



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Inês Isabel Guindeira Ferreira

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Inês Isabel Guindeira Ferreira

Farmácia de Alfena

março a julho de 2022

Hospital Privado de Alfena – Grupo Trofa Saúde

janeiro a fevereiro de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Maria Isabel Sanches

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Patrícia Moura

Julho de 2022

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia de mês de 2022

Inês Isabel Guindeira Ferreira

Agradecimentos

Finalizada esta última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, não poderia deixar de expressar algumas palavras de agradecimento a quem esteve presente ao longo dos últimos cinco anos.

Primeiramente, e como não poderia deixar de ser, gostaria de agradecer às pessoas mais importantes da minha vida: a minha Mãe e o meu Pai. Ao meu pai, por nunca terem sido necessários mil beijos e abraços para eu saber o quanto me amas e o quanto te orgulhas de mim. Obrigada pelo teu amor, dedicação, ética, por nunca nos deixares faltar nada, pela exigência e educação que me proporcionaste e que fez de mim quem eu sou hoje. Nunca duvidaste de mim e do meu potencial, mesmo quando eu duvidei. À minha mãe, a minha alma-gêmea, que me ensinou que “querer é poder” e que acreditou em mim desde sempre. Obrigada por cuidares de nós, por seres a pessoa mais genuína e altruísta que conheço e por me mostrares, todos os dias, que o amor é a base de tudo.

Obrigada aos dois pelo apoio incondicional ao longo de toda a minha vida, por todos os sacrifícios que fizeram e por sempre acreditarem em mim. Obrigada por me deixarem voar. São os meus maiores exemplos. Saiu-me a “sorte grande” por vos ter como pais.

Aos meus avós, por todos os sacrifícios, por todos os ensinamentos, por todo o apoio e amor que me deram ao longo da minha vida. O maior prazer que tenho é saber que sempre estiveram aqui e me viram terminar esta caminhada.

À minha estrelinha mais brilhante lá em cima, Teresinha de Jesus. A quem pedi sempre auxílio nos momentos mais difíceis (foram muitos, eu sei). Obrigada por olhares por mim. Espero que estejas orgulhosa.

Ao Tiago, o meu namorado, melhor amigo e companheiro para toda a vida. Obrigada por todo o amor, apoio, confiança e, principalmente, paciência. Por sempre me limpares as lágrimas, por todos os “Confia em ti, és capaz!”, quando eu achava que não iria conseguir. Obrigada pelo teu amor constante, mesmo nos pequenos gestos. Sem ti não era capaz. O teu abraço é a minha casa.

Agradeço à Dra. Maria Isabel Sanches por toda a disponibilidade e empenho ao longo deste estágio. Obrigada por me mostrar a paixão por esta profissão e me ensinar que, para além do profissionalismo, a humildade, empatia e humanidade nos levam ainda mais longe. Um obrigada a toda a equipa da Farmácia de Alfena, por me integrarem como um membro da equipa, por toda amabilidade, preocupação e por toda a confiança em mim depositada. Com vocês aprendi conhecimentos essenciais para o meu crescimento como farmacêutica e que levo como ensinamentos para a vida.

Devo um agradecimento especial à Dra. Joana Monteiro por toda a paciência, preocupação e ajuda ao longo destes quatro meses de estágio em farmácia comunitária. Obrigada pela partilha de todos os ensinamentos e do amor pela profissão de farmacêutica.

Obrigada à Dra. Ana Patrícia Salgado, que tornou a minha experiência em farmácia hospitalar uma agradável surpresa. Por me ter acolhido tão bem e por toda a boa disposição com que sempre me presenteou ao longo dos vários dias de estágio no Hospital Privado de Alfena.

Gostaria de agradecer a todo o corpo docente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, com o qual tive a oportunidade de aprender e crescer, e em particular ao meu orientador de estágio, o Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, por todas as orientações, esclarecimentos e apoio que me foi dando no decorrer do meu estágio.

Este relatório significa o fim de uma caminhada de vários anos, por onde passaram várias pessoas importantes. Todas elas se mostraram indispensáveis pelo seu incentivo constante, tanto intelectual e emocional. Todas elas fizeram de mim o que sou hoje.

A todos vocês, o meu sincero obrigado.

Índice

Agradecimentos.....	IV
Índice de Figuras	VIII
Índice de Tabelas.....	VIII
Lista de Abreviatura	IX
Resumo.....	1
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	3
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	3
Contextualização do estágio curricular	3
Cronograma de atividades e sua explicação.....	4
Atividades Realizadas	6
Atividade 1	6
Atividade 2	7
Atividade 3	8
Atividade 4	10
Atividade 5	12
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	15
Contextualização do estágio curricular	15
Cronograma de atividades e sua explicação.....	16
Atividades Realizadas	18
Atividade 1	18
Atividade 2	19
Atividade 3	20
Atividade 4	20
Atividade 5	21
Parte 2. Temas de desenvolvimento	23
2.1. Utilização crónica de IBPs nos idosos e riscos associados	23
2.1.1. Introdução.....	23
2.1.2. Utilização dos IBPs	23

2.1.3. A utilização crónica de IBPs nos idosos	24
2.1.3.1. Risco de infeções.....	26
2.1.3.2. Interações Farmacológicas	29
2.1.3.3. Osteoporose	31
2.1.3.4. Mal Absorção	34
2.1.3.5. Demência.....	35
2.1.4. Recomendações.....	36
2.2. A utilização da Dapagliflozina no tratamento da Insuficiência Cardíaca	38
2.2.1. Introdução.....	38
2.2.2. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca	38
2.2.4. A utilização da dapagliflozina no tratamento da Insuficiência Cardíaca	40
2.2.4.1. Mecanismo de ação da dapagliflozina.....	40
2.2.4.2. Eficácia da dapagliflozina no tratamento da Insuficiência Cardíaca.....	41
2.2.4.3. Outros mecanismos de ação da dapagliflozina do tratamento da Insuficiência Cardíaca.....	43
2.2.4.3.1. Efeito diurético	43
2.2.4.3.2. Diminuição das alterações estruturais do coração.....	44
2.2.4.3.3. Alterações metabólicas do miocárdio.....	44
2.2.4.3.4. Inibição do permutador de $Na^+ / H^+ + 1$	45
2.2.4.3.5. Modulação fenotípica de macrófagos.....	45
2.2.5. Conclusão	46
Referências Bibliográficas	48
Anexos.....	57
Anexo I. Formação desenvolvida no âmbito de Farmácia Comunitária	57

Índice de Figuras

Figura 1 - Número de mortes e hospitalizações por insuficiência cardíaca num estudo realizado em 17160 doentes.....	42
Figura 2 - Potenciais mecanismos de ação dos inibidores da SGLT2 para a melhoria da insuficiência cardíaca em doentes com e sem Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2.....	46

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma de atividades realizadas durante os quatro meses de farmácia comunitária na Farmácia de Alfena.....	4
Tabela 2 – Interações medicamentosas mais relevantes entre alguns fármacos utilizados no esquema terapêutico do doente.	13
Tabela 3 – Cronograma de atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia hospitalar.	16
Tabela 4 - Recomendações de utilização de inibidores da bomba de prótons de acordo com alguns fatores de risco gastrointestinal.	25

Lista de Abreviatura

25-OHD - 25-hidroxivitamina D

ADP - Adenosina Difosfato

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteróides

AUC - Área Sob a Curva

BHE - Barreira Hemato-Encefálica

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

COX - Cicloxigenase

CPK - Creatinofosfoquinase

DHA - Ácido Docosaexaenoico

EMA - *European Medicines Agency*

ESC - *European Society of Cardiology*

FDA - *Food and Drug Administration*

FEVE - Fração de Ejeção Ventricular Esquerda

f-MLP - N -formilmetionil-leucil-fenilalanina

GTS - Grupo Trofa Saúde

HAR - Hipersecreção Ácida de Rebound

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA

HPAV - Hospital Privado de Alfena

IBPs - Inibidores da Bomba de Protões

IC - Insuficiência Cardíaca; Intervalo de Confiança

IM - Intramuscular

IMC - Índice de Massa Corporal

IRSN - Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

IV - Intravenosa

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

NaCl - Cloreto de Sódio

NHE 1 - Permutador de iões Na^+/H^+ 1

OR - *Odds Ratio*

PAC - Pneumonia Adquirida na Comunidade

PIM - Preparação Individualizada de Medicação

PTH - Hormona Paratiróide

RCM - Resumo das Características do Medicamento

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

SGLT1 - Cotransportador de Sódio e Glucose Tipo 1

SGLT2 - Cotransportador de Sódio-Glucose Tipo 2

SGLT2i - Inibidores Seletivos do Cotranspotador Sódio-Glicose

SNC - Sistema Nervoso Central

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

WHO - *World Health Organization*

Resumo

O estágio profissionalizante de seis meses, marca o fim do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e é uma etapa fundamental para a aquisição de competências práticas em farmácia comunitária. Durante este período é possível aplicar todo o conhecimento teórico, adquirido ao longo dos cinco anos do percurso académico, em situações práticas do quotidiano profissional. Torna-se essencial, na medida em que nos permite compreender o modo de funcionamento e organização interna de uma farmácia, experienciar, tanto o atendimento ao público, como a relação com a equipa de trabalho, algo que só se adquire com a prática, em contexto profissional, e, que nos permite perceber as diversas competências e responsabilidades enquanto farmacêuticos.

O meu estágio foi repartido entre Farmácia Comunitária, na Farmácia de Alfena, e Farmácia Hospitalar, no Hospital Trofa Saúde Alfena. O presente relatório descreve as minhas experiências enquanto estagiária ao longo destes seis meses, estando organizado em duas partes distintas. A Parte I do relatório apresenta duas secções, sendo a Secção A relativa aos quatro meses passados em Farmácia Comunitária, e a Secção B relativa aos dois meses passados em Farmácia Hospitalar.

Ao longo da Secção A da Parte I, apresento uma breve contextualização do estágio curricular na Farmácia de Alfena, bem como uma breve análise cronológica de algumas atividades desempenhadas de forma rotineira na farmácia. Relato ainda algumas atividades desenvolvidas por mim, nomeadamente, uma Indicação Terapêutica para a dor muscular, uma Indicação para a correta posologia de um opióide, esclarecimento de dúvidas sobre um antifúngico para recém-nascido, pesquisa sobre um novo suplemento alimentar, tendo em vista a realização de uma formação para a equipa técnica da farmácia, e uma revisão da medicação de um doente polimedicado.

A Secção B da Parte 1, retrata os dois meses de estágio decorridos em Farmácia Hospitalar, no Hospital Trofa Saúde Alfena. Em semelhança à Secção A, é feita uma descrição dos Serviços Farmacêuticos do hospital, como também a apresentação de um esquema cronológico das tarefas realizadas, ao longo destes dois meses. Enuncio e desenvolvo várias atividades por mim realizadas: o possível erro na prescrição de clemastina; uma alternativa para a prescrição de medicação de um doente internado; uma sobredosagem de acetilcisteína; o esclarecimento de dúvidas na administração de amicacina por perfusão e pesquisa para a tomada de decisão relacionada com o transporte de uma insulina.

A Parte II corresponde aos dois temas de desenvolvimento realizados no âmbito da Farmácia Comunitária, tendo como objetivo, aprofundar os meus conhecimentos e, desta forma, contribuir para a um melhor aconselhamento ao utente. O primeiro tema, diz respeito ao uso inadequado de inibidores da bomba de prótons, por parte dos idosos e as suas possíveis consequências. O segundo tema, refere-se à pesquisa relacionada com a nova utilização da dapagliflozina, um antidiabético oral, no tratamento da insuficiência cardíaca.

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – FARMÁCIA COMUNITÁRIA

CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR

O meu estágio em farmácia comunitária teve lugar na Farmácia de Alfena entre março e julho de 2022.

Localizada no centro da cidade que lhe deu o nome, a Farmácia de Alfena situa-se na Rua Primeiro de Maio, no número 1841 e está em funcionamento, de segunda-feira a sábado, desde as 08:00 horas até às 22:00 horas. Na sua área abrangente, situam-se zonas residenciais e com algum comércio. Também próximo da Farmácia de Alfena, situam-se a Unidade de Saúde Familiar de Alfena, o hospital privado Trofa Saúde Alfena, bem como, várias clínicas de onde provinham a maioria das prescrições terapêuticas. Possui quatro balcões de atendimento, estando, frequentemente, pelo menos três deles em funcionamento. Apesar de ser frequentada por uma grande diversidade de utentes, na sua maioria residentes na zona em que a Farmácia se encontra, destaca-se uma maior afluência por parte de idosos que, habitualmente, padecem de patologias crónicas e são polimedicados.

A direção técnica está a cargo da Dra. Maria Isabel Sanches e conta com uma equipa de farmacêuticos e técnicos auxiliares de farmácia de extrema qualidade e competência, focados no doente e no seu bem-estar.

De um ponto de vista mais técnico, pode-se salientar que o sistema informático utilizado na farmácia durante o atendimento é o *Sifarma®*, desenvolvido pela *Glintt®*. As restantes funções não disponíveis no mais recente sistema, são realizadas obrigatoriamente no *Sifarma®2000*.

Os utentes desta farmácia podem usufruir de diversos serviços farmacêuticos, de onde se destacam a medição de parâmetros bioquímicos, como glicemia, colesterolémia ou triglicerídeos; a administração de injetáveis e a preparação individualizada de medicação (PIM). A PIM é realizada para utentes de lares com parceria com a Farmácia de Alfena ou utentes polimedicados com dificuldade em gerir a sua medicação. Periodicamente, são realizados alguns rastreios como, por exemplo, rastreios auditivos, à doença venosa crónica e à hipertensão arterial, que visam a prevenção e a promoção para a saúde. Para além disso, é possível determinar a altura, peso e respetivo índice de massa corporal (IMC). Além da atividade diária comum, a Farmácia de Alfena participa, ainda, no Programa de Troca de Seringas e na recolha de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, através da *VALORMED*. Disponibiliza, também, consultas de nutrição, por marcação, realizadas por uma Nutricionista, num dia específico da semana.

Em parceria com a equipa da Farmácia de Alfena, foi possível compreender a importância das farmácias comunitárias para a resolução de problemas de saúde menores, bem como da necessidade de se afirmarem como uma fonte de informação confiável e orientadora.

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES E SUA EXPLICAÇÃO

Tabela 1 – Cronograma de atividades realizadas durante os quatro meses de farmácia comunitária na Farmácia de Alfena.

Atividades	Março		Abril		Maio	Junho	Julho
Receção e armazenamento de encomendas							
Atendimento com acompanhamento							
Atendimento de forma autónoma							
Gestão de devoluções							
Gestão de quebras de produtos							
Gestão de validade							
Determinação de parâmetros bioquímicos							

Durante o meu período de estágio na Farmácia de Alfena, pude entrar em contacto com as mais variadas situações com as quais o farmacêutico se depara no seu dia a dia na farmácia comunitária.

Ao longo destes quatro meses, tive a oportunidade de realizar todas as atividades descritas na **Tabela 1**. Durante as primeiras semanas do estágio em farmácia comunitária, tive um maior contacto com a zona de *backoffice*, onde procedi à receção e armazenamento de encomendas, gestão de reservas e organização de *stocks*. O desempenhar destas tarefas, permitiu-me constatar quais os produtos que entram, frequentemente, na Farmácia de Alfena, e adaptar-me ao funcionamento do sistema informático *Sifarma*®.

Ainda nas primeiras semanas, participei no controlo dos prazos de validade e de *stocks*; efetuei e regularizei devoluções aos fornecedores, tornando, assim, possível obter uma melhor compreensão da gestão dos produtos da Farmácia de Alfena.

Também no primeiro mês, observei os atendimentos efetuados pelos meus colegas da farmácia, sendo o meu principal foco a interação farmacêutico-utente. Posteriormente, comecei a

realizá-los com supervisão, o que me permitiu continuar a desenvolver as minhas competências técnicas e conhecimentos adquiridos no decorrer do MICF; uma maior familiarização com o sistema informático e, também, um ganho de confiança e autonomia, durante o contacto com o utente. Em paralelo, participei em ações de formação de dermocosmética e produtos farmacêuticos, que me possibilitaram adquirir um maior conhecimento dos produtos disponíveis na Farmácia. A partir do mês de abril, iniciei os atendimentos de forma autónoma, o que melhorou as minhas aptidões e confiança como profissional de saúde. Esta conquista, foi algo que verdadeiramente me realizou a nível pessoal, e me encorajou a continuar o meu crescimento no ramo de Farmácia Comunitária.

No escritório de atendimento personalizado, efetuei regularmente a determinação de parâmetros bioquímicos, incluindo medições de pressão arterial, diabetes, colesterol e aconselhamento para uma melhoria dos seus valores. Este serviço era, muitas vezes, requisitado pelos doentes com hipertensão arterial, Diabetes *Mellitus* ou hipercolesterolemia que se deslocavam à farmácia com o objetivo de controlar os seus valores.

A Farmácia de Alfena é responsável pela PIM de vários utentes da farmácia, bem como, alguns lares residenciais da cidade. Durante os quatro meses, tive oportunidade de participar na sua preparação, que é realizada de forma semanal. A grande maioria dos utentes que usufruem destes serviços são idosos polimedicados. Por esse motivo, aquando de uma alteração do esquema farmacoterapêutico do doente, existe a necessidade de realizar uma revisão da medicação, de forma a evitar interações medicamentosas. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de avaliar o esquema terapêutico de vários doentes, tendo incluído uma revisão da medicação de um doente polimedicado no presente relatório.

ATIVIDADES REALIZADAS

ATIVIDADE 1

Pesquisa de Interação Medicamentosa durante Indicação Farmacêutica

Durante um dos meus atendimentos autônomos, foi-me solicitada uma indicação farmacêutica por uma utente. A mesma era uma senhora na casa dos sessenta anos, aparentemente saudável, que se queixava de dores musculares que, segundo a mesma, se deviam à prática de exercício-físico no dia anterior.

De forma a obter o melhor aconselhamento possível, a utente foi questionada acerca da sua idade, doenças e alergias conhecidas e da medicação que costumava tomar. Como não vivia em Portugal teria alguma dificuldade em saber que medicação tomava de forma habitual. No entanto, a mesma referiu que não tomava nenhuma medicação, a não ser um medicamento a que recorria de forma esporádica quando estava em França, e que não tinha doenças crónicas e alergias.

Após algumas tentativas para tentar perceber qual seria o medicamento a que se referia, chegamos à conclusão de que o seu nome seria *Ixprim*. Este consiste numa associação de dois analgésicos, tramadol e paracetamol, na dosagem 37.5 mg + 325 mg, e que atuam no alívio da dor moderada a severa em adultos, principalmente nos casos de dor oncológica, pós-operatório e traumas.

O tramadol é um analgésico opióide que atua através de dois mecanismos de ação distintos, que permitem, não só, inibir a transmissão da dor, como também a sua perceção. Tem uma ação central como agonista não seletivo dos recetores opióides μ , δ e κ , mas com uma maior afinidade pelos recetores μ_1 . Também exerce o seu efeito analgésico através da recaptção de serotonina e de noradrenalina, resultando numa redução da sinalização aferente da dor e amplificando a sinalização eferente inibitória.

O tramadol não deve ser tomado durante mais tempo do que o estritamente necessário. A toma conjunta com outros medicamentos pode provocar convulsões e aumentar o potencial convulsivante de diversos fármacos como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos ou outros medicamentos que diminuem o limiar convulsivante.¹

O paracetamol é um analgésico que atua por elevação do limiar da dor, e um antipirético, pela sua ação sobre o centro hipotalâmico regulador da temperatura. Está demonstrado que exerce uma inibição distinta sobre a síntese das prostaglandinas a nível cerebral, sendo que a síntese das prostaglandinas periféricas é, apenas, inibida ligeiramente.

A combinação destes dois fármacos fornece mecanismos de ação complementares e uma analgesia sinérgica para diferentes tipos de dor. Contudo, não deve ser utilizada em situações de dor leve pela possibilidade de ocorrência efeitos adversos como náuseas, tonturas, dor de cabeça, entre outros. ¹

Apesar de ser difícil quantificar a dor de uma forma precisa, podem ser utilizados guias de forma a facilitar a escolha do fármaco a utilizar. ² A *World Health Organization* (WHO) desenvolveu *guidelines* para o controle da dor oncológica, que foram posteriormente adaptadas para outras causas que não o cancro. ³ Estas *guidelines* sugerem três etapas, ou níveis, de tratamento:

- **Nível 1**, quando o doente perceciona uma dor leve ou moderada, deve ser utilizado um analgésico não opióide, como o paracetamol ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs);

-**Nível 2**, quando o doente perceciona uma dor persistente ou a aumentar a sua intensidade, pode ser utilizado um opióide fraco, como o tramadol;

-**Nível 3**, caso a dor persista, deve ser utilizado um opióide forte como a morfina.

Uma vez que a utente não indicou um motivo para a toma de tramadol + paracetamol, foi aconselhada a rever a sua utilização com o seu médico de família, dado que o medicamento deve ser usado conforme a orientação médica, de forma a evitar a ocorrência de efeitos adversos. A utilização de opióides deve ser prescrita por um curto período, sendo, normalmente, de alguns dias até 3 a 4 semanas. Por essa razão, os doentes devem ser informados dos riscos e benefícios da utilização deste tipo de medicamentos. ⁴

O ibuprofeno é um AINE cujo mecanismo de ação envolve a inibição da ciclooxigenase (COX) 1 e 2. Ambas as COX estão envolvidas na síntese de prostaglandinas, as principais responsáveis pela dor, inflamação e febre. Por esse motivo, a modulação das COX contribui para o efeito anti-inflamatório e analgésico do ibuprofeno. ⁵

O paracetamol e o tramadol não têm qualquer tipo de interação com o ibuprofeno e por isso foi aconselhado *Neurofen Musc* para as dores musculares da utente.

Atividade 2

Dosagem de opióide

Durante um dos dias de estágio, a farmácia recebeu a visita de uma utente que necessitava de esclarecimento sobre a posologia e dosagem de um medicamento. A utente apresentou uma prescrição de *Oramorph* que deveria tomar antes da limpeza e mudança de penso de uma ferida aberta, mas, não sabia a quantidade de gotas que deveria tomar. Foi-me pedida ajuda de forma a

saber qual a dose correta de *Oramorph* para a utente. Uma vez que existem várias dosagens do medicamento, questionei-a sobre a dosagem de *Oramorph* prescrita. A mesma indicou que seria de 20 mg/mL e que deveria tomar 2 mg da solução antes do tratamento.

O *Oramorph* é uma solução oral à base de morfina que é utilizada no tratamento da dor crónica ou muito intensa. A morfina pertence à classe dos analgésicos opióides pelo que deve ser utilizada com precaução. Por esse motivo, senti a necessidade de realizar uma pesquisa mais aprofundada, de forma a garantir que a mesma tomava a quantidade correta, conforme o que tinha sido prescrito pelo clínico.

A solução oral de 20 mL inclui um doseador em formato conta gotas, cuja finalidade é facilitar a toma da dose exata, através da sua correta quantificação. No caso desta doente, a mesma conhecia a dose a tomar em miligramas, mas não sabia qual o seu valor em mililitros. Seria, por isso, necessário saber o número de gotas que deveria tomar. Para isso, deveria saber a quantos mililitros correspondia uma gota da solução. Para um líquido com viscosidade semelhante à da água, 1 mililitro corresponde a 20 gotas, contudo, este valor poderia não ser o mais correto, uma vez que o fármaco se apresenta na forma de uma solução oleosa. Após a pesquisa no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e na literatura, confirmei que quatro gotas seriam equivalentes a 0,25 mL, que, por sua vez, seriam equivalentes a 5 mg de morfina. Visto que seriam necessários dois miligramas de solução, a doente teria de tomar duas gotas, que correspondiam a 2,5 miligramas.⁶ Uma vez encontrada a resposta, indiquei a toma de duas gotas da solução oral de morfina. Alertei ainda para a necessidade de rigor na medição da dose.

Dado que o início de ação da morfina oral ocorre entre 15 e 30 minutos após a toma, e o seu pico plasmático ocorre 15 a 60 minutos depois, aconselhei a toma do medicamento cerca de 30 minutos antes da mudança de penso.⁷

Durante a minha pesquisa pela dose certa de morfina para a doente, concluí que a solução tem um sabor bastante amargo e desagradável para muitos. É, também, uma solução oleosa pelo que é difícil de preparar a toma. Por isso, aconselhei a sua diluição numa bebida ligeira como sumo de laranja, ou outro, de forma a tornar a toma mais agradável.⁶

ATIVIDADE 3

Prescrição de miconazol em recém-nascido

Ao longo dos quatro meses em farmácia comunitária, foram várias as prescrições de antifúngicos que recebi durante os atendimentos. De entre estes, houve um em particular que necessitou de uma atenção reforçada. O atendimento em causa ocorreu ainda no meu primeiro

mês de estágio e centrou-se numa prescrição de miconazol gel oral para um lactente, com cerca de duas semanas de vida, com candidíase oral num estado exacerbado.

A candidíase oral é uma infeção fúngica comum, que é causada por um crescimento excessivo de espécies *Candida spp.*, sendo na sua grande maioria, *C. albicans*, normalmente presente em indivíduos saudáveis.⁸ Este é um fungo dimórfico, que, tal como o nome indica, pode existir na forma de levedura ou hifa dependendo das condições externas. A candidíase oral é bastante comum no primeiro ano de vida, sendo que o fungo pode ser transmitido ao recém-nascido por de forma vertical pela mãe, durante o parto, uma vez que se encontra presente na mucosa vaginal. Pode, também, ser causada pela utilização de material não esterilizado como biberões ou chupetas ou até durante o aleitamento por candidíase mamária.^{9 10}

A candidíase oral em bebés é, normalmente, tratada com uma suspensão oral de nistatina, um antifúngico poliénico, que se liga ao ergosterol da membrana plasmática do fungo, aumentando a permeabilidade da membrana celular através da criação de poros, promovendo assim a libertação do conteúdo celular essencial à vida do fungo.¹¹

A prescrição do médico continha, não nistatina, mas sim miconazol gel oral, um antifúngico da família dos azóis, não recomendado em crianças com idades inferiores a 4 meses pelo risco de asfixia. A prescrição causou alguma incerteza pela idade do lactente, sendo que a mãe apenas tinha a indicação que deveria colocar o gel na boca do mesmo, mas não tinha sido alertada para o risco de asfixia, tendo várias dúvidas em relação à segurança do seu bebé. Por esse motivo, procedemos à realização de uma pesquisa de forma a perceber se o miconazol poderia ser usado em crianças com idades inferiores a 4 meses.

Na verdade, o tratamento da candidíase oral nas crianças é mais eficaz com a utilização de miconazol quando comparado com a nistatina.¹¹ O uso de miconazol em crianças com idades inferiores a 4 meses é *off-label* pelo risco de asfixia sendo que devem ser tomados cuidados de forma a não obstruir a garganta do bebé.¹²

Por isso mesmo, a mãe foi alertada para os cuidados necessários para realizar o tratamento. Uma das suas dúvidas consistia na altura correta para aplicar o antifúngico no peito. Uma vez que o gel de miconazol é uma substância espessa, o mesmo não deveria ser aplicado antes do aleitamento pelo risco de engasgamento. Expliquei que deveria ser aplicado após o aleitamento de forma a atuar na área abrangida pela boca do bebé.

Em relação à aplicação na mucosa oral do lactente, a dose recomendada a crianças com idades inferiores a 1 mês é de 1 mL dividido em 4 aplicações diárias de forma a diminuir o risco de asfixia. As aplicações devem também ser feitas após o aleitamento e a quantidade pode ser medida com uma seringa oral. De forma a facilitar a aplicação e a perceção das quantidades, o

gel deve ser aplicado com um dedo devidamente higienizado. Deve ser espalhado com cuidado em todas as áreas da boca incluindo bochechas, gengivas, palato e língua, evitando as zonas perto da garganta.¹²

De forma a tornar o tratamento mais eficaz, a mãe foi aconselhada a ter particular cuidado com os objetos que eram introduzidos na boca do bebé recorrendo a esterilizações dos mesmos, sempre que estes entravam em contacto com o lactente.

ATIVIDADE 4

Novo suplemento alimentar Natalben Supra +

No meu primeiro mês de estágio na farmácia comunitária foi-me pedido que fizesse uma pesquisa sobre um novo suplemento alimentar para grávidas que tinha chegado numa das encomendas diárias. O suplemento era o *Natalben Supra +*, do grupo *Italfarmaco*, que levantou algumas questões em relação à sua indicação e diferenças entre os restantes suplementos da marca e de semelhantes. Aproveitei, então, para fazer uma pesquisa mais aprofundada e realizar uma ação de formação à equipa sobre este produto.

Durante a gravidez e amamentação, ocorrem alterações metabólicas e fisiológicas na grávida, que são necessárias para assegurar o desenvolvimento da placenta, o correto crescimento e o desenvolvimento do feto, bem como preparação das glândulas mamárias para o processo de lactação. Por isso, as necessidades nutricionais durante estas duas fases diferem das necessidades nutricionais normais de uma mulher em idade fértil.

Entre as duas e oito semanas de gestação, ocorre a formação do feto, sendo que o estado nutricional da mãe é fundamental para um correto desenvolvimento embrionário, dos órgãos e do tubo neural. Durante o segundo e terceiro trimestres, o feto acumula os nutrientes que vão ser utilizados após o nascimento. Por isso, um aporte nutricional não adequado durante a preconcepção e gestação pode levar à ocorrência de complicações a nível materno, fetal ou neonatal, nomeadamente pré-eclampsia, diabetes gestacional, macrosomia, malformações congénitas, morte fetal, baixo peso ao nascimento, insucesso no aleitamento, bem como a programação metabólica para a doença na vida adulta do recém-nascido.¹³

O *Natalben Supra +*, foi, na verdade, formulado com o objetivo de suprir as necessidades acrescidas de grávidas com mais de 35 anos de idade e a necessidade de melhorar a sua saúde placentária.

A mulher grávida necessita de quantidades aumentadas de ferro, vitaminas do complexo B (principalmente ácido fólico e vitamina B12), vitamina D, iodo, colina e DHA (ácido docosaenoico). Estas necessidades têm, ainda, uma maior importância na gravidez em idade reprodutiva tardia, uma tendência cada vez mais comum nas mulheres atuais, resultante do seu

nível educacional mais elevado, objetivos na carreira profissional e da necessidade de segurança financeira. A maternidade depois dos 35 anos está, no entanto, associada a um maior número de complicações durante a gravidez, nomeadamente alterações cromossômicas, malformações congénitas, restrição do crescimento do feto, doenças hipertensivas e anomalias placentárias; e no período neonatal, a uma maior incidência de baixo peso do recém-nascido.

A presença de colina é a principal diferença entre o *Supra* + e o suplemento alimentar *Supra*, também do mesmo grupo. Este elemento é responsável pela promoção do desenvolvimento do cérebro fetal, diminui o risco de desenvolvimento de doenças mentais e contribui para o normal metabolismo da homocisteína. A sua deficiência pode resultar em pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino, fatores de risco nas grávidas com idades superiores a 35 anos.

A colina é um precursor do neurotransmissor acetilcolina estando, por isso, relacionada com a função cognitiva e o desenvolvimento cerebral. A colina está, maioritariamente, presente na forma de fosfolípidos de fosfatidilcolina e esfingomielina, partes integrantes das membranas celulares. A fosfatidilcolina desempenha um importante papel na divisão celular e crescimento, em particular, no cérebro fetal. A esfingomielina, um derivado da fosfatidilcolina, é essencial na formação do tecido nervoso, participando na mielinização das fibras nervosas do sistema nervoso central (SNC) e periférico. Durante a gravidez, as necessidades de colina estão aumentadas pela rápida divisão das células fetais. Este nutriente influencia também a proliferação das células estaminais, sendo que, uma deficiência em colina pode mesmo levar a apoptose ou alterações cerebrais e da espinal medula.¹³

O DHA também atua na formação do tubo neural, órgãos e desenvolvimento da visão. A sua suplementação ao longo da gravidez apresenta resultados positivos na duração da gestação, com um número inferior de partos antes das trinta e quatro semanas, bem como recém-nascidos com peso e perímetro cefálico normais. A sua presença em níveis ótimos está associada a uma diminuição do risco de nascimento prematuro em 11% e, numa redução de 42% do risco de nascimento antes das trinta e quatro semanas.¹⁴

As vitaminas do complexo B presentes no suplemento contribuem para o crescimento do tecido materno durante a gravidez. O ácido fólico, também conhecido como vitamina B9, contribui para o aumento do nível de folatos maternos. Níveis deficientes de folatos estão associados à ocorrência de defeitos do tubo neural no embrião. Segundo a WHO é recomendada a suplementação diária com 400 µg de ácido fólico em mulheres grávidas.¹⁵

Um outro fator importante durante a gravidez é a manutenção dos níveis normais de homocisteína no sangue para o adequado desenvolvimento da placenta. Níveis aumentados deste aminoácido constituem um fator de risco para a ocorrência de complicações relacionadas com a placenta, como a pré-eclâmpsia, bem como a restrição do crescimento fetal. A principal causa do

aumento da homocisteína é a deficiência na dieta de nutrientes como colina, vitamina B12, vitamina B6 e ácido fólico. A suplementação com vitaminas do complexo B tem vindo a demonstrar em vários casos uma ajuda na redução dos níveis de homocisteína.¹⁶

Este novo suplemento *Natalben Supra* + possui os elementos importantes para o correto desenvolvimento do feto e da saúde da grávida e suplementa as necessidades aumentadas de gestantes com idades mais avançadas, com o objetivo de melhorar os *outcomes* da gravidez e reduzir os riscos associados à má nutrição e gravidez em idade avançada.

De forma a fornecer toda a informação obtida através da pesquisa sobre este novo suplemento, elaborei uma apresentação que foi depois enviada a todos os colegas da equipa para posterior visualização. Essa mesma apresentação encontra-se em anexo (**Anexo I**).

ATIVIDADE 5

Revisão da medicação de utente polimedicado

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de realizar a PIM de vários utentes da farmácia e de lares residenciais da área de Valongo. Na sua grande maioria, os utentes que usufruem deste serviço são idosos polimedicados. Num dos dias de preparação procedeu-se à revisão da medicação de um doente com um número elevado de fármacos no seu guia terapêutico.

A polimedicação está associada a um risco acrescido de iatrogenia e gastos em saúde, uma vez que o risco de ocorrência de efeitos adversos e de interações medicamentosas está aumentado. Os idosos são a faixa etária mais afetada, pois o aumento das comorbilidades associadas à idade avançada leva a necessidade de toma de vários medicamentos, que sem intervenção e supervisão especializadas, poderá levar a consequências mais graves.

Na tabela seguinte, é possível observar parte da terapêutica utilizada pelo doente e as suas interações medicamentosas mais graves. A cor vermelha indica uma interação *major*; a cor laranja é indicativa de uma interação moderada. De seguida encontram-se algumas das principais consequências destas interações medicamentosas.

Tabela 2 – Interações medicamentosas mais relevantes entre alguns fármacos utilizados no esquema terapêutico do doente.

	Gabapentina	Fenofibrato	Tapentadol	Ropinirol	Zolpidem	Sertralina	Trazodona	Nebivolol
Sertralina								
Atorvastatina + Ezetimiba								
Trazodona								
Amitriptilina								
Zolpidem								
Gabapentina								

SÍNDROME SEROTONINÉRGICA:

Os ISRSs como a sertralina inibem a recaptação do neurotransmissor no neurónio pré-sináptico. Os modeladores da serotonina como a trazodona também aumentam a disponibilidade da mesma na fenda sináptica. O uso concomitante de agentes com atividade serotoninérgica pode potenciar o risco de ocorrência de síndrome serotoninérgica, uma condição pouco comum, mas potencialmente fatal, que resulta de um aumento da atividade da serotonina no sistema nervoso, em consequência da hiperestimulação dos recetores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, presentes no tronco cerebral. As principais causas são a utilização terapêutica de fármacos serotoninérgicos, interações medicamentosas (ou substâncias ilícitas), sobredosagens ou sobreposição durante transições entre fármacos ou terapias. Os seus sintomas incluem alterações do estado mental como ansiedade, irritabilidade, alteração da consciência, confusão e delírio; disfunções como taquicardia, hipertermia, diaforese, tremores, alterações de pressão arterial e midríase; sintomas gastrointestinais e anomalias neuromusculares incluindo tremores, rigidez e ataxia. Os casos diagnosticados precocemente e tratados corretamente têm, na sua grande maioria, bons prognósticos.¹⁷

DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA:

Também o uso concomitante de opiáceos como o tapentadol e benzodiazepinas ou outros depressores do SNC como o zolpidem, podem resultar numa sedação profunda, em depressão respiratória, coma ou até morte. O risco de hipotensão também pode estar aumentado com alguns depressores do SNC. Por isso, a prescrição concomitante destes medicamentos deve reservar-se aos doentes para os quais não são possíveis alternativas de tratamento. Se for tomada uma decisão no sentido de prescrever a utilização conjunta destes fármacos, deve ser considerada a redução da dose de um ou de ambos os medicamentos e a duração do tratamento deve ser o mais curta possível.

TOXICIDADE MUSCULAR:

O RCM relata casos de toxicidade muscular, incluindo rabdomiólise, aquando da administração de fibratos e outros hipolipemiantes. O risco está aumentado na administração concomitante de fenofibrato e de um inibidor da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, especialmente em doentes com manifestação prévia de doença muscular. A utilização de fenofibrato e estatinas, como a atorvastatina, no mesmo esquema terapêutico deverá ser apenas prescrita em doentes com dislipidémias graves e combinadas e em elevado risco cardiovascular, sem qualquer história de doença muscular. A toxicidade muscular apresenta sinais e sintomas como mialgia difusa, câibras musculares, falta de forças ou valores aumentados de creatinofosfoquinase (CPK). Nestes casos, deve ser interrompido o tratamento com fenofibrato. Esta terapêutica combinada deve ser atentamente seguida e os doentes devem ser monitorizados para os sinais da doença.¹⁸

A prevenção de interações medicamentosas e reações adversas graves começa com uma melhor educação e sensibilização dos profissionais de saúde e dos utentes. É importante que os médicos e os farmacêuticos estejam cientes das potenciais interações entre fármacos e que seja efetuada uma revisão da medicação antes de iniciar novas terapias. Esta avaliação deve incluir a utilização de medicamentos prescritos, não prescritos, suplementos alimentares, bem como, as alterações de posologia.¹⁸

SECÇÃO B – FARMÁCIA HOSPITALAR

CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR

O Hospital Privado de Alfena (HPAV) é um dos integrantes do Grupo Trofa Saúde (GTS), uma rede hospitalar que consiste num grupo de 18 hospitais com gestão privada.

Situado no concelho de Valongo, disponibiliza um vasto leque de especialidades médicas e cirúrgicas, devidamente apoiadas por serviços diferenciados, tais como, o serviço de urgências de adultos e pediatria durante 24h, bloco operatório, internamento, consulta externa de diversas especialidades, imagiologia e fisioterapia. A farmácia hospitalar do HPAV encontra-se em funcionamento, de segunda-feira a sexta-feira, entre as 09:00 horas e as 18:00 horas.

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares do GTS são coordenados por um farmacêutico especialista em Farmácia Hospitalar, cargo atualmente desempenhado pela Dra. Patrícia Moura. Os serviços farmacêuticos do Hospital Trofa Saúde Alfena são geridos por um farmacêutico, que é responsável por todo o circuito de medicamentos e produtos de saúde, pela reposição de *stocks* dos diversos departamentos do hospital e assegura a terapêutica dos doentes bem como a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Atualmente, este cargo é desempenhado pela Dra. Ana Patrícia Salgado.

O internamento do hospital conta com uma média de 20 doentes diários. Durante o meu estágio, este número foi ultrapassado em várias ocasiões pela época gripal, que se traduz num aumento da incidência das infeções respiratórias na população, e que, consequentemente, levou a um aumento do número de internamentos.

A distribuição de todos os medicamentos e produtos de saúde está a cargo do Armazém Central do grupo, que é responsável por fornecer todas as unidades de saúde do grupo Trofa Saúde, bem como por realizar a preparação de manipulados e citotóxicos.

Todos os meses é realizado um pedido por parte dos serviços farmacêuticos do HPAV diretamente à Farmácia Central. Pedido este que varia consoante a necessidade do próprio hospital e é feito tendo em conta uma listagem de *stocks* ideais da farmácia.

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES E SUA EXPLICAÇÃO

Tabela 3 – Cronograma de atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia hospitalar.

Atividades	Janeiro		Fevereiro	
Receção e armazenamento de encomendas				
Reposição de <i>stocks</i> de serviços com acompanhamento				
Reposição de <i>stocks</i> de serviços de forma autónoma				
Reposição de carrinhos de emergência				
Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial				
Controlo de prazos de validade e contagem de <i>stocks</i>				
Validação de prescrições				
Preparação da dose unitárias de doentes de internamento				
Preparação dos pedidos de fármacos e produtos hospitalares realizados pelos serviços hospitalares				

Ao longo dos meses de janeiro e fevereiro decorreu o meu estágio em farmácia hospitalar. Aqui, tive a oportunidade de observar e participar em atividades diárias de um farmacêutico hospitalar. Foi-me possível ficar a conhecer os procedimentos e as normas a seguir para o bom funcionamento, não só dos Serviços Farmacêuticos, mas de toda a unidade hospitalar.

Na primeira semana do meu estágio em Farmácia Hospitalar observei o dia-a-dia dos Serviços Farmacêuticos, tendo participado na preparação de pedidos de fármacos e produtos hospitalares feitos pelos diversos serviços do HPAV e na preparação da dose unitária dos doentes de internamento. Acompanhei também as idas aos serviços de Urgência e Bloco Operatório, onde é feita a reposição dos *stocks* dos carrinhos de medicação. Ainda na primeira semana, participei no meu primeiro inventário aos produtos da Farmácia Hospitalar do HPAV.

Nas semanas seguintes, adquiri autonomia, realizando de forma autónoma a avaliação e posterior validação das prescrições médicas, bem como a preparação da dose unitária para o internamento. Participei na distribuição de medicamentos por todos os serviços presentes no

HPAV, ficando responsável pela reposição presencial nos serviços de Urgência e Bloco Operatório, e realizei, semanalmente, as contagens de estupefacientes.

Por volta do meio dos meses de janeiro e fevereiro, assisti à realização do pedido mensal de medicamentos e soros feito à Farmácia Central do GTS, sendo que, após a sua receção, participei na conferência e armazenamento da encomenda.

Ao longo o meu estágio colaborei, também, na gestão dos serviços farmacêuticos a nível de *stocks* e documentação. Tive o primeiro contacto com medicamentos de uso hospitalar, manipulados estéreis, como os manipulados citotóxicos, e manipulados não estéreis, como por exemplo, o salicilato a 2%, o ácido acético a 3% e 5% e o álcool etílico a 50%.

Na minha última semana no HPAV, fiquei responsável pela gestão da farmácia hospitalar, tendo também aprendido a utilizar o *THOM*, o sistema informático do GTS. Através do *THOM* o farmacêutico tem a possibilidade de conferir e validar prescrições, fazer o controlo de *stocks*, débitos e de inúmeros tópicos relacionados com a gestão de *stocks*, para além de permitir a gestão global dos Serviços Farmacêuticos e dos restantes serviços do hospital.

ATIVIDADES REALIZADAS

ATIVIDADE 1

Possível erro de prescrição de clemastina

Durante a preparação da medicação individualizada diária em dose unitária para os doentes do internamento detetou-se uma possível incongruência na prescrição de uma ampola de clemastina. A prescrição em causa requiritava apenas uma unidade de uma ampola de clemastina 2mg/2mL, para uma dose de 1 mg, a cada 12 horas (numa frequência de duas vezes por dia). Os momentos da toma eram às 7h e às 19h.

A clemastina é um anti-histamínico de 1ª geração e antipruriginoso pertencente ao grupo dos antagonistas dos recetores H_1 . É um fármaco utilizado no tratamento do choque anafilático, edema angioneurótico ou em profilaxia em tratamentos que possam resultar na libertação de histamina. Tem ainda um efeito secundário de sedação por depressão do SNC. Os anti-histamínicos são utilizados com o objetivo de contrariar os efeitos fisiológicos resultantes da libertação de histamina, entre eles, o aumento da permeabilidade e dilatação capilar, a formação de edema, o rubor e prurido e a constrição do músculo liso do sistema respiratório e gastrointestinal. O seu mecanismo de ação resulta da redução da dilatação e da permeabilidade capilar, que levam ao edema e à contração da musculatura lisa dos vasos, induzidas pela histamina. Inibe também a ação da histamina na musculatura lisa do trato digestivo e do sistema respiratório. Sendo assim, os anti-histamínicos como a clemastina não têm um efeito farmacológico de antagonista, nem inativam quimicamente a histamina, ou seja, não previnem a sua libertação, atuando assim na prevenção da sintomatologia.

Segundo o RCM, a dose máxima diária de clemastina é de uma ampola (2mg/2mL) por injeção intravenosa (IV) lenta ou intramuscular (IM), de manhã e à noite. Antes da administração intravenosa, a clemastina deve ser diluída numa proporção de 1:5 com uma solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% ou com uma solução de glucose a 5%.

Após uma breve pesquisa no RCM da clemastina, confirmou-se que a eficácia da mesma poderia estar comprometida após a abertura. Segundo a mesma fonte, as ampolas de clemastina devem ser usadas uma única vez devendo ser imediatamente descartadas após a sua quebra. Sendo assim, como a quantidade prescrita era de 1 mg duas vezes por dia, deveria ser retirado 1 mL de uma ampola e o restante conteúdo deveria ser imediatamente descartado. Desta forma, uma ampola não seria suficiente para cumprir a dose prescrita pelo médico. Após esta pesquisa, concluiu-se que seriam necessárias 2 ampolas de clemastina, ao invés de uma, conforme o prescrito. Após ter sido explicada a situação ao médico prescritor, o mesmo alterou prescrição para duas ampolas de clemastina, tendo sido adicionada uma segunda ampola à preparação individual da medicação do doente.

ATIVIDADE 2

Alternativa para medicação

Durante a validação da prescrição para a preparação da distribuição individualizada diária em dose unitária para os doentes do internamento do hospital detetou-se uma prescrição que requiritava comprimidos de cálcio 500 mg para um dos doentes. Este fármaco não se encontrava disponível nos serviços farmacêuticos do HPAV e, após algumas tentativas, concluiu-se que o mesmo também não se encontrava disponível nas restantes farmácias hospitalares do grupo, não sendo, por isso, possível satisfazer a prescrição. A única alternativa disponível na farmácia seria a de comprimidos efervescentes de carbonato de cálcio com colecalciferol 600 mg/400 UI.

Após a verificação no RCM dos comprimidos efervescentes existentes na farmácia, constatou-se que cada comprimido continha 600 mg de cálcio na forma de carbonato e 10 microgramas de colecalciferol (vitamina D3). A vitamina D3, apesar de não se apresentar na prescrição médica, seria útil, uma vez que facilita a absorção intestinal e a deposição óssea do cálcio, ajudando assim a manter a sua homeostase.

A toma de suplementos contendo vitamina D e cálcio, nos idosos e mulheres pós-menopáusicas com osteoporose melhora a saúde óssea sendo uma terapêutica fundamental nos doentes com fármacos anti-osteoporóticos. É favoravelmente recomendada em doentes cujo aporte na dieta seja insuficiente ou que possuam uma alteração da absorção intestinal.^{19 20}

A vitamina D é obtida através de síntese na pele durante a exposição solar e através da dieta. É metabolizada no fígado através da enzima 25-hidroxilase, sendo convertida a 25-hidroxivitamina D (25-OHD, ou calcidiol). Esta última é, posteriormente, convertida no rim por uma hidroxilase na sua forma ativa 1,25-dihidroxivitamina D, ou calcitriol. O calcitriol liga-se, então, aos seus recetores de forma a realizar o seu papel fundamental na absorção de cálcio no intestino e reabsorção tubular de cálcio no rim.²¹

O médico prescritor foi posteriormente contactado, de forma a ser informado da inexistência do fármaco prescrito, e a ser proposta a alteração do mesmo para a opção existente na farmácia. O médico aceitou a alteração referindo que a doente apresentava na sua medicação domiciliária colecalciferol em gotas, tendo prescrito apenas cálcio de forma a evitar uma sobredosagem de colecalciferol. Sendo assim, a terapêutica com colecalciferol gotas foi retirada e a doente iniciou carbonato de cálcio + colecalciferol 600 mg/400 UI na forma de comprimidos efervescentes, tendo assim as duas moléculas num só medicamento.

ATIVIDADE 3

Sobredosagem de acetilcisteína

Durante a preparação da distribuição individualizada diária em dose unitária para os doentes do internamento do hospital detetou-se a prescrição de quatro comprimidos efervescentes de acetilcisteína 600 mg a um dos doentes.

A acetilcisteína é utilizada como um agente mucolítico em problemas respiratórios associados a produção de muco, atuando na fluidificação do mesmo. Pode também ser utilizada no tratamento da overdose por paracetamol através do aumento das reservas de glutathione nos hepatócitos, durante o processo de detoxificação do fármaco. Apesar do seu mecanismo de ação ainda não ser bem definido, pensa-se que os seus grupos sulfidrílo consigam hidrolisar a mucina tornando-a menos viscosa.²² O pico da sua concentração plasmática atinge-se cerca de uma hora depois da toma e a sua duração de ação é de cerca de 8 horas. Após a absorção, a acetilcisteína é metabolizada a cisteína, um precursor na síntese da glutathione. Desta forma, age como um antioxidante através do aumento dos níveis de glutathione que, normalmente, estão diminuídos pelos mecanismos de *stress* oxidativo e inflamação.²²

Segundo o RCM da acetilcisteína, a sua dose máxima diária recomendada como agente mucolítico corresponde a 600 mg por dia, sendo o equivalente a um comprimido efervescente.²³ Este valor pode ser substancialmente superior, chegando aos 150 mg por quilograma, quando o fármaco é utilizado no tratamento da overdose por paracetamol. Contudo, a administração intravenosa de acetilcisteína é mais eficaz no tratamento da overdose por paracetamol quando comparada com a sua administração por via oral.^{24 25} A prescrição do doente em causa correspondia a uma dosagem 4 vezes superior ao recomendado como agente mucolítico. Doentes com uma sobredosagem de acetilcisteína podem experienciar vômitos, náuseas, broncoespasmos, edema periorbital ou hipotensão. A solução para uma sobredosagem poderá passar por hemodiálise de forma a remover a acetilcisteína da circulação. Por esse mesmo motivo, foi necessário contactar o médico responsável pela prescrição e alertar para o possível erro. O mesmo concordou com a informação fornecida tendo alterado a prescrição para 1 comprimido efervescente à noite.

ATIVIDADE 4

Administração de amicacina por perfusão

Durante uma das muitas idas ao internamento para a distribuição da dose unitária dos doentes internados, os serviços farmacêuticos foram questionados pela equipa de enfermagem, sobre como poderia ser realizada a diluição e a administração de amicacina por perfusão para administração num doente.

A amicacina é um antibacteriano bactericida, que se liga à subunidade 30S dos ribossomas das bactérias, interferindo na leitura do código genético, inibindo assim a síntese proteica.²⁶ Pertencente à classe dos aminoglicosídeos, está indicada no tratamento de infeções graves causadas por espécies sensíveis de bactérias Gram-negativas como *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Escherichia coli*. Assim, está indicada no tratamento de infeções graves do sistema respiratório, ossos e articulações, sistema nervoso central, abdominais e infeções complicadas do trato urinário devidas a microrganismos sensíveis à amicacina.²⁷

Para uma posologia adequada, é necessário saber o peso do doente antes de se iniciar o tratamento. Deve-se avaliar também o estado da função renal através da determinação dos valores de creatinina sérica ou depuração de creatinina. Segundo o RCM, dose diária pode ser administrada numa única toma por perfusão endovenosa lenta, durante 30 a 60 minutos, nos doentes adultos com idades inferiores a 65 anos e com uma função renal normal.

A concentração pretendida pelo médico prescriptor seria de 2,5 mg/mL. Cada ampola de 2 mL contém 500 mg de sulfato de amicacina. Após uma breve pesquisa concluiu-se que uma ampola de amicacina deveria ser diluída num volume total de 200 mL de forma a obter a concentração pretendida de 2,5 mg/mL. A escolha do solvente deve também ser apropriada para a diluição. Neste caso, deve ser utilizada solução de NaCl a 0,9%, solução injetável de Ringer Lactato, solução injetável de dextrose a 5%, solução injetável de dextrose a 5% + NaCl a 0,2% e solução injetável de dextrose a 5% + NaCl a 0,45%.

Após a obtenção do volume de solução injetável a utilizar, o enfermeiro foi posteriormente informado do volume necessário para a diluição da ampola, bem como, quais os solventes a utilizar para a administração do fármaco, tendo optado por uma diluição em solução de NaCl a 0,9%.

ATIVIDADE 5

Transporte de Insulina

A farmácia do Hospital Privado de Alfena celebra uma parceria com o Hospital de Dia Trofa Saúde Barcelos (pertencente ao GTS), na qual permite a troca de medicação e soros com um curto prazo de validade por outros com um prazo de validade mais alargado. Numa das encomendas recebidas com o intuito de trocar medicação pela mesma com um prazo de validade mais alargado estava uma insulina *Insulatard*. A *Insulatard* é uma insulina isofânica de ação lenta. O início da sua ação ocorre cerca de uma hora e meia após a administração, atingindo o seu pico máximo cerca de quatro a doze horas depois. A sua ação é prolongada durando cerca de vinte e quatro horas.

As insulinas são consideradas produtos de frio e, por isso mesmo, devem ser devidamente guardadas num frigorífico à temperatura correta entre 2 e 8°C. A insulina devolvida pelo Hospital de Dia de Barcelos não vinha devidamente acondicionada uma vez que não foi transportada dentro de uma caixa de frio. A mesma foi transportada dentro de uma caixa de cartão, juntamente com outros medicamentos à temperatura ambiente. Uma vez que ainda se encontrava dentro do prazo de validade, o seu acondicionamento gerou dúvidas acerca da sua possibilidade de utilização.

Segundo o RCM da insulina *Insulatard*, a mesma deve ser conservada no frigorífico entre o 2°C e os 8°C. Apenas pode ser removida no frio aquando da sua utilização desde que se mantenha a uma temperatura inferior a 25°C, durante 4 semanas. O transporte comercial do distribuidor para a farmácia, ou ainda o transporte de longa duração (superior a 6 horas), deve ser realizado em embalagem térmica, com o objetivo de garantir uma temperatura adequada e evitar a perda das suas propriedades. Apesar de ainda estar dentro do prazo de validade foi tomada a decisão de rejeitar a insulina isofânica uma vez que as suas propriedades poderiam estar comprometidas.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

2.1. Utilização crónica de IBPs nos idosos e riscos associados

2.1.1. INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de protões (IBPs) compõem uma classe farmacológica de supressores de acidez gástrica. São atualmente uma das classes farmacológicas mais prescritas nos países desenvolvidos, sendo considerados medicamentos seguros e bem tolerados.

Os modificadores da secreção gástrica pertencem a uma das classes terapêuticas com maior utilização no ano de 2021 com um total de 7.324.978 embalagens vendidas. Dentro deste grupo terapêutico, o omeprazol e o pantoprazol são os dois princípios ativos mais consumidos, estando o pantoprazol entre os 10 medicamentos mais vendidos no ano de 2021.²⁸

A necessidade de realizar esta atividade surgiu durante o meu estágio em farmácia comunitária, após constatar o elevado número de utentes que apresentavam prescrições de IBPs e que, segundo os próprios, tomavam o medicamento de forma crónica.

Esta classe pertence ao grupo dos benzimidazóis e atua através da inibição da bomba de H^+/K^+ ATPase, uma enzima, localizada na membrana apical da célula secretora parietal, que é responsável pelo transporte ativo de protões até ao lúmen gastrointestinal. A inibição da secreção ácida é total e prolongada uma vez que há uma ligação covalente à enzima. Apesar do tempo de semivida curto dos fármacos, a sua duração de ação dura entre vinte e quatro e quarenta e oito horas. Esta inibição irreversível pode ser contornada através da síntese de novas enzimas, que podem levar cerca de cinquenta e quatro horas a formar-se.²⁹ No entanto, nem todas as enzimas e nem todas as células parietais existentes estão ativas simultaneamente, por isso, são necessários até cinco dias de tratamento para uma máxima supressão ácida.³⁰

Atualmente estão no mercado seis fármacos da família dos inibidores da bomba de protões, entre eles os de primeira geração: omeprazol, lansoprazol e pantoprazol e os de segunda geração: esomeprazol, rabeprazol e dexlansoprazol. A principal via de metabolização dos fármacos de primeira geração desta classe ocorre através da isoenzima CYP2C19 e, em menor parte, pela CYP3A4.³¹

2.1.2. UTILIZAÇÃO DOS IBPs

A sua utilização deve ser curta, com uma duração máxima de quatro a oito semanas, para o tratamento das úlceras duodenal e gástrica, tratamento da esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágica sintomática e na erradicação de *Helicobacter pylori*. Após o período de tratamento, a terapêutica deve ser reavaliada, de forma a ponderar a sua suspensão, devendo

apenas ser reiniciada se houver recorrência dos sintomas com implicações na qualidade de vida. Os IBPs devem, por isso, utilizar-se na sua dose mínima eficaz e durante o menor tempo possível, carecendo de reavaliações periódicas da necessidade do tratamento. Segundo a Ordem dos Médicos de Portugal e o RCM destes fármacos, a utilização prolongada desta classe farmacoterapêutica é justificável na presença de esófago de *Barrett*, doença de refluxo gastroesofágico com esofagite grave, síndrome de *Zollinger-Ellison* ou no caso de hemorragia gastrointestinal de origem ulcerosa.³² Estima-se que a doença de refluxo gastroesofágico afete cerca de 10 a 20 por cento da população ocidental.³³ A profilaxia com IBPs é, também, realizada em doentes com necessidade de tratamento contínuo com AINEs por forma a evitar ou cicatrizar úlceras pépticas resultantes do tratamento com AINEs.³²

Dado o seu perfil de segurança, eficácia e tolerância elevados, bem como o seu reduzido custo de tratamento e presença em medicamentos não sujeitos a receita médica no mercado (MNSRM), os IBPs começaram a ser amplamente utilizados para além das suas indicações clínicas. As principais causas do elevado consumo desta classe são a sua prescrição clinicamente não indicada em doentes polimedicados sem fatores de risco, ou com transtornos gástricos menores, como a dispepsia não investigada. Também a automedicação com IBPs em MNSRM e a prescrição induzida (iniciada em meio hospitalar e mantida sem um limite estabelecido de duração do tratamento) poderão contribuir para este fenómeno.³⁴

Um estudo realizado em Portugal abrangendo 318 doentes (217 dos quais com idade superior a 60 anos) demonstrou que 50 por cento dos avaliados se encontrava a tomar IBPs há, pelo menos, um ano. Cerca de metade das prescrições avaliadas não tinha um limite definido de duração do tratamento. O principal motivo da prescrição do IBP, com cerca de 36% dos resultados, foi a proteção gástrica em doentes polimedicados.³⁵ Para além da sujeição do doente a riscos desnecessários, uma utilização injustificada de fármacos corresponde a um desperdício de recursos. Na maioria dos casos, observa-se uma baixa adesão às orientações no que concerne a uma descontinuação gradual e a necessidade de reavaliação do tratamento com IBPs. Estes comportamentos potenciam a sobreutilização destes fármacos, a qual é reforçada pela ideia de que estes são um grupo de medicamentos de elevada eficácia e praticamente inócuos a longo prazo. No entanto, os IBPs não oferecem apenas benefícios, podendo levar a várias alterações que podem comprometer o funcionamento e o equilíbrio do organismo, aumentando o risco de morbilidade e mortalidade dos doentes, especialmente se forem utilizados incorretamente.

2.1.3. A UTILIZAÇÃO CRÓNICA DE IBPs NOS IDOSOS

Os idosos são um grupo particularmente suscetível, onde esta terapêutica é mais frequentemente iniciada e mantida, sendo muitas vezes utilizada como “protetores do estômago”, uma vez que esta faixa etária é constituída, na sua grande maioria, por doentes polimedicados. No

entanto, este grupo encontra problemas acrescidos pela utilização crónica de IBPs, incluindo hipomagnesémia, hipocalcémia e risco aumentado de fraturas ósseas, de infeção por *Clostridioides difficile*, *Salmonella* e *Campylobacter*, pneumonia adquirida na comunidade (PAC), deficiência em vitaminas B12 e C, ferro, risco aumentado de pólipos benignos no estômago, redução da eficácia do clopidogrel e reaparecimento acentuado (*rebound*) de hipersecreção ácida após suspensão do IBP.^{34 36}

A hipersecreção ácida de *rebound* (HAR) pode ocorrer após a cessação da terapêutica com os IBPs e traduz-se num aumento temporário da secreção de ácido gástrico (hipergastrinémia) acima dos níveis de pré-tratamento. Os sintomas podem incluir azia, regurgitação ou dispepsia. A longo prazo, a produção excessiva de ácido gástrico causa hiperplasia das células enterocromafins-like e hipertrofia das células parietais, causando dispepsia sintomática e aumentando o risco de tumores carcinóides. Estudos com voluntários assintomáticos demonstraram o desenvolvimento de sintomas por HAR após o fim do tratamento de quatro a oito semanas com IBPs.^{37 38} Estes sintomas são semelhantes aos da própria doença inicial, para a qual o IBP foi usado e, apesar da ocorrência fisiológica de HAR após a cessação da terapêutica com IBPs se encontre estabelecida, as implicações clínicas não estão tão definidas. No entanto, este poderá constituir um dos motivos pelos quais estas terapêuticas são mantidas por períodos superiores aos indicados, o que reforça ainda mais a importância da utilização destes medicamentos apenas quando realmente necessários e pelo menor tempo possível.³⁹

As preocupações com a utilização crónica de IBPs devem ser focadas em pacientes mais idosos, malnutridos ou com quadros clínicos mais agravados. Contudo, os benefícios e adequação desta terapêutica devem ser ponderados juntamente com os potenciais riscos a longo prazo.³⁸

Na **tabela 4** estão estabelecidas as recomendações de utilização de IBPs de acordo com alguns fatores de risco gastrointestinal, como antecedentes de úlcera ou hemorragia gástrica, idade e terapêutica associada a fármacos gastro-lesivos como AINEs, antiagregantes, anticoagulantes, corticosteróides e ISRS.

Tabela 4 - Recomendações de utilização de IBPs de acordo com alguns fatores de risco gastrointestinal. Adaptado de: Gasteiz V. Inibidores de La Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso.⁴⁰

	Antecedentes de hemorragia gástrica ou úlcera péptica	Não associação a outros fármacos gastro-lesivos		Associados a outros fármacos gastro-lesivos	
		<65 anos	>65 anos	< 65 anos	>65 anos
AINE de curta duração (3 a 7 dias)	Recomendado	Não Recomendado	Recomendado	Recomendado	

AINE de longa duração (>30 dias)	Recomendado	Não Recomendado	Recomendado	Recomendado
Outros analgésicos (paracetamol, tramadol)	Não Recomendado	Não Recomendado		Não Recomendado
Antiagregantes	Recomendado	Não Recomendado	Recomendado com AAS Não recomendado com Clopidogrel *	Recomendado
Anticoagulantes	Recomendado	Não Recomendado	De acordo com o caso**	Recomendado
Corticóides	De acordo com o caso**	Não Recomendado		Recomendado
ISRS	De acordo com o caso**	Não Recomendado	Não recomendado	Recomendado
Polimedicção	Não Recomendado	Não Recomendado		Não Recomendado

* O uso de IBPs durante a terapêutica com clopidogrel pode reduzir a sua atividade antiagregante, aumentando o risco de acidentes cardiovasculares.

** O tratamento deve ser individualizado, de acordo com o doente.

2.1.3.1. RISCO DE INFEÇÕES

A utilização de IBPs a curto e longo prazo, leva ao aumento do pH gástrico e facilita a proliferação de microrganismos, tendo sido associada a um risco aumentado de infeção por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e, mais comumente, por *C. difficile*.^{41 42}

A produção de ácido no estômago funciona como uma barreira fisiológica, protegendo o organismo contra a colonização do trato gastrointestinal por parte dos microrganismos ingeridos. A secreção ácida das células parietais é regulada por três grandes vias neuro-hormonais. A secreção neuronal é regulada pela acetilcolina, e, a secreção hormonal é regulada pela gastrina e histamina. As três convergem para bomba H^+/K^+ ATPase das células parietais, responsáveis pela secreção do ácido gástrico. Estas células secretam ácido clorídrico a um pH de 0,8, mantendo o estômago humano a um pH médio diário de cerca de 1,4. A secreção de ácido gástrico regula-se a um ritmo circadiano, com um aumento da produção durante o dia, com a maior taxa de secreção durante o final da tarde, seguido de uma diminuição gradual durante a noite. É, também, influenciada por vários fatores tais como alimentação, sexo, tabagismo, *stress*, doença ulcerosa, infeção gástrica por *Helicobacter pylori* e fatores hormonais. O ácido gástrico a um pH inferior a 4 tem um poderoso efeito bactericida, sendo capaz de matar bactérias exógenas sensíveis ao ácido

em cerca de 15 minutos. Qualquer aumento do pH para valores superiores a 4 induz um estado de hipocloridria e aumenta potencialmente a suscetibilidade a vários microrganismos, permitindo a sobrevivência de, pelo menos, 50% das bactérias ingeridas.⁴¹

Como referido anteriormente, os IBPs inibem seletiva e irreversivelmente a H^+/K^+ ATPase gástrica e, consequentemente, a secreção de ácido gástrico. Ambas as secreções de ácido gástrico, basal e induzida, são inibidas, independentemente da natureza da estimulação das células parietais. Todos os IBPs são, mais ou menos, semelhantes em eficácia e potência. A sua eficácia é, geralmente, avaliada pelo grau de supressão da acidez, através do pH médio gástrico, ao longo de 24 horas, ou, pelo período de tempo durante o qual o fármaco mantém o pH gástrico acima de um determinado limiar. Para úlceras pépticas, o limiar alvo é um pH >3. Para a doença de refluxo gastroesofágico, o limiar é de um pH > 4. Apesar destes valores serem essenciais para a melhoria dos sintomas, é importante notar que um pH > 4 é também uma linha divisória para a aquisição de várias infeções entéricas.⁴³

Alguns estudos de vários IBPs demonstraram, ainda, um presumível efeito imunomodulador e anti-inflamatório destes fármacos. Estudos *in vitro* mostraram que o omeprazol exerce efeitos antioxidantes significativos contra os danos causados pelos oxidantes $HOCl^-$, ferro e cobre.⁴⁴ No entanto, entre as células inflamatórias, os neutrófilos são particularmente suscetíveis à terapia com IBPs, resultando na inibição da sua atividade bactericida. Tal como nas doenças infecciosas não entéricas, a resposta inflamatória contra agentes patogénicos gastrointestinais é regulada por processos complexos de múltiplas etapas. Os IBPs demonstraram afetar: a migração de neutrófilos em resposta ao f-MLP (N -formilmetionil-leucil-fenilalanina) presente nas bactérias; a fagocitose de microrganismos; e a expressão moléculas de adesão. Estes efeitos negativos dos IBPs estão relacionados inibição da H^+/K^+ ATPase dos neutrófilos, resultando numa perturbação do fluxo catiónico da membrana celular, inibindo, consequentemente, as ações migratórias e eventos intracelulares como o influxo de cálcio e a ativação da via MAPK.^{44 45 46}

A associação entre a utilização de IBPs e infeção por *C. difficile* tem sido a mais estudada, em relação a outras infeções entéricas. Em 2012, a *Food and Drug Administration* (FDA), emitiu um alerta sobre a utilização de inibidores da secreção gástrica e o risco associado de infeção por *C. difficile*.⁴⁷

A *Clostridioides difficile*, antigamente conhecida como *Clostridium difficile*, é uma bactéria Gram-positiva anaeróbia, comensal do trato gastrointestinal e responsável por doenças gastrointestinais, sendo transmitida via fecal-oral ou por esporos no meio ambiente. Os fatores de risco para a infeção incluem o uso de antibióticos, imunossupressão, cirurgia, comorbilidades e hospitalizações, uma vez que é uma bactéria comumente adquirida em

ambiente hospitalar. A idade é um dos principais fatores de risco para a infecção, sendo que os idosos com mais de sessenta e cinco anos são a principal faixa etária infetada. Também o número de hospitalizações associadas à idade avançada contribui para o aumento do risco de infecção.⁴⁸ Esta tem sido associada a um amplo espectro de sintomas e gravidades, que podem ir desde estados assintomáticos e diarreia autolimitada até à doença fulminante incluindo sépsis, megacólon tóxico e perfuração cólica.⁴⁹ Um hospedeiro imunocompetente e com uma flora gastrointestinal funcional tem uma menor probabilidade de apresentar um crescimento oportunista desta bactéria, no entanto, uma desregulação da flora gastrointestinal, normalmente associada à toma de antibióticos, ou a imunodeficiência do hospedeiro, pode levar à proliferação da *C. difficile* e, consequente produção de toxinas no cólon.⁵⁰ Estas toxinas, denominadas de toxina A e toxina B, podem ligar-se à superfície das células epiteliais intestinais, onde são internalizadas, e medeiam uma reação que leva à morte celular, sendo, por isso, responsáveis pela sequência de danos no hospedeiro que levam a diarreia, inflamação e necrose tecidual, característicos da infecção.^{50 51}

A infecção por parte desta bactéria foi classificada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) como uma ameaça para a saúde pública pelo aumento da sua incidência, potencial resistência aos antibióticos e aumento da severidade dos casos de infecção.⁴⁸

Estima-se que a forma vegetativa de *C. difficile* sobreviva a valores de pH gástrico superiores a 4 e a germinação dos esporos seja facilitada pela presença de sais biliares.⁵² Os sais biliares, normalmente encontrados no intestino delgado, estão, muitas vezes, presentes no conteúdo gástrico em doentes com doença de refluxo gastroesofágico. Os IBPs podem prolongar o tempo de esvaziamento do estômago e, por isso, potenciar o risco de germinação dos esporos neste local.⁵³ Pressupõe-se também que os IBPs reduzam a expressão de genes com um papel importante na integridade celular dos colonócitos, aumentando a probabilidade de infecção. Um estudo realizado em 2014, registou as alterações em colonócitos humanos na presença de omeprazol em doses variáveis.⁵⁴ Os resultados demonstraram que uma concentração fisiológica de 10 µmol/L resultou em alterações significativas na expressão de 322 genes, incluindo genes com potenciais implicações na suscetibilidade à infecção por *C. difficile*. Observou-se uma diminuição significativa da expressão de três genes (JAM1, RHOA e TFF3) conhecidos por terem funções importantes nas junções celulares, alvos de toxinas, e integridade da mucosa.⁵⁴

A resposta inflamatória aumentada pode também ser uma causa da infecção por *C. difficile* uma vez que várias biopsias realizadas em doentes com terapêutica ativa com IBPs demonstraram um aumento de linfócitos e inflamação epitelial. Outros estudos demonstram também que o uso prolongado de IBPs reduz a diversidade da microflora intestinal, tal como acontece em pacientes com infecção por *C. difficile*.⁵²

Os antagonistas dos recetores H2, outra classe de inibidores da secreção gástrica, foram igualmente associados a este efeito adverso, mas, em menor extensão. Esta diferença relaciona-se com o mecanismo proposto dos IBPs, uma vez que, estes são os fármacos mais eficazes da sua classe, resultando num aumento mais acentuado de pH.⁵⁵ O uso de IBPs no tratamento de úlceras de *stress* está associado a um aumento de cerca de 38,6% do risco de infeção por *C. difficile* adquirida em meio hospitalar, quando comparado com o uso de antagonistas dos recetores H2.⁵⁵

A inibição da acidez gástrica pode permitir que os microrganismos patogénicos colonizem o trato gastrointestinal deslocando-se, posteriormente, para o trato respiratório por microaspiração. Assim, é possível que aumente o risco de colonização pulmonar e pneumonia. Do ponto de vista analítico, o risco de PAC é de 0,6 por 100 pessoas/ano. Em doentes a realizar terapia com estes fármacos, o *odds ratio* (OR) é de 1,89 (IC 95%).⁵⁶ Uma revisão sistemática baseada em trinta e três estudos, concluiu que, doentes a realizar a terapêutica com IBPs tinham uma probabilidade superior, em cerca de 1,5 vezes, de contrair PAC, sendo que, o risco apresentava-se mais elevado nos trinta dias iniciais.⁵⁷

Os IBPs devem ser evitados em doentes com infeções recorrentes por *C. difficile* e administrados com cautela a doentes com um risco superior de as contrair, como idosos e outros imunocomprometidos. A diminuição da acidez gástrica está associada a insuficiência renal e idade avançada, sendo este um fator contributivo para a infeção.⁵⁸ A incidência de infeção por *C. difficile* tem aumentado, especialmente nos idosos com hospitalização recente ou residentes em instituições de cuidados de longa duração. Na maioria dos casos, as infeções ocorrem em doentes com mais de 65 anos, um dos principais fatores de risco, com comorbidades e associados a hipocloridria.^{33 52 59 60}

2.1.3.2. INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Quando os IBPs são prescritos de forma inadequada ou usados por longos períodos de tempo podem contribuir para o excesso de polimedicação e os seus riscos adjacentes: não adesão, cascatas de prescrição, reações adversas, erros de terapêutica, interações medicamentosas e hospitalizações. O envelhecimento gradual da população e o aumento da prevalência de patologias crónicas, implicam a utilização de polimedicação e de fármacos considerados potencialmente inapropriados para os idosos. A polimedicação traduz-se no uso simultâneo de vários medicamentos diferentes, prescritos ou em automedicação, incluindo as situações de toma crónica de medicamentos.

Os IBPs são, na maioria dos casos, coadministrados com vários fármacos aumentando o risco de interações medicamentosas nos idosos. Esta classe é responsável pelo aumento de absorção de ácidos fracos como a aspirina. São também inibidores do sistema de isoenzimas CYP450, o omeprazol e o lansoprazol, que inibem a CYP2C19 e CYP2D6, respetivamente,

isoformas responsáveis pelo metabolismo de outros fármacos. O omeprazol é responsável pela inibição do metabolismo de fármacos como o diazepam, fenitoína e claritromicina, aumentando as suas concentrações plasmáticas e diminuindo a sua eliminação, aumentando consequentemente o risco de toxicidade.³¹

O escitalopram é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina utilizado em episódios de depressão major, ansiedade e perturbação obsessivo-compulsiva. Este fármaco é metabolizado pela CYP2C19, que é inibida pelos IBPs, levando à ocorrência de uma interação *major*. Esta inibição leva ao aumento da concentração plasmática de escitalopram, aumentando o risco de prolongamento do intervalo Q-T, que pode levar a alterações na função cardíaca.^{31 61} Um estudo realizado por *Malling et al* concluiu que a toma diária de 30 mg de omeprazol demonstrou um aumento em cerca de 51% da área sob a curva (AUC) do escitalopram (em tomas diárias de 20 mg). A concentração máxima apresentou, também, um aumento em cerca de 9% e o tempo de eliminação do fármaco aumentou significativamente.^{62 63} Em 2012, a *European Medicines Agency* (EMA) emitiu um comunicado onde limitava a utilização do fármaco a 20 mg diários.⁶⁴ Com base nos dados anteriores, a utilização concomitante de alguns IBPs com 20mg diários de escitalopram, causaria um aumento da concentração de escitalopram equivalente a uma dose de 40 mg por dia, ou seja, acima da dose máxima diária recomendada.⁶³

Também a associação de IBPs com clopidogrel, um antiagregante plaquetar, induz uma interação farmacológica por aumento do risco de trombose. Os fármacos antiagregantes plaquetares são frequentemente associados a efeitos adversos no trato gastrointestinal, como úlceras pépticas e hemorragias gastrointestinais. Por esse motivo, os IBPs são, muitas vezes, prescritos em conjunto com os primeiros, de forma a reduzir a probabilidade de ocorrência destes efeitos adversos.⁶⁵ No entanto, o uso de omeprazol ou esomeprazol em doentes a realizar tratamento com clopidogrel está desaconselhado.⁴⁰ O clopidogrel é um derivado tienopiridínico com ação antiagregante plaquetar, aumentando, por isso, o risco de hemorragia gastrointestinal, particularmente em doentes com historial de hemorragia digestiva e úlcera péptica. Contudo, foi encontrada uma relação positiva entre a utilização concomitante destes dois fármacos e a ocorrência de enfartes, com um OR de 1,27 (IC 95% 1.03–1.57).⁶⁶ O clopidogrel é, normalmente, utilizado na prevenção de acidentes arterotrombóticos, síndrome coronária aguda ou enfarte do miocárdio. Atua através da inibição seletiva da ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu recetor plaquetário P2Y₁₂, inibindo consequentemente a ativação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa mediada pelo ADP, impedindo, assim, a agregação de plaquetas. Os doentes a realizar a terapêutica com clopidogrel são, normalmente, utentes com comorbilidades, sendo que, costumam associar um IBP de forma a impedir hemorragias gástricas mediadas pela toma de um antiagregante plaquetar, ou outros fármacos, levando a interações fármaco-fármaco com o clopidogrel.⁶⁷ Este pró-fármaco é metabolizado no seu metabolito ativo no fígado, através da

CYP450, mais especificamente pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4. Estas isoenzimas desempenham, também, um papel importante no metabolismo dos IBPs. Assim, a ativação do clopidogrel no seu metabolito ativo fica comprometida, pela inibição competitiva da isoenzima CYP2C19.²⁹ Este impedimento da ativação do clopidogrel pode levar a um aumento do risco de agravamento da doença cardiovascular como a ocorrência de enfartes ou trombooses. Caso as hemorragias gastrointestinais sejam uma preocupação, poderão ser utilizados antagonistas dos recetores H_2 , como a cimetidina, ou, poderá ser utilizado outro agente antiagregante plaquetar como o ticagrelor.⁶⁷ A FDA e a EMA declararam que a terapêutica conjunta de clopidogrel e IBPs deve ser evitada, sendo que, caso seja estritamente necessário, devem ser utilizados pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol ou dexlansoprazol, uma vez que inibem estas enzimas em menor extensão.⁶⁸ O uso de omeprazol e esomeprazol deve ser evitado, uma vez que se demonstrou uma variação dos efeitos destes fármacos na bioativação e atividade do clopidogrel.⁶⁹

O uso concomitante de clopidogrel com citalopram traduz-se numa interação de risco elevado. De facto, verificou-se que os fármacos que são substratos das subunidades CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4 interagem com o citalopram, independentemente da presença de IBPs. No entanto, uma combinação do antiagregante plaquetar, com o ISRS e um IBP, pode provocar variações nas concentrações plasmáticas destes fármacos, que, são difíceis de controlar, especialmente em pessoas idosas.³¹

Também a absorção de digoxina e levotiroxina é diminuída na presença de IBPs devido ao aumento do pH induzido pelos últimos. A digoxina tem uma janela terapêutica estreita, por isso, a alteração do pH gástrico pode induzir variabilidade nos seus níveis serológicos e à ocorrência de efeitos adversos associados à insuficiência cardíaca.³¹

2.1.3.3. OSTEOPOROSE

Vários estudos têm vindo a demonstrar uma correlação positiva entre a toma de IBPs e osteoporose, bem como a ocorrência de fraturas ósseas relacionadas com a doença.^{70 71 72} O tecido ósseo é reformado e remodelado pela ação combinada de osteoclastos e osteoblastos que mantêm a massa e densidade ósseas em equilíbrio. Estima-se que o risco aumentado de fraturas ósseas se deva a diversos fatores relacionados com a toma de IBPs.

Primeiramente, a hipocloridria causada pela toma de IBPs tem como consequência uma diminuição da absorção de cálcio no intestino delgado, que necessita de um meio ácido para ser absorvido, levando a uma diminuição de cálcio plasmático. Também a acidez gástrica diminuída leva a uma diminuição da solubilidade do cálcio e, conseqüente diminuição da sua absorção. A diminuição plasmática de cálcio afeta a formação de tecido ósseo, regulada pelos osteoblastos, e promove a reabsorção óssea pelos osteoclastos, levando a uma diminuição da densidade óssea.⁷³ A solubilidade do cálcio é importante para a sua absorção, por isso, um ambiente ácido no trato

gastrointestinal facilita a liberação de cálcio ionizado dos sais de cálcio insolúveis. À medida que o pH aumenta, a desagregação e a dissolução do carbonato de cálcio abrandam, diminuindo de 96% a um pH de 1 a 23% a um pH de 6,1. Uma hipocloridria significativa, particularmente entre a população idosa, poderá, teoricamente, resultar numa má absorção de cálcio.⁷⁴

A utilização de IBPs está igualmente associada ao aumento da secreção de gastrina, que contribui para a diminuição da liberação de cálcio proveniente da dieta, controlando os níveis de cálcio no sangue e, assim, a absorção de cálcio, conduzindo a um hiperparatiroidismo secundário compensatório. Além disso, a secreção de calcitonina e da hormona paratiróide (PTH) na tiróide está associada a um aumento da atividade osteoclástica óssea, que leva, consequentemente, a uma diminuição da massa óssea, e aumento do risco de fraturas.⁷³

Estima-se, também, que os IBPs possam inibir a V-ATPase dos osteoclastos tendo um efeito prejudicial nas células ósseas, com a possibilidade de diminuição do *turnover* ósseo. Os osteoclastos são responsáveis pela degradação do tecido ósseo através da criação de um microambiente extracelular ácido, adjacente à superfície óssea. As bombas de prótons presentes na membrana plasmática dos osteoclastos, são fundamentais para criar este ambiente ácido. Consequentemente, este mecanismo de transporte de iões H^+ apresenta-se como um potencial alvo para os IBPs, sendo responsáveis por um aumento exacerbado da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Além disso, um estudo *in vivo* realizado em animais, avaliou o efeito dos IBPs a longo prazo (30 mg/kg durante 8 semanas) no *turnover* ósseo, tendo concluído que, a toma de IBPs associada a uma dieta pobre em cálcio foi responsável pela redução da osteocalcina, e pelo aumento dos níveis plasmáticos dos marcadores de reabsorção óssea, produtos decorrentes da ação dos osteoclastos no processo de reabsorção do osso.⁷⁵ Para além disso, no estudo realizado por Kocsis *et al.*, observou-se que a administração de IBPs (20 mg/dia), num curto período de tempo, não influenciou significativamente os parâmetros bioquímicos da função osteoclástica e osteoblástica em qualquer idade ou grupo de género de pacientes pediátricos. Do mesmo modo, o tratamento prolongado com IBPs (12 semanas) não induziu alterações nos níveis de iPTH, cálcio ionizado, vitamina D, osteocalcina, ou CTX, em adultos saudáveis, com idades compreendidas entre os 18-50 anos. Concluiu-se, assim, que o efeito dos IBPs no metabolismo ósseo é mais evidente nos indivíduos idosos, com idades superiores a 50 anos, do que nos indivíduos mais jovens.^{74 76 71 73}

O risco de fraturas ósseas também pode estar aumentado por outros mecanismos: o uso prolongado dos IBPs pode levar a uma deficiência de vitamina B12 que pode levar a um aumento do risco de quedas, pela possibilidade de neuropatia periférica, causada pela deficiência desta vitamina. A deficiência em vitamina B12, também está associada a níveis elevados de homocisteína, que podem levar a uma desregulação das ligações cruzadas de colagénio, que leva

a um aumento do risco de fraturas.^{76 77 78} Estas alterações estão, também, associadas a um aumento do *turnover* ósseo, que leva a uma diminuição da densidade mineral óssea em indivíduos com níveis elevados de homocisteína, sendo um fator agravante para o risco de fraturas.⁷⁹

Em vários estudos demonstrou-se que a utilização de IBPs a longo prazo está associada a um risco acrescido de fraturas ósseas, sendo este dependente da duração e dose de utilização crónica do fármaco.^{70 72} O uso prolongado por mais de cinco anos pode aumentar em cerca de 1,62 vezes o risco de fraturas osteoporóticas. Outro estudo confirmou que o uso prolongado de IBPs por mais de 7 anos aumenta em 4,55 vezes o risco de fraturas osteoporóticas da anca.⁸⁰

Um estudo da população dinamarquesa, demonstrou uma associação entre o uso prolongado (superior a um ano) de IBPs e o risco acrescido de fratura (OR de 1,45; IC 95% 1.28–1.65 para fratura da anca) em comparação com os antagonistas H2 (OR de 0,69; IC 95% 0.57–0.84), constatando, assim, um risco acrescido pela utilização de IBPs, quando comparados com outras classes de inibidores da secreção gástrica.⁸¹ Um outro estudo desenvolvido por *Yang et. al* também demonstrou um risco acrescido de fratura da anca entre os pacientes que tomaram IBPs durante mais de 1 ano. O OR ajustado foi de 1,44 (IC 95% 1.30-1.59) para fratura da anca associada a mais de 1 ano de terapia com IBPs. O risco de fratura da anca foi significativamente superior entre os pacientes com prescrições de doses elevadas de IBPs a longo prazo, sendo que, num tratamento prolongado de 4 anos, o OR aumentava para 1,59 (IC 95% 1.39-1.80).⁷²

Uma meta-análise realizada em 2018 concluiu que os utilizadores de inibidores da bomba de protões têm um risco aumentado de fratura da anca de 26% quando comparados com não utilizadores de IBPs (RR 1.26 95% IC 1.17–1.35 $p < 0.0001$).⁸² Concluiu também que a sua ação no metabolismo ósseo é mais acentuada nos idosos. Este facto pode dever-se a mecanismos compensatórios mais eficientes nos jovens adultos. Os níveis de cálcio, vitamina D, osteocalcina, colagénio e paratormona de indivíduos jovens e saudáveis não sofreram variações durante 12 semanas de tratamento com IBPs. Por essa razão, estima-se que os principais fatores de risco para as fraturas ósseas relacionadas com o uso de inibidores da bomba de protões sejam a idade avançada, uso crónico de IBP, osteoporose e mulheres pós-menopáusicas.⁷³

A fratura da anca é considerada uma das maiores causas de dependência e aumento da mortalidade em doentes idosos, sendo que, todos anos ocorrem cerca de 1,6 milhões de casos. Esta é a principal causa para perda da qualidade de vida na população idosa. O risco de fratura da anca atinge o seu pico em idades compreendidas entre os setenta e cinco e setenta e nove anos.⁷³ Apesar de não haver dados relativos às diferenças entre doses ou duração de tratamento, vários estudos demonstraram que o risco de fratura óssea aumenta substancialmente após cinco ou mais anos de exposição contínua a inibidores da bomba de protões. Por esse motivo, a FDA emitiu um

comunicado onde evidencia as consequências do uso prolongado desta classe farmacoterapêutica associadas ao risco de fraturas de pulso, anca ou vértebras.^{82 83}

2.1.3.4. MAL ABSORÇÃO

A hipocloridria causada pelos inibidores da bomba de prótons pode, como visto anteriormente, reduzir a biodisponibilidade de diversos fármacos e nutrientes que necessitam da acidez gástrica para maximizar a sua absorção e biodisponibilidade.³⁴

A absorção de magnésio é afetada em doentes sob tratamento prolongado com IBPs. O seu uso contínuo pode levar a hipomagnesémia, sendo que podem verificar-se alterações na concentração plasmática de magnésio, logo após os três meses de uso de IBPs. Apesar de ser um efeito adverso considerado raro pela FDA, com uma ocorrência de cerca de 1% de todos os efeitos adversos causados pelos IBPs, uma meta-análise verificou um valor aumentado de OR para o risco de hipomagnesémia em indivíduos em tratamento com IBPs, em relação a indivíduos que não tomavam o fármaco (OR 1.71 95% CI 1.33- 2.19; $P < .001$). Verificou-se, também, que este valor aumentava juntamente com um aumento da dose (OR 2.13; 95% CI 1.26, 3.59; $P = .005$).⁸⁴ A diminuição dos níveis plasmáticos de magnésio pode originar uma série de consequências, incluindo, espasmos musculares, arritmias ou, até, convulsões.⁸⁵ A hipomagnesémia, geralmente ocorre em indivíduos com idades superiores a 50 anos, em tratamentos prolongados com IBPs, sendo ainda mais frequente quando existem outros fatores concomitantes como a toma de tiazidas ou diuréticos da ansa, abuso de álcool ou função renal comprometida. Este risco de hipomagnesémia está aumentado em doentes idosos pelo aumento da polimedicação e das comorbilidades associadas à idade, com potencial para prejudicar a função renal ou afetar os níveis séricos de magnésio.^{86 87} O tratamento para a hipomagnesémia passa pela suplementação com magnésio, no entanto, em doentes a realizar tratamento concomitante com IBPs, recomenda-se a sua cessação.^{88 89}

A diminuição do pH afeta, também, a ativação do pepsinogénio a pepsina, a principal enzima proteolítica ativa no suco gástrico e que atua na digestão de proteínas. Uma das consequências desta inibição é a incapacidade de libertar vitamina B12 dos alimentos ingeridos.⁹⁰ A absorção deficiente, é uma das principais causas para a deficiência desta vitamina em adultos mais velhos em países desenvolvidos.⁹¹ A gastrite atrófica e o uso crónico de medicamentos de supressão ácida, tais como os IBPs, são dois dos principais fatores que contribuem para a sua má absorção.^{91 92} A deficiência de vitamina B12 é reconhecida como um problema global, embora as taxas de prevalência entre os diferentes países. Dado que, um nível inferior ao recomendado, está associado a um risco mais elevado de várias doenças relacionadas com a idade, a manutenção dos valores ideais de vitamina B12 é uma prioridade de saúde pública. A presença de gastrite atrófica aumenta com a idade e resulta em hipocloridria, limitando assim a absorção da vitamina.

A utilização por curtos períodos de tempo dos IBPs não apresenta uma variação significativa nos níveis séricos de vitamina B12. Em doentes idosos que podem já ter atrofia gástrica (por exemplo, por infecção por *Helicobacter pylori*, anemia perniciosa ou absorção reduzida de cianocobalamina), os IBPs utilizados por longos períodos de tempo podem reduzir as concentrações séricas de vitamina B12.⁹² A deficiência em vitamina B12 pode levar a distúrbios neurológicos, incluindo neuropatias, degeneração da espinal medula, depressão e, até, demência. Estes resultados demonstram que a deficiência em vitamina B12 é um problema especialmente grave nos idosos, sendo que, a adição de outros fatores agravantes, como a toma de crónica de IBPs, necessita de ser tida em conta.⁹¹

2.1.3.5. DEMÊNCIA

A doença de *Alzheimer* surge, na maioria das vezes, depois dos 65 anos e é caracterizada por lapsos de memória, esquecimento de pessoas e lugares e perda progressiva de competências sociais e quotidianas. Estima-se que a proteína beta-amiloide seja responsável pelos efeitos da doença, acumulando-se em placas no cérebro dos doentes de *Alzheimer*, denominadas de placas senis ou placa amiloide.

Estudos recentes demonstraram que a utilização de IBPs pode afetar a cognição.^{93 94} A má absorção da vitamina B12 tem sido relacionada de forma negativa com a cognição e desenvolvimento de danos neurológicos e demência, provavelmente devido a uma síntese deficiente de DNA, metilação, e neurotoxicidade da homocisteína.^{95 93} A deficiência de vitamina B12 está associada ao declínio cognitivo, tendo sido encontrada uma ligação entre o uso de IBPs, durante 2 ou mais anos, e uma diminuição dos níveis desta vitamina, conforme referido anteriormente. Esta associação apresentou um valor de *Odds Ratio* de 1,65 (IC 95% 1.58 - 1.73).⁹³ Um estudo realizado por *Gomm et all* demonstrou um risco aumentado de demência pela utilização prolongada de IBPs (*Odds Ratio* 1.44, IC 95% 1.36-1.52; P < .001).⁹⁵ No estudo participaram, cerca de, 73.679 indivíduos com 75, ou mais, anos de idade e, sem diagnóstico de demência. Os 2.950 indivíduos a tomar diariamente um IBP apresentaram um risco aumentado de demência, quando comparados com o grupo controlo. A análise realizada incluiu três dos fármacos mais usados da classe, sendo eles, o omeprazol, pantoprazol e esomeprazol.

O mecanismo através do qual esta classe exerce o seu efeito prejudicial não está, ainda, bem definido. Uma das propostas baseia-se na capacidade de alguns IBPs, como o lansoprazol e o omeprazol, para atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE), afetando, diretamente, o cérebro.^{96 97} Outro estudo demonstrou uma capacidade dos fármacos para interagirem com as enzimas cerebrais, tendo-se observado um aumento dos níveis de proteína β -amilóide. Sugeriram, então, uma capacidade de modulação inversa da γ -secretase, responsável pela clivagem da proteína β -amilóide.⁹⁸ A presença de grandes quantidades desta proteína no cérebro pode levar à

formação de placa amilóide junto dos neurónios. Este é um dos sinais patológicos de demência e doença de *Alzheimer*, sendo também um fator citotóxico para as células endoteliais, resultando em dano oxidativo e inflamatório, que, por sua vez, leva a uma disfunção na sinapse.⁹⁹ Uma outra explicação propõe o impedimento da acidificação do meio pelos lisossomas na microglia. A degradação anormal do péptido β -amilóide, e consequente acumulação, é um evento essencial para a patogénese da doença de *Alzheimer*.⁹⁵ A microglia atua como a célula fagocitária do cérebro, sendo responsável pela quebra destas proteínas dentro dos seus lisossomas, cujo funcionamento ótimo ocorre em meio ácido.¹⁰⁰ A regulação do pH lisossómico é um processo complexo que depende das bombas de prótons vacuolares (V-ATPases), que se encontram abundantemente na microglia e macrófagos, e acidificam os lisossomas, bombeando os prótons para estas estruturas. Os lisossomas dos pacientes com doença de *Alzheimer* são menos ácidos e, por conseguinte, menos capazes de eliminar as proteínas.¹⁰⁰ Contudo, os IBPs, ao atravessarem a BHE, são, também, responsáveis pela inibição destas enzimas, resultando assim, num impedimento da acidificação do meio e, consequente inibição da degradação da proteína β -amilóide, levando à sua acumulação nos neurónios.^{101 97 98} Posto isto, o facto de os IBPs serem, muitas vezes, utilizados por longos períodos de tempo, pode levar a que o cérebro humano seja exposto a quantidades significativas destes fármacos. A utilização crónica de IBPs pode assim revelar-se um fator de risco para a doença de *Alzheimer*.¹⁰⁰

2.1.4. RECOMENDAÇÕES

O uso de inibidores da bomba de prótons necessita de ser cuidadosamente ponderado. Quando usados adequadamente, promovem a cura da mucosa gástrica e demonstram resultados benéficos no tratamento de doenças gastrointestinais como a *H. pylori*, a úlcera péptica, e refluxo gastroesofágico, sendo, também, útil na profilaxia da úlcera de *stress*. Os doentes críticos são particularmente suscetíveis a hemorragias gastrointestinais provocadas por úlceras de *stress*, sendo que, podem afetar cerca de 2,6 a 6,6% dos doentes.¹⁰² No entanto, quando prescritos de forma não adequada, a supressão crónica do ácido gástrico causa danos colaterais significativos. O apoio à tomada de decisões clínicas é fundamental para assegurar uma utilização adequada e criteriosa dos IBPs nas diferentes situações. Para isso, torna-se essencial a utilização de *guidelines* para uma melhor adequação do tratamento.¹⁰³ Os efeitos adversos resultantes da utilização inadequada de IBPs afetam, principalmente, doentes polimedicados, com idades avançadas, com comorbilidades graves ou com malnutrição. Nestes casos, uma associação desta classe terapêutica pode levar a um aumento dos riscos.

Os doentes com bons resultados com a terapêutica com IBPs, nas doses e duração de tratamento previstos, devem cessar o tratamento uma vez atingido o benefício, evitando o risco de efeitos adversos provenientes de uma terapêutica prolongada. As *guidelines* Americanas de Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastroesofágica recomendam a cessação do

tratamento com IBPs em adultos que tenham completado um mínimo de 4 semanas de tratamento com IBPs para azia ou doença de refluxo gastroesofágico, ligeiro a moderado, ou esofagite, e, cujos sintomas estejam resolvidos.¹⁰³ A Norma de 2011 publicada pela Direção Geral da Saúde refere, também, a necessidade de redução gradual com posterior cessação da terapia em doentes com úlcera péptica, que não tenham sintomas após 4 a 8 semanas de tratamento, bem como erradicação do *H. pylori*.³⁰

As recomendações não se aplicam àqueles que têm ou tiveram esófago de *Barrett*, esofagite grave de grau C ou D, ou historial documentado de úlceras gastrointestinais hemorrágicas. De forma a facilitar o processo de interrupção do tratamento, recomenda-se a redução da dose em 50% durante uma ou duas semanas.¹⁰⁴ Recomenda-se, ainda, a reavaliação de medicações que possam agravar a dispepsia (ex.: bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, teofilinas, bifosfonatos, anti-inflamatórios esteróides e não-esteróides) e o aconselhamento de estilos de vida saudáveis, incluindo aconselhamento alimentar, redução de peso, *stress* e cessação tabágica. Medidas não farmacológicas, tais como a elevação da cabeceira da cama ou não se deitar após a refeição podem ajudar no controlo sintomático de alguns doentes.¹⁰⁵

Embora os IBPs sejam frequentemente tomados em SOS, outros supressores ácidos podem funcionar melhor no alívio imediato de sintomas esporádicos. Os IBPs podem levar mais de 24 horas a reduzir a secreção ácida e a aliviar os sintomas. A utilização desta classe farmacoterapêutica não deve ser feita nos casos de sintomas dispépticos esporádicos ou menores, sendo recomendada a utilização de antiácidos ou modificadores de secreção gástrica como a cimetidina ou ranitidina (antagonistas dos recetores H2), pela sua rapidez de ação.^{105 32} Os antiácidos aliviam os sintomas em apenas alguns minutos (5-20 minutos) e os antagonistas dos recetores H2 atuam em 1 hora ou menos (30-60 minutos).

O desafio principal da utilização dos IBPs prende-se na sua desprescrição e na grande quantidade de utentes sem indicação clara para a sua utilização. Os inibidores da bomba de prótons não são “protetores do estômago”, são medicamentos, sendo que o seu uso a longo prazo não é isento de riscos e efeitos adversos. Por essa razão, a sua utilização deve ser reavaliada periodicamente pelo médico. É igualmente importante que o término da terapêutica ocorra sob vigilância médica de forma a evitar problemas relacionados com a cessação. As descobertas sobre os riscos associados à utilização dos IBPs trazem, certamente, a percepção que estes não são medicamentos “inócuos”. Como tal, é imperativo que haja um entendimento sobre as consequências negativas da sua utilização, bem como da sua correta utilização, aquando da sua prescrição.⁶⁰

2.2. A utilização da Dapagliflozina no tratamento da Insuficiência Cardíaca

2.2.1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma doença grave, que ocorre quando o coração tem dificuldade em bombear o sangue para os restantes órgãos de forma adequada devido a uma alteração estrutural ou funcional do coração. Tal facto resulta em pressões intracardíacas elevadas ou num débito cardíaco inadequado em repouso ou durante o esforço. Como consequência, há um comprometimento do fornecimento de oxigénio e nutrientes aos tecidos. Os sintomas mais comuns são cansaço extremo, dificuldade respiratória, edema periférico, taquicardia e tonturas.¹⁰⁶ Este problema pode dever-se a uma série de causas que podem afetar o coração de forma direta ou indireta, levando a um esforço aumentado do mesmo, sendo que, os principais fatores de risco são: doenças do músculo cardíaco, doenças coronárias e enfarte agudo do miocárdio, hipertensão arterial, diabetes, defeitos congénitos do coração, arritmias, defeitos valvulares, entre outros.¹⁰⁷ O risco de hospitalização por IC é cerca de 1,5 vezes superior em doentes diabéticos em comparação com indivíduos sem a doença. A fibrilação arterial, um IMC mais elevado, níveis elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), bem como uma baixa taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) são fatores de risco para hospitalizações por IC.¹⁰⁸

A insuficiência cardíaca pode ser classificada em dois grandes grupos através da utilização de um parâmetro, a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), avaliada através de exames como ecocardiogramas. Este parâmetro permite quantificar a capacidade do coração para bombear o sangue para os diferentes órgãos do corpo. As duas classificações são, então, a de fração de ejeção ventricular esquerda reduzida e a de fração de ejeção ventricular esquerda preservada, caso a fração de ejeção ventricular seja inferior ou superior a 40%, respetivamente. Os casos com fração de ejeção reduzida estão associados a um agravamento dos sintomas clínicos e a um aumento do número de hospitalizações.^{109 107}

2.2.2. FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Na IC com FEVE reduzida, a capacidade de funcionamento do miocárdio encontra-se comprometida, por isso, de forma a manter o débito cardíaco, é necessária uma compensação, através de um aumento da pré-carga. Como consequência, os ventrículos sofrem alterações ao longo do tempo. Durante o chamado *remodeling* cardíaco, o ventrículo esquerdo perde a sua forma ovalada, tornando-se mais esférico, dilatado e hipertrofiado. Apesar de ser um mecanismo compensatório, o *remodeling* leva a um maior comprometimento da função cardíaca ao longo do tempo, aumentando a tensão da parede cardíaca e rigidez diastólica, comprometendo o desempenho cardíaco, especialmente, durante a atividade física mais intensa.¹⁰⁸ A redução do débito cardíaco ativa o reflexo dos barorreceptores arteriais, aumentando a ação do sistema nervoso

simpático. Consequentemente, há um aumento da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio, constrição de arteríolas e veias e retenção de sódio e água. Estas alterações têm como objetivo a compensação da redução do desempenho ventricular e ajudam a manter a homeostase hemodinâmica nos primeiros momentos da IC, contudo, aumentam o *stress* do coração, aumentam a pré e pós-carga, reduzem a perfusão coronariana e renal, levando a acumulação de edema, aumentam a excreção de potássio e podem causar necrose dos cardiomiócitos e arritmias.

106 108

Com o comprometimento da função cardíaca, o fluxo sanguíneo renal é também afetado, observando-se um aumento da pressão venosa renal e diminuindo, consequentemente, a taxa de filtração glomerular (TFG). A diminuição da perfusão dos rins ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovendo a retenção de sódio e água, além da diminuição dos tónus vascular renal e periférico.^{106 108} O sistema renina-angiotensina-aldosterona-vasopressina desencadeia uma cascata de efeitos potencialmente deletérios. A angiotensina II agrava a IC causando vasoconstrição, incluindo vasoconstrição renal eferente, e aumenta a produção de aldosterona, que intensifica a reabsorção de sódio no nefrônio distal. A angiotensina II estimula, também, a libertação de noradrenalina e vasopressina e desencadeia a apoptose. Está, também, envolvida no agravamento da IC através das hipertrofias vascular e miocárdica, contribuindo, dessa forma, para o *remodeling* cardíaco e da vasculatura periférica.¹⁰⁹ A aldosterona pode ser sintetizada no coração e na vasculatura, independentemente da angiotensina II, pela ação de outros estímulos como o óxido nítrico ou radicais livres, podendo levar a consequências danosas em tais órgãos.^{109 106 108}

2.2.3. Prevalência da Insuficiência Cardíaca

A IC é um problema crescente de saúde pública. Cerca de 26 milhões de indivíduos em todo o mundo vivem atualmente com a doença. Este valor é comparável com os 32 milhões que vivem com cancro e os 34 milhões com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Atualmente, a prevalência estimada da IC em Portugal é de 5,2%, correspondendo a cerca de 400.000 indivíduos adultos. A incidência da doença aumenta abruptamente nas idades mais avançadas, principalmente a partir dos setenta anos, sendo a primeira causa de hospitalização após os 65 anos, nos países industrializados.¹¹⁰ Devido ao aumento e envelhecimento da população e consequente aumento de comorbidades, o número absoluto de internamentos hospitalares para IC deverá aumentar em cerca de 50% nos próximos 25 anos.¹⁰⁸

Existe uma forte correlação entre a insuficiência cardíaca e a diabetes, sendo que doentes diabéticos têm um risco aumentado de desenvolver a doença de insuficiência cardíaca, e cerca de 45% dos doentes com insuficiência cardíaca são diabéticos.¹⁰⁹

As *guidelines* atuais da *European Society of Cardiology* (ESC) para o tratamento da insuficiência cardíaca propõem a utilização de algumas classes terapêuticas como bloqueadores beta, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, diuréticos e mineralocorticóides. Contudo, a carga da doença permanece elevada, particularmente nos casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Por isso, são necessárias novas estratégias terapêuticas de forma a melhorar os sintomas, diminuir a mortalidade e reduzir o número de hospitalizações nestes doentes.¹⁰⁸

2.2.4. A UTILIZAÇÃO DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A FDA aprovou recentemente o uso da dapagliflozina em doentes adultos com insuficiência cardíaca com FEVE reduzida e, com ou sem diagnóstico de diabetes, com o objetivo de reduzir o risco de morte cardiovascular e o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca. Em outubro de 2020, a ESC emitiu recomendações acerca do uso da dapagliflozina e dos inibidores seletivos do cotransportador sódio-glicose (SGLT2i) em pacientes com insuficiência cardíaca, com base em dados obtidos em ensaios clínicos em larga escala. A dapagliflozina passou, então, a ser recomendada para a prevenção da doença em pacientes diabéticos e não diabéticos com doença cardíaca estabelecida ou em risco de desenvolvimento da mesma.¹¹¹

A necessidade de realizar esta atividade surgiu durante um atendimento efetuado a um utente com uma prescrição de dapagliflozina. A mesma tinha a indicação “*para o coração*” na posologia, tendo gerado algumas dúvidas em relação à sua real utilização.

Atualmente existem duas apresentações de dapagliflozina no mercado. São elas o *Forxiga* e *Edistride*, ambas pertencentes ao laboratório *AstraZeneca*.

Os inibidores seletivos do cotransportador sódio-glicose são uma classe recente de fármacos utilizados no tratamento da Diabetes *Mellitus*. Fazem parte deste grupo a dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, e ertugliflozina. O cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) é responsável pela reabsorção de aproximadamente 90% da glicose urinária no túbulo proximal do nefrónio. Estes fármacos inibem de forma seletiva e reversível a proteína SGLT2 no túbulo contornado proximal do nefrónio impedindo a reabsorção de glucose nesta zona, aumentando a sua excreção na urina e diminuindo a glicose sanguínea em doentes diabéticos. Alguns estudos clínicos demonstraram ainda benefícios a nível renal, metabólico e cardiovascular.^{112 113}

2.2.4.1. MECANISMO DE AÇÃO DA DAPAGLIFLOZINA

A dapagliflozina não inibe outros transportadores da glucose importantes no transporte da mesma para o interior dos tecidos periféricos e é cerca de 1.400 vezes mais seletiva para o

SGLT2 do que para o SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção da glucose no intestino. A inibição do SGLT2 pela dapagliflozina reduz a reabsorção da glucose proveniente da filtração glomerular do túbulo renal proximal, com redução concomitante da reabsorção de sódio, que resulta na excreção urinária de glucose e diurese osmótica. A dapagliflozina aumenta, assim, a liberação de sódio para o túbulo distal, que aumenta a resposta túbulo-glomerular e reduz a pressão intraglomerular. Isto, combinado com a diurese osmótica, resulta numa redução da sobrecarga de líquido, tensão arterial reduzida e diminuição da pré-carga e pós-carga, que pode ter efeitos benéficos na remodelação cardíaca e na preservação da função renal. Outros efeitos incluem um aumento do hematócrito e redução no peso corporal.^{114 115} A dapagliflozina melhora os níveis de glicemia em jejum e pós-prandial. O efeito glicosúrico é observado após a primeira dose, continuando ao longo do intervalo de administração de 24 horas, e mantém-se durante o tratamento. A quantidade de glucose eliminada pelo rim através deste mecanismo é dependente da concentração glicémica e da TFG. Por este motivo, a dapagliflozina tem uma baixa probabilidade de causar hipoglicemia em indivíduos com valores de glicemia considerados normais.¹¹⁵

2.2.4.2. EFICÁCIA DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Através da pesquisa de várias revisões sistemáticas e meta-análises foi possível perceber que os SGLT2i traduzem uma melhoria significativa na mortalidade, hospitalização e casos de urgência por insuficiência cardíaca ou efeitos adversos.

Alguns ensaios clínicos randomizados comprovaram que a redução de risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca pela utilização de SGLT2i era superior a 20% em pacientes com diabetes.^{116 117}

Um estudo realizado em larga escala envolvendo 17.160 doentes de 33 países diferentes durante quatro anos, demonstrou efeitos benéficos da dapagliflozina através do número reduzido de hospitalizações e mortes por doença cardíaca. Os participantes do estudo tinham 40 ou mais anos de idade, diagnóstico de Diabetes *Mellitus* tipo 2, valores de hemoglobina glicada compreendidos entre 6,5% e 12,0%, e uma depuração de creatinina ≥ 60 ml/minuto. Os doentes aptos para participarem no estudo apresentavam também múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares ou uma doença cardiovascular já estabelecida. No grupo dos participantes com múltiplos fatores de risco incluíam-se homens com cinquenta e cinco, ou mais, anos de idade e mulheres com sessenta, ou mais, anos de idade, com um, ou mais, fatores de risco que incluíam hipertensão, dislipidemia ou tabagismo.¹¹⁸

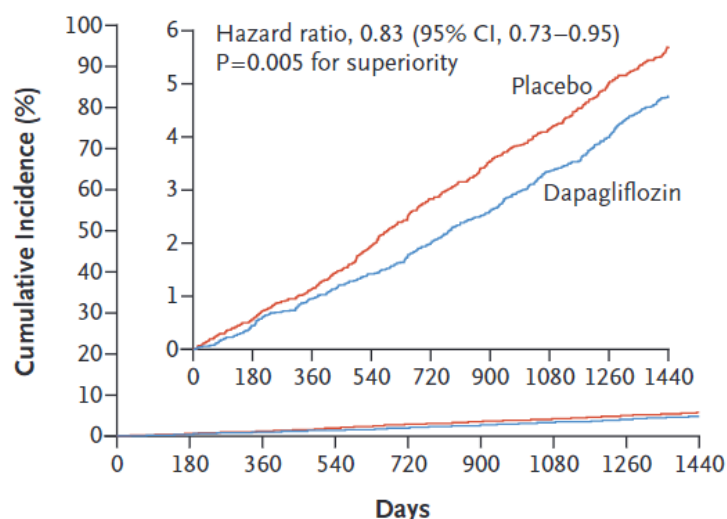


Figura 1 - Número de mortes e hospitalizações por insuficiência cardíaca num estudo realizado em 1.7160 doentes. Retirado de: Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.

O número de mortes ou hospitalizações por insuficiência cardíaca foi inferior no grupo da dapagliflozina quando comparado com o grupo placebo, tendo sido consistente em vários subgrupos, o que demonstra o efeito preventivo do fármaco em eventos cardiovasculares num vasto leque de pacientes, independentemente da presença de historial de doença cardiovascular aterosclerótica ou insuficiência cardíaca. O número de casos de hipoglicemia foi também inferior no grupo que tomava dapagliflozina, quando comparado com o grupo placebo. No final, a dapagliflozina mostrou uma eficácia superior ao grupo placebo com uma taxa de mortes e hospitalizações por insuficiência cardíaca de 4,9% em comparação com os 5,8% do grupo controlo (*hazard ratio*, 0.83; 95% IC, 0.73 - 0.95; $P=0.005$).¹¹⁸ Outros ensaios clínicos com participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, demonstraram que o fármaco reduzia rápida e significativamente o número de incidentes causados pela insuficiência cardíaca. Observou-se também uma não dependência relativamente às variações de hemoglobina glicada de base, sugerindo que este benefício pode não ser necessariamente devido à redução da glicose, podendo também ser encontrado em indivíduos sem diabetes.^{117 119}

Um ensaio clínico realizado em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, com e sem diabetes, demonstrou que a dapagliflozina, quando adicionada à terapia recomendada, reduziu significativamente o risco de agravamento da insuficiência cardíaca ou morte por doença cardiovascular, independentemente da presença ou ausência de diabetes.¹²⁰ Para além de demonstrar um efeito benéfico na redução do número de hospitalizações por insuficiência cardíaca em indivíduos não diabéticos, a dapagliflozina não demonstrou variações nos valores de hemoglobina glicada. O contrário foi demonstrado em doentes diabéticos, onde se observou uma diminuição dos valores de hemoglobina glicada.

Uma meta-análise realizada sobre a utilização dos SGLT2i demonstrou que os efeitos adversos destes fármacos são reduzidos, tendo demonstrado um perfil de segurança bastante

elevado. A incidência de eventos hipoglicêmicos graves foi baixa, bem como efeitos a nível renal, fraturas ósseas e amputações dos membros inferiores. O número de ocorrências de cetoacidose diabética foi também baixo, com um total de três casos.¹¹⁶ Esta meta-análise demonstrou também o benefício da empagliflozina e da dapagliflozina no risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, obtendo valores acumulados de redução de risco de aproximadamente 30% em relação aos placebos.¹¹⁶

2.2.4.3. OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO DA DAPAGLIFLOZINA DO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA

CARDÍACA

Os benefícios cardiovasculares e renais que estes fármacos oferecem não podem ser explicados apenas pela redução em fatores de risco como a glicemia e pressão arterial. Isto significa que poderão existir outros mecanismos através dos quais se observam estes efeitos. Apesar de ainda não ter sido definido o mecanismo de ação através do qual a dapagliflozina exerce o seu efeito na insuficiência cardíaca, vários mecanismos têm sido propostos.

2.2.4.3.1. EFEITO DIURÉTICO

Estima-se que os inibidores da SGLT2 possuam um efeito diurético pela ocorrência de resultados semelhantes aos dos fármacos diuréticos, entre eles, a diminuição da pressão arterial sistólica, redução do peso, da taxa de filtração glomerular estimada e aumento do valor de hematócrito. Os efeitos hemodinâmicos observados com a utilização destes fármacos são explicados através de mecanismos, incluindo a diurese osmótica e a redução do volume do plasma e dos fluidos intersticiais, levando a uma redução da pré e pós-carga ventricular.¹²¹ Além disso, ao contrário dos diuréticos, os SGLT2i demonstraram exercer uma redução mais acentuada do fluido intersticial em comparação com o volume plasmático, o que pode evitar a depleção deste último e a subsequente hipoperfusão, ocasionalmente observada com diuréticos. Estes últimos são, normalmente, utilizados de forma a reduzir o edema na IC, contudo, os seus efeitos adversos incluem depleção do volume plasmático, desregulação eletrolítica, disfunção renal ou até lesão renal. Uma vez que a disfunção renal está, muitas vezes, associada à IC, é necessária uma utilização racional destes fármacos.¹²² Apesar de os antagonistas dos recetores mineralocorticóides terem um leve efeito diurético e melhorarem o prognóstico da IC com FEVE, possuem vários efeitos adversos como hipercalemia e agravamento da função renal. Por sua vez, os SGLT2i não demonstraram um agravamento da função renal ou desregulação eletrolítica, tendo sido observados melhores resultados em comparação com as duas classes.¹²² Contudo, pouco se conhece sobre os seus efeitos na utilização conjunta com outros diuréticos, especialmente na excreção de sódio e água em doentes não diabéticos.

2.2.4.3.2. DIMINUIÇÃO DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS DO CORAÇÃO

A nível cardíaco observa-se também uma redução da pré-carga e pós carga, melhorando o enchimento do ventrículo por redução dos volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, reduzindo o *stress* exercido sobre a parede ventricular. Observou-se também uma melhoria do metabolismo do miocárdio e da função endotelial e uma redução da fibrose cardíaca.^{114 123 124}

Após a ocorrência de enfarte do miocárdio observa-se uma hipertrofia cardíaca, com um aumento da massa ventricular de cerca de 10% e um aumento em cerca de 81% do tamanho dos cardiomiócitos.¹²² Uma vez que os cardiomiócitos são células com uma possibilidade restrita de divisão na vida adulta, o aumento da massa miocárdica na IC dá-se através do desenvolvimento de hipertrofia. Esta manifesta-se através de um espessamento absoluto ou relativo das paredes das câmaras cardíacas devido ao aumento das dimensões das células. O tratamento com SGLT2i demonstrou diminuir o crescimento da massa ventricular e dos cardiomiócitos, bem como, da fibrose cardíaca.¹²² Esta última foi acompanhada pela diminuição da expressão dos marcadores de fibrose, colagénio tipo 1 e procolagénio. Para além disso, um estudo realizado em animais demonstrou que a utilização destes fármacos diminuiu as alterações estruturais do coração provocadas pelo *remodeling*, nomeadamente, uma diminuição do arredondamento do coração provocada pelo esforço do coração e um aumento da fração de ejeção.¹²⁵

Os péptidos natriuréticos são hormonas endógenas produzidas e libertadas pelo coração em resposta à sobrecarga miocárdica e estiramento dos miócitos. Estes são considerados marcadores de estiramento do miocárdio, atuando através de vários mecanismos compensatórios desencadeados pela sobrecarga de volume auricular, como a natriurese, diurese e vasodilatação. O tratamento com estes fármacos demonstrou uma diminuição da expressão destes marcadores em cerca de 50%.¹²²

2.2.4.3.3. ALTERAÇÕES METABÓLICAS DO MIOCÁRDIO

Outros autores especulam que a inibição de SGLT2 resulta de um “mimetismo de jejum” através do aumento da glicosúria que pode ativar enzimas miocárdicas que têm efeitos anti-inflamatórios e antiantioxidantes.¹⁰⁹ O *remodeling* metabólico do miocárdio é parte integrante do desenvolvimento da IC, e envolve uma alteração na utilização de ácidos gordos livres pelo miocárdio saudável. Estes são capazes de produzir várias moléculas de ATP, mas, também requerem a utilização de várias moléculas de oxigénio.¹²⁶ Este *remodeling* metabólico leva ao consumo de glucose (que produz menos ATP, mas envolve uma menor utilização de oxigénio) em doentes com IC. No entanto, o coração possui flexibilidade metabólica, sendo capaz de oxidar outros substratos, tais como corpos cetónicos, lactato, e aminoácidos de cadeia ramificada. É importante notar que os corpos cetónicos são o combustível mais energeticamente eficiente, uma vez que produzem várias moléculas de ATP utilizando um menor número de moléculas de

oxigênio.¹²⁶ A glicosúria induzida pelos SGLT2i reduz os níveis de glicose e de insulina no plasma, aumentando a lipólise e concentração de glucagon plasmático (assemelhando-se assim ao estado de jejum), o que causa cetogénese e hipercetonemia. Sendo assim, ao aumentar os níveis de corpos cetónicos, promove-se uma melhoria do metabolismo cardíaco através da sua utilização como fonte de energia, ao invés da glucose.¹²⁵ Tal alteração melhora o funcionamento e eficiência do miocárdio.¹²⁶

2.2.4.3.4. INIBIÇÃO DO PERMUTADOR DE Na^+/H^+

O *remodeling* cardíaco, ou remodelação cardíaca, é definido como o conjunto de mudanças celulares cardíacas, que se manifestam clinicamente por alterações no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a determinadas agressões. Estes fármacos inibem os canais iónicos das células musculares cardíacas que podem levar à redução do cálcio intracelular e aos danos induzidos nas mitocôndrias, diminuindo assim o *remodeling* cardíaco.¹¹⁵ Os SGLT2i podem inibir diretamente a isoforma do permutador de Na^+/H^+ (NHE_1), no miocárdio e a isoforma NHE_3 no rim. Nos doentes com IC, a atividade da isoforma NHE_1 , bem como, a concentração citosólica de Na^+ encontram-se aumentadas, contribuindo para o agravamento da doença.¹²⁷ A dapagliflozina interage diretamente com o NHE_1 , inibindo-o através da sua elevada afinidade ao local de ligação do Na^+ citosólico.¹²⁸ O aumento do $[Na^+]$ citosólico resulta na diminuição da $[Ca^{2+}]$ nas mitocôndrias através do aumento do efluxo mitocondrial pelo permutador de sódio e cálcio mitocondrial. O Ca^{2+} mitocondrial desempenha um papel fundamental na síntese de ATP e na rede enzimática antioxidante. A deficiência energética e o aumento do *stress* oxidativo provocados por estas alterações são consequências da IC, sendo assim, o restabelecimento da $[Ca^{2+}]$ mitocondrial é necessário para impedir ainda mais danos. Esta inibição da isoforma NHE_1 pelos SGLT2i diminui a concentração de Na^+ e Ca^{2+} citosólicos, aumentando a concentração de Ca^{2+} mitocondrial, levando a uma redução das lesões cardíacas, hipertrofia e fibrose, bem como o risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC.¹²⁸

A inibição da NHE_3 , que também está aumentada na IC, leva à inibição da reabsorção tubular proximal de sódio, diminuindo assim o volume intravascular e o *stress* na parede cardíaca. Esta atividade está acentuada em doentes com insuficiência cardíaca e pode ser responsável tanto pela resistência aos diuréticos, como aos péptidos natriuréticos endógenos.¹²⁹ Assim, a inibição de NHE_1 e NHE_3 pode ser benéfica para prevenir ou tratar a insuficiência cardíaca.¹²²

2.2.4.3.5. MODULAÇÃO FENOTÍPICA DE MACRÓFAGOS

Outra proposta fornecida através de um estudo sobre os inibidores SGLT2 consiste na modulação do fenótipo dos macrófagos para macrófagos M2 através da ativação da via de sinalização STAT3. Estas alterações fenotípicas desempenham um papel importante na reparação tecidual e diminuição da fibrose cardíaca. A via de sinalização STAT3 tem um papel fundamental

na regulação fenotípica de macrófagos. Estes são responsáveis, não só pela resposta inflamatória após uma lesão, como também estão envolvidos na sua reparação. Os macrófagos podem distinguir-se nos tipos M1, pró-inflamatórios, e M2, responsáveis pela resolução da inflamação. Os macrófagos tipo M2 contribuem para o controlo de processos inflamatórios através da libertação de IL-10 e arginase, promovendo a regeneração tecidual.¹³⁰ O fármaco ativa, preferencialmente, a subpopulação de macrófagos M2c, responsáveis pela resolução da inflamação e fibrose (presentes na IC), através da produção de citocinas supressoras, como o IL-10.¹³⁰

2.2.5. CONCLUSÃO

Na Figura 2 é possível observar alguns dos mecanismos de ação propostos desta classe de fármacos no tratamento da insuficiência cardíaca.

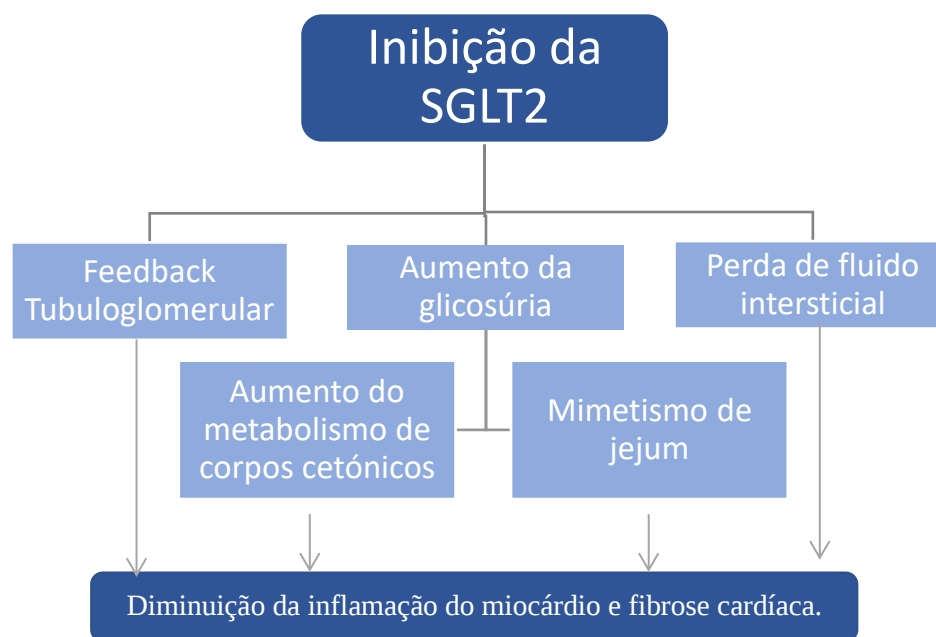


Figura 2 - Potenciais mecanismos de ação dos inibidores da SGLT2 para a melhoria da insuficiência cardíaca em doentes com e sem Diabetes Mellitus tipo 2. Adaptado de: Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Will the DELIVER Study Deliver?

Posto isto, entre os indivíduos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, com ou sem Diabetes *Mellitus*, a adição de dapagliflozina tem sido associada à diminuição das taxas de morte por doença cardiovascular ou ao agravamento da insuficiência cardíaca. Além de diminuir a glucose no sangue, os inibidores de SGLT2 como a dapagliflozina também aumentam a natriurese, diminuem a pressão arterial sistólica e reduzem a massa corporal.^{118 109}

De acordo com o perfil de efeitos secundários estabelecido, a dapagliflozina está associada a taxas significativamente mais elevadas de infecções do trato urinário (4,3% vs. 3,7%), urgência urinária, frequência, e infecções de genitais em mulheres (6,9% vs. 1,5%) e em homens (2,7% vs. 0,3%), quando comparada com um placebo.^{131 132} No entanto, os benefícios da sua utilização demonstraram-se superiores aos seus possíveis efeitos adversos.

Os ensaios realizados nos últimos anos comprovaram os benefícios dos inibidores do SGLT2, mais especificamente da dapagliflozina, no tratamento da IC. Em particular, o ensaio DAPA-HF demonstrou que a dapagliflozina, não só reduziu significativamente o risco de agravamento da IC, ou o risco de morte associado à doença, mas também melhorou os sintomas da mesma em 4.744 pacientes com IC com FEVE.¹³³ As *guidelines* elaboradas pela *American College of Cardiology* recomendam atualmente a toma de 10 mg diários de dapagliflozina, em adultos, com o objetivo da redução do risco de hospitalizações por IC em doentes com Diabetes *Mellitus* e doença cardiovascular estabelecida (ou com múltiplos fatores de risco), e para reduzir o risco de hospitalizações e morte por doença cardiovascular em doentes com IC com FEVE reduzida.¹³⁴ A utilização deste medicamento para a IC deve ser de especial atenção em doentes com uma eTFG inferior a 30 mL/min/1,73m². Outras contraindicações incluem hipersensibilidade à substância ativa ou aos excipientes, gravidez e amamentação, doentes a realizar diálise, e insuficiência renal avançada.¹³⁴

Conforme mencionado anteriormente, em outubro de 2020, a ESC publicou *guidelines* atualizadas para a utilização de inibidores do SGLT2 em doentes com IC, com base nos ensaios clínicos mais recentes. Segundo as mesmas, a dapagliflozina é recomendada para a prevenção de IC em doentes com Diabetes *Mellitus* e doença cardiovascular estabelecida ou em alto risco para o desenvolvimento da mesma (em concordância com as *guidelines* da *American College of Cardiology*). A utilização de dapagliflozina também é recomendada de forma a reduzir o risco combinado de hospitalizações ou morte por IC em doentes com FEVE, já a receber tratamento prévio baseado nas *guidelines*, independentemente da presença de Diabetes *Mellitus*.¹⁰⁸

Atualmente, as *guidelines* recomendam a toma diária de 10mg de dapagliflozina para a redução do risco de hospitalizações em adultos por insuficiência cardíaca, com ou sem diagnóstico de Diabetes *Mellitus*, melhorando a qualidade de vida dos mesmos. A aprovação do uso da dapagliflozina no tratamento da IC constitui, assim, uma importante adição à atual terapêutica médica otimizada da IC com FEVE reduzida, representando um importante passo no tratamento da doença com os seus ganhos adicionais em termos de prolongamento da sobrevivência, de redução dos internamentos e de melhoria da qualidade de vida destes doentes.

Referências Bibliográficas

1. Dhillon Adis S. Tramadol/Paracetamol Fixed-Dose Combination A Review of its Use in the Management of Moderate to Severe Pain. *ADIS DRUG Eval*. Published online 2010.
2. Gonçalves E, Melo G, Costa I, Neto IG. Recomendações para o tratamento farmacológico da Dor. *Rev Port Clin Geral*. 2007;23:457–464.
3. Varrassi G, Müller-Schwefe G, Pergolizzi J, et al. Pharmacological treatment of chronic pain – the need for change. <https://doi.org/10.1185/03007991003689175>. 2010;26(5):1231–1245. doi:10.1185/03007991003689175
4. Preuss C, Kalava A, King K. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks . *StatPearls Publ*. Published online Março de 2022. Acedido Julho 21, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726003/>
5. Peck J, Urits I, Peoples S, et al. A Comprehensive Review of Over the Counter Treatment for Chronic Low Back Pain. *Pain Ther*. 2021;10(1):69–80. doi:10.1007/S40122-020-00209-W
6. Vieira F C, Brás M, Fragoso M. Opióides na Dor Oncológica e o seu Uso em Circunstâncias Particulares: Uma Revisão Narrativa. doi:10.20344/amp.10500
7. Freire E, Fernandes R. *Guia Prático de Controlo Sintomático*.; 2020. Acedido Junho 10, 2022. <https://spmi.pt/>
8. Vainionpää A, Tuomi J, Kantola S, Anttonen V. Neonatal thrush of newborns: Oral candidiasis? *Clin Exp Dent Res*. 2019;5(5):580. doi:10.1002/CRE2.213
9. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):487–494. doi:10.1016/J.CLINDERMATOL.2016.02.022
10. Al-Rusan RM, Darwazeh AMG, Lataifeh IM. The relationship of Candida colonization of the oral and vaginal mucosae of mothers and oral mucosae of their newborns at birth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(4):459–463. doi:10.1016/J.OOOO.2017.01.003
11. Chamorro-Petronacci C, García-García A, Lorenzo-Pouso AI, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(2):e172. doi:10.4317/MEDORAL.22978
12. Dean H. *Prescribing for oral thrush in babies and prescribing for surface and ductal thrush in lactating women*.; 2019.
13. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, et al. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*. 2019;11(12). doi:10.3390/NU1122891
14. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Effect of DHA Supplementation During Pregnancy on Maternal Depression and Neurodevelopment of Young Children: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;304(15):1675–1683. doi:10.1001/JAMA.2010.1507
15. Teixeira D, Marinho R, Mota I, Morais J, Pestana D, Calhau C. *Alimentação e Nutrição na Gravidez*.; 2021. Acedido Junho 12, 2022. www.dgs.pt
16. Organização Mundial da Saúde. *Recomendações da OMS sobre cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez*.; 2016.

17. Simon LV, Keenaghan M. *Serotonin Syndrome*; 2022. Acedido Junho 26, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/>
18. Quando suspeitar e como prevenir a síndrome serotoninérgica? . Ordem dos Farmacêuticos. Published 2021. Acedido Junho 26, 2022. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>
19. George F. Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopáusia. Direção Geral da Saúde. Published Novembro de 2011. Acedido Junho 12, 2022. <https://ordendosmedicos.pt>
20. Ng JY, Hilal A, Maini I. What traditional, complementary, and integrative medicine recommendations exist across osteoporosis clinical practice guidelines? A systematic review and quality assessment. *Integr Med Res*. 2022;11:100803. doi:10.1016/j.imr.2021.100803
21. Santos R, Santos C, Reis A, Brandão-Lima P. Role of food fortification with vitamin D and calcium in the bone remodeling process in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2021;80(4):1–12.
22. Sadowska AM. N-Acetylcysteine mucolysis in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *SAGE Journals*. 2012;6(3):127–135. doi:10.1177/1753465812437563
23. Bonanome, Andrea; Grundy SM. Efficacy of oral NAC. *N Engl J Med*. Published online 1988:1244–1248.
24. Ershad M, Naji A, Vearrier D. N Acetylcysteine. *StatPearls*. Published online 27 de Junho de 2022. Acedido Agosto 19, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537183/>
25. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198812153192401>. 2010;319(24):1557–1562. doi:10.1056/NEJM198812153192401
26. Sizar O, Rahman S, Sundareshan V. Amikacin. *StatPearls*. Published 2022. Acedido Julho 12, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
27. Ramirez MS, Tolmasky ME. Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition. *Mol A J Synth Chem Nat Prod Chem*. 2017;22(12). doi:10.3390/MOLECULES22122267
28. Monitorização mensal do consumo de medicamentos no ambulatório do SNS. Published 2021. Acedido Junho 16, 2022. <http://www.infarmed.pt>
29. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Chakradhara Rao S Uppugunduri*. 10:11. doi:10.1002/cpt.2015
30. Direção Geral da Saúde. Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas. Direção Geral da Saúde. Published 2011. Acedido Junho 14, 2022. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0362011-de-30092011-jpg.aspx>
31. Cena C, Traina S, Parola B, Bo M, Fagiano R, Siviero C. Prescription of proton pump inhibitors in older adults with complex polytherapy. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27:341–345. doi:10.1136/ejhp-2018-001697
32. Ordem dos Médicos. Redução ou suspensão dos inibidores da bomba de protões (IBPs) nos utentes sem indicação para terapêutica prolongada – Ordem dos Médicos. Acedido Junho 14, 2022.

<https://ordemdosmedicos.pt/>

33. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi:10.1038/AJG.2012.444
34. Silva Rosália Oliveira A. *Utilização de Inibidores da Bomba de Protões em Portugal Evolução da utilização e despesa dos Inibidores da Bomba de Protões em Portugal.*; 2016. Acedido Junho 14, 2022. https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Re-
35. Mendes Z, Miranda C, Ferreira F. Perfil de Prescrição dos Inibidores da Bomba de Protões na Rede Médicos-Sentinela. *Rev Port Farmacoter*. 2010;2:24–34.
36. Comissão de Farmácia Terapêutica da ARSC I.P. Boletim / Recomendações da CFT - Inibidores da Bomba de Portões (IBP). Published 2019. Acedido Julho 12, 2022. <https://www.arscentro.min-saude.pt/>
37. Lodrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):515–522. doi:10.3109/00365521.2012.746395
38. Bytzer P. Deprescribing proton pump inhibitors: why, when and how. *Med J Aust*. 2018;209(10):436–438. doi:10.5694/MJA18.00674
39. Quais as precauções necessárias na descontinuação dos inibidores da bomba de protões? . Ordem dos Farmacêuticos. Published Janeiro de 2022. Acedido Junho 18, 2022. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>
40. Gasteiz V. *Inibidores de la Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso.*; 2016. Acedido Junho 16, 2022. <http://www.bibliotekak.euskadi.net/>
41. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11–12):1269–1281. doi:10.1111/J.1365-2036.2011.04874.X
42. Wei L, Ratnayake L, Phillips G, et al. Acid-suppression medications and bacterial gastroenteritis: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(6):1298. doi:10.1111/BCP.13205
43. Hassing RJ, Verbon A, de Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(10):1057. doi:10.1007/S10654-016-0136-8
44. Wandall JH. Effects of omeprazole on neutrophil chemotaxis, super oxide production, degranulation, and translocation of cytochrome b-245. *Gut*. 1992;33(5):617. doi:10.1136/GUT.33.5.617
45. Simon WA, Sturm E, Hartmann HJ, Weser U. Hydroxyl radical scavenging reactivity of proton pump inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(9):1337–1341. doi:10.1016/J.BCP.2006.01.009
46. Oliveira RM De, Antunes E, Pedrazzoli J, Gambero A. The inhibitory effects of H+K+ATPase inhibitors on human neutrophils in vitro: Restoration by a K+ ionophore. *Inflamm Res* 2007 563. 2007;56(3):105–111. doi:10.1007/S00011-006-6127-6
47. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors. Food and Drug Administration. Published 2012. Acedido Julho 12, 2022. <https://www.fda.gov/>
48. Clostridioides difficile Infection . Centers for Disease Control and Prevention. Published 2019. Acedido Julho

12, 2022. <https://www.cdc.gov/>

49. Kim JW, Lee KL, Jeong JB, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2010;16(28):3573. doi:10.3748/WJG.V16.I28.3573
50. Dial S, Kezouh A, Dascal A, Barkun A, Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection. *C Can Med Assoc J*. 2008;179(8):767. doi:10.1503/CMAJ.071812
51. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16020. doi:10.1038/NRDP.2016.20
52. Dial S, Alrasadi K, Manoukin C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Can Med Assoc J*. 2004;171(1):33. doi:10.1503/CMAJ.104086
53. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between Proton Pump Inhibitor Therapy and *Clostridium difficile* Infection: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0050836
54. Hegarty JP, Sangster W, Harris LR, Stewart DB. Proton pump inhibitors induce changes in colonocyte gene expression that may affect *Clostridium difficile* infection. *Surgery*. 2014;156(4):972–978. doi:10.1016/J.SURG.2014.06.074
55. Azab M, Doo L, Doo DH, et al. Comparison of the Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver*. 2017;11(6):781–788. doi:10.5009/GNL16568
56. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2010;16(19):2323–2330. doi:10.3748/wjg.v16.i19.2323
57. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0128004
58. Lewis PO, Litchfield JM, Tharp JL, Garcia RM, Pourmorteza M, Reddy CM. Risk and Severity of Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection in Patients Taking Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2016;36(9):986–993. doi:10.1002/PHAR.1801
59. CADTH. Proton Pump Inhibitors (PPIs) and *Clostridium difficile* Infection (CDI) What does the evidence say? CADTH. Published 2015. Acedido Junho 14, 2022. <https://www.cadth.ca/probiotics-antibiotic->
60. Lewis PO, Covert KL. Appropriate Use of Proton Pump Inhibitors: A Double-Edged Sword. *Am J Med*. 2018;131(3):218–219. doi:10.1016/J.AMJMED.2017.11.001
61. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(20):3075–3081. doi:10.1007/S00213-017-4685-7/TABLES/2
62. Malling D, Poulsen MN, Sogaard B. The effect of cimetidine or omeprazole on the pharmacokinetics of escitalopram in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(3):287. doi:10.1111/J.1365-2125.2005.02423.X

63. Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effect of Proton Pump Inhibitors on the Serum Concentrations of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Citalopram, Escitalopram, and Sertraline. *Ther Drug Monit.* 2015;37(1):90. doi:10.1097/FTD.0000000000000101
64. European Medicines Agency. Escitalopram and risk of QT prolongation . Published 2012. Acedido Agosto 28, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en>
65. Han YY, Li ZX, Duan R. Efficacy and safety of proton pump inhibitors combined with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(1):167–174. doi:10.31083/J.RCM.2021.01.296/RCM2020296/FIG6.JPG
66. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Can Med Assoc J.* 2009;180(7):713. doi:10.1503/CMAJ.082001
67. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Ibrahim B. Risk of major adverse cardiovascular events for concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients inheriting CYP2C19 loss-of-function alleles: meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(5):1360–1369. doi:10.1007/S11096-021-01261-Y/FIGURES/6
68. Saven H, Zhong L, McFarlane IM. Co-prescription of Dual-Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibitors: Current Guidelines. *Cureus.* 2022;14(2). doi:10.7759/CUREUS.21885
69. Johnson DA, Chilton R, Liker HR. Proton-Pump Inhibitors in Patients Requiring Antiplatelet Therapy: New FDA Labeling. <http://dx.doi.org/103810/pgm2014052772>. 2015;126(3):239–245. doi:10.3810/PGM.2014.05.2772
70. Yu Lu-Ning Sun Xue-Hui Zhang Yue-Qi Li Lei Yu Zi-Qing-Yun Yuan Ling Meng Hong-Wen Zhang Yong-Qing Wang L-Y. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Adv Ther.* 2017;34:1070–1086. doi:10.1007/s12325-017-0532-9
71. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1161. doi:10.1007/S00198-012-2112-9
72. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA.* 2006;296(24):2947–2953. doi:10.1001/JAMA.296.24.2947
73. Poly TN, Islam MM, Yang H-C, Wu CC, Li J). Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2019;30:103–114. doi:10.1007/s00198-018-4788-y
74. Wang L, Li M, Cao Y, et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep.* 2017;7(1). doi:10.1038/S41598-017-05552-1
75. Joo MK, Park JJ, Lee BJ, et al. The effect of a proton pump inhibitor on bone metabolism in ovariectomized rats. *Mol Med Rep.* 2013;7(4):1267–1272. doi:10.3892/MMR.2013.1327/HTML
76. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(4):251–259. doi:10.1007/S00223-008-9170-1
77. Mclean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a Predictive Factor for Hip Fracture in Older Persons. <https://doi.org/101056/NEJMoa032739>. 2004;350(20):2042–2049. doi:10.1056/NEJMoa032739
78. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do Acid-Lowering Agents Affect

- Vitamin B12 Status in Older Adults? *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9(3):162–167. doi:10.1016/J.JAMDA.2007.10.004
79. Gerdhem P, Ivaska KK, Isaksson A, et al. Associations Between Homocysteine, Bone Turnover, BMD, Mortality, and Fracture Risk in Elderly Women. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):127–134. doi:10.1359/JBMR.061003
 80. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008;179(4):319–326. doi:10.1503/CMAJ.071330
 81. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton Pump Inhibitors, Histamine H₂ Receptor Antagonists, and Other Antacid Medications and the Risk of Fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006;83. doi:10.1007/s00223-006-0021-7
 82. Hussain S, Siddiqui AN, Habib A, Hussain MS, Najmi AK. Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2018;38(11):1999–2014. doi:10.1007/S00296-018-4142-X/FIGURES/3
 83. Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, et al. Medications as a Risk Factor for Fragility Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(1):1–9. doi:10.1007/S00223-020-00688-1/TABLES/2
 84. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17788. doi:10.1097/MD.00000000000017788
 85. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(2):338–341. doi:10.1111/J.1365-2265.2008.03194.X
 86. Sivakumar J. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia and hypocalcaemia: case review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2016;8(4):169. Acedido Agosto 23, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209446/>
 87. Morris C, Pillans P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia. *Aust Prescr.* 2017;40(2):79–80. doi:10.18773/AUSTPRESCR.2017.019
 88. FDA. Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs) . Published 2011. Acedido Junho 14, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump>
 89. O uso prolongado de inibidores da bomba de prótons pode originar hipomagnesemia? . Ordem dos Farmacêuticos. Published 2021. Acedido Junho 18, 2022. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/>
 90. Ito T, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(6):448. doi:10.1007/S11894-010-0141-0
 91. Porter KM, Hoey L, Hughes CF, et al. Associations of atrophic gastritis and proton-pump inhibitor drug use with vitamin B-12 status, and the impact of fortified foods, in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(4):1286. doi:10.1093/AJCN/NQAB193
 92. Linder L, Tamboue C, Clements JN. Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Focus on Proton Pump

- Inhibitors and Histamine-2 Antagonists: <https://doi.org/10.1177/0897190016663092>. 2016;30(6):639–642. doi:10.1177/0897190016663092
93. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435–2442. doi:10.1001/JAMA.2013.280490
 94. Vogiatzoglou A, David Smith A, Nurk E, et al. Cognitive function in an elderly population: Interaction between vitamin b12 status, depression, and apolipoprotein e. *Psychosom Med*. 2013;75(1):20–29. doi:10.1097/PSY.0B013E3182761B6C
 95. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–416. doi:10.1001/JAMANEUROL.2015.4791
 96. Vogiatzoglou A, David Smith A, Nurk E, et al. Cognitive function in an elderly population: Interaction between vitamin b12 status, depression, and apolipoprotein e [Latin Small Letter Open E]4: The hordaland homocysteine study. *Psychosom Med*. 2013;75(1):20–29. doi:10.1097/PSY.0B013E3182761B6C
 97. Cheng FC, Ho YF, Hung LC, Chen CF, Tsai TH. Determination and pharmacokinetic profile of omeprazole in rat blood, brain and bile by microdialysis and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A*. 2002;949(1–2):35–42. doi:10.1016/S0021-9673(01)01225-0
 98. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. *PLoS One*. 2013;8(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0058837
 99. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(5):419–428. doi:10.1007/S00406-014-0554-0
 100. Fallahzadeh MK, Borhani Haghighi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):125–126. doi:10.1111/J.1365-2710.2009.01100.X
 101. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):114–121. doi:10.1111/BCPT.13023
 102. Song MJ, Kim S, Boo D, et al. Comparison of proton pump inhibitors and histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Sci Rep*. 2021;11(1):18467. doi:10.1038/S41598-021-98069-7
 103. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi:10.1038/AJG.2012.444
 104. Farrell Pharmd B, Fcshp A, Pottie K, et al. Clinical Practice Guidelines Deprescribing proton pump inhibitors Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63. Acedido Junho 14, 2022. www.open-pharmacy-research.ca/research-
 105. Inibidores da Bomba de Protões (IBP). Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARSC. Published 2019. Acedido Junho 18, 2022. <https://www.arscentro.min-saude.pt>
 106. Insuficiência cardíaca. SNS 24. Published 2020. Acedido Julho 15, 2022. <https://www.sns24.gov.pt/>
 107. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. *ESC Hear Fail*. 2019;6(6):1105–1127. doi:10.1002/ehf2.12555

108. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB368
109. Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Will the DELIVER Study Deliver? *Diabetes Ther*. 2020;11(10):2207–2219. doi:10.1007/s13300-020-00911-0
110. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(2):97–104. doi:10.1016/J.REPC.2017.11.010
111. Forxiga . European Medicines Agency. Published 2021. Acedido Julho 15, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>
112. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of Sodium-Glucose co-Transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):1–23. doi:10.1371/journal.pone.0166125
113. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665–675. doi:10.1002/EJHF.1432
114. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):196–213. doi:10.1002/EJHF.1673
115. Gupta M, Rao S, Manek G, Fonarow GC, Ghosh RK. The Role of Dapagliflozin in the Management of Heart Failure: An Update on the Emerging Evidence. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:823. doi:10.2147/TCRM.S275076
116. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9
117. Täger T, Atar D, Agewall S, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2021;26(6):1421–1435. doi:10.1007/s10741-020-09954-8
118. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. doi:10.1056/NEJMOA1812389/SUPPL_FILE/NEJMOA1812389_DATA-SHARING.PDF
119. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1–11. doi:10.1186/s12933-021-01430-3
120. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353. doi:10.1001/JAMA.2020.1906
121. Das US, Paul A, Banerjee S. SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction. *Egypt Hear J*. 2021;73(1). doi:10.1186/S43044-021-00218-W
122. Yurista SR, Silljé HHW, van Goor H, et al. Effects of Sodium–Glucose Co-transporter 2 Inhibition with

- Empagliflozin on Renal Structure and Function in Non-diabetic Rats with Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(3):311. doi:10.1007/S10557-020-06954-6
123. Butt JH, Docherty KF, Petrie MC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(6):678–689. doi:10.1001/JAMACARDIO.2021.0379
 124. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation.* Published online 2020:1040–1054. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077
 125. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1931–1944. doi:10.1016/J.JACC.2019.01.056
 126. Wende AR, Brahma MK, McGinnis GR, Young ME. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC Basic to Transl Sci.* 2017;2(3):297–310. doi:10.1016/J.JACBTS.2016.11.009
 127. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, et al. Unraveling the Molecular Mechanism of Action of Empagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction With or Without Diabetes. *JACC Basic to Transl Sci.* 2019;4:831–840. doi:10.1016/j.jacbts.2019.07.010
 128. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. doi:10.1007/s00125-017-4509-7
 129. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):1025–1029. doi:10.1001/JAMACARDIO.2017.2275
 130. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298–310. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2017.01.035
 131. Gupta M, Rao S, Manek G, Fonarow GC, Ghosh RK. The Role of Dapagliflozin in the Management of Heart Failure: An Update on the Emerging Evidence. Published online 2021. doi:10.2147/TCRM.S275076
 132. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2021;18(2):10–12. doi:10.1177/14791641211011016
 133. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>. 2019;381(21):1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
 134. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772–810. doi:10.1016/J.JACC.2020.11.022

Anexos

ANEXO I. FORMAÇÃO DESENVOLVIDA NO ÂMBITO DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA

NATALBEN

A FAMÍLIA DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES
ANTES, DURANTE E DEPOIS DA GRAVIDEZ



Inês Isabel Guindeira Ferreira
Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Farmácia de Alfena

1

INTRODUÇÃO

Novo suplemento alimentar NATALBEN SUPRA +



Para o que serve?

Para quem é aconselhado?

Quais as diferenças entre os produtos da gama NATALBEN?

2

INTRODUÇÃO

Durante a gravidez, ocorrem alterações metabólicas e fisiológicas na gestante, que asseguram o crescimento e o desenvolvimento do feto.



Um inadequado estado nutricional da mulher nesta fase pode levar à ocorrência de complicações maternas, fetais e/ou neonatais.



Os efeitos nos recém-nascidos podem ter repercussão na idade adulta.



3

INTRODUÇÃO¹

Durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, ocorre a reserva de nutrientes no feto para utilização nos primeiros anos de vida, onde há um crescimento acelerado.

Tabela 1 - Recomendações nutricionais na mulher. **B**- 1º trimestre; **c**- 2º trimestre; **d**- 3º trimestre.

Nutrientes	Mulher adulta	Gravida	Lactante
Energia (kcal)	1961	2465 ^B 2325 ^c 2005 ^d	2465
Proteína (g/d)	45,0	72,4 ^B 58,8 ^c 58,8 ^d	68,8
Hidratos de carbono (g/d)	245	308 ^B 274 ^c 284 ^d	308
Fibra Total (g/d)	25	25	25
Ácido Linoleico (g/d)	12,7	10,9 ^B 8,9 ^c 8 ^d	10,9
Ácido α-Linolénico (g/d)	1,1	1,37 ^B 1,33 ^c 1,13 ^d	1,37
Vitamina A (µg DRE)	800	900	1300
Ferro (mg/d)	16	16	14
Ácido Fólico (µg DRE)	300	600	500
Iodo (µg/d)	150	200	200
Calcio (mg/d)	950	950	950
Zinco (mg/d)	8,2	10,9	12,2
Cobre (mg/d)	1,3	1,3	1,3
Selenio (µg/d)	70	70	85

1. Teixeira D, Marinho R, Mota I, et al. *Alimentação e Nutrição Na Gravidez* ; 2021. Accessed May 23, 2022. www.dgs.pt

4

INTRODUÇÃO²



2. Grupo Italfarmaco Portugal. Accessed May 23, 2022. <https://www.italfarmaco.pt/>

5



PRÉ-CONCEÇÃO

A nutrição da mulher no período pré-concepcional tem um papel fundamental na **fertilidade**, nos diferentes **estádios da gravidez**, bem como no crescimento e **desenvolvimento fetal**.



Ácido fólico e vitamina B12: Diminui o risco de baixo nível de folato materno → fator de risco para **defeitos do tubo neural** no feto em desenvolvimento.

Vitamina D: Necessária para a absorção de cálcio e para a divisão celular.

Iodo: Necessário para o correcto **desenvolvimento neurológico e cognitivo** do feto, um metabolismo energético normal e um funcionamento normal do sistema nervoso.

Zinco: Intervém nos processos de divisão celular, síntese de proteínas e DNA. Contribui para a eficiência do sistema imunológico e participa na proteção das células contra o stress oxidativo.

6



PRÉ-CONCEÇÃO

Tabela 2 – Tabela Nutricional Natalben Preconceito

Componentes	Por toma diária (1 cápsula)	Por 100 g	% VRN* (por cápsula)
Ácido fólico	400 µg	0,142 g	200
Vitamina B ₁₂	2,5 µg	0,890 mg	100
Vitamina D	10 µg	3,559 mg	200
Iodo	150 µg	0,053 g	100
Zinco	10 mg	3,559 g	100

* VRN: Valor de Referência de Nutrientes

Posologia:

Toma diária recomendada: **uma cápsula por dia** com um copo de água. NATALBEN Preconceito pode ser tomado por períodos prolongados.

7



GRAVIDEZ

Natalben Supra é um suplemento alimentar que tem como objetivo ajudar a compensar as necessidades nutricionais aumentadas durante a gravidez, ajudando no **desenvolvimento ótimo** do bebé e no **bem-estar** da mãe.

Ácido Fólico

Multiplicação e divisão celular.

Iodo

Necessário para o correto desenvolvimento do feto.

Ferro

Cofator na síntese de hemoglobina e mioglobina, no transporte de oxigénio, entre outros.



Vitamina B12

Intervém na divisão celular juntamente com o ácido fólico.

Ácidos gordos

O DHA contribui para o desenvolvimento cerebral, visual e ocular do bebé.

Vitamina D

Necessária para o crescimento e para o desenvolvimento normal dos ossos nas crianças.

8



GRAVIDEZ

Componentes	Por cápsula	% VRN* (por cápsula)	Componentes	Por cápsula	% VRN* (por cápsula)
Ácido fólico	400 µg	200	Vitamina C	40 mg	50
Vitamina B12	2,5 µg	100	Vitamina D	10 µg	200
Vitamina B6	1,4 mg	100	Iodo	200 µg	133
Vitamina B1	1,1 mg	100	Ferro	28 mg	200
Vitamina B2	1,4 mg	100	Zinco	10 mg	100
Vitamina B3	16 mg	100	Selénio	55 µg	100
Ácido pantoténico	6 mg	100	Ômega-3 (DHA)	200 mg	-
Biotina	50 µg	100	Ômega-3 (EPA)	40 mg	-

* VRN: Valor de Referência de Nutrientes.

Posologia:

Toma diária recomendada: **uma cápsula por dia** com um copo de água. Pode ser tomado por períodos prolongados.



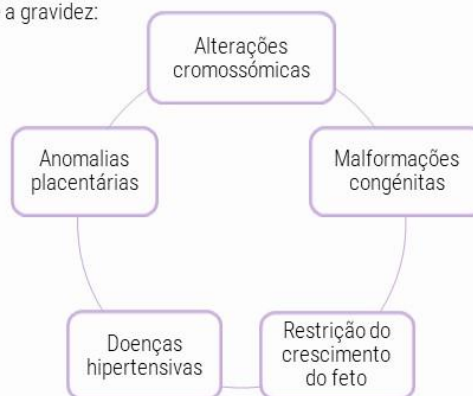
- Não recomendado em caso de hipersensibilidade ou alergia a qualquer componente da formulação
- Não recomendado no caso de hipersensibilidade ao peixe pois Natalben Supra contém na sua formulação ácidos gordos oméga-3 (DHA) provenientes do peixe.
- Em caso de anemia só deve ser tomado mediante indicação médica.

9

GRAVIDEZ

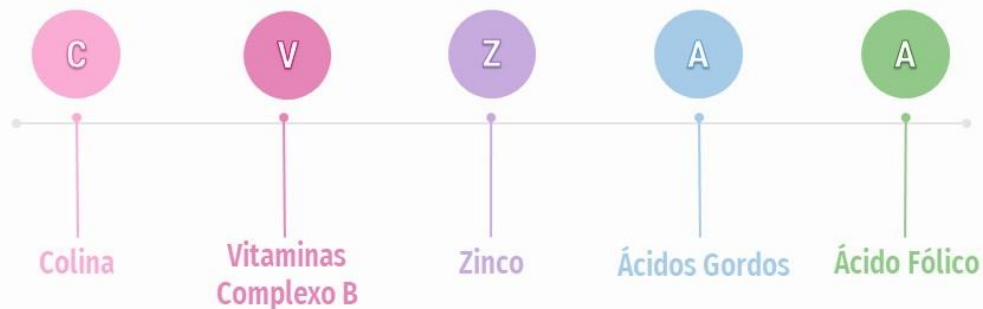
Formulado a pensar nas **grávidas com mais de 35 anos** e na necessidade de melhorar a sua saúde placentária.

A maternidade depois dos 35 anos está associada a um maior número de complicações durante a gravidez:



10

Certos nutrientes, como a colina, as vitaminas do complexo B, o zinco e os ácidos gordos ômega-3 (como o DHA), atuam em processos fisiológicos durante a gravidez, o que explica as necessidades aumentadas destes nutrientes durante este período.



Um maior aporte destes nutrientes está associado a um melhor desenvolvimento do feto, da placenta e do tecido materno.

11

Colina

- Promove o desenvolvimento do cérebro fetal;
- Diminui o risco de desenvolvimento de doenças mentais;
- Contribui para o normal metabolismo da homocisteína.

→

A sua deficiência pode resultar em pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino.

Vitaminas do Complexo B

- Contribuem para o crescimento do tecido materno durante a gravidez;
- A suplementação de ácido fólico aumenta o nível de folatos maternos.

→

Uma baixa quantidade de folatos maternos contribui para a ocorrência de defeitos do tubo neural no embrião.

Posologia:
Toma diária recomendada: **uma cápsula por dia** com um copo de água.

⊗

- Não tomar em caso de hipersensibilidade ao peixe, pois NATALBEN SUPRA+ contém na sua formulação ácidos gordos ômega-3 provenientes do peixe.
- Em caso de doença da tiroide, tomar apenas mediante indicação médica.

↓

Ingestão diária suplementar de 400 µg de ácido fólico.

Leermakers ETM, Moréira EM, Kieffe-de Jong JC, et al. Effects of choline on health across the life course: a systematic review. *Nutr Rev*. 2015;73(8):500-522. doi:10.1093/NUTRIT/NUV010

12

Quais as diferenças entre Supra e Supra+?

- Indicado para mulheres com idade inferior a 35 anos.
- Ajuda a compensar as necessidades nutricionais aumentadas durante a gravidez.



- Fórmula inovadora e a mais completa.
- Indicado para mulheres com idade superior a 35 anos.
- Ajuda a melhorar a saúde placentária da mulher.
- Contribui para a diminuição dos riscos associados à idade materna avançada.



13



Lactação

Ácido Fólico

Crescimento do recém-nascido.

Vitamina A

O leite materno é a melhor fonte de vitamina A para o recém-nascido.

Ácidos Gordos

Necessidades da mãe aumentam.

Vitamina D

Necessária para uma absorção adequada do cálcio.



Iodo

A mulher deve receber um suplemento diário de iodo de 150 a 200 µg/dia.

Cálcio

Necessário para a mineralização óssea do bebé.

Taurina

Desenvolvimento do bebé. Associado a mecanismos protectores da pele e do cabelo.

Ferro

Necessário para que a mãe possa recuperar do parto.

14



Lactação

Nutrientes	Por toma diária (2 cápsulas)	% VRN*
Folato	200 µg	100
Vitamina B12	2,5 µg	100
Vitamina B1	1,1 mg	100
Vitamina B2	1,4 mg	100
Niacina	16 mg	100
Ácido pantoténico	6 mg	100
Vitamina B6	1,4 mg	100
Biotina	50 µg	100
Vitamina C	80 mg	100
Vitamina A	800 µg	100

* VRN: Valor de Referência de Nutrientes

Nutrientes	Por toma diária (2 cápsulas)	% VRN*
Vitamina D	5 µg	100
Vitamina E	12 mg	100
Iodo	200 µg	133
Ferro	14 mg	100
Zinco	10 mg	100
Cobre	1.000 µg	100
Selénio	20 µg	36
Cálcio	200 mg	25
Taurina	40 mg	-
Ômega-3 (DHA)	200 mg	-
Ômega-3 (EPA)	40 mg	-

Posologia

- Toma diária recomendada: tomar **duas cápsulas** de NATALBEN Lactação por dia, com um copo de água.
- Recomenda-se que a toma deste suplemento alimentar seja iniciada com o início do aleitamento.

15

Natalben BB



Suplemento alimentar elaborado à base de Bifidobacterium (BB-12) e de Vitamina D3 concebido para **crianças de qualquer faixa etária**.

- Formação e função da flora intestinal;
- Manutenção dos ossos e dentes;
- Normal funcionamento dos músculos.



A **Vitamina D** é mais dificilmente absorvida pelos bebés devido à fraca exposição solar que os mesmos têm especialmente no primeiro ano de vida.

NATALBEN BB fornece em cada dose as **400 U.I. de Vitamina D** atualmente recomendada pelas sociedades pediátricas.



Agitar bem antes de cada utilização, para se obter uma suspensão uniforme.
6 gotas por dia, via oral, directamente ou misturado com alimentos líquidos, à temperatura ambiente.



16



Obrigada pela atenção!



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

www.ff.up.pt