respetivamente (van Geffen et al., 2010).

Outro estudo, dirigido a indivíduos com idade > 65 anos, com prescrição recente de omeprazol, por ser um dos medicamentos mais comuns utilizados pelos idosos na Holanda, país onde o estudo foi conduzido, avaliou os problemas experienciados pelos doentes relacionados com a abertura dos recipientes. Dos 317 participantes, 56,7% referiram adquirir o omeprazol armazenado em frascos (possivelmente com fecho de segurança para crianças), 32,2% em *blisters* cujo alvéolo é construído em plástico e o verso formado por alumínio e, 11,4% em *blisters* contendo alumínio em ambos os lados. Dos três tipos de materiais de acondicionamento primário referidos, os dois últimos foram os que causaram maiores problemas, principalmente o último. Para ultrapassar as dificuldades de abertura, os pacientes relataram recorrer a utensílios domésticos, como tesoura ou faca, ou recorrer a ajuda de familiares ou vizinhos para proceder a abertura. Alguns ainda referiram a transferência das formas farmacêuticas para um recipiente, o que pode ser particularmente problemático. Isto porque tanto as cápsulas como os granulados no interior gastrorresistentes são sensíveis à humidade, incorrendo o risco de alterações das propriedades físico-químicas do omeprazol e, conseqüentemente, afetar a biodisponibilidade através da diminuição da dissolução (Philbert et al., 2014).

Como já referido na secção V, as dificuldades relacionadas com o manuseio dos medicamentos podem também ter impacto na adesão à terapêutica (Yap et al., 2016).

Neste sentido, tanto a EMA como a FDA estabeleceram *guidelines* de orientação para a minimização de riscos de erros relacionados com o design farmacêutico. Ou seja, fornecem alguns princípios a ter em conta na conceção do produto farmacêutico e sistemas de fecho dos recipientes, que visam proporcionar maior segurança aos seus utilizadores. De fato existe a necessidade de produzir, por exemplo, sistemas de abertura

de frascos que sejam fáceis de manusear por pacientes que tenham dificuldades com as mãos. Um exemplo são os doentes que sofrem de artrite, que não conseguem abrir aqueles frascos que estão desenhados para a população pediátrica, para evitar as intoxicações nas crianças. Neste caso, pretende-se sistemas de abertura mais fáceis e sistemas de administração que estejam adaptados às suas limitações (CDER, 2016; Medicines Agency, 2015).

Uma boa estratégia que facilita e agiliza a abertura de *blisters* por parte da população geriátrica e, conseqüentemente, aumenta a sua satisfação tem a ver com a dimensão dos *blisters*, que deve ser ajustada à forma farmacêutica, de maneira a limitar a sua deslocação dentro do mesmo. A possibilidade de visualizar os comprimidos é também importante e, ainda que seja em menor escala, influencia igualmente a rapidez de abertura (Braun-Münker & Ecker, 2016).

A abertura de *blisters* que contêm alumínio dos dois lados, pode ser facilitada quando esse local está destacado com uma cor e/ou formato distintos, exemplificado na figura 10, permitindo uma rápida e fácil visualização, particularmente interessante para doentes com acuidade visual diminuída (Mühlfeld et al., 2012).



Figura 10: *Blister Senior Friendly* (KAA Timex LR, n.d.)

As farmácias comunitárias, devido à proximidade com os doentes, podem antecipar necessidades de utilização, ou seja, na presença de um doente geriátrico o farmacêutico pode tentar perceber se existe alguma dificuldade na abertura do material de acondicionamento primário e, explicar como deve ser feita. Além disso, pode aconselhar a utilização de algum utensílio cortante quando se verificar falta de destreza ou força diminuída (Mühlfeld et al., 2012).

1.2. Sistemas dispensadores de medicamentos

1.2.1. Caixas de medicação

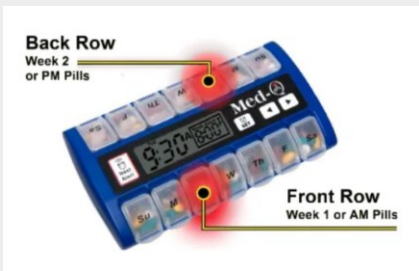


A gestão da medicação da população geriátrica é uma tarefa complexa. Neste sentido, as caixas de medicação são particularmente úteis, especialmente dada a complexidade de alguns regimes medicamentosos, dificuldades de interpretação da terapêutica, esquecimento e limitações relacionadas à execução de tarefas simples, como a abertura de recipientes (Rohan, 2014).

Um estudo para avaliar a satisfação dos doentes, com patologias crónicas e polimedicados, relativamente à utilização de caixas de medicação e a adesão a terapêutica concluiu que, a implementação deste dispositivo pode ser efetiva para a toma dos medicamentos conforme prescrito. Sugere ainda que a escolha da caixa de medicação deve ser adequada ao regime terapêutico e às capacidades de cada doente. Ou seja, deve ser de fácil utilização, ajustada às necessidades do doente em termos de tamanho, cor, identificação, dimensão e aspetos relacionados com a estética. Contudo, a média de idade dos participantes era de 54 anos (Schwartz, 2017).

Noutro estudo, que teve como amostra a população geriátrica, avaliou as características das caixas de medicação que podem influenciar a utilização pelos idosos. Dos participantes, 85% demonstraram interesse na continuidade da utilização deste dispositivo. Relativamente aos aspetos negativos, verificou-se que o tamanho dos compartimentos, nalguns casos, era demasiado pequeno para o armazenamento de medicamentos, o que também dificultava a retirada dos mesmos. Além disso, algumas caixas de medicação possuem sistemas de abertura e fecho complexos, com um modelo de alarme por vezes de difícil gestão e acessibilidade, apresentando um ecrã eletrónico e botões demasiado pequenos para as pessoas com dificuldades visuais e motoras (Defanti e Souza & da Silva Santana, 2013).

A tabela 6 é ilustrativa de alguns exemplos de caixas de medicação existentes no mercado.

Tabela 6: Exemplos de caixas dispensadoras de medicamentos

Caixas de medicação	Marca	Características	Ref.
 <p>Back Row Week 2 or PM Pills</p> <p>9:30</p> <p>Med-Q</p> <p>Front Row Week 1 or AM Pills</p>	Med-Q	<ul style="list-style-type: none"> - Dispõe de 14 compartimentos - Possibilidade de toma de medicamentos 1 ou 2 x dia - Sistema de alarme incluído (luz intermitente e sinal sonoro) 	(MED - Q, n.d.)
 <p>8:27</p> <p>OPEN</p>	DoseControl	<ul style="list-style-type: none"> - Dispõe de 28 compartimentos - Elegível para 3 tomas diárias - Sistema e alarme incluído 	(Medcontrol, n.d.)
 <p>8:25</p>	TabTime super 8	<ul style="list-style-type: none"> - Dispõe de 8 compartimentos para 8 doses - Permite definir até 8 alarmes, assinalados com uma luz intermitente e sinal sonoro 	(TABTIME, n.d.)
 <p>MON TUE WED THU FRI SAT SUN</p> <p>1 2 3 4</p>	Pivotell	<ul style="list-style-type: none"> - Dispõe de 4 compartimentos - Elegível para 4 tomas diárias de medicamentos, para 7 dias 	(Pivotell, n.d.)
 <p>8:25</p>	Pivotell	<ul style="list-style-type: none"> - Dispõe de 8 compartimentos para 8 doses diárias 	(Pivotell, n.d.)

Já a preparação individualizada da medicação (PIM) é um serviço prestado pelas farmácias comunitárias, e tem como objetivo o reacondicionamento dos medicamentos

do doente (comprimidos e/ou cápsulas) num *blister*. É um sistema que marca não só os comprimidos que contém, o dia em que devem ser tomados, individualizados em saquetas e, são dispensadas ao idoso, de forma que seja fácil a toma e a gestão da medicação que têm que fazer (Donyai, 2010; PIM, n.d.). Alguns exemplos estão ilustrados na figura 11.



Figura 11: Exemplos de reacondicionamento tipo *blister* utilizados na PIM (PIM, n.d.)

Na PIM, a medicação é preparada semanalmente por um farmacêutico, com base numa guia resumo fornecida pelo médico ao doente ou cuidador relativamente aos medicamentos que o doente faz, assim como o regime posológico. Os dispositivos de dispensa utilizados para o reacondicionamento dos medicamentos são escolhidos consoante a necessidade de toma da medicação de cada doente, podendo, por exemplo, ser de quatro tomas diárias (pequeno-almoço, almoço, jantar e ceia). São disponibilizados em *blisters* transparentes ou âmbar, de forma a proteger as formas farmacêuticas fotossensíveis. Existe um espaço apropriado para adicionar as informações pessoais do doente, data de preparação, a semana a que se refere, o médico prescriptor e a descrição

dos medicamentos dentro e fora dos *blisters*, caso existam. Relativamente à selagem do recipiente dispensador, esta é feita a frio (PIM, n.d.).

Ao abrigo da Portaria nº 97/2018, foi aprovada uma nova norma pela Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos, onde estão consagradas as linhas orientadoras profissionais e procedimentos para a prestação da PIM pelas farmácias comunitárias portuguesas (Ordem dos Farmacêuticos, n.d., 2018). Neste sentido, existem algumas características específicas que podem limitar a inclusão de determinados medicamentos na PIM, ou que requerem a necessidade de verificação prévia de determinados parâmetros. Na tabela 7 estão contidos alguns exemplos destes requisitos.

Tabela 7: Características dos medicamentos que devem ser consideradas na PIM (Adaptado de Ordem dos Farmacêuticos, 2018)

Características	Motivo	Recomendação da norma da OF
Libertação modificada	Degradação do revestimento e libertação do fármaco no local errado ou dose <i>dumping</i>	Verificar estabilidade do revestimento
Higroscopia	Alterações de propriedades, ex. medicamentos dispersíveis; orodispersíveis; efervescentes; bucais ou sublinguais; liofilizados orais; pastilhas	Não deve ser incluído na PIM
Fotossensibilidade ou precauções especiais de utilização	Ex: Necessidade de refrigeração ou indicação do fabricante de conservação na embalagem original	Não deve ser incluído na PIM
Ativos sensibilizantes ou alergénicos	Penicilinas (perigo de contaminação cruzada)	Não deve ser incluído na PIM
Citotóxicos	Necessidade de manuseio que evite o contato com a pele	Não deve ser incluído na PIM
Teratogénicos	-	Requer um sistema de dose unitária

Um exemplo de uma iniciativa que surgiu com base na PIM foi o projeto PIMGEST, que é um sistema que tem por objetivo apoiar na gestão da preparação individualizada da medicação, de forma otimizada. É composto por um software e um hardware de apoio na PIM. Neste projeto, o plano terapêutico de cada doente é recolhido numa consulta farmacêutica, assim como todo o *stock* de medicamentos trazidos pelo doente que serão utilizados na PIM, que é também inserido no sistema. Todas as receitas que o doente tem

são armazenadas num dossiê, para se poder fazer a gestão do receituário. Esta gestão é a característica mais inovadora deste projeto, pois determina quais são as necessidades para o próximo ciclo de preparação em termos de medicamentos, imprimindo uma guia, que é disponibilizada ao doente no ato de dispensa da caixa, para que este possa pedir a renovação do receituário ao seu médico (PIMGEST, n.d.).

De facto a PIM apresenta muitas vantagens e benefícios, pois permite que os medicamentos dos doentes sejam armazenados num único dispositivo, por um profissional de saúde, o que garante qualidade e segurança. O envolvimento do farmacêutico facilita a revisão da medicação, assim como a identificação de possíveis interações medicamentosas. Outra vantagem da PIM que importa referir está relacionada com o fato de que, normalmente, são utilizadas caixas descartáveis, minimizando o risco de contaminações cruzadas. No entanto, à semelhança do que acontece com as caixas de dispensa de medicamentos mais simples, não possuem sistemas de alarmes ou iluminação, o que pode ser uma limitação sobretudo para a população idosa, cujo esquecimento está frequentemente presente. Já as caixas de dispensa mais sofisticadas, graças à possibilidade de configuração que conferem, permitem a emissão de alertas sonoros e luminosos, ajudando o doente a não se esquecer de fazer a medicação, sendo uma excelente ajuda (Ordem dos Farmacêuticos, 2018; Reeder et al., 2013).

Contudo, as caixas de dispensa preparadas pelo doente ou familiar (simples ou mais sofisticadas) não são controladas por nenhum profissional de saúde e, não estão sujeitas a processos de qualidade, como a dupla verificação que ocorre, por exemplo, na PIM. Assim, o grau de automatização pode levar a que este tipo de preparação esteja mais sujeito a erros de medicação. Além disso, podem ser desacondiçoados medicamentos que, devido as suas características, não têm indicação para este efeito, como acima referido (Hersberger et al., 2013).

Relativamente à questão da estabilidade dos comprimidos/cápsulas quando fora do *blister*/frasco, existem muitas controvérsias (Donyai, 2010). Albert et al. (2017) avaliaram 24 medicamentos críticos, fora do material de acondicionamento primário e colocados em dispensadores de medicamentos distintos, em condições de temperatura ambiente e acelerada e, verificaram que destes apenas 7 apresentaram alterações no aspeto visual em condições aceleradas, tais como fissuras, superfície rugosa, descoloração entre outros. Contudo, são ferramentas indispensáveis para ajudar os doentes polimedicados, no qual o farmacêutico exerce um papel fundamental.

X. Conclusão e perspectivas futuras

Na presente revisão bibliográfica, pretendeu-se estudar estratégias de formulação e dispensa em geriatria, revendo-se o panorama atual das principais abordagens centradas nas limitações da população idosa, onde a tecnologia farmacêutica desempenha um papel fundamental.

De facto, o envelhecimento populacional é um fenómeno global e, já não é suficiente a aplicação de uma abordagem generalizada da terapêutica, idêntica para todos. Isto porque esses doentes têm menor capacidade de adaptação às condições externas, às vezes já com dificuldades de mobilidade. Os idosos têm uma maior fragilidade fisiológica, que pode alterar a metabolização de medicamentos. Muitas vezes há várias patologias presentes, o que leva a que estejam polimedicados para situações diversas, podendo conduzir ao uso inadequado dos medicamentos, levando a uma subutilização ou uma utilização excessiva. Como consequência, pode originar reações adversas ou interações medicamentosas, conduzindo a uma falta de adesão a terapêutica, pois o doente tem tantos medicamentos prescritos, que não consegue uma gestão eficiente dos mesmos.

Constatou-se que há muita investigação a ser feita sobre esse assunto e, como soluções apresentadas, surgem as formas farmacêuticas orodispersíveis, que rapidamente desagregam a nível da boca. A sua facilidade de administração e rápido início de ação contribuem para a aceitabilidade da terapêutica.

A aplicação da impressão tridimensional à área das ciências farmacêuticas é algo emergente. A sua popularidade prende-se com o fato de ser um processo automatizado, de baixo custo e permitir a produção de medicamentos à medida, com a individualização da dose, forma farmacêutica, tamanho e formato pretendido.

Deste modo, importa continuar a apostar na investigação científica, para se tentar desenvolver outras tecnologias além do Spritam. Em relação à tecnologia FDM, deve-se ter especial atenção aos filamentos, pois não têm as mesmas características imediatamente após a produção ou após um dia ou uma semana. Daí a importância de determinar exatamente qual é o tempo após a extrusão que é ideal para se conseguir produzir o comprimido e as condições ambientais, quer sejam em termos de temperatura e de humidade relativa, isto é, em que condições é que eles são mais estáveis. É

fundamental garantir que o filamento, ao alimentar a impressora, não é demasiado mole ou quebradiço, de forma a evitar que se parta durante a impressão.

É uma área que se encontra ainda em expansão, mas que já demonstrou um excelente potencial na personalização da terapêutica e, antecipa-se um futuro promissor, que vai dar lugar ao que se chama de farmácia digital.

Desta forma, a indústria farmacêutica deve ter como foco as limitações do consumidor final, quer no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, tecnologia empregue e sistemas que facilitem a dispensa de medicamentos, com vista a dar resposta às necessidades de populações específicas, de que é exemplo a geriátrica.

XI. Referências bibliográficas

- Adare Pharma Solutions. (n.d.). *Parvulet® - Patient Dosage Solution* | Adare Pharma Solutions. Disponível em: <https://www.adarepharmasolutions.com/technologies/parvulet/>
- Aggarwal, P., Woolford, S. J., & Patel, H. P. (2020). Multi-morbidity and polypharmacy in older people: Challenges and opportunities for clinical practice. In *Geriatrics (Switzerland)* (Vol. 5, Issue 4, pp. 1–11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040085>
- Ali, A., Arif, A. W., Bhan, C., Kumar, D., Malik, M. B., Sayyed, Z., Akhtar, K. H., & Ahmad, M. Q. (2018). Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.3293>
- Andres, T. M., McGrane, T., McEvoy, M. D., & Allen, B. F. S. (2019). Geriatric Pharmacology: An Update. In *Anesthesiology Clinics* (Vol. 37, Issue 3, pp. 475–492). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.007>
- Antic, A., Zhang, J., Amini, N., Morton, D. A. V., & Hapgood, K. P. (2021). Screening pharmaceutical excipient powders for use in commercial 3D binder jetting printers. *Advanced Powder Technology*, 32(7), 2469–2483. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2021.05.014>
- Aslam, M., & Vaezi, M. F. (2013). Dysphagia in the Elderly. In *Gastroenterology & Hepatology* (Vol. 9)
- Barkin, R. L. (2013). The Pharmacology of Topical Analgesics. *Postgraduate Medicine*, 125(sup1), 7–18. <https://doi.org/10.1080/00325481.2013.1110566911>
- Belissa, E., Vallet, T., Laribe-Caget, S., Chevallier, A., Chedhomme, F. X., Abdallah, F., Bachalat, N., Belbachir, S. A., Boulaich, I., Bloch, V., Delahaye, A., Depoison, M., Wojcicki, A. D., Gibaud, S., Grancher, A. S., Guinot, C., Lachuer, C., Lechowski, L., Leglise, P., ... Boudy, V. (2019). Acceptability of oral liquid pharmaceutical products in older adults: Palatability and swallowability issues. *BMC Geriatrics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1337-2>
- Boland, B. S., Dong, M. H., Bettencourt, R., Barrett-Connor, E., & Loomba, R. (2014). Association of serum bilirubin with aging and mortality. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.01.003>

- Braun-Münker, M., & Ecker, F. (2016). Ease of opening of blistered solid dosage forms in a senior citizens target group. *International Journal of Pharmaceutics*, 512(2), 412–415. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.063>
- Burnier, M., Polychronopoulou, E., & Wuerzner, G. (2020). Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00049>
- Cabrerizo, S., Cuadras, D., Gomez-Busto, F., Artaza-Artabe, I., Marín-Ciancas, F., & Malafarina, V. (2015). Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. In *Maturitas* (Vol. 81, Issue 1, pp. 17–27). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.009>
- Cailleaux, S., Sanchez-Ballester, N. M., Gueche, Y. A., Bataille, B., & Soulairol, I. (2021). Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 330, pp. 821–841). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.056>
- CDER. (2016). *Safety Considerations for Product Design to Minimize Medication Errors Guidance for Industry Drug Safety Safety Considerations for Product Design to Minimize Medication Errors Guidance for Industry*. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- Chisholm-Burns, M. A., & Spivey, C. A. (2012). The “cost” of medication nonadherence: Consequences we cannot afford to accept. *Journal of the American Pharmacists Association*, 52(6), 823–826. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2012.11088>
- Cilurzo, F., Musazzi, U. M., Franzé, S., Selmin, F., & Minghetti, P. (2018). Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. In *Drug Discovery Today* (Vol. 23, Issue 2, pp. 251–259). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.003>
- Defanti e Souza, F. R., & da Silva Santana, C. (2013). A descriptive study about the use of pillboxes by older adults. *Health*, 05(12), 103–109. <https://doi.org/10.4236/health.2013.512a014>
- Delanaye, P., Cavalier, E., & Pottel, H. (2017). Serum Creatinine: Not so Simple! In *Nephron* (Vol. 136, Issue 4, pp. 302–308). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000469669>

- Denic, A., Glasscock, R. J., & Rule, A. D. (2016). Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. In *Advances in Chronic Kidney Disease* (Vol. 23, Issue 1, pp. 19–28). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.08.004>
- Denic, A., Lieske, J. C., Chakkerla, H. A., Poggio, E. D., Alexander, M. P., Singh, P., Kremers, W. K., Lerman, L. O., & Rule, A. D. (2017). The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(1), 313–320. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016020154>
- Donyai, P. (2010). Quality of medicines stored together in multi-compartment compliance aids. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(5), 533–543. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01129.x>
- Douroumis, D. (2011). Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies; 2010. In *Expert Opinion on Drug Delivery* (Vol. 8, Issue 5, pp. 665–675). <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.566553>
- Drenth-van Maanen, A. C., Wilting, I., & Jansen, P. A. F. (2020). Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 86, Issue 10, pp. 1921–1930). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bcp.14094>
- Elkasabgy, N. A., Mahmoud, A. A., & Maged, A. (2020). 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 588). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119732>
- El-Sharkawy, A. M., Sahota, O., Maughan, R. J., & Lobo, D. N. (2014). The pathophysiology of fluid and electrolyte balance in the older adult surgical patient. In *Clinical Nutrition* (Vol. 33, Issue 1, pp. 6–13). <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.11.010>
- Eurostat. (2020). *Ageing Europe LOOKING AT THE LIVES OF OLDER PEOPLE IN THE EU 2020 edition*. 8–18. <https://doi.org/10.2785/628105>
- Fine, P. G. (2012). Treatment Guidelines for the Pharmacological Management of Pain in Older Persons. In *Pain Medicine* (Vol. 13, Issue SUPPL. 2). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01307.x>
- Gavilán-Moral, E., Villafaina-Barroso, A., Jiménez-de Gracia, L., & Gómez Santana, M. del C. (2012). Ancianos frágiles polimedicados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida? In *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia* (Vol. 47, Issue 4, pp. 162–167). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.01.003>

- Gioumouxouzis, C. I., Baklavaridis, A., Katsamenis, O. L., Markopoulou, C. K., Bouropoulos, N., Tzetzis, D., & Fatouros, D. G. (2018). A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *120*, 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.04.020>
- Gomes, D., Placido, A. I., Mó, R., Simões, J. L., Amaral, O., Fernandes, I., Lima, F., Morgado, M., Figueiras, A., Herdeiro, M. T., & Roque, F. (2020). Daily medication management and adherence in the polymedicated elderly: A cross-sectional study in Portugal. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph17010200>
- Hanning, S. M., Lopez, F. L., Wong, I. C. K., Ernest, T. B., Tuleu, C., & Orlu Gul, M. (2016). Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences. *International Journal of Pharmaceutics*, *512*(2), 355–359. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.017>
- Hersberger, K. E., Boeni, F., & Arnet, I. (2013). Dose-dispensing service as an intervention to improve adherence to polymedication. In *Expert Review of Clinical Pharmacology* (Vol. 6, Issue 4, pp. 413–421). <https://doi.org/10.1586/17512433.2013.811829>
- Hughes, C. M., Cadogan, C. A., Patton, D., & Ryan, C. A. (2016). Pharmaceutical strategies towards optimising polypharmacy in older people. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 512, Issue 2, pp. 360–365). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.02.035>
- Hussain, A., Mahmood, F., Arshad, M. S., Abbas, N., Qamar, N., Mudassir, J., Farhaj, S., Nirwan, J. S., & Ghori, M. U. (2020). Personalised 3D printed fast-dissolving tablets for managing hypertensive crisis: In-vitro/in-vivo studies. *Polymers*, *12*(12), 1–15. <https://doi.org/10.3390/polym12123057>
- Jamróz, W., Szafraniec, J., Kurek, M., & Jachowicz, R. (2018). 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. In *Pharmaceutical Research* (Vol. 35, Issue 9). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>
- Jansen, P. A. F., & Brouwers, J. R. B. J. (2012). Clinical Pharmacology in Old Persons. *Scientifica*, *2012*, 1–17. <https://doi.org/10.6064/2012/723678>

- Kanasaki, K., Kitada, M., & Koya, D. (2012). Pathophysiology of the aging kidney and therapeutic interventions. In *Hypertension Research* (Vol. 35, Issue 12, pp. 1121–1128). <https://doi.org/10.1038/hr.2012.159>
- Karvonen-Gutierrez, C., & Kim, C. (2016). Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare*, 4(3), 42. <https://doi.org/10.3390/healthcare4030042>
- Kim, I. H., Kisseleva, T., & Brenner, D. A. (2015). Aging and liver disease. In *Current Opinion in Gastroenterology* (Vol. 31, Issue 3, pp. 184–191). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000176>
- King, M., & Lipsky, M. S. (2015). Clinical implications of aging. In *Disease-a-Month* (Vol. 61, Issue 11, pp. 467–474). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2015.09.006>
- Kollamaram, G., Croker, D. M., Walker, G. M., Goyanes, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2018). Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 545(1–2), 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.055>
- Lamichhane, S., Bashyal, S., Keum, T., Noh, G., Seo, J. E., Bastola, R., Choi, J., Sohn, D. H., & Lee, S. (2019). Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? In *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 14, Issue 5, pp. 465–479). Shenyang Pharmaceutical University. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.11.008>
- Leporini, C., de Sarro, G., & Russo, E. (2014). Adherence to therapy and adverse drug reactions: Is there a link? In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 13, Issue SUPPL. 1). Informa Healthcare. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.947260>
- Liantonio, J., Salzman, • Brooke, & Snyderman, D. (2014). 42 *Annals of Long-Term Care* ® • Preventing Aspiration Pneumonia by Addressing Three Key Risk Factors: Dysphagia, Poor Oral Hygiene, and Medication Use. www.annalsoflongtermcare.com
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. In *Clinical Interventions in Aging* (Vol. 13, pp. 757–772). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Liu, F., Ranmal, S., Batchelor, H. K., Orlu-Gul, M., Ernest, T. B., Thomas, I. W., Flanagan, T., & Tuleu, C. (2014). Patient-centred pharmaceutical design to improve

- acceptability of medicines: Similarities and differences in paediatric and geriatric populations. In *Drugs* (Vol. 74, Issue 16, pp. 1871–1889). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0297-2>
- Logrippo, S., Ricci, G., Sestili, M., Cespi, M., Ferrara, L., Palmieri, G. F., Ganzetti, R., Bonacucina, G., & Blasi, P. (2017). Oral drug therapy in elderly with dysphagia: Between a rock and a hard place! In *Clinical Interventions in Aging* (Vol. 12, pp. 241–251). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CIA.S121905>
- Lopez, F. L., Ernest, T. B., Tuleu, C., & Gul, M. O. (2015). Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: Benefits and limitations of current platforms. In *Expert Opinion on Drug Delivery* (Vol. 12, Issue 11, pp. 1727–1740). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.1060218>
- Lorena Tamez-Peña, A., Eloy Tamez-Pérez, H., Peña-Lazo, A., Ocampo-Candiani, J., & Torres-Pérez, J. F. (2014). medicina universitaria Use of medications on the elderly. In *Medicina Universitaria* (Vol. 16, Issue 65). www.elsevier.es/rmuanl
- Marcum, Z. A., Hanlon, J. T., & Murray, M. D. (2017). Improving Medication Adherence and Health Outcomes in Older Adults: An Evidence-Based Review of Randomized Controlled Trials. In *Drugs and Aging* (Vol. 34, Issue 3, pp. 191–201). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0433-7>
- Maruyama, Y. (2012). Aging and arterial-cardiac interactions in the elderly. In *International Journal of Cardiology* (Vol. 155, Issue 1, pp. 14–19). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.087>
- Masih, A., Kumar, A., Singh, S., & Tiwari, A. K. (2017). FAST DISSOLVING TABLETS: A REVIEW. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(2), 8. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2017v9i2.17382>
- Mc Gillicuddy, A., Crean, A. M., & Sahm, L. J. (2016). Older adults with difficulty swallowing oral medicines: A systematic review of the literature. In *European Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 72, Issue 2, pp. 141–151). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1979-8>
- MED - Q. (n.d.). *Award Winning MED-Q Pill Dispenser - New kind of Pill Box*. [Consultado a 20 Outubro 2021], Disponível em <https://medqpillbox.com/>
- Medcontrol. (n.d.). *Pill Dispenser Automatic Solid 2021 English| DoseControl*. [Consultado a 20 Outubro 2021], Disponível em

- <https://www.medcontrol.eu/p/400/smart-automatic-pill-dispenser-with-alarm-dosecontrol-new-model-2021-english-solid-lid?pp=077e29b1>
- Medicines Agency, E. (2015). *Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors*. www.ema.europa.eu/contact
- Medicines Agency, E. (2020). *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population*. www.ema.europa.eu/contact
- Menditto, E., Orlando, V., de Rosa, G., Minghetti, P., Musazzi, U. M., Cahir, C., Kurczewska-Michalak, M., Kardas, P., Costa, E., Lobo, J. M. S., & Almeida, I. F. (2020). Patient centric pharmaceutical drug product design—the impact on medication adherence. In *Pharmaceutics* (Vol. 12, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010044>
- Metsälä, E., & Vaherkoski, U. (2014). Medication errors in elderly acute care - a systematic review. In *Scandinavian Journal of Caring Sciences* (Vol. 28, Issue 1, pp. 12–28). <https://doi.org/10.1111/scs.12034>
- Mixon, A. S., Neal, E., Bell, S., Powers, J. S., & Kripalani, S. (2015). Care transitions: A leverage point for safe and effective medication use in older adults - A mini-review. In *Gerontology* (Vol. 61, Issue 1, pp. 32–40). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000363765>
- Mortazavi, S. S., Shati, M., Malakouti, S. K., Khankeh, H. R., Mehravaran, S., & Ahmadi, F. (2019). Physicians' role in the development of inappropriate polypharmacy among older adults in Iran: A qualitative study. *BMJ Open*, 9(5). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024128>
- Mühlfeld, L., Langguth, P., Häusler, H., & Hagels, H. (2012). Influence of blister package design on usability among older adults. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 34(4), 553–560. <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9643-1>
- Nobili, A., Garattini, S., & Mannucci, P. M. (2011). Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. In *Journal of Comorbidity* (Vol. 1). www.swissmedicalpress.com
- Nunes, M. B. G., Filho, A. C., Alvares, V. R. C., Meneguz-Moreno, R., Lamas, E., Loures, V., Chamié, D., & Abizaid, A. (2018). CKD-EPI versus Cockcroft-Gault formula for predicting contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention in patients without significant renal impairment. *Revista*

- Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 37(1), 25–33.
<https://doi.org/10.1016/j.repce.2017.05.010>
- Ordem dos Farmacêuticos. (n.d.). *Nova Norma Geral sobre Preparação Individualizada da Medicação - Notícias - Ordem dos Farmacêuticos*. [Consultado a 11 Outubro 2021], Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/>
- Ordem dos Farmacêuticos. (2018). *Norma Geral*
- O’Sullivan, E. D., Hughes, J., & Ferenbach, D. A. (2017). Renal aging: Causes and consequences. In *Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 28, Issue 2, pp. 407–420). American Society of Nephrology.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2015121308>
- Paneni, F., Diaz Cañestro, C., Libby, P., Lüscher, T. F., & Camici, G. G. (2017). The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 69, Issue 15, pp. 1952–1967). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.064>
- Papanastasiou, A. (2018). Innovation in Formulation Development for Older People. *Journal of Aging Science*. <https://doi.org/10.4172/2329-8847.1000195>
- Parkash, V., Maan, S., Deepika, Yadav, S., Hemlata, H., & Jogpal, V. (2011). Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. In *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research* (Vol. 2, Issue 4, pp. 223–235). <https://doi.org/10.4103/2231-4040.90877>
- Parulski, C., Jennotte, O., Lechanteur, A., & Evrard, B. (2021). Challenges of fused deposition modeling 3D printing in pharmaceutical applications: Where are we now? In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 175). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.020>
- Perrie, Y., Badhan, R. K. S., Kirby, D. J., Lowry, D., Mohammed, A. R., & Ouyang, D. (2012). The impact of ageing on the barriers to drug delivery. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 161, Issue 2, pp. 389–398). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.020>
- Pharm Tech. (2016). *Considering Patient’s VoiCe in drug design*
- Philbert, D., Notenboom, K., Bouvy, M. L., & van Geffen, E. C. G. (2014). Problems experienced by older people when opening medicine packaging. *International Journal of Pharmacy Practice*, 22(3), 200–204. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12070>

- PIM. (n.d.). *PIM | Preparação Individualizada da Medicação*. [Consultado a 11 Outubro 2021], Disponível em <http://pim.farmamais.pt/index.html>
- PIMGEST. (n.d.). *PIMGEST | Sistema de Preparação Individualizada da Medicação | PIM*. [Consultado a 11 Outubro 2021], Disponível em https://pimgest.pt/#pim_gest
- Pivotell. (n.d.). *Pivotell Small Pill Organiser daily pill box, pocket pill box, dossette*. [Consultado a 20 Outubro 2021], Disponível em https://www.pivotell.co.uk/Pivotell+Small+Pill+Organiser/0_CAAA040/PRAA034.htm
- Pizzorno, J. (2015). The Kidney Dysfunction Epidemic, Part 1: Causes. In *Integrative Medicine* • (Vol. 14, Issue 6)
- Pöllinger, N. (2016). Drug product development for older adults—Multiparticulate formulations. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*, 26, 247–278. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43099-7_16
- Rahman, Z., Charoo, N. A., Kuttolamadom, M., Asadi, A., & Khan, M. A. (2019). Printing of personalized medication using binder jetting 3D printer. In *Precision Medicine for Investigators, Practitioners and Providers* (pp. 473–481). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819178-1.00046-0>
- Reeder, B., Demiris, G., & Marek, K. D. (2013). Older adults' satisfaction with a medication dispensing device in home care. *Informatics for Health and Social Care*, 38(3), 211–222. <https://doi.org/10.3109/17538157.2012.741084>
- Reeve, E., Wiese, M. D., & Mangoni, A. A. (2015). Alterations in drug disposition in older adults. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 11, Issue 4, pp. 491–508). Informa Healthcare. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1004310>
- Rochon, P. A., Petrovic, M., Cherubini, A., Onder, G., O'Mahony, D., Sternberg, S. A., Stall, N. M., & Gurwitz, J. H. (2021). Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. In *The Lancet Healthy Longevity* (Vol. 2, Issue 5, pp. e290–e300). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00054-4](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00054-4)
- Rohan, E. (2014). *What do patients think of dose administration aids?* www.australianprescriber.com
- Saber, A. (2016). Age - Related Gastric Changes. *Journal of Surgery*, 4(2), 20. <https://doi.org/10.11648/j.js.s.2016040201.15>

- Satyanarayana, D. A., Kulkarni, P. K., & Shivakumar, H. G. (2011). *Gels and Jellies as a Dosage Form for Dysphagia Patients: A Review*
- Schwartz, J. K. (2017). Pillbox use, satisfaction, and effectiveness among persons with chronic health conditions. *Assistive Technology*, 29(4), 181–187. <https://doi.org/10.1080/10400435.2016.1219884>
- Scibona, P., Angriman, F., Vazquez, C., Ferreyro, B. L., Perelsztein, A. G., Simonovich, V. A., Jauregui, J. R., Musso, C. G., & Belloso, W. H. (2014). Individualization of drug therapy in older people. In *Reviews in Clinical Gerontology* (Vol. 24, Issue 2, pp. 145–157). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0959259814000033>
- Sen, K., Mehta, T., Sansare, S., Sharifi, L., Ma, A. W. K., & Chaudhuri, B. (2021). Pharmaceutical applications of powder-based binder jet 3D printing process – A review. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 177). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113943>
- Sera, L., & Uritsky, T. (2016). Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in older adults and implications for palliative care. *Progress in Palliative Care*, 24(5), 255–261. <https://doi.org/10.1080/09699260.2016.1192319>
- Shailesh, K., & Vaishali, L. (2020). Review on: Alternatives to large dosage forms for ease of swallowing. In *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (Vol. 57). Editions de Sante. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101712>
- Shariff, Z. B., Dahmash, D. T., Kirby, D. J., Missaghi, S., Rajabi-Siahboomi, A., & Maidment, I. D. (2020). Does the Formulation of Oral Solid Dosage Forms Affect Acceptance and Adherence in Older Patients? A Mixed Methods Systematic Review. In *Journal of the American Medical Directors Association* (Vol. 21, Issue 8, pp. 1015-1023.e8). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.01.108>
- Sheedfar, F., Biase, S. di, Koonen, D., & Vinciguerra, M. (2013). Liver diseases and aging: Friends or foes? In *Aging Cell* (Vol. 12, Issue 6, pp. 950–954). <https://doi.org/10.1111/accel.12128>
- Singam, N. S. v., Fine, C., & Fleg, J. L. (2020). Cardiac changes associated with vascular aging. In *Clinical Cardiology* (Vol. 43, Issue 2, pp. 92–98). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/clc.23313>
- Slavkova, M., & Breitzkreutz, J. (2015). Orodispersible drug formulations for children and elderly. In *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 75, pp. 2–9). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.015>

- Soenen, S., Rayner, C. K., Jones, K. L., & Horowitz, M. (2016). The ageing gastrointestinal tract. In *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (Vol. 19, Issue 1, pp. 12–18). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000238>
- Solemdal, K., Sandvik, L., Willumsen, T., & Mowe, M. (2014). Taste ability in hospitalised older people compared with healthy, age-matched controls. *Gerodontology*, *31*(1), 42–48. <https://doi.org/10.1111/ger.12001>
- Stegemann, S., Ecker, F., Maio, M., Kraahs, P., Wohlfart, R., Breikreutz, J., Zimmer, A., Bar-Shalom, D., Hettrich, P., & Broegmann, B. (2010). Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 9, Issue 4, pp. 384–398). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.04.005>
- Strait, J. B., & Lakatta, E. G. (2012). Aging-Associated Cardiovascular Changes and Their Relationship to Heart Failure. In *Heart Failure Clinics* (Vol. 8, Issue 1, pp. 143–164). <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.011>
- Sura, L., Madhavan, A., Carnaby, G., & Crary, M. A. (2012). Dysphagia in the elderly: Management and nutritional considerations. In *Clinical Interventions in Aging* (Vol. 7, pp. 287–298). <https://doi.org/10.2147/CIA.S23404>
- TABTIME. (n.d.). *TabTime Super 8 - Pill Box with eight alarms for Parkinson's – Tabtime Limited*. [Consultado a 20 Outubro 2021], Disponível em <https://tabtime.com/products/tabtime-super-8>
- Tajir, K., & Shimizu, Y. (2013). Liver physiology and liver diseases in the elderly. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 19, Issue 46, pp. 8459–8467). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8459>
- Tavares, C. (2015). Alternative methods of pain management for the older adult population: Review of topical pain medications. *Mental Health Clinician*, *5*(3), 109–122. <https://doi.org/10.9740/mhc.2015.05.109>
- Thak, R. R., & Oni A Narwal, S. (2011). ORALLY DISINTEGRATING PREPARATIONS: RECENT ADVANCEMENT IN FORMULATION AND TECHNOLOGY. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, *2012*(3), 87–96. <http://jddtonline.info>
- Toh, M. R., Teo, V., Kwan, Y. H., Raaj, S., Tan, S. Y. D., & Tan, J. Z. Y. (2014). Association between number of doses per day, number of medications and patient's non-compliance, and frequency of readmissions in a multi-ethnic Asian population.

- Preventive Medicine Reports*, 1, 43–47.
<https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2014.10.001>
- Turner, A., Hochschild, A., Burnett, J., Zulfiqar, A., & Dyer, C. B. (2012). High prevalence of medication non-adherence in a sample of community-dwelling older adults with adult protective services-validated self-neglect. *Drugs and Aging*, 29(9), 741–749. <https://doi.org/10.1007/s40266-012-0007-2>
- van Geffen, E. C. G., Meuwese, E., Philbert, D., & Bouvy, M. L. (2010). Problems with medicine packages: Experiences reported to a Dutch medicine reporting system. *Annals of Pharmacotherapy*, 44(6), 1104–1109. <https://doi.org/10.1345/aph.1P052>
- Wagh, M. A., Kothawade, P. D., Salunkhe, K. S., Chavan, N. V., & Daga, V. R. (2010). Techniques used in orally disintegrating drug delivery system. *International Journal of Drug Delivery*, 2(2), 98–107. <https://doi.org/10.5138/ijdd.2010.0975.0215.02018>
- Walsh, C. A., Cahir, C., Tecklenborg, S., Byrne, C., Culbertson, M. A., & Bennett, K. E. (2019). The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 85, Issue 11, pp. 2464–2478). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bcp.14075>
- Walsh, J., Ranmal, S. R., Ernest, T. B., & Liu, F. (2018). Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. *International Journal of Pharmaceutics*, 536(2), 547–562. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.017>
- Wastesson, J. W., Morin, L., Tan, E. C. K., & Johnell, K. (2018). An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 17, Issue 12, pp. 1185–1196). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
- Weinstein, J. R., & Anderson, S. (2010). The Aging Kidney: Physiological Changes. In *Advances in Chronic Kidney Disease* (Vol. 17, Issue 4, pp. 302–307). <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.002>
- Wong, C. W. (2020). Medication-related problems in older people: How to optimise medication management. *Hong Kong Medical Journal*, 26(6), 510–519. <https://doi.org/10.12809/hkmj208534>
- Wynne, H. A., & Blagburn, J. (2010). Drug treatment in an ageing population: Practical implications. In *Maturitas* (Vol. 66, Issue 3, pp. 246–250). <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.004>

- Yap, A. F., Thirumoorthy, T., & Kwan, Y. H. (2016). Medication adherence in the elderly. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 7(2), 64–67. <https://doi.org/10.1016/j.jcgg.2015.05.001>
- Zazzara, M. B., Palmer, K., Vetrano, D. L., Carfi, A., & Graziano, O. (2021). Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. In *European Geriatric Medicine* (Vol. 12, Issue 3, pp. 463–473). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>
- Zieverink, J. (2016). *FIRST FDA-APPROVED MEDICINE MANUFACTURED USING 3D PRINTING TECHNOLOGY NOW AVAILABLE*. Aprecia Pharmaceuticals. <https://www.multivu.com/players/English/7764551-aprecia-pharmaceuticals-spritam/>