



# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Tânia Filipa Gonçalves dos Santos**

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

# **Relatório de Estágio Curricular**

**Tânia Filipa Gonçalves dos Santos**

**Farmácia Da Maia**

fevereiro a abril de 2022 e julho de 2022

**Hospital Trofa Saúde Trofa**

maio a junho de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professora Doutora Lucília Ataíde

Monitor Farmácia comunitária: Dr.<sup>a</sup> Maria Assunção Nápoles

Monitor Farmácia hospitalar: Dr.<sup>a</sup> Patrícia Moura

Setembro 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 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 referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 30 de setembro de 2022

Tânia Filipa Gonçalves dos Santos

## **Agradecimentos**

Num ápice termina esta aventura de cinco anos, com altos e baixos no percurso, mas que valeu cada segundo do meu tempo. Não posso deixar de agradecer a quem fez parte da minha caminhada e que tanto me fez crescer.

Começo por agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os seus integrantes e à comissão de estágios, pela oportunidade e qualidade de ensino que proporcionaram. Um agradecimento especial, à minha orientadora, a Prof. Dr.<sup>a</sup> Lucília Ataíde, pela constante disponibilidade e orientação durante o estágio.

À equipa da Farmácia da Maia, o meu obrigado pelos conhecimentos partilhados, pela simpatia e por me acolherem durante os 4 meses de estágio. Em particular à Dr.<sup>a</sup> Assunção, a minha monitora, agradeço a oportunidade e o acompanhamento durante todo o estágio.

Ao Grupo Trofa Saúde, sobretudo à Dr.<sup>a</sup> Alexandra agradeço por todos os ensinamentos que com todo o gosto partilhava, pela amabilidade, preocupação e por ter glorificado a minha experiência em farmácia hospitalar.

À Debbie que percorreu esta caminhada comigo, um obrigado gigante por estar sempre lá, pelas gargalhadas, pelos momentos inesquecíveis e por me ouvir horas a fio. Estes 5 anos permitiram fortalecer ainda mais a amizade que, com certeza, vai ser para a vida, obrigada.

À Bárbara que já considero família, agradeço o apoio incondicional que me dá, por ser uma amiga de todas as horas. Pela disponibilidade constante. À Dona Sílvia por me receber sempre de braços abertos e a toda a família que me acarinham como se lhes pertencesse.

À Inês por nunca me largar, por todas as gargalhadas e pelos passeios. Pela amabilidade, pela preocupação e pela sinceridade, obrigada.

Por fim, deixo um agradecimento especial aos meus pais por todo o apoio que me dão diariamente, por serem a minha rede de segurança, por nunca me deixarem e por celebrarem todos os sucessos comigo. Ao meu irmão agradeço do fundo do meu coração, por ouvir as minhas lamentações e nunca se queixar, por estar sempre lá e por me entender melhor que ninguém.

## Resumo

Na fase final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, há a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, através da concretização de um estágio curricular durante 6 meses, que no meu caso tive a oportunidade de realizar 4 meses em farmácia comunitária, mais concretamente de fevereiro a abril e, por fim o mês de julho, na Farmácia da Maia em Águas Santas. Adicionalmente, integrei, nos meses de maio e junho, os serviços farmacêuticos hospitalares do Grupo Trofa Saúde, na cidade da Trofa.

O presente relatório encontra-se estruturado em duas partes, a primeira correspondente às atividades desenvolvidas no decorrer do estágio curricular e a segunda corresponde ao desenvolvimento de dois temas científicos. A Parte 1 subdivide-se ainda em duas secções, A e B. A secção A explora a vertente da farmácia comunitária, iniciando com uma breve contextualização da Farmácia da Maia, a constituição da equipa, localização e horário de funcionamento. Nesta secção são também descritas algumas das tarefas farmacêuticas que me foi possível realizar, desde algumas mais burocráticas como a receção e conferência de encomendas, a outras com um contacto direto com a população, como é o caso da dispensa de medicamentos e a avaliação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos. Adicionalmente, nesta secção foram incluídas quatro atividades que surgiram no contexto do estágio, nomeadamente a utilização do Citrafleet® nos idosos, o uso *off-label* do cetoprofeno injetável em fisioterapia, os cuidados a ter com o ácido salicílico no pé diabético e, por fim, a proibição de comercialização de produtos cosméticos com *Butylphenyl methylpropional* e Piritona de zinco.

A secção B, por sua vez, é referente ao estágio no Hospital Privado da Trofa, no qual pude auxiliar em atividades como a validação de prescrições médicas e a preparação da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária. Neste tive um contacto próximo com uma equipa multidisciplinar que permitiu enriquecer a minha formação profissional. No decorrer do estágio foram desenvolvidas quatro atividades, mais concretamente sobre a interação *major* entre a enoxaparina sódica e o ácido acetilsalicílico, a possibilidade de intervenção na suplementação de úlceras de pressão, o uso *off-label* da tansulosina na mulher e, por último rever as condições de armazenamento das ampolas.

A segunda parte inclui dois temas de desenvolvimento científico, um dos quais foi a base de uma apresentação realizada à equipa da farmácia da Maia através de uma formação interna com o tema “Inibidores da Bomba de Protões – consequências do uso prolongado”. Com esta apresentação foi possível sensibilizar a equipa para esta classe de medicamentos, que tanta procura observei ao balcão. O segundo tema desenvolvido, “Anti-inflamatórios não esteroides – as principais comorbilidades associadas” teve como propósito perceber qual o anti-inflamatório mais adequado na presença de algumas patologias, mais precisamente relacionadas com os principais efeitos adversos da classe.

O relatório de estágio é o culminar dos 6 meses de estágio em farmácia comunitária e hospitalar, o qual contribuiu para a minha formação enquanto futuro profissional de saúde e estimulou a constante procura pelo conhecimento para uma dispensa mais informada e segura dos medicamentos.

## Índice

|                                                                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE.....                                                                                 | III       |
| AGRADECIMENTOS.....                                                                                            | IV        |
| RESUMO .....                                                                                                   | V         |
| ÍNDICE .....                                                                                                   | VI        |
| ÍNDICE DE FIGURAS .....                                                                                        | VIII      |
| ÍNDICE DE TABELAS .....                                                                                        | VIII      |
| ÍNDICE DE ANEXOS .....                                                                                         | VIII      |
| LISTA DE ABREVIATURAS .....                                                                                    | IX        |
| <b>PARTE 1 - ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR.....</b>                                 | <b>1</b>  |
| SECÇÃO A – FARMÁCIA COMUNITÁRIA .....                                                                          | 1         |
| 1 - Contextualização do estágio curricular .....                                                               | 1         |
| 2 - Cronograma de atividades.....                                                                              | 2         |
| 3 - Atividades desenvolvidas .....                                                                             | 4         |
| Atividade 1: Citrafleet® - utilização nos idosos.....                                                          | 4         |
| Atividade 2: Solução injetável de cetoprofeno em fisioterapia .....                                            | 5         |
| Atividade 3: Ácido salicílico e o pé diabético.....                                                            | 6         |
| Atividade 4: Proibição de produtos cosméticos com <i>Butylphenyl methylpropional</i> e Piritona de zinco ..... | 7         |
| SECÇÃO B – FARMÁCIA HOSPITALAR .....                                                                           | 9         |
| 1 - Contextualização do estágio curricular .....                                                               | 9         |
| 2 - Cronograma de atividades.....                                                                              | 10        |
| 3 - Atividades desenvolvidas .....                                                                             | 12        |
| Atividade 1: Interação farmacológica major numa prescrição médica .....                                        | 12        |
| Atividade 2: Úlceras de pressão – intervenção na suplementação/tratamento .....                                | 13        |
| Atividade 3: Tansulosina na mulher .....                                                                       | 15        |
| Atividade 4: Condições de armazenamento das ampolas – fotossensibilidade .....                                 | 16        |
| <b>PARTE 2 - TEMAS DE DESENVOLVIMENTO .....</b>                                                                | <b>17</b> |
| TEMA 1. INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES – CONSEQUÊNCIAS DO USO PROLONGADO .....                                 | 17        |
| Contextualização.....                                                                                          | 17        |
| Introdução.....                                                                                                | 17        |
| Indicações terapêuticas .....                                                                                  | 18        |
| Mecanismo de ação .....                                                                                        | 19        |
| Consequências do uso prolongado dos IBPs .....                                                                 | 20        |
| Alterações na absorção iónica .....                                                                            | 21        |
| Risco de hipomagnesemia:.....                                                                                  | 21        |

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Deficiência em vitamina B12 .....                                                         | 22        |
| Hipocalcemia .....                                                                        | 23        |
| Infeções .....                                                                            | 23        |
| Interações medicamentosas .....                                                           | 24        |
| <i>Vonoprazan</i> .....                                                                   | 25        |
| <i>Conclusão</i> .....                                                                    | 26        |
| TEMA 2. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES – AS PRINCIPAIS COMORBILIDADES ASSOCIADAS ..... | 27        |
| <i>Contextualização</i> .....                                                             | 27        |
| <i>Introdução</i> .....                                                                   | 27        |
| <i>Complicações gastrointestinais</i> .....                                               | 28        |
| <i>Eventos cardiovasculares</i> .....                                                     | 30        |
| <i>Insuficiência renal</i> .....                                                          | 31        |
| <i>Conclusão</i> .....                                                                    | 32        |
| <b>CONCLUSÃO GLOBAL</b> .....                                                             | <b>33</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....                                                                 | <b>34</b> |
| <b>ANEXOS</b> .....                                                                       | <b>44</b> |

## **Índice de figuras**

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Mecanismo de ação dos IBPs. Retirado de [88] .....              | 19 |
| Figura 2 - Mecanismo de ação dos PCABs (vonoprazan). Retirado de [87]..... | 25 |

## **Índice de tabelas**

|                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Recursos humanos da FM. ....                                                                                                                                                          | 1  |
| Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio na farmácia comunitária.<br>.....                                                                                        | 2  |
| Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio na farmácia hospitalar.<br>.....                                                                                         | 10 |
| Tabela 4 – Inibidores da bomba de prótons, diferentes doses e formas farmacêuticas disponíveis.<br>Adaptado de [53]. GR: gastrorresistente; MNSRM: medicamento não sujeito a receita médica. ... | 18 |
| Tabela 5 - Diferenças entre as duas isoformas da COX. Alterado de [99] .....                                                                                                                     | 28 |
| Tabela 6 – Efeitos renais consequentes da inibição de cada isoforma da COX pelos AINEs.<br>Adaptado de [108]. ....                                                                               | 32 |

## **Índice de anexos**

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Anexo 1 - Tabela desenvolvida no âmbito da atividade 4 “Condições de armazenamento das<br>ampolas – fotossensibilidade” .....                 | 44 |
| Anexo 2 – Apresentação em formato PowerPoint correspondente à formação interna “IBPs -<br>consequências do uso prolongado”. ....              | 47 |
| Anexo 3 - Tabela desenvolvida no seguimento do projeto “Anti-inflamatórios não esteroides – as<br>principais comorbilidades associadas” ..... | 58 |

## Lista de abreviaturas

AAS – Ácido Acetilsalicílico  
AIM – Autorização de Introdução no Mercado  
AINE – Anti-inflamatório Não Esteroide  
APCER – Associação Portuguesa de Certificação  
ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*  
AUE – Autorização de Utilização Excecional  
CMR – Cancerígenas, Mutagénicas ou Tóxicas para a Reprodução  
COX – Cicloxigenase  
DA – Doença de Alzheimer  
DGS – Direção Geral da Saúde  
DIDDU – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária  
DM – Diabetes Mellitus  
DRGE – Doença do Refluxo Gastro-Esofágico  
EPUAP – *European Pressure Ulcer Advisory Panel*  
EU – União Europeia  
EUA – Estados Unidos da América  
FDA – *Food and Drug Administration*  
FM – Farmácia da Maia  
GI – Gastrointestinal  
GTS – Grupo Trofa Saúde  
HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular  
HPT – Hospital Privado da Trofa  
IBP – Inibidor da Bomba de Protões  
IC – Intervalo de Confiança  
IV – Intravenoso  
LASA – *Look Alike Sound Alike*  
LUTS – Sintomas do Trato Urinário Inferior  
MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
P-CAB – Bloqueadores do Ácido por Competição com o Potássio  
PGD<sub>2</sub> – Prostaglandina D<sub>2</sub>  
PGE<sub>2</sub> – Prostaglandina E<sub>2</sub>  
PGG<sub>2</sub> – Prostaglandina G<sub>2</sub>  
PGH<sub>2</sub> – Prostaglandina H<sub>2</sub>  
PGI<sub>2</sub> – Prostaciclina  
PV – Prazo de validade  
RCM – Resumo das Características do Medicamento  
RR – Risco Relativo  
UP – Úlcera de Pressão

SCCS – Comitê Científico da Segurança do Consumidor

SFH – Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SI – Sistema Informático

SIBO – *Small Intestine Bacterial Overgrowth*

SPMC – Picossulfato de Sódio, Óxido de Magnésio, Ácido Cítrico (*Sodium Picosulfate, Magnesium Oxide, Citric Acid*)

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TXA<sub>2</sub> – Tromboxano

UC – Unidade Curricular

## Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

### SECCÃO A – Farmácia Comunitária

#### 1 - Contextualização do estágio curricular

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) termina com a Unidade Curricular (UC) Estágio, no qual pude experienciar 4 meses em farmácia comunitária, mais precisamente na Farmácia da Maia (FM), de 1 de fevereiro a 31 de maio e, posteriormente o mês de julho. Este período temporal permitiu um contacto direto com a realidade das diversas responsabilidades que o farmacêutico apresenta, enquanto profissional de saúde, numa farmácia de oficina.

A FM foi fundada em 1934 e representada desde 1985 pela Diretora Técnica Maria Assunção Nápoles. Esta localiza-se numa rua com bastante movimento, a Rua Dom Afonso Henriques nº 3218 em Águas Santas, no concelho da Maia, uma zona maioritariamente habitacional e onde se encontram vários estabelecimentos comerciais a circunscrever a mesma, inclusive situa-se relativamente próxima do Centro de Saúde da freguesia local. Os transportes públicos nomeadamente autocarros têm uma grande oferta na zona, permitindo à farmácia ser um ponto de passagem para a população.

O horário de funcionamento da FM é de segunda a sexta – feira das 9h às 22h, sendo que ao sábado fecha às 19h e tanto aos domingos como nos feriados se encontra encerrada. Na tabela 1 está descrito a equipa dos profissionais de saúde pertencentes à farmácia, que acompanharam o estágio e contribuíram para a minha formação profissional.

A farmácia disponibiliza alguns serviços aos utentes, desde a medição dos parâmetros bioquímicos, físicos e fisiológicos, testes rápidos de antigénio ao SARS-Cov-2, administração de injetáveis e sessões de depilação a laser.

*Tabela 1 – Recursos humanos da Farmácia da Maia.*

|                                         |                      |
|-----------------------------------------|----------------------|
| Dr. <sup>a</sup> Maria Assunção Nápoles | Diretora técnica     |
| Andreia Pinho                           | Farmacêuticas        |
| Catarina Pinto                          |                      |
| Elisabete Gonçalves                     | Técnicos de Farmácia |
| Emanuel Oliveira                        |                      |
| Rafaela Pinto                           |                      |
| D. <sup>a</sup> Manuela                 | Auxiliar de limpeza  |

## 2 - Cronograma de atividades

*Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio na farmácia comunitária.*

|                                                             | fevereiro | março | abril | julho |
|-------------------------------------------------------------|-----------|-------|-------|-------|
| Receção e conferência de encomendas                         | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Armazenamento de produtos                                   | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Controlo de prazos de validade e stock                      | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Devolução e regularização de notas de crédito               | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Avaliação de parâmetros bioquímicos, físicos e fisiológicos |           |       | ✓     | ✓     |
| Atendimento ao balcão com acompanhamento                    |           | ✓     | ✓     |       |
| Atendimento autónomo ao balcão                              |           |       | ✓     | ✓     |
| Projetos                                                    |           |       |       | ✓     |

Na tabela 2 encontra-se identificado, em função dos meses, as atividades realizadas no decorrer do estágio.

A receção e conferência de encomendas é uma das atividades diárias a realizar em farmácia comunitária, onde se confirma a viabilidade das embalagens, se os produtos rececionados correspondem com a respetiva fatura, averigua-se o prazo de validade (PV). O Sistema Informático (SI) utilizado e que possibilita tudo isto é o Sifarma® desenvolvido pela Glintt®. Para os produtos de venda livre tem ainda de se calcular o Preço de Venda ao Público e, por fim, verificar a existência ou não de alguma reserva. Durante o estágio foi-me permitido realizar uma encomenda a um dos laboratórios parceiros da farmácia, com a supervisão da Dr.<sup>a</sup> Assunção Nápoles.

Posteriormente à receção da encomenda, procede-se ao armazenamento adequado dos produtos, por ordem alfabética na sua maioria para permitir um rápido acesso aos mesmos, seguindo o princípio de *First Expired First Out*. Na organização da farmácia separam-se os genéricos dos medicamentos éticos, os cremes e pomadas armazenam-se num conjunto de gavetas, já as formulações em xarope, granulados e injetáveis encontram-se juntos num armário próprio.

O controlo de PV é realizado todos os meses com a emissão de uma listagem pelo SI, por forma a verificar os que estariam a terminar nos 3 meses seguintes, para se poder proceder à sua devolução ou se possível vender em detrimento dos que apresentam uma validade maior. Aquando da receção das encomendas se o stock se encontrar a 0, pode-se retificar logo a validade com a do produto que chega. Esta listagem também permite verificar se os stocks estão corretos, apesar de o controlo destes ter alguém encarregue que tal como para as validades imprime uma listagem dos stocks. Ambas as atividades tive oportunidade de dar apoio.

As devoluções são recorrentes em contexto da farmácia comunitária por diferentes razões, quer por engano no pedido, embalagem danificada ou PV a expirar. Através do SI é possível então devolver o produto ao respetivo armazenista de origem, por emissão de uma nota de devolução que é impressa em triplicado, ficando na farmácia este último devidamente assinado e carimbado. Posteriormente, será emitida pelo fornecedor uma nota de crédito à farmácia, caso a devolução seja aceite. Durante todo o estágio tive um contacto frequente com a efetivação das devoluções.

Os parâmetros físicos medidos na farmácia, com recurso a uma balança eletrónica, são o peso, a altura e o índice de massa corporal. A FM disponibiliza ainda a determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos, a pressão arterial, glicemia e o colesterol total, com aparelhos devidamente calibrados. A avaliação destes últimos, por decisão da direção técnica, apenas no mês de abril é que voltaram a ser medidos, devido ao elevado número de casos positivos da COVID-19 na altura.

No atendimento ao balcão tive oportunidade de acompanhar os diferentes elementos da equipa, permitindo-me posteriormente fazê-lo de uma forma autónoma, no avançar do estágio. O aconselhamento farmacêutico é uma das principais atividades do profissional de farmácia e requer da parte do mesmo uma formação constante nos diferentes assuntos da saúde, de modo a dispensar a medicação e os diferentes produtos de saúde de forma informada, garantindo acima de tudo o uso seguro dos mesmos por parte do utente. Como exemplo, foi solicitado num atendimento um medicamento para o tratamento da candidíase, no entanto ao questionar o utente sobre os sintomas e sinais de queixa, dor lombar inferior, hematúria, ardor e micção incompleta, verificou-se que era de uma infeção urinária que se tratava, pelo que o utente foi encaminhado para o médico.

As receitas manuais têm caído em desuso, porém por vezes ainda aparecem no atendimento, onde se deve verificar a presença de carimbo, vinheta do médico prescriptor, tal como a sua assinatura, o organismo de comparticipação, a data, a justificação do recurso à receita manual e se a quantidade de medicamentos prescritos não é superior ao permitido. No fim do atendimento, o colaborador deve imprimir no verso da receita em como a medicação foi dispensada e deve ser assinado pelo utente, tal como pelo profissional de saúde, necessitando também de carimbar e datar. Todos os meses é feita a conferência do receituário, onde se separa por organismo e em lotes de 30.

Os psicotrópicos são um grupo de medicamentos que requer o levantamento de informação quer do utente quer de quem levanta a medicação, necessitando de dados do cartão de cidadão. No final do atendimento deve-se guardar um dos papeis que é impresso com a dispensa da medicação e enviar todos os meses a informação para o Infarmed, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Tanto esta tarefa como a anterior, foi possível acompanhar essencialmente de uma forma observacional.

Por fim, no mês de julho foi apresentado à equipa uma formação interna sobre os *Inibidores da bomba de protões – consequências do uso prolongado* que será explorado na segunda parte deste relatório. Este tema surgiu no seguimento da elevada procura que observei desta classe de medicamentos ao longo do estágio.

### 3 - Atividades desenvolvidas

#### Atividade 1: Citrafleet® - utilização nos idosos

Num atendimento ao balcão, surgiu um utente a solicitar o medicamento para a preparação de uma colonoscopia, o qual se fazia acompanhar pela guia do hospital onde o exame iria ser realizado, com duas opções de medicação, o Citrafleet® ou o Plenvu®. O segundo encontrava-se esgotado nos armazenistas e, por sua vez na guia do hospital informava que o Citrafleet®, a combinação de picossulfato de sódio, óxido de magnésio e ácido cítrico (SPMC), estava contraindicado em pessoas com idade superior a 65 anos, que era o caso do utente. Perante esta situação recorreu-se a algumas fontes de informação para uma melhor explicação da situação ao utente.

Os critérios de Beers®, elaborados pela Sociedade Americana de Geriatria foram consultados como forma de perceber se esta combinação de substâncias ativas estaria inadequada na população idosa, todavia não é mencionado nada acerca deste laxante no documento.<sup>1</sup>

No Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Citrafleet®, tal como no *site* do próprio laboratório, refere que o laxante de contacto está indicado em adultos incluindo nos idosos, apesar de ser uma população que requer uma atenção especial aquando do uso deste medicamento, principalmente nos idosos debilitados e com risco de hiponatremia ou hipocaliemia.<sup>2,3</sup> Esta informação é sustentada pelo *site drugs.com*, onde menciona que estudos até à data não demonstraram efeitos secundários graves, que limitariam o uso desta combinação na população geriátrica. Contudo, salientam uma elevada probabilidade deste grupo de pessoas estar mais propenso a desenvolver problemas renais, cardíacos ou hepáticos relacionados com a idade e, por conseguinte, a efeitos indesejados com o uso deste medicamento, como desequilíbrios eletrolíticos graves.<sup>4</sup> Sendo que foram escassos os casos de notificação deste efeito adverso em idosos, contudo o desenvolvimento de hiponatremia por este medicamento já foi associado a convulsões.<sup>2,5</sup>

Conforme a monografia do medicamento com SPMC, disponibilizada pelo *U.S. Department of Veterans Affairs*, verificou-se que em diferentes ensaios clínicos, os pacientes com idade igual ou superior a 65 anos tiveram uma incidência de efeitos adversos emergentes semelhante aos pacientes com idade inferior, 73% e 71%, respetivamente.<sup>6</sup>

Segundo *L. Hookey et al.*, a segurança da solução oral de SPMC foi consistente entre os vários grupos etários presentes no estudo e as taxas dos efeitos secundários, dores de cabeça e náuseas, foram mais elevadas nos grupos mais jovens. Sendo que a maioria dos casos de hipermagnesemia foram de natureza transitória e não resultaram em nenhuma sequela. Com este estudo, percebe-se que este medicamento pode ser considerado na preparação intestinal, para a maioria dos adultos submetidos a colonoscopia, incluindo a população geriátrica, dada a sua tolerabilidade e eficácia.<sup>7</sup>

Por fim, o uso deste laxante apesar de nada indicar a sua contraindicação na maioria da população idosa, requer monitorização quando presentes algumas comorbilidades como lesão renal grave ou insuficiência cardíaca. Toda a situação foi exposta ao utente, que por sua vez não tinha

conhecimento e, como tal optou por falar com o médico de família, de modo a perceber se o Citrafleet® seria uma boa opção no seu caso.

## **Atividade 2: Solução injetável de cetoprofeno em fisioterapia**

Durante o estágio, recorrentemente surgia prescrições médicas de cetoprofeno injetável para uso tópico, em sessões de fisioterapia. No RCM do medicamento, Profenid®, tal como no do seu genérico, Kepin®, não mencionava outras formas de administração da substância, para além da via intramuscular.<sup>8</sup>

O cetoprofeno, um anti-inflamatório não esteroide (AINE) derivado do ácido propiónico, apresenta atividade antipirética, anti-inflamatória e alto poder analgésico.<sup>8,9</sup> Aplicado topicamente tem de igual forma o efeito de analgesia através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e, consequentemente da síntese de prostaglandinas, permitindo o alívio da dor e reduzindo a inflamação local, quer nas articulações quer nos músculos afetados.<sup>10</sup> Este anti-inflamatório exhibe comportamento eletronegativo que possibilita a sua introdução por iontoforese.<sup>9</sup>

Iontoforese, o processo aplicado na fisioterapia para promover a absorção do anti-inflamatório, é uma técnica não invasiva de eletroterapia que se baseia no movimento do princípio ativo ionizado, por aplicação de uma corrente elétrica monofásica, contínua e de baixa intensidade, por forma a alcançar as camadas mais profundas da pele. Esta trata-se de uma técnica acessível, segura e versátil, que é aplicada em dores musculares, edemas, tendinites, osteoartrite e outras situações clínicas.<sup>9</sup>

A pele apresenta várias camadas que protege o organismo do meio exterior e que dificulta a absorção dos medicamentos sob a forma tópica. O estrato córneo, a camada superior, forma na epiderme uma barreira com um alto teor de lípidos e uma baixa quantidade de água, pelo que o fármaco para que possa ser absorvido tem de apresentar um tamanho molecular pequeno de modo a difundir-se através desta barreira e atingir o local de ação.<sup>9</sup> A substância ativa necessita assim de atravessar a epiderme de forma a conseguir atingir a derme, onde parte do medicamento passa para os capilares sanguíneos presentes no local e uma outra parte difunde-se para tecidos subcutâneos, músculos, ligamentos, onde irão exercer a sua função.<sup>11</sup>

As formulações cutâneas podem atingir concentrações 4 a 7 vezes superiores nos meniscos ou nas cartilagens, quando comparado com a administração do mesmo anti-inflamatório por via oral, permitindo assim diminuir as concentrações sistémicas, evitar o metabolismo de primeira passagem e os efeitos adversos que advêm do uso oral, principalmente gastrointestinais, tal como concentrar o fármaco no local da inflamação para que possa exercer os seus efeitos analgésicos. Nas bainhas dos tendões também se observa uma concentração muito maior às plasmáticas.<sup>9,10</sup>

A iontoforese baseia-se no princípio de repulsão de cargas iguais, quer isto dizer que os cátions são afastados pelo eletrodo positivo, o ânodo, e atraídos para o cátodo, o eletrodo negativo e o mesmo acontece, reciprocamente, para fármacos com carga negativa, como é o caso do cetoprofeno.<sup>9,12</sup> Esta técnica permite que 10 a 2000 vezes mais moléculas polares hidrofílicas atinjam o local pretendido, do que seria possível através da aplicação tópica tradicional. Contudo,

existem algumas condicionantes a um bom funcionamento da técnica, como a natureza do tecido em que é aplicada, a sua permeabilidade, espessura, presença de poros; no que respeita ao fármaco escolhido há a considerar se é hidrossolúvel, suscetível a ionização ou o tamanho das partículas.<sup>12</sup>

Os AINEs *per os* estão associados a riscos de efeitos adversos gastrointestinais e/ou cardiovasculares elevados e, por outro lado, as formulações para uso cutâneo apesar de demonstrarem menos efeitos secundários sistémicos, o alívio da dor musculoesquelética por vezes não é significativo. Inclusive estudos científicos relataram que aproximadamente 60% dos pacientes tiveram efeitos dos AINEs cutâneos enquanto outros 50% tiveram o efeito placebo, que poderá advir da forma de aplicação.<sup>11</sup>

Sumariamente, a penetração dos AINEs em tecidos mais profundos por iontoforese parece promissora, melhorando a eficácia do tratamento.<sup>11</sup> Com isto, a presente atividade proporcionou um aconselhamento mais informado, quando surgiam prescrições médicas do cetoprofeno injetável para uso tópico em fisioterapia e facilitou o esclarecimento de dúvidas que o utente por vezes colocava.

### **Atividade 3: Ácido salicílico e o pé diabético**

Os medicamentos e os produtos de saúde de venda livre são sujeitos a numerosas precauções e contraindicações no que diz respeito a algumas patologias, nomeadamente no caso da Diabetes Mellitus (DM). Os profissionais de farmácia devem então estar cientes de quais os produtos que contêm uma advertência quando aconselham, sobretudo pacientes com esta doença. Além disso, devem ser capazes de sugerir os que sejam mais adequados e seguros ou recomendar que o utente seja seguido por um médico, quando o tratamento da condição pelo próprio possa pôr em risco a sua saúde.

Na farmácia comunitária são vários os utentes que procuram uma solução para os calos, calosidades e verrugas, mais concretamente os pensos e as soluções cutâneas com ácido salicílico. No entanto, estes não são os mais adequados para utilização nas pessoas com DM.

O ácido salicílico é uma substância ativa disponível sob diversas formas farmacêuticas, desde pomadas, soluções cutâneas, pensos e encontra-se indicado, devido às suas propriedades queratolíticas, na remoção de calosidades, calos e verrugas. Tal como também é utilizado em distúrbios de pele como a acne, psoríase, pode ser inclusive ser utilizado no couro cabeludo para tratamentos da caspa, vai depender da concentração em que aparece e mesmo a formulação farmacêutica.<sup>13,14</sup>

Entre 15 e 25% das pessoas que apresenta DM, desenvolvem alguma complicação relacionada com os pés, isto devido à tendência de nestes utentes surgir neuropatia relacionada com a doença, onde se verifica lesão nos nervos e, conseqüentemente perda da perceção sensorial.<sup>15,16</sup> O estabelecimento desta condição pode demorar bastante tempo e nas fases iniciais não serem apresentados sintomas ou sinais. As causas na origem da neuropatia podem ser a idade

avançada, descontrolo da DM, períodos prolongados de exposição à hiperglicemia e lesão dos capilares dos nervos.<sup>17</sup>

Um trauma repetitivo no pé diabético, devido ao caminhar ou ao uso de um calçado inadequado, associado à diminuição da sensibilidade no mesmo, predispõe ao desenvolvimento de lesões locais, podendo evoluir posteriormente para condições mais graves como úlceras e infeções.<sup>16,18</sup> A formação dos calos e calosidades é comum nesta população, porém o ácido salicílico que seria o indicado no tratamento dos mesmos, como provoca a erosão do estrato córneo, uma pessoa com neuropatia diabética pode não ter a perceção de quando o medicamento está a provocar danos e continuar a usá-lo mesmo quando já há lesões envolventes, podendo até provocar complicações graves e irreversíveis.<sup>16</sup>

Os pacientes com DM podem numa fase inicial tentar resolver os calos, por exemplo ao deixar o pé mergulhado em água morna, por aproximadamente 5 minutos, de modo a amolecer os tecidos e com cuidado tentar eliminar essa pele morta. Há ainda outras opções quando o que procuram é aliviar o desconforto que estes provocam, que são uns pensos próprios para amortecer a pressão exercida pelo calçado.<sup>15</sup> Porém o mais aconselhado, na presença tanto dos calos como das verrugas, é encaminhar o utente para o médico de forma a escolher a melhor opção de tratamento do mesmo.<sup>16</sup>

Em suma, a neuropatia diabética é possível de ser prevenida ou pelo menos atrasar o seu desenvolvimento, com a manutenção de um estilo de vida saudável, exercício físico, não fumar, manter a DM controlada, que deve ser lembrado aos utentes com esta patologia no atendimento ao balcão. Quando já presente devem ser tidos alguns cuidados, como evitar andar descalço, não chegar muito perto de fontes de calor, utilizar calçado confortável, de forma a evitar a formação de calos e calosidades, ter diariamente atenção aos pés e se possível ser acompanhado por um podólogo.<sup>16,17</sup> O farmacêutico nestas situações tem um papel importante na informação sobre estes cuidados mencionados ao utente durante o atendimento, o que comecei a efetuar após a execução desta atividade, permitindo-me dispensar os produtos de saúde, nomeadamente os que têm na sua composição o ácido salicílico, de forma segura.

#### **Atividade 4: Proibição de produtos cosméticos com *Butylphenyl methylpropional* e Piritiona de zinco**

No mês de março, o Infarmed divulgou uma circular informativa de que seria proibido a utilização e, consequentemente a venda, de produtos cosméticos com piritiona de zinco e *butylphenyl methylpropional*, correntemente conhecido como lilial, por trazerem risco para a saúde da população.<sup>19</sup>

Estas duas substâncias foram classificadas como cancerígenas, mutagénicas ou tóxicas para a reprodução (CMR), razão pela qual se tornaram proibidas a sua disponibilização para a população a partir do dia 1 de março de 2022.<sup>19</sup>

O lilial é um aldeído aromático utilizado como uma fragrância sintética em produtos cosméticos e mesmo em produtos de limpeza, detergentes. Até então este poderia ser utilizado, na

União Europeia (EU), nos produtos cosméticos tendo de ser identificado o seu uso no produto final sempre que as suas concentrações fossem superiores a 0,01% quando era necessário enxaguamento, senão acima de 0,001% já teria de ser mencionado na lista de ingredientes dos rótulos. Isto porque o Comitê Científico da Segurança do Consumidor (SCCS) adicionou o linal à lista de alergénios de contacto, uma vez que este apresenta um elevado potencial de sensibilização da pele humana.<sup>20,21</sup> A quantidade mais comum desta substância é de 1,9% nos perfumes, 0,6% em *aftershave*s e até 0,12% em cosméticos.<sup>21</sup>

Em maio de 2020, o Comitê de Avaliação de Risco da Agência Europeia de Produtos Químicos concluiu, após a análise da segurança desta substância, que deveria ser classificada como tóxica para a reprodução humana.<sup>20,21</sup>

A piritiona de zinco é um ingrediente utilizado como anticaspa em concentrações entre 1 e 2%, antisseborreico e como conservante em produtos cosméticos sujeito a enxaguamento em concentrações para produtos capilares no máximo de 1% e 0,5% noutros. Este composto aromático de zinco na EU está sujeito a restrições nas quantidades permitidas nas formulações. Apesar do SCCS considerar uma substância segura quando usada nas concentrações devidas como um produto anticaspa, não foi estabelecido que não haveria alternativas para esta condição e com o mesmo potencial, pelo que foi decidido não autorizar a comercialização do composto na EU.<sup>22</sup>

Perante isto, foi necessário averiguar quais os produtos presentes na farmácia tinham na sua composição alguma das duas substâncias e proceder à sua devolução. Adicionalmente, foi comunicada aos utentes a circular emitida pelo Infarmed e, consequentemente proceder à sua explicação quando solicitado. Pelo que esta atividade me proporcionou ferramentas para esclarecer com confiabilidade eventuais dúvidas que surgiam sobre este assunto, por parte dos utentes.

## **SECCÃO B – Farmácia Hospitalar**

### **1 - Contextualização do estágio curricular**

O estágio em farmácia hospitalar teve lugar no Hospital Privado da Trofa (HPT), um dos hospitais pertencentes ao Grupo Trofa Saúde (GTS), com duração de dois meses, mais precisamente entre o início de maio e o final de junho de 2022 e contou com a orientação da Dr.<sup>a</sup> Alexandra Carvalho, a diretora técnica dos serviços farmacêuticos da unidade hospitalar.

O GTS atualmente incorpora uma rede de 17 unidades de saúde, um conjunto de hospitais privados e hospitais de dia, desde 1999 como marca proveniente da original Casa de Saúde da Trofa, e com a missão desde então de prestar cuidados de saúde personalizados e de sublimidade. Os hospitais do grupo são todos certificados pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER) segundo a ISO 9001 – 2008, norma esta referente ao Sistema de Gestão da Qualidade mais utilizada mundialmente.<sup>23</sup>

O HPT, a unidade pioneira do grupo, localiza-se na Rua António Sá Couto de Araújo nº 105, no concelho da Trofa e é liderado pelo Dr. Bento Bonifácio, o diretor clínico e pela Dr.<sup>a</sup> Susana Matos, a administradora. O mesmo disponibiliza vários serviços de saúde à população, dos quais têm especial enfoque a ginecologia/obstetrícia, medicina interna, ortopedia e otorrinolaringologia. A urgência está em funcionamento 24 horas por 365 dias e conta com o apoio dos serviços de análises clínicas, bloco operatório, imagiologia e internamento para um diagnóstico e suporte mais preciso.<sup>24</sup>

O Armazém Central dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do grupo tem sede no Hospital Central – Senhor do Bonfim, em Vila do Conde, e é a partir deste que a diretora técnica, Dr.<sup>a</sup> Patrícia Moura, é a farmacêutica responsável por dar apoio às diferentes farmácias hospitalares do GTS, pelo seguimento do medicamento desde a encomenda até à distribuição do mesmo para cada uma das unidades hospitalares. A gestão deste é também garantida pela Dr.<sup>a</sup> Patrícia tal como a produção dos medicamentos manipulados e citotóxicos. A mesma tem ajuda de mais uma farmacêutica e de dois técnicos auxiliares de farmácia.

Os SFH de cada hospital são da responsabilidade de um farmacêutico que tem como cargo o de diretor técnico, no caso do HPT este é ocupado pela Dr.<sup>a</sup> Alexandra Carvalho como referido anteriormente.

No HPT, a farmácia contrariamente ao que acontece nas restantes do grupo está instalada no piso 2, que é partilhado com o internamento, os cuidados intermédios e a neonatologia. Esta facilidade de acesso aos principais serviços que carecem da farmácia permite um contacto regular com a equipa de enfermeiros e médicos, de forma a clarificar eventuais dúvidas que ocorram. O horário de funcionamento dos SFH da Trofa está compreendido entre as 9 e as 18 horas.

## 2 - Cronograma de atividades

*Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio na farmácia hospitalar.*

|                                                                             | maio | junho |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| Análise e validação de prescrições médicas                                  | ✓    | ✓     |
| Embalamento e fracionamento de medicamentos                                 | ✓    | ✓     |
| Distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos | ✓    | ✓     |
| Gestão de stocks e validade (inventário)                                    | ✓    |       |
| Pedido de Autorização de Utilização Excepcional (AUE)                       | ✓    |       |
| Observação de toracocentese                                                 |      | ✓     |

Na tabela 3 está descrito as atividades concretizadas no decorrer dos 2 meses de estágio.

A análise e validação das prescrições médicas é uma das funções diárias pelo qual o farmacêutico hospitalar está responsável, de forma a assegurar a posologia adequada ao doente, com base tanto nas suas informações clínicas como na duração do tratamento, a estabilidade dos medicamentos de acordo com as condições de administração e estar em alerta para possíveis incompatibilidades.<sup>25</sup> A consulta de fontes de informação é realizada com regularidade quer ao diário clínico individual quer aos RCMs, ao *drugs.com*, a documentos internos como o Protocolo de Antibioterapia Profilática das Cirurgias, redigido de acordo com as normas da Direção Geral da Saúde (DGS).

No decorrer do estágio, surgiram algumas situações que careceram de uma abordagem ao médico por parte dos SFH. Nas quais se destacam, primeiramente a profilaxia peri-operatória, que por vezes não estava prescrita na posologia apropriada, exemplo disso foi o caso de uma cesariana em que o esquema terapêutico a aplicar deveria ser a cefazolina 2 g em toma única e por sua vez esta encontrava-se 3 vezes ao dia sem termo. A intervenção farmacêutica neste caso é importante dado a utilização inadequada da profilaxia antibiótica poder aumentar a probabilidade de aquisição de microrganismos resistentes e não reduzir a incidência de infeção no local cirúrgico.<sup>26</sup>

Adicionalmente, porém, numa circunstância diferente, relacionado com as horas da administração, um antidiabético, a sinvastatina, em que se encontrava às 7h da manhã e, tendo em conta que o metabolismo dos lípidos, mais precisamente do colesterol, alcança a sua atividade máxima durante a noite, acrescido o facto de se tratar de uma estatina com tempo de semi-vida curta, para este fármaco ter uma boa eficácia, o preconizado é a administração ser ao final do dia.<sup>27</sup> Após interpelar o médico, a prescrição desta foi alterada para as 21h.

Esta atividade foi desde o início do estágio uma das que mais destaque teve, podendo nalguns casos ter autonomia para validar as prescrições com a supervisão da Dr.<sup>a</sup> Alexandra.

A farmácia do HPT é constituída por uma sala destinada ao fracionamento e embalamento de alguns medicamentos, o qual permite aos SFH dispor de meios adequados ao ajuste da dose à prescrição individual do doente, com a garantia das condições de segurança e estabilidade do comprimido, possibilitar nas situações em que os medicamentos estejam acondicionados no mesmo recipiente, embalá-los individualmente de forma a evitar o risco de contaminação e manter as

condições referidas.<sup>25</sup> Um exemplo deste último é o Cálcio 1500 mg com a Vitamina D3 400 U.I., porém, neste caso é necessário envolver primeiro cada comprimido em papel de alumínio antes de proceder ao seu reembalamento, uma vez que se trata de uma formulação efervescente. Os manipulados por sua vez como requerem instalações mais adequadas para a sua formulação são concebidos no AC. As tarefas mencionadas foram concretizadas autonomamente durante todo o estágio.

A distribuição dos medicamentos subdivide-se em diferentes categorias. A distribuição clássica assenta na reposição do *stock* dos medicamentos e produtos de saúde nos diferentes serviços, quer através de pedidos por parte dos enfermeiros, quer a partir do stock ideal previamente definido com o farmacêutico. Os medicamentos sujeitos a um controlo especial como os psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados, são repostos por um circuito de distribuição especial, através de uma requisição individualizada por doente e por medicamento num anexo devidamente preenchido (anexo x e o modelo nº 1804, respetivamente).<sup>28</sup> O Sugamadex, medicamento que permite reverter o bloqueio neuromuscular do rocurónio ou do vecurónio, devido ao elevado custo na sua aquisição, requer um controlo pelos SFH e, portanto, o devido preenchimento de uma justificação da sua utilização, de forma a limitar o seu uso em situações estritamente necessárias, como obesidade mórbida.<sup>29</sup>

No seguimento da validação das prescrições médicas tem-se o sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), este diz respeito à medicação de cada doente internado no mesmo piso da farmácia, por toma e por um período de 24 horas. Este sistema permite que o plano farmacoterapêutico dos doentes seja cumprido e dispensado com segurança, que haja um acompanhamento terapêutico por parte do farmacêutico e que a administração da medicação seja de forma correta.<sup>28</sup>

Durante todo o estágio, as diferentes formas de distribuição estiveram sempre presentes. A distribuição de reposição de *stock* por níveis, desde cedo, foi possível a sua preparação autonomamente. A DIDDU, com toda a responsabilidade que acarreta, era sempre verificada pela Dr.<sup>a</sup> Alexandra, apesar de ter a autonomia para a preparar após a validação das prescrições.

A gestão dos *stocks* e prazos de validade é essencial a um bom funcionamento dos serviços, quer em relação à estabilidade dos princípios ativos e, consequentemente à sua segurança, como de um racionamento adequado do stock ideal. Para tal, o GTS recorre a inventários dos serviços, os quais durante o estágio me foi possível auxiliar na sua realização, quer no internamento, no bloco operatório, como na farmácia. Nos SFH verificou-se ainda as datas de expiração dos produtos, por forma a retirar os que estariam a terminar a validade e atualizar o *excel* que compila as mesmas, apontadas aquando da receção de encomendas.

A AUE é requerida ao Infarmed, por *e-mail*, com a finalidade de exportar um medicamento com benefício clínico bem conhecido, por um período de 3 anos e, que não detenha Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal.<sup>30</sup> No mês de maio foi-me possível participar na elaboração da AUE para o nitrato de prata, 42,5 mg, sob a forma farmacêutica de lápis cutânea.

Perante uma situação clínica de diagnóstico, foi possível observar a concretização de uma toracocentese, uma punção pleural, em contexto de diagnóstico.

### 3 - Atividades desenvolvidas

#### Atividade 1: Interação farmacológica major numa prescrição médica

Na validação das prescrições médicas, atividade diária do farmacêutico, detetou-se uma possível interação *major* entre dois medicamentos prescritos para a mesma hora, 7 horas da manhã. As substâncias em questão são o ácido acetilsalicílico (AAS) de 100 mg e a enoxaparina sódica de 40 mg (Inhixa®). Perante esta situação procedeu-se a uma breve pesquisa do quão grave poderia ser o risco da toma destes dois em simultâneo.

Ambas as substâncias ativas têm funções anticoagulantes e, consequentemente a sua combinação concomitante pode aumentar o risco de complicações hemorrágicas. De acordo com o *drugs.com – interactions checker*, esta trata-se de uma interação *major*, quer isto dizer que a toma conjunta destes dois medicamentos deve ser evitada, porém se a relação benefício/risco é elevada, estes podem ser administrados, com monitorização regular.<sup>31</sup> No entanto, no RCM do derivado da heparina, refere que este pode ser administrado juntamente com inibidores da agregação plaquetária, incluindo o AAS em doses baixas, 100 mg ou 150 mg, com ação antiagregante, porém com precaução. O mesmo não acontece com o AAS de 500 mg com ação anti-inflamatória, em que o uso conjunto com a enoxaparina não está recomendado salvo indicação médica.<sup>32</sup> Esta informação é sustentada pelo RCM do AAS.<sup>33</sup>

A enoxaparina sódica pertence ao grupo das Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM).<sup>32</sup> O seu mecanismo de ação consiste na ligação à antitrombina III, um inibidor das serino proteases, potenciando a sua atividade ao formar um complexo irreversível com o fator Xa e, deste modo prevenir a formação e propagação de coágulos, dado que a trombina fica incapaz de converter o fibrinogénio em fibrina e assim formar um trombo.<sup>34,35</sup> A HBPM relativamente à heparina convencional tem uma atividade menor no bloqueio do fator IIa (trombina) e maior no fator Xa, com isto espera-se que apresente um risco inferior de ocorrer hemorragias e semelhante atividade anti-trombótica à heparina não fracionada.<sup>36</sup>

Por outro lado, o mecanismo de ação do AAS é inibir a ativação plaquetar ao bloquear irreversivelmente a COX-1 e COX-2 através de uma acetilação na serina da molécula. Estas enzimas estão envolvidas na formação da prostaglandina H<sub>2</sub> a partir do ácido araquidónico, que é o precursor direto das prostaglandinas E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> e do tromboxano A<sub>2</sub>, sendo este último um potente ativador endógeno da agregação plaquetar. A sua síntese fica então irreversivelmente inibida, uma vez que as plaquetas como não têm núcleos, não têm capacidade para sintetizar novas COX, dado que não têm capacidade de síntese proteica.<sup>33,37</sup>

Com os mecanismos de ação descritos, percebe-se então que as moléculas em questão atuam em diferentes fases da hemóstase e tendo em conta o historial clínico do utente, estes medicamentos estariam a ser prescritos como profilaxia do tromboembolismo venoso, uma vez estarem presentes vários fatores de risco cardiovasculares.<sup>36,38</sup> A relação benefício/risco neste caso, da utilização destes dois anticoagulantes, é elevada.

Toda a situação foi explicada ao médico prescritor, de modo a tentar diminuir o risco de hemorragia que poderia advir desta interação farmacológica, o qual optou por aumentar o intervalo de tempo entre as tomas dos dois anticoagulantes, tendo-se mantido a enoxaparina sódica às 7 horas da manhã e o AAS passado para as 12 horas.

O tempo de semi-vida da enoxaparina é de 4 a 5 horas após uma única administração subcutânea, pelo que às 12 horas, quando se administrar a aspirina, a concentração do derivado da heparina já estará reduzida a metade.<sup>32,34</sup>

Em conclusão, a utente ficou sob vigilância apertada dos profissionais de saúde para eventuais complicações hemorrágicas. Neste caso o benefício superava o risco que perante as fontes bibliográficas encontradas permitiram clarificar que estes poderiam ser utilizados em combinação, devido ao elevado número de fatores de risco para um tromboembolismo, porém com precaução; o facto de não atuarem na mesma zona da coagulação também foi uma vantagem.

## **Atividade 2: Úlceras de pressão – intervenção na suplementação/tratamento**

De acordo com a *European Pressure Ulcer Advisory Panel* (EPUAP), uma úlcera de pressão (UP) define-se como uma ferida localizada, consequente da isquemia secundária à compressão contínua exercida pelo peso corporal, pela fricção e humidade, geralmente sobre uma protuberância óssea.<sup>39</sup>

No internamento do hospital encontrava-se um doente com três UP, em estadios de desenvolvimento diferentes, na região do sacro. Em conformidade com os sistemas de classificação da EPUAP e da Organização Mundial de Saúde, pôde-se aferir que duas se encontravam no estadio II e na terceira como há presença de tecido necrótico, que impossibilita a observação da úlcera no seu total, estima-se que esta se enquadre na categoria III, onde já se verifica a perda total da espessura tecidular, porém se já houver exposição óssea seria de grau IV, para uma melhor classificação seria necessário recorrer ao desbridamento mecânico da mesma.<sup>39,40</sup>

De modo a promover uma melhor cicatrização das lesões, a reposição de nutrientes e mesmo a escolha mais adequada dos pensos com ação terapêutica recorreu-se à farmácia para averiguar as melhores opções disponíveis. A nutricionista que estava a acompanhar o caso clínico, com o intuito de desenvolver uma abordagem nutricional adequada ao indivíduo, averiguou, juntamente com a farmacêutica, qual o melhor suplemento proteico disponível na farmácia para o tratamento do doente. Os enfermeiros do serviço de internamento, por sua vez dirigiram-se aos SFH, como forma de perceberem os pensos mais adequados às feridas a tratar.

Conforme as guidelines da EPUAP, as recomendações mais relevantes a serem aplicadas neste caso seriam o fornecimento de 1,2 a 1,5 g de proteína por kg num dia, juntamente com suplementos alimentares orais ou entéricos ricos em calorias e sobretudo no aminoácido L-arginina, zinco, entre outros nutrientes, para além da dieta usual. Isto porque como o doente já apresentava duas UP na categoria II e uma num estadio mais severo, a força de recomendação desta última é positiva e segura de ser aplicada.<sup>40</sup> No entanto, na escolha da dieta oral hiperproteica tem de se ter

em atenção, para além do número de UP presentes, a função renal do doente, as restantes comorbilidades e o estado nutricional em que se encontrava.<sup>40</sup>

Perante toda a informação recolhida, optou-se por um suplemento alimentar com 87g de proteína por cada 100g de pó, do qual seria administrado ao doente 2 colheres de medida (10 g), duas vezes ao dia, tendo em conta o seu peso corporal. Para complementar o anterior seleccionou-se ainda o suplemento nutricional de L-arginina com 7 g da mesma. A hidratação oral é também um aspeto importante a incentivar o doente.<sup>40</sup>

A arginina é importante na cicatrização de feridas, uma vez que se trata de um aminoácido condicionalmente essencial em situações de stress, quer isto dizer que quando o organismo se encontra em determinadas circunstâncias, como doença ou sob stress, a sua síntese endógena (80% resulta da clivagem proteica; 10 a 15% da produção renal) pode não satisfazer as necessidades fisiológicas requeridas.<sup>41</sup> O metabolismo deste aminoácido tem um papel importante no processo de regeneração tecidual, dado ser o precursor do óxido nítrico e das poliaminas, ambos importantes no processo de cicatrização. O óxido nítrico pelo seu efeito de aumentar o fluxo sanguíneo e promover o transporte tanto de aminoácidos como de oxigénio ao local da ferida. As poliaminas, que advêm da metabolização hepática da arginina em ornitina no ciclo da ureia e, por sua vez em prolina, são importantes na proliferação, diferenciação e multiplicação celular, tal como na angiogénese e no suporte da síntese de colagénio.<sup>41</sup>

Na seleção do material de penso teve-se em consideração o facto de as úlceras já estarem a desenvolver infeção microbiana. Perante isto, optou-se pela compressa absorvente de alginato de cálcio, partículas de carboximetilcelulose e um complexo de prata iónica (UrgoSorb® Silver), sobretudo pelas propriedades bactericidas da prata, pela sua capacidade de precipitar as proteínas da parede e membrana celular e ainda de inibir a replicação do DNA, quer em bactérias Gram-positivas como *Staphylococcus aureus*, quer em Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa* e ainda o efeito em leveduras.<sup>42,43</sup> As partículas hidrocolóides permitem libertar este ião gradualmente para o leito da ferida, consoante a velocidade de absorção do exsudado, já que em contacto com o mesmo se vai formando um gel, por processos de hidratação. Este apósito para além da absorção do exsudado e da atividade antibacteriana tem a capacidade de desbridamento, uma vez que ao gelificar, amolenta e drena os sedimentos necróticos.<sup>42,43,44</sup>

A espuma de poliuretano (PermaFoam® classic) foi selecionado como penso secundário e graças à sua estrutura hidrofílica tem uma capacidade de retenção do exsudado pela sua elevada capacidade de absorção por capilaridade.<sup>43,44</sup>

Em suma, como forma de permitir uma boa cicatrização das várias úlceras de pressão desenvolvidas e, com alerta para as restantes comorbilidades do doente, percebeu-se a importância de um bom aporte proteico, em especial do aminoácido arginina, tal como uma boa hidratação do organismo. Perante a infeção microbiana que estava a ocorrer optou-se pelos pensos de prata como forma de conter a mesma. Posteriormente manteve-se uma monitorização regular das UP para averiguar o desenvolvimento das mesmas ao tratamento selecionado.

### Atividade 3: Tansulosina na mulher

Cada vez mais, a tansulosina tem surgido em prescrições médicas pelo seu uso *off label* no tratamento de sintomas do trato urinário inferior (LUTS) nas mulheres e não só pela indicação terapêutica descrita no RCM da mesma, relacionado com os sintomas associados à hiperplasia benigna da próstata. Torna-se importante realçar o facto de no RCM do fármaco mencionar que o mesmo não está indicado em mulheres.<sup>45</sup>

A prevalência estimada de LUTS no género feminino é cerca de 19%, com a presença dos sintomas comuns de armazenamento e esvaziamento da urina, dos quais se destacam o aumento na frequência miccional, a incontinência urinária, noctúria, jato urinário intermitente com necessidade de esforço, tal como de pós-micção com uma sensação de esvaziamento incompleto.<sup>46</sup>

A tansulosina, um derivado metoxibenzenosulfonamida, é um antagonista dos recetores  $\alpha$ -adrenérgicos com elevada seletividade para os subtipos  $\alpha 1a$  e  $\alpha 1d$ , isto permite evitar alguns efeitos secundários cardiovasculares que os restantes antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos mencionados como não seletivos apresentam.<sup>47,48</sup> Este fármaco ao bloquear os recetores  $\alpha 1d$ , permite o relaxamento do detrusor na bexiga, prevenindo os sintomas associados ao armazenamento da urina assim como permite uma redução da frequência e intensidade do peristaltismo uretérico, levando a um aumento no fluxo urinário, promovendo o relaxamento do músculo liso ureteral e, pela descrição de alguns estudos científicos, parecer ter efeito no bloqueio de terminais da dor mediante atuação nas fibras C.<sup>47,48</sup>

Na revisão bibliográfica conduzida por T. Neves et al., sobre a utilização de agentes farmacológicos que facilitem a expulsão de cálculos renais, especialmente na presença de litíase ureteral não complicada, sem que haja necessidade de recorrer a terapêutica cirúrgica, a tansulosina apresentou uma taxa de eliminação em cálculos com tamanho inferior a 15 mm, entre 85 e 100%, sendo nos grupos controlo de 35 a 80%. Adicionalmente, esta demonstrou reduzir o período expulsivo médio de 7,5 dias para 4,4 dias. O risco de desenvolver litíase urinária, nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa, é de 5 a 12%, dos quais afeta 7% das mulheres e 13% dos homens. Num estudo analisado nesta revisão que comparava vários fármacos da classe, tansulosina, terazosina e doxazosina, não houve muita diferença nas taxas de eliminação observadas, pelo que corrobora a impressão estabelecida de que o efeito terapêutico é sobretudo da classe não apenas de um dos fármacos. O autor refere ainda que são vários os estudos que demonstram que esta classe é útil no auxílio da expulsão litiásica como também permitem reduzir a sintomatologia associada.<sup>47</sup>

Segundo HL. Zhang et al., de uma forma geral, a tansulosina foi bem tolerada e não demonstrou retenção aguda urinária ou efeitos adversos sérios, e considerou o tratamento de LUTS com esta substância no género feminino seguro, porém chamam à atenção para alguns viés que podem estar presentes neste estudo.<sup>46</sup>

Por fim, a tansulosina parece ser eficaz no tratamento de LUTS em mulheres, porém a sua segurança não está bem estabelecida, pelo que futuros ensaios clínicos serão necessários para examinar os resultados a longo prazo.

#### Atividade 4: Condições de armazenamento das ampolas – fotossensibilidade

As boas condições de armazenamento dos medicamentos é uma das responsabilidades do farmacêutico por forma a garantir a qualidade e estabilidade das substâncias ativas. Segundo o Manual das Boas Práticas da Farmácia Hospitalar redigido pela Ordem dos Farmacêuticos, deve-se considerar a identificação e armazenamento, da forma mais adequada, os medicamentos fotossensíveis, os que apresentam nome e/ou aspeto semelhante, *Look Alike Sound Alike* (LASA), entre outras orientações que enumeram no documento.<sup>49</sup>

O HPT tinha implantado a maioria das recomendações, porém as formulações injetáveis, que estavam num local propício a ter luz direta sobre elas, algumas já não se encontravam protegidas. Perante isto, foram identificadas as diferentes substâncias ativas presentes, com discriminação do laboratório e da dose, uma vez que os excipientes variam entre marcas e compilou-se toda a informação numa tabela, disponível no anexo 1.

A classificação farmacoterapêutica dos medicamentos também foi incluída na tabela do anexo 1, tendo por base o Despacho nº4742/2014 de 21 de março, que permite uma identificação mais rápida e melhor, dado que os produtos são agrupados conforme a identidade entre eles e as indicações terapêuticas aprovadas. Neste documento correlaciona ainda a classificação anterior com a utilizada pela Organização Mundial da Saúde, a *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC), à qual é recorrida em diversas situações nacionais, como nos processos de AIM.<sup>50</sup>

Os medicamentos abrangidos nesta atividade são todos sujeitos a receita médica, sendo que nalguns a sua dispensa é restrita à alínea A do artigo 8º pertencente ao decreto-lei 209/94 de 6 de agosto. Quer isto dizer que apenas podem ser utilizadas, estas substâncias ativas, em contexto hospitalar, quer devido às suas características farmacológicas quer por uma questão de saúde pública.<sup>51</sup> Toda a informação que consta na tabela foi retirada da base de dados dos medicamentos de uso humano, Infomed.<sup>52</sup>

## Parte 2 - Temas de desenvolvimento

### **Tema 1. Inibidores da bomba de prótons – consequências do uso prolongado**

#### **Contextualização**

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são uma classe de medicamentos cada vez com mais procura como automedicação por parte da população, realidade que observei no atendimento ao balcão durante grande parte do estágio. Porém, apercebi-me que na sua maioria não tinha conhecimento da forma de atuação da classe e dos efeitos secundários que resultavam da sua utilização por períodos prolongados. Inclusivo algumas das queixas ao balcão em utentes a tomar por exemplo omeprazol há 10 anos, eram consistentes com os efeitos adversos descritos para a classe.

#### **Introdução**

Atualmente, os IBPs aprovados são moléculas orgânicas heterocíclicas, derivadas do benzimidazol e que incluem uma piridina. O exemplo prototípico desta estrutura é o omeprazol, o primeiro IBP descoberto em 1979 e que a partir de 1989 começou a ser clinicamente utilizado. Desde então, tornaram-se uma das classes mais prescritas em vários países.<sup>53,54</sup>

Posteriormente ao omeprazol, foram introduzidos no mercado novas substâncias ativas pertencentes à mesma classe, nomeadamente o lansoprazol, o pantoprazol, o rabeprazol e os estereoisómeros, o esomeprazol, enantiómero S do omeprazol, e o dexlansoprazol, enantiómero R do lansoprazol. Este último apesar de possuir AIM, não é comercializado atualmente em Portugal.<sup>53,54</sup>

Embora cada um destes medicamentos tenham diferentes substituições na piridina e/ou no anel benzimidazol, todos partilham um farmacóforo comum e em geral são notavelmente semelhantes nas suas propriedades farmacológicas.<sup>53,54</sup>

Segundo o relatório redigido pelo Infarmed sobre a monitorização do consumo de medicamentos em meio ambulatorio, entre janeiro e abril de 2022, os modificadores da secreção gástrica, nos quais se incluem os IBPs, foram a sexta classe terapêutica mais utilizada pela população, com um peso no mercado de 4,3%. O pantoprazol foi a substância ativa desta classe que se destacou, ficando em quinto no princípio ativo mais utilizado, com um peso de 1,5% no mercado.<sup>55</sup>

*Tabela 4 – Inibidores da bomba de prótons, diferentes doses e formas farmacêuticas disponíveis. GR: gastrorresistente; MNSRM: medicamento não sujeito a receita médica. Adaptado de: Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver. 2017 Jan.*

| Substância ativa   | Dose (mg) | Forma farmacêutica                                                                                  | MNSRM                                                      |
|--------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Esomeprazol</b> | 10        | Cápsula/comprimido GR;                                                                              | Sim ( <b>Nexium control</b> ® 20 mg)                       |
|                    | 20        | Pó para solução injetável ou para perfusão;                                                         |                                                            |
|                    | 40        | Granulado GR para suspensão oral; Comprimido de liberação modificada (+ naproxeno: <b>Vimovo</b> ®) |                                                            |
| <b>Lansoprazol</b> | 15        | Cápsula GR;                                                                                         | Não                                                        |
|                    | 30        | Comprimido orodispersível                                                                           |                                                            |
|                    | 60        |                                                                                                     |                                                            |
| <b>Omeprazol</b>   | 10        | Cápsula/comprimido GR;                                                                              | Sim ( <b>Proton</b> ® 10 mg e 20 mg; <b>Gasec</b> ® 10 mg) |
|                    | 20        | Pó para solução para perfusão                                                                       |                                                            |
|                    | 40        |                                                                                                     |                                                            |
| <b>Pantoprazol</b> | 20        | Comprimido GR;                                                                                      | Sim ( <b>Kairol</b> ® 20 mg; <b>Digespan</b> ® 20 mg)      |
|                    | 40        | Pó para solução injetável ou para perfusão                                                          |                                                            |
| <b>Rabeprazol</b>  | 10        | Comprimido GR                                                                                       | Não                                                        |
|                    | 20        |                                                                                                     |                                                            |

### Indicações terapêuticas

Os IBPs podem ser utilizados em situações de profilaxia ou no tratamento de algumas condições clínicas.

Em contexto de profilaxia, os IBPs são utilizados quando há um risco elevado de hemorragia gastrointestinal em concomitância ao tratamento com os AINEs ou na presença de fatores de risco acrescidos para úlceras de stress.<sup>56</sup>

Esta classe de medicamentos está indicada no tratamento de diferentes patologias gastrointestinais como a úlcera gástrica e/ou duodenal, na esofagite de refluxo, na Doença do Refluxo Gastro-esofágico (DRGE) sintomática e na erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* juntamente com a terapêutica antibiótica.<sup>56</sup>

Como tratamento, os IBPs idealmente seriam utilizados no máximo de 4 a 8 semanas, com exceção do rabeprazol na úlcera gástrica que pode ir até 12 semanas. Não sendo isto possível, esta classe está indicada a longo prazo nos casos de estadios graves da DRGE, na presença de esofagite erosiva ou esôfago de *Barrett* e no Síndrome de *Zollinger-Ellison*.<sup>56</sup>

## Mecanismo de ação

Os IBPs são pro-fármacos sob a forma de bases lipofílicas fracas que atravessam facilmente a membrana da célula parietal e entram no canalículo ácido desta. Uma vez absorvidos, todos os IBPs têm um tempo de semi-vida relativamente curta (cerca de uma a duas horas).<sup>53,57</sup>

Nas células parietais gástricas ativadas, o IBP concentra-se no interior do canalículo secretor ácido e sofre uma clivagem, catalisada pelo ácido presente, de uma ligação de sulfóxido quiral (exceto o esomeprazol e o dexlansoprazol) em ácido sulfênico ativo e/ou sulfonamida. Neste ambiente ácido, o IBP torna-se então protonado, produzindo a forma ativa da sulfonamida que se liga covalentemente aos resíduos de cisteína da enzima  $H^+/K^+$  ATPase, a bomba de prótons, que funciona como o passo final na secreção ácida para o estômago, ou seja, esta ligação resulta então na inibição irreversível da secreção ácida pela bomba de prótons, sendo isto possível de observar na figura 1.<sup>53,57</sup> A célula parietal deve produzir novas bombas de prótons ou ativar as bombas em repouso para retomar a sua secreção ácida (até 36 horas).<sup>53</sup>

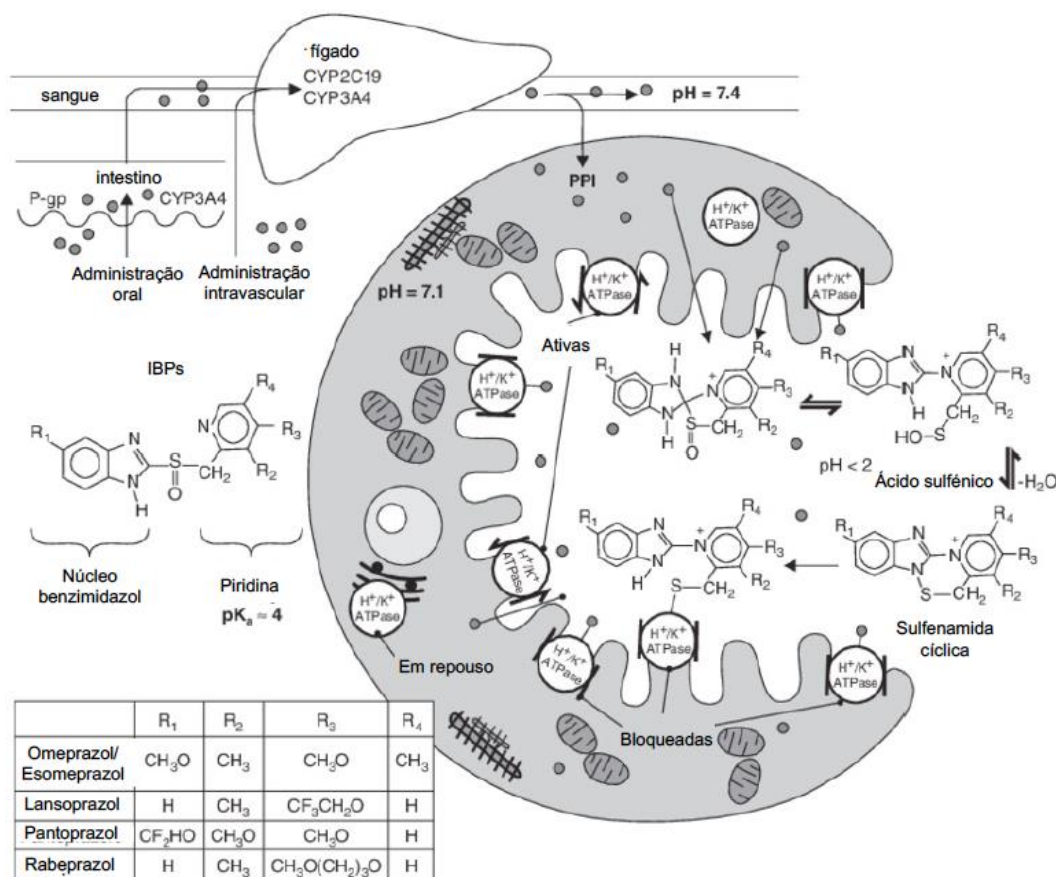


Figura 1 - Mecanismo de ação dos IBPs. Retirado de: Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of Proton Pump Inhibitors in Children. Clin Pharmacokinet. 2005 Mai.

A fim de prevenir a ativação prematura da substância ativa e a consequente degradação pelo ácido gástrico são geralmente administradas sob a forma de comprimidos ou cápsulas gastrorresistentes que passam pelo estômago intactas e são absorvidas posteriormente no intestino delgado proximal.<sup>53</sup> Estão disponíveis também formulações intravenosas (IV) para o omeprazol, pantoprazol e esomeprazol, que fornecem uma supressão imediata do ácido, sendo adequadas nos pacientes hospitalizados em que a via de administração oral não é a mais adequada.<sup>53</sup>

Embora hajam ligeiras variações nas enzimas do citocromo P450 que são dominantes na metabolização dos vários IBPs, a maioria das substâncias degrada-se predominantemente pela ação da CYP2C19 e, em menor grau, pela CYP3A4. Pelo que, fatores que afetam a atividade da CYP2C19, incluindo a idade, os medicamentos, entre outros, podem também influenciar o metabolismo do IBP, com consequentes alterações na sua atividade e mesmo nos efeitos adversos apresentados. A variação do gene codificador desta isoforma do citocromo é o fator farmacogenético mais importante e que afeta a resposta aos IBPs. Embora muitos fatores não genéticos possam influenciar esta classe, a variabilidade devida ao genótipo CYP2C19 é significativa e é responsável por uma grande parte das variabilidades farmacocinéticas dos IBPs.<sup>54,57</sup>

A compreensão do metabolismo dos IBPs permite perceber a razão de alguns funcionarem melhor nalguns indivíduos do que noutros. Por exemplo, as pessoas de etnia asiática tendem a ter uma biodisponibilidade crescente dos IBPs e, portanto, devem ser geridos inicialmente com doses mais baixas. Além disso, à medida que se envelhece, a biodisponibilidade desta classe de medicamentos aumenta, pelo que as doses nos idosos também devem ser acompanhadas de perto e ajustadas em conformidade.<sup>57</sup>

Embora os IBPs sejam geralmente eficazes na supressão do ácido gástrico, existem algumas limitações no seu uso como o facto de requererem aproximadamente 2-3 dias para exercerem o efeito inibitório máximo do ácido.<sup>57</sup>

### **Consequências do uso prolongado dos IBPs**

Esta classe de medicamentos tem uma elevada prevalência de utilização e mesmo uma sobreutilização, implicando possíveis consequências na saúde da população.<sup>58</sup>

A Associação Americana de Gastroenterologia desenvolveu *guidelines* com vista a analisar uma possível redução da dose dos IBPs ou mesmo descontinuar a terapêutica com os mesmos, quando esta já não se encontra adequada. Nestas *guidelines* é destacado o papel importante dos profissionais de farmácia na identificação dos casos em que esta medicação já não está adequada, uma vez que como há IBPs de venda livre pode a pessoa automedicar-se sem o médico ter conhecimento de tal.<sup>58</sup>

Apesar das várias diretivas e estudos publicados que salientam a importância do uso apropriado desta classe de medicamentos, realçando inclusive os potenciais efeitos adversos associados à utilização inadequada ou por períodos mais longos do que o necessário para o tratamento, continuam a ser utilizados de forma excessiva e por vezes em doses superiores às recomendadas.<sup>59</sup>

## Alterações na absorção iónica

### Risco de hipomagnesemia:

O magnésio, um dos catiões intracelulares mais abundantes, possui inúmeras funções essenciais no organismo, nas quais se inclui o facto de ser um importante cofator em mais de 300 sistemas enzimáticos que regulam diversas reações bioquímicas, implicando a síntese proteica, o normal funcionamento nervoso, muscular e a regulação da pressão arterial. Este é também necessário na produção de energia, na fosforilação oxidativa e na glicólise, tal como na síntese de DNA, RNA e da glutatona, um importante antioxidante endógeno. Apresenta ainda um papel relevante no transporte de outros iões como o cálcio e o potássio, processo este importante na condução do impulso nervoso e na contração muscular.<sup>60,61,62</sup>

Os ossos são o principal reservatório deste ião, cerca de 50 a 60%, local onde contribui para um desenvolvimento estrutural dos mesmos, o restante situa-se maioritariamente nos tecidos moles, sendo que no sangue apenas apresenta concentrações inferiores a 1% da quantidade total no organismo.<sup>62</sup> A ingestão média deste eletrólito na maioria das dietas é de cerca de 300 mg/dia, dos quais 100 mg/dia são efetivamente absorvidos pelo intestino.<sup>63</sup> Os níveis séricos de referência relativamente ao magnésio são de 0,75 - 1,0 mmol/L ou 1,5 - 2,0 mEq/L.<sup>64</sup>

O tratamento com IBPs tem sido associado a ocorrências de baixos níveis séricos de magnésio, com uma prevalência reportada de 11 a 55%, algumas delas ocorreram passados 3 meses do início da terapêutica, porém a maioria é referente a utilizações durante períodos prolongados, por mais de um ano.<sup>62,63,65</sup>

O uso concomitante com outra medicação, como a digoxina, as tiazidas e os diuréticos de ansa, pode acentuar este risco.<sup>65,66</sup>

Os IBPs podem levar à diminuição da absorção do magnésio ao interferirem com o transporte ativo no intestino grosso, mais precisamente com o recetor principal de absorção do ião, o TRPM6. A atividade deste é regulada pelo magnésio intracelular juntamente com o pH, onde um pH baixo aumenta a atividade do recetor, favorecendo assim a absorção do ião. Alguns estudos apontam para a possibilidade dos IBPs ao diminuírem a secreção de protões a nível gástrico, por conseguinte aumentam o pH do lúmen, o que leva a uma diminuição da atividade do TRPM6 e que resulta na diminuição da absorção do ião.<sup>60</sup> Embora o mecanismo que se encontra na origem da hipomagnesemia provocada pelos IBPs não esteja bem estabelecido, poderá então estar associado a alterações na absorção intestinal do magnésio, dado que como há um aumento no pH gástrico leva a uma diminuição do transporte ativo e absorção deste ião.<sup>67</sup>

Em duas meta-análises, que incluíram 9 estudos observacionais com um total de 115 455 e 109 798 pacientes, o risco relativo de hipomagnesemia em pacientes sob a terapêutica dos IBPs foi de 1,78 (intervalo de confiança, IC, de 95%, 1,08-2,92) e 1,43 (IC 95%, 1,08-1,88), respetivamente. Apesar destes resultados serem concordantes com um risco aumentado da carência deste ião, aquando da toma dos IBPs, os autores reforçam o desconhecimento do mecanismo certo pelo qual isto ocorre.<sup>63</sup>

A hipomagnesemia pode ser assintomática ou provocar manifestações mais graves como fadiga, tetania, convulsões, vômitos, tonturas e arritmia ventricular, que podem começar de forma pérfida e, como tal, não serem identificadas. Na maioria dos doentes afetados, esta carência melhorou após a reposição de magnésio e descontinuação do inibidor da bomba de prótons. Antes do início e durante o tratamento com esta classe de medicamentos é recomendado a monitorização dos níveis de magnésio, pelos profissionais de saúde.<sup>65</sup>

### Deficiência em vitamina B12

A vitamina B12, ou cobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B que apresenta na sua composição o cobalto, um íon metálico, que lhe dá nome. Esta pode assumir diferentes formas, sendo a mais comumente encontrada a cianocobalamina.<sup>68</sup> Esta apresenta um papel relevante na função neurológica, na produção de eritrócitos e na síntese de DNA, uma vez que é cofator de duas enzimas importantes, a metionina sintetase e a metilmalonil-coA mutase.<sup>69</sup>

A cobalamina é armazenada em quantidades substanciais, principalmente no fígado, até ser necessária pelo organismo. Se uma pessoa deixa de consumir esta vitamina, as reservas no corpo levam normalmente cerca de 3 a 5 anos a esgotar-se.<sup>70</sup>

No estômago, a vitamina B12 é isolada das proteínas ingeridas, pela ação do ácido e da enzima proteolítica presente, a pepsina, de modo a ligar-se ao fator intrínseco no intestino delgado e ser absorvida no íleo. Por sua vez, a pepsina é formada a partir do pepsinogénio na presença do ácido gástrico.<sup>69,71,72</sup> Com a inibição da secreção de ácido pelos IBPs, a formação da pepsina e, consequentemente a libertação da vitamina B12, ficam comprometidas, logo menor quantidade fica disponível para absorção no íleo. Com isto, apesar de não haver um consenso nesta associação, os níveis séricos de vitamina B12 podem tornar-se reduzidos numa utilização prolongada desta classe de fármacos.<sup>69,71</sup>

A diminuição do ácido gástrico no duodeno, devido à atividade dos IBPs nas bombas de prótons, pode promover o crescimento excessivo de bactérias, possibilitando o consumo da cobalamina por estes microrganismos, conduzindo a uma diminuição desta vitamina para absorção, porém a correlação clínica dos efeitos adversos sobre o estado nutricional não foi ainda determinada.<sup>73</sup>

Apesar de haver alguns estudos que corroboram o risco aumentado dos IBPs levarem à carência da vitamina B12, não há evidência de que a suplementação adicional seja necessária ou mesmo a monitorização dos níveis séricos da cobalamina. Mais estudos serão necessários para haver uma correlação direta de causa e efeito desta classe com a deficiência da vitamina.<sup>73</sup> Este possível efeito adverso deverá ser tido em conta nos doentes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a absorção diminuída da vitamina B12 na terapêutica de longa duração.<sup>65</sup>

A principal preocupação desta possível deficiência em vitamina B12 é o declínio cognitivo, dado que a vitamina B12 desempenha um papel importante na síntese da mielina.<sup>72</sup>

Num estudo de coorte, realizado entre 2002 e 2015, analisou-se o risco de incidência da doença de Alzheimer (DA) e outras formas de demência em pessoas medicadas com IBPs, em relação a uma população não tratada. O risco de incidência das doenças em estudo foi maior na

população a tomar os IBPs, com *odds ratio* na DA 1.69 (IC 95% 1,50–1,91;  $p < 0.001$ ) e nas outras formas de demência de 2.09 (IC 95% 1,86–2,35;  $p < 0.001$ ). No entanto, quando o *odds ratio* é ajustado à idade, gênero, hipertensão e dislipidemia, na DA obtemos 1,06 (IC 95% 0,93–1,21;  $p=0,408$ ) e nas outras formas de demência 1,20 (IC 95% 1,05–1,37;  $p=0,007$ ). Com estes dados percebe-se não haver uma associação entre o uso de IBPs e a incidência de DA, há por sua vez um aumento discreto do risco de desenvolver outras formas de demência após o ajuste às comorbilidades. A existência de evidência em relação ao uso de IBPs e o risco de desenvolver demência é limitada e inconsistente.<sup>74</sup>

## Hipocalcemia

Alguns artigos científicos, apontam para a hipótese do uso prolongado dos IBPs poder estar associado ao desenvolvimento de osteoporose. Primeiramente, o principal fundamento desta hipótese é a diminuição da absorção do cálcio no intestino delgado, causada pela hipocloridria que a terapêutica com os IBPs provoca. A hipocalcemia não afeta apenas a formação óssea, que é regulada pelos osteoblastos, mas também promove a reabsorção pelos osteoclastos, que consequentemente leva a uma diminuição da densidade mineral óssea. Outra perspectiva de explicação, é os IBPs poderem inibir a *Vacuolar ATPase* dos osteoclastos na mesma medida que inibem a  $H^+/K^+$  ATPase, apresentando um efeito direto nas células ósseas que possibilita uma diminuição do *turnover* ósseo. Por fim, relacionam o uso prolongado dos IBPs com a eventualidade de aumento na concentração da hormona da paratiroide e na homocisteína, que interferem na formação do colagénio e pode levar ao enfraquecimento do osso.<sup>75,76</sup>

Os sais de cálcio insolúveis, em condições de hipocloridria ou mesmo acloridria, como o carbonato de cálcio, não são absorvidos, enquanto os sais solúveis como é o caso do citrato, a sua absorção não é afetada pelo ácido do sistema digestivo.<sup>76</sup>

Mais estudos científicos são necessários para relacionar efetivamente o aparecimento de consequências com a absorção de cálcio e a utilização dos IBPs por um período prolongado, nomeadamente a relação com a osteoporose e consequentes fraturas ósseas. Porém, principalmente, em pessoas com um risco aumentado, como nos idosos por exemplo, é recomendado, se necessário, suplementação de cálcio, de preferência sob a forma de citrato de cálcio, dado que, como referido, a sua absorção não é influenciada pela acidez do estômago.<sup>72,76</sup>

## Infeções

A inibição da produção de ácido clorídrico no estômago pelos IBPs, facilita a proliferação de microrganismos, uma vez que a acidez gástrica funcionava como uma barreira química e protege o organismo da colonização, no trato gastrointestinal, de potenciais microrganismos patogénicos que poderiam advir dos alimentos ingeridos. O aparecimento de *Small intestine bacterial overgrowth* (SIBO) é frequente em pacientes sob a terapêutica dos IBPs, principalmente em períodos prolongados. O risco de infeção pelo *Clostridium difficile*, tem sido associado ao uso prolongado desta classe de medicamentos, tal como infeções por *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella*.<sup>72,77,78</sup>

O *Clostridium difficile* é uma bactéria Gram positiva que apresenta uma taxa de colonização intestinal em indivíduos saudáveis inferior a 10% nos adultos, porém nas crianças pode alcançar os 60%. Quando ocorre alguma perturbação no equilíbrio da flora intestinal, disbiose, esta bactéria pode provocar diarreia persistente, com dor abdominal, febre e, inclusivo, pode desenvolver-se condições intestinais mais sérias.<sup>78</sup> Vários potenciais mecanismos fisiológicos têm sido descritos na literatura para a possível infeção por *C.difficile* devido aos IBPs. Apesar dos esporos desta bactéria serem relativamente resistentes ao ácido gástrico, a supressão prolongada da produção do ácido clorídrico no estômago pelos IBPs pode ser responsável pela alteração do microbioma intestinal levando à diminuição da resistência do mesmo à proliferação desta bactéria.<sup>79</sup>

A *Food and Drug Administration* (FDA) aponta para uma possível interação entre o uso de IBPs e o aparecimento de infeção por esta bactéria associada a diarreia e alerta ainda que deve ser considerada esta associação no diagnóstico da pessoa. A associação entre os IBPs e infeções pelo *Clostridium* tem sido mais explorada do que potenciais associações com outras infeções entéricas.<sup>80</sup>

A inibição da secreção do ácido pelos IBPs, na presença de refluxo gastroesofágico, pode levar a um aumento do risco de desenvolver pneumonia, pelo facto dos microrganismos não serem eliminados tão eficazmente no estômago e assim poderem ser aspirados para os pulmões.<sup>81</sup>

### Interações medicamentosas

Ao inibir a secreção de ácido, os IBPs influenciam a absorção de fármacos dependentes do pH ácido do estômago. De facto, um aumento no pH do estômago resulta em diminuições na dissolução de alguns fármacos, nomeadamente bases fracas, e subseqüentes taxas de absorção. A digoxina e o cetoconazol são dois exemplos desta interação.<sup>81,82</sup> O esomeprazol parece apresentar um grau de supressão do ácido mais elevado relativamente às outras substâncias da classe, consegue manter um pH gástrico superior a 4 por um período mais longo. No entanto, a interação medicamentosa dependente do pH é específica da classe e não parece ser marcadamente diferente entre os diferentes IBPs.<sup>81,83</sup>

Um outro mecanismo que pode estar na origem de possíveis interações medicamentosas é o facto de os IBPs serem metabolizados pelo CYP450 e como tal interferirem na metabolização de fármacos que utilizem a mesma isoenzima. A fenitoína, o diazepam, o citalopram e a varfarina são exemplos disso, uma vez que como a metabolização hepática destas substâncias fica inibida, as concentrações das mesmas estarão aumentadas quando em concomitância com os IBPs. Os IBPs podem reduzir a eficácia do clopidogrel quase em 50%, uma vez que este antiagregante plaquetário é um pró-fármaco, quer isto dizer que passa à sua forma ativa pela ação da CYP2C19, e como os IBPs são metabolizados por esta isoforma do citocromo P450, deixa de estar disponível para a ativação do clopidogrel e consequentemente, aumentado o risco de formação de coágulos ou mesmo situações mais graves como um ataque cardíaco.<sup>81,83</sup>

A metabolização dos contracetivos orais pode ser afetada pelo esomeprazol e lansoprazol, acelerando a sua degradação.<sup>81</sup>

## Vonoprazan

O Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar japonês aprovou, em dezembro de 2014, uma nova substância ativa, o Vonoprazan que começou a ser comercializada no país a fevereiro de 2015, com o nome comercial de Takecab®. Este é o primeiro fármaco da classe dos bloqueadores do ácido por competição com o potássio (P-CAB) com indicações semelhantes aos IBPs.<sup>84</sup>

Quando os prótons são transportados pela  $H^+/K^+$  ATPase do citoplasma da célula parietal para o canalículo secretor, uma quantidade igual de íons potássio são cotransportados em sentido inverso, permitindo um equilíbrio de cargas positivas tanto dentro como fora da célula. Portanto, a atividade da bomba de prótons é condicionada pela disponibilidade de potássio extracelular, sendo este o mecanismo de ação desta nova classe de medicamentos, que se pode observar na figura 2. Os P-CAB interferem na ligação do íon potássio à enzima, por inibição competitiva e reversível da enzima.<sup>84,85</sup>

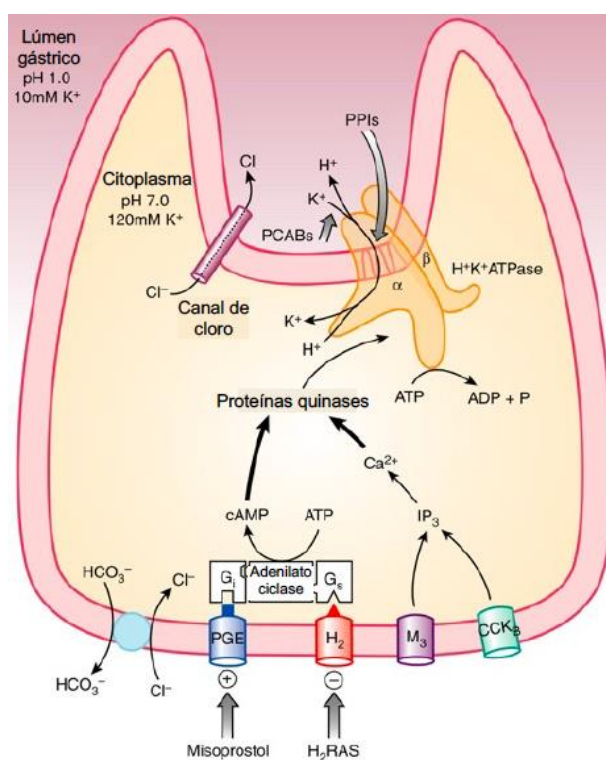


Figura 2 - Mecanismo de ação dos PCABs (vonoprazan). Retirado de: Abdel-Aziz Y, Metz D, Howden C. Potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders. *Alim pharmac therap.* 2021.

A bomba de prótons localizada na zona apical da membrana da célula parietal, encontra-se na conformação E<sub>1</sub>, que apresenta uma alta afinidade para a ligação dos H<sup>+</sup> na parte citoplasmática. Uma vez ligados, acontece um rearranjo conformacional da enzima para a forma fosforilada E<sub>2</sub>, que apresenta uma elevada afinidade para os íons K<sup>+</sup> da zona extracelular. Estes íons ao se ligarem à enzima ocorre uma desfosforilação, que reverte para a conformação original, a E<sub>1</sub> e liberta o potássio no citoplasma. E este ciclo vai-se repetindo permitindo a formação do ácido clorídrico. Uma vez que os P-CAB (vonoprazan: 9,6) têm um valor de pKa superior aos IBPs (4,0 – 5,0) e são estáveis em condições ácidas, eles acumulam-se nos canalículos secretores em concentrações superiores relativamente aos segundos e atua na enzima independentemente do seu estado de ativação.<sup>85</sup>

O vonoprazan é metabolizado principalmente pela isoforma CYP3A4 e ao contrário dos IBPs não requer ativação para exercer o seu efeito. Esta substância ativa é uma alternativa promissora aos IBPs, no tratamento de doenças gastrointestinais, principalmente na erradicação do *H. pylori*, inclusive para esta indicação terapêutica foi aprovado pela FDA, em março de 2022, o uso do vonoprazan em conjunto com a antibioterapia.<sup>86</sup>

No entanto, futuros estudos científicos serão necessários para corroborar a eficácia da substância.

## **Conclusão**

Este tema foi a base de uma formação interna à equipa da FM, através de um *PowerPoint*, que se encontra no anexo 2. O objetivo desta apresentação foi, principalmente, sensibilizar a equipa sobre esta temática, uma vez que os profissionais de farmácia se encontram numa posição privilegiada para transmitir a informação de uma utilização correta ao utente, de avaliar se será efetivamente necessário recorrer a esta classe de medicamentos e da mesma forma alertar para eventuais efeitos secundários que podem advir da utilização dos IBPs por períodos mais longos do que os necessários.

Em suma, esta formação interna foi uma mais-valia para consolidar os conhecimentos sobre o tema e permitiu um enriquecimento na informação que se pode transmitir ao utente na dispensa dos IBPs.

## **Tema 2. Anti-inflamatórios não esteroides – as principais comorbilidades associadas**

### **Contextualização**

Reiteradamente, nas prescrições médicas e mesmo como automedicação, aparece um anti-inflamatório não-esteróide que exige, nalguns casos, uma análise mais cuidada do histórico clínico do doente, por forma a verificar se há algum fator de risco importante, principalmente complicações gastrointestinais ou eventos cardiovasculares, a ter em consideração na sua posologia ou mesmo se será aquele o anti-inflamatório mais adequado.<sup>89</sup>

### **Introdução**

Os AINEs apresentam indicações terapêuticas em várias situações clínicas devido às suas ações antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias, que exigem respetivamente uma dose crescente para exercer esse efeito.<sup>90</sup> Esta classe é comumente utilizada em condições crónicas como forma de aliviar a dor, como é o caso da artrite reumatoide e da osteoartrite, entre outras patologias.<sup>91</sup>

A generalidade dos AINEs apresenta na sua estrutura um carbono quiral, dos quais apenas o naproxeno se encontra comercializado com o enantiómero que exhibe atividade farmacológica ativa, o S. Outros anti-inflamatórios pertencentes à classe estão disponíveis sobre a forma de racematos com atividade anti-inflamatória e analgésica também correspondentes ao enantiómero S.<sup>91</sup>

A classificação dos AINEs pode-se basear na estrutura química da molécula que lhes deu origem segmentando-se em derivados do ácido acético, ácido propiónico, pirazolónicos, do indol e do indeno, oxicans e sulfanilamídicos, ou podem ser distinguidos pela seletividade para as isoformas da enzima, seletivos para a COX-2 ou não seletivos.<sup>92</sup>

O mecanismo de ação principal desta classe passa pela inibição da enzima COX, pela ligação à arginina na posição 120, impedindo assim o acesso do ácido araquidónico ao sítio catalítico da enzima e, conseqüentemente a síntese de alguns eicosanóides, na medida em que é responsável pela conversão do ácido araquidónico em prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), subseqüentemente, por ação da enzima peroxidase, na prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Por fim, esta é metabolizada em moléculas biologicamente funcionais por diferentes isomerases.<sup>92,93,94</sup>

Os principais prostanóides produzidos pela COX são a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) que induz o aumento da temperatura corporal, estimula a produção do muco gástrico, as contrações uterinas e a reabsorção óssea; a prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) que medeia os processos de vasodilatação, a resposta alérgica e diminui a temperatura corporal; a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), um potente indutor da vasodilatação e que inibe a ativação plaquetar; por fim, o tromboxano (TXA<sub>2</sub>) que ao contrário da anterior é um potente indutor da vasoconstrição e da agregação plaquetária.<sup>93</sup>

Atualmente são conhecidas três isoformas da enzima, a COX-1, COX-2 e COX-3.<sup>90,95,96</sup> Apesar da última ainda não estar esclarecido as suas funções no organismo, ela é uma variante da primeira, que pela permanência de um intrão e uma mutação *frameshift*, por *splicing* alternativo,

resulta em proteínas não funcionais em ratos e sem atividade prevista em humanos. [9, 10] Portanto, para todos os efeitos, são apenas duas isoformas funcionais da enzima, a COX-1 e a COX-2.<sup>97</sup>

As duas isoformas da COX são 60% idênticas e localizam-se no compartimento luminal do retículo endoplasmático e na membrana nuclear.<sup>92</sup> Na tabela 5 são referidas as principais diferenças entre as duas isoformas.

A COX-1 é expressa constitutivamente na maioria das células e tecidos animais, especialmente no estômago, rins, endotélio e nas plaquetas. Esta isoforma da enzima intervém na regulação de funções fisiológicas, pela produção de prostaglandinas responsáveis pela proteção gástrica e renal, manutenção da homeostasia vascular e mediação de respostas imunes e alérgicas.<sup>93,95,98</sup>

A expressão da COX-2, por sua vez, é induzida por fatores de crescimento, lipopolissacarídeos, citocinas nomeadamente a interleucina-1 ou o fator de necrose tumoral, entre outros fatores envolvidos nos processos inflamatórios.<sup>95,98</sup> Esta enzima é a principal fonte de produção de prostanoides em situações de inflamação e cancro, facto este que levou ao desenvolvimento de medicamentos seletivos para esta isoforma, os *-coxibs*, com a vantagem de apresentarem uma segurança gástrica superior aos não seletivos, uma vez que a COX-1 produz prostaglandinas citoprotetoras no trato gastrointestinal.<sup>97,98</sup> Contudo, a COX-2 também é expressa na ausência de inflamação, em alguns locais do organismo, como no cérebro, intestino, timo, pulmão, nalguns vasos sanguíneos e na zona medular do rim.<sup>97</sup>

A maioria dos AINEs são não-seletivos e inibem as duas isoformas da enzima.<sup>96</sup> Estes ligam-se à COX-1 através de ligações de hidrogénio, de uma forma reversível, enquanto a ligação à COX-2 é irreversível.<sup>92</sup>

*Tabela 5 - Diferenças entre as duas isoformas da COX. Alterado de: Faki Y, Er A. Different Chemical Structures and Physiological/Pathological Roles of Cyclooxygenases. Rambam Maimonides Med J. 2021 Jan 19.*

| COX-1                                                                           | COX-2                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Constitutiva                                                                    | Indutiva                                                        |
| Cromossoma 9                                                                    | Cromossoma 1                                                    |
| Sistema digestivo; sistema reprodutivo; plaquetas; cérebro; maioria dos tecidos | Processos inflamatórios; rim; cérebro; nalguns vasos sanguíneos |

### Complicações gastrointestinais

Os efeitos sob o sistema gastrointestinal (GI) são os mais documentados no que diz respeito aos efeitos adversos dos AINEs, sobretudo aquando do uso prolongado destes. Sendo que as pessoas com hemorragias gastrointestinais e antecedentes pessoais de úlceras pépticas têm um risco de complicações elevado, com um aumento de 2,5 a 5 % do risco, pelo que se deve evitar o uso desta classe nestes casos. A presença de infeções pela bactéria *Helicobacter pylori* representa um fator de risco acrescido, que aumenta a probabilidade de desenvolver úlceras duodenais.<sup>100,101</sup> Outros fatores que do mesmo modo possibilitam o desenvolvimento destes efeitos adversos inclui-

se a faixa etária dos idosos, uma elevada exposição aos AINEs e/ou interações farmacológicas com corticosteroides ou anticoagulantes.<sup>91</sup>

Na meta-análise de *Massó Gonzáles. et al*, percebeu-se que o risco relativo (RR) dos AINEs provocarem hemorragia gástrica ou promoverem o desenvolvimento de úlceras no trato GI, foi de 4,5, quer isto dizer que o risco de ocorrência de doença no grupo exposto é 4,5 vezes superior ao grupo não exposto. Os RR para os AINEs mais comumente utilizados como é o caso do ibuprofeno, o diclofenac e o naproxeno foram de 2,69, 3,98 e 5,63 respetivamente, com intervalos de confiança de 95%. O cetorolac e o piroxicam foram os que obtiveram valores muito elevados para o RR, sendo o primeiro com 14,54 e o segundo com 9,94. Já os inibidores seletivos da COX-2 obtiveram um RR inferior aos AINEs não seletivos, 1,88 e 2,7 respetivamente, com um RR de 1,42 para o celecoxib. Adicionalmente, depreendeu-se que as substâncias ativas com um tempo de semi-vida mais longo ou que se apresentavam em formulações de libertação prolongada tinham um RR superior àquelas com um tempo de semi-vida mais curto, esta informação é corroborada com os dados obtidos para o piroxicam que foi o anti-inflamatório estudado nesta meta-análise com o tempo de semi-vida mais longo.<sup>102</sup>

As evidências científicas até à data demonstram que a maioria das complicações gastrointestinais mediadas pelos AINEs resulta da inibição da síntese de prostaglandinas provenientes da atividade constitutiva da COX-1, nomeadamente da PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>, pelos seus efeitos protetores sobre a mucosa gástrica. Já o efeito terapêutico da classe é conseguido pela supressão da atividade da isoforma 2. Quer isto dizer, a COX-1 e os baixos níveis da COX-2 contribuem para a defesa da mucosa gástrica, dado que as prostaglandinas produzidas pela COX-1 regulam o fluxo sanguíneo local, a secreção epitelial de muco e bicarbonato, que funcionam como uma barreira de proteção quer no estômago quer no intestino delgado.<sup>99</sup> Porém, esta visão simplista tem vindo a ser questionada, pelo facto da COX-2 também desempenhar um papel significativo na resolução da inflamação na mucosa gástrica e na defesa da mesma.<sup>101,102</sup>

De uma maneira geral, as doses terapêuticas dos AINEs levam a uma redução de 50% na produção das prostaglandinas. Neste contexto, seria importante verificar a extensão em que a COX-1 é inibida, para concentrações iguais do anti-inflamatório, que consigam inibir 80% da atividade da isoforma 2. No caso do diclofenac, a concentração que inibe 80% da COX-2, suscita também a perda de quase 70% da atividade da COX-1. Assim, a dose terapêutica desta substância ativa, que inibe a enzima envolvida na inflamação, pode levar à toxicidade por parte do medicamento, uma vez que inibe uma parte significativa da atividade da enzima requerida em vários processos fisiológicos.<sup>101</sup>

Em suma, os inibidores seletivos da COX-2 estão associados a um menor risco de complicações gastrointestinais que os AINEs não seletivos, pelo que serão os mais aconselhados na presença dos fatores de risco enunciados anteriormente. Os IBPs poderão ser uma opção na terapêutica conjunta com os AINEs, tendo em consideração a duração do tratamento e outros fatores, como forma de diminuir o risco destes efeitos adversos tal como os antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> poderão ser considerados como alternativa aos IBPs.<sup>103</sup>

## Eventos cardiovasculares

A utilização dos AINEs tem vindo a ser associada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares, como hipertensão, enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca, em menor extensão nos não seletivos, relativamente aos seletivos para a COX-2.<sup>97,103</sup> O aumento dos riscos cardiovasculares pode ser observado passado apenas 1 a 2 semanas do uso regular desta classe.<sup>97</sup>

O efeito vascular dos AINEs é mediado principalmente por dois produtos da síntese das prostaglandinas pela COX, o TXA<sub>2</sub> produzido pela isoforma COX-1, presente na camada endotelial e nas plaquetas, e a PGI<sub>2</sub> predominantemente regulada pela COX-2 que é expressa em áreas de inflamação vascular e doença, constitutivamente nalguns vasos sanguíneos e, em contrapartida encontra-se ausente nas plaquetas.<sup>97,99</sup>

Em vários estudos, a COX-2 demonstrou um papel relevante na proteção cardíaca, porém o mecanismo pelo qual atua mantém-se desconhecido.<sup>97,99</sup>

A prostaciclina, um potente vasodilatador, é um dos prostanoides mais importante no controlo da homeostasia do sistema cardiovascular. Adicionalmente, a PGI<sub>2</sub> facilita a excreção renal de sais e líquidos, inibe a adesão leucocitária, a agregação plaquetar, a proliferação de células musculares lisas vasculares e a acumulação de lípidos, tal como leva a uma redução da pressão arterial sistémica.<sup>97,99,104</sup> Em contraste direto, o TXA<sub>2</sub> estimula a ativação plaquetária, aumenta a acumulação de colesterol e a proliferação de células musculares lisas vasculares, aumenta a retenção renal de líquidos e sais, assim como eleva a pressão arterial.<sup>104</sup>

Os níveis de PGI<sub>2</sub> e TXA<sub>2</sub> funcionam numa margem apertada de efeitos *anti-* e *pro-*trombóticos, respetivamente, de forma a manter um bom fluxo sanguíneo, em condições fisiológicas e permitir uma rápida agregação plaquetária quando necessário para a hemostasia. Portanto, um sistema cardiovascular saudável e protegido é aquele em que a atividade da PGI<sub>2</sub> se sobrepõe à atividade do TXA<sub>2</sub>.<sup>97</sup> Os AINEs ao inibirem em diferentes graus as isoformas da enzima responsáveis pela produção destes prostanoides, a COX, interferem neste balanço TXA<sub>2</sub> / PGI<sub>2</sub> aumentando assim o risco de efeitos cardiovasculares.<sup>104</sup>

O celecoxib e o etoricoxib ao inibirem seletivamente a COX-2, conduzem a um aumento da pressão arterial e a um risco de trombose elevado, uma vez que leva ao aumento do tromboxano e a uma diminuição da prostaciclina.<sup>100</sup> Sendo que estes estão contraindicados em pessoas com doença cerebrovascular estabelecida, doença isquémica cardíaca e na doença arterial periférica.<sup>89</sup>

Os perfis de risco dos AINEs variam dependendo do grau com que as formulações individuais inibem as isoformas da COX. Assim, AINEs não seletivos com uma inibição elevada da COX-2, como o diclofenac, parecem ter maior risco cardiovascular, enquanto AINEs não seletivos com uma inibição elevada da COX-1, nomeadamente o naproxeno, apresentam maior risco gastrointestinal. Com isto, em pessoas com elevado risco cardiovascular, que necessitam de tratamento com AINEs, os que têm maior seletividade para COX-1 devem ser os preferidos, tendo em conta que deverão ser usados na dose mais baixa e no menor tempo possível.<sup>104</sup> O AINE que parece estar associado a um menor risco cardiovascular é o naproxeno.<sup>105,106</sup>

O AAS em doses baixas ao inibir a COX-1 das plaquetas, reduz a produção de TXA<sub>2</sub> contribuindo para a proteção secundária de eventos aterotrombóticos.<sup>97</sup> Os inibidores seletivos da

COX-2 como não interferem com a agregação plaquetar podem ser utilizados concomitantemente com o AAS, pelo facto de apresentarem a possibilidade de haver maior incidência de complicações trombóticas com o seu uso. Portanto, os utentes que necessitem de terapêutica anticoagulante e que têm indicação para o uso do ácido acetilsalicílico em doses baixas devem manter a sua toma aquando do uso destes anti-inflamatórios.<sup>90</sup>

### **Insuficiência renal**

Os rins recebem cerca de 25% de todo o *output* cardíaco, representando um papel importante na excreção dos xenobióticos do organismo e, de forma a desempenharem adequadamente esta função de filtração, apresentam mecanismos de regulação da mesma, nomeadamente a síntese de prostaglandinas, que são responsáveis por manter a taxa de filtração glomerular e a homeostasia renal.<sup>107</sup>

Entre 1 e 5% das pessoas, que recorrem à terapêutica com AINEs, estima-se que desenvolvam efeitos adversos na função renal, podendo ocorrer insuficiência renal aguda ou mesmo crónica. Vários estudos científicos têm relatado uma relação direta entre a exposição a doses elevadas dos AINEs e a progressão da lesão renal para estados crónicos da doença.<sup>92</sup> Porém, quando a função renal é saudável torna-se pouco provável que se desenvolva doença renal aguda secundária à toma dos AINEs, mas sim quando há um histórico de hipertensão, problemas cardíacos ou diabetes, em que a possibilidade de se desenvolverem complicações renais é maior.<sup>91</sup>

A doença renal aguda decorrente do efeito destas substâncias ativas é dependente da dose, duração do tratamento, habitualmente é reversível e poderá estar relacionado com a inibição da produção das prostaglandinas pelos AINEs que provoca alterações hemodinâmicas, como redução no fluxo sanguíneo renal e/ou indução de nefrite intersticial.<sup>91,92</sup>

Na regulação da função renal destacam-se duas das prostaglandinas sintetizadas nos rins, a PGE<sub>2</sub> e a PGI<sub>2</sub>, que como vasodilatadoras que são, atuam na arteríola aferente, promovendo a perfusão renal, pelo aumento do fluxo sanguíneo local e da taxa de filtração glomerular. Este efeito atua como feedback negativo sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e sobre o sistema nervoso simpático, culminando com uma compensação de forma a assegurar um fluxo sanguíneo adequado ao órgão. Os AINEs ao inibirem este mecanismo, podem provocar vasoconstrição aguda e isquemia medular que, posteriormente, pode resultar em lesão renal.<sup>91,92</sup>

Em situações de desregulação da circulação sanguínea, em que existe uma elevada estimulação do SRAA, a produção das prostaglandinas, PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>, estará aumentada por forma a assegurar a manutenção do fluxo renal, uma vez que o mecanismo de feedback para a auto-regulação da taxa de filtração glomerular e da pressão hidrostática começa a funcionar.<sup>107</sup>

A PGI<sub>2</sub>, possivelmente também a PGE<sub>2</sub>, aumenta a secreção de potássio principalmente ao estimular a libertação de renina e, consequentemente ativar o sistema renina-angiotensina, que provoca o aumento da secreção de aldosterona, promovendo a retenção de sódio a nível do ducto coletor. Adicionalmente, a PGE<sub>2</sub> participa na regulação da reabsorção de sódio e água, como fator contrarregulador em condições de aumento da reabsorção do mesmo. Esta ao inibir o cotransportador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> do tipo 2 leva à redução da reabsorção do sódio no ramo ascendente

da ansa de Henle. Os inibidores da COX podem aumentar a capacidade de concentração da urina, em parte pelo efeito na regulação deste cotransportador na ansa de Henle e na aquaporina 2 no tubo coletor.<sup>108</sup>

As isoformas da COX exibem efeitos contrários sobre a função renal e, por isso a seletividade do AINE escolhido influencia este sistema de diferentes formas, quer isto dizer que a inibição da atividade da COX-1 ocasiona uma diminuição da pressão arterial através do aumento da natriurese, enquanto o bloqueio da isoforma 2 resulta na retenção de sódio, aumentando assim a pressão arterial e potenciando a formação de edema. A tabela 6 descreve os efeitos renais consequentes da inibição de cada isoforma da COX.<sup>107,108</sup>

*Tabela 6 – Efeitos renais consequentes da inibição de cada isoforma da COX pelos AINEs. Adaptado de: Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. Pharmacol Res Perspect. 2021 Ago 26.*

| Inibição da COX-1                           | Inibição da COX-2                           |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Angiotensina II estimula ↑ PGE <sub>2</sub> | Angiotensina II estimula ↓ PGE <sub>2</sub> |
| ↑ fluxo sanguíneo renal                     | ↓ fluxo sanguíneo renal                     |
| ↑ natriurese ↓ retenção de sódio            | ↓ natriurese ↑ retenção de sódio            |
| ↓ pressão arterial                          | ↑ pressão arterial                          |

Os inibidores da COX-2, como o celecoxib, pelos efeitos na homeostase renal podem ter o mesmo potencial de efeitos adverso que os AINEs não seletivos, especialmente em situações clínicas associadas a insuficiência renal pré-existente, hipovolemia, depleção de sódio, cirrose, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial. O risco de lesão renal aumenta quando concomitantemente com os AINEs são tomados os inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou os antagonistas dos recetores da angiotensina.<sup>108</sup>

Estudos clínicos, que comparam os diferentes anti-inflamatórios da classe, demonstram o desenvolvimento de hipertensão arterial especialmente quando utilizados em doses elevadas e por um período prolongado, sendo o ibuprofeno o mais mencionado.<sup>107</sup>

## Conclusão

Resumidamente, esta classe de medicamentos, pelo seu mecanismo de ação afeta diversos órgãos e, por conseguinte, leva ao aparecimento de alguns efeitos indesejáveis, por vezes graves quando na presença de outras comorbilidades do doente.<sup>100</sup>

Perante isto, foi desenvolvida uma tabela resumo, que se encontra no anexo 3, de maneira a facilitar a percepção do AINE mais adequado, quando na presença de alguma patologia, como por exemplo no caso de eventos cardiovasculares anteriores, o anti-inflamatório preferencial, segundo a norma da DGS nº013/2011, seria o naproxeno.<sup>89</sup>

## **Conclusão global**

O estágio curricular foi uma ferramenta essencial no meu percurso enquanto futuro profissional de saúde e que permitiu tanto uma aplicação e um aprofundar dos conhecimentos adquiridos durante todo o curso, como a descoberta de novas competências.

O contacto direto com a realidade da profissão em farmácia comunitária permitiu-me dar ainda mais valor ao papel que o farmacêutico tem na sociedade, a primeira fonte de informação na área da saúde, a que muitos recorrem quando uma dúvida lhes ocorre.

Todas as atividades e projetos desenvolvidos no decorrer dos seis meses de estágio contribuíram para a minha formação e despoletaram a curiosidade de querer saber mais, sempre com o intuito de disponibilizar informação atualizada e segura ao utente na dispensa dos medicamentos.

Termino esta etapa do meu percurso académico com as bases certas para poder exercer a profissão da melhor forma e poder manter-me atualizada na área da saúde.

## Bibliografia

1. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2019 Apr [Acedido a 2022 Mar 10]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.15767>
2. Resumo das Características do Medicamento - CitraFleet. Infomed [Internet]. 2014 [Acedido a 2022 Mar 10]; 1-7. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
3. Jaba Recordati. CitraFleet® [Internet]. [Acedido a 2022 Mar 10]. Disponível em: <https://www.jaba-recordati.pt/pt/citrafleet/citrafleet>
4. Drugs.com. Sodium picosulfate, magnesium, and citric acid [Internet]. 2022 [Acedido a 2022 Mar 10]. Disponível em: <https://www.drugs.com/cons/sodium-picosulfate-magnesium-and-citric-acid.html>
5. Dillon CE, Laher MS. The rapid development of hyponatraemia and seizures in an elderly patient following sodium picosulfate/magnesium citrate (Picolax). Age Ageing [Internet]. 2009 Jul 1 [Acedido a 2022 Mar 12]. Disponível em: <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afp054>
6. VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, et al. Sodium Picosulfate, Magnesium Oxide and Anhydrous Citric Acid (PREPOPIK) for Oral Solution. National Drug Monograph [Internet]. 2013 Jun [Acedido a 2022 Mar 12]; 1-27. Disponível em: <https://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugmonographs/PicosulfateMagnesiumOxideCitricAcidPREPOPIKMonograph.pdf>
7. Hookey L, Bertiger G, Johnson KL, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a ready-to-drink bowel preparation: subanalysis by age from a phase III, assessor-blinded study. Therap Adv Gastroenterol [Internet]. 2020 Jan 7 [Acedido a 2022 Mar 12]. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756284820902878>
8. Resumo das Características do Medicamento - Profenid. Infomed [Internet]. 2020 [Acedido a 2022 Mar 15]; 1-11. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
9. Júnior I, Andrade L, Predolim M., et al. Cetoprofeno por iontoforese em indivíduos com osteoartrose de joelho. J Health Sci Inst [Internet]. 2011 [Acedido a 2022 Mar 20]; 29(2): 127-30. Disponível em: <https://www.yumpu.com/pt/document/read/10902575/cetoprofeno-por-iontoforese-em-individuos-com-osteoartrose-unip>
10. Simón A. Anti-inflamatórios não esteroides tópicos. Centro de Informação do Medicamento [Internet]. 2020 Dez 11 [Acedido a Mar 20]; 1-3. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e\\_publicacao\\_aine\\_final\\_7156848355fd39d4bd2bb7.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_aine_final_7156848355fd39d4bd2bb7.pdf)
11. Lobo S, Yan G. Improving the direct penetration into tissues underneath the skin with iontophoresis delivery of a ketoprofen cationic prodrug. Int J Pharm [Internet]. 2018 Jan [Acedido a 2022 Mar 15]; 535(1–2):228–36. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517317310414>

DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.061>

12. Karpiński T. Selected Medicines Used in Iontophoresis. *Pharmaceutics* [Internet]. 2018 Oct 25 [Acedido a 2022 Mar 20]; 10(4):204. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1999-4923/10/4/204>  
DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040204>

13. Resumo das Características do Medicamento – Calicida Moreno. Infomed [Internet]. 2013 [Acedido a 2022 Ago 29 15]; 1-11. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

14. Drugs.com. Salicylic acid (Topical) [Internet]. 2022 [Acedido a 2022 Ago 29]. Disponível em: <https://www.drugs.com/cons/salicylic-acid-topical.html>

15. Lora K. Foot Care Is Essential for Patients With Diabetes. *Pharm Times* [Internet]. 2022 Ago 25 [Acedido a 2022 Ago 28]; 88(8):60,61. Disponível em: <https://www.pharmacytimes.com/view/foot-care-is-essential-for-patients-with-diabetes>

16. Steven W. Challenges When Recommending Nonprescription Products for Patients With Diabetes. *US Pharm*. 2010 Jun 17 [Acedido a 2022 Ago 29]; 35(6):8–15. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/challenges-when-recommending-nonprescription-products-for-patients-with-diabetes>

17. Medina J. Tipos de neuropatia diabética. Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal [Internet]. [Acedido a 2022 Ago 28]. Disponível em: <https://apdp.pt/viver-bem-a-diabetes/tipos-de-neuropatia-diabetica/>

18. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg* [Internet]. 2018 Jun [Acedido a 2022 Ago 28]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895796719300110?via%3Dihub>

19. Vaz AF. Proibição da utilização de ingredientes em produtos cosméticos. Infarmed. Circular informativa nº 022/CD/100.20.200 [Internet]. 2022 Mar 14 [Acedido a 2022 Abr 5]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/5261817/Proibicao+da+utilizacao+deingredientes%28Butylphenyl+methylpropional+Piritiona+de+zinco%29em+produtos+cosméticos/fc77740e-075a-4240-f3bc-5c4b968fdd24?version=1.0>

20. Pinto M. Posso utilizar o Butylphenyl Methylpropional em produtos cosméticos? *Critical Catalyst* [Internet]. 2021 Oct 14 [Acedido a 2022 Abr 5]. Disponível em: <https://criticalcatalyst.com/pt/posso-utilizar-o-butylphenyl-methylpropional-em-produtos-cosmeticos/>

21. Scherer M, Petreanu W, Weber T, et al. Human biomonitoring in urine samples from the Environmental Specimen Bank reveals a decreasing trend over time in the exposure to the fragrance chemical lysmeral from 2000 to 2018. *Chemosphere* [Internet]. 2021 Feb [Acedido a 2022 Abr 5]. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653520331520>

22. Teles L. Proibição da piritiona de zinco em produtos cosméticos na união europeia. *Critical Catalyst* [Internet]. 2021 Nov 5 [Acedido a 2022 Abr 5]. Disponível em: <https://criticalcatalyst.com/pt/proibicao-da-piritiona-de-zinco-em-produtos-cosmeticos-na-uniao-europeia/>

23. TrofaSaúde. O grupo. Quem somos [Internet]. [Acedido a 2022 mai 17]. Disponível em: <https://www.trofasaude.pt/o-grupo/>
24. TrofaSaúde. Hospital. Trofa [Internet]. [Acedido a 2022 mai 17]. Disponível em: <https://www.trofasaude.pt/trofa/hospital/>
25. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde [Internet]. 2005 [Acedido a 2022 Mai 17]; 69. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL\\_FARMACIA\\_HOSPITALAR/manual.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR/manual.pdf)
26. Grupo Trofa Saúde. Protocolo de Antibioterapia Profilática das cirurgias.
27. Ordem dos Farmacêuticos. Qual o melhor horário de toma das estatinas? [Internet]. Breves Questões Terapêuticas. 2019 [Acedido a 2022 Jun 6]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/qual-o-melhor-horario-de-toma-das-estatinas/>
28. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar – Distribuição [Internet]. J Chem Inf Model. 2019 [Acedido a 2022 Jun 6]; 53(9):1689–99. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo\\_d\\_manual\\_de\\_boas\\_praticas\\_de\\_farmacia\\_hospitalar\\_21223437045d07678534ad5.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo_d_manual_de_boas_praticas_de_farmacia_hospitalar_21223437045d07678534ad5.pdf)
29. EMA. Resumo das Características do Medicamento – Bridion 100 mg/mL [Internet]. 2015 [Acedido a 2022 Jun 8]; 29(2):1–29. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information_pt.pdf)
30. Martins M. Pedidos de Autorização de Utilização Excepcional. Infarmed. Circular informativa nº 174/CD/100.20.200 [Internet]. 2018 [Acedido a 2022 Jun 8]; 2018–9. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2398909/Pedidos+de+Autoriza%C3%A7%C3%A3o+de+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+Excepcional+%28AUE%29%28revRegulamento/50b0665f-c1b6-456f-8f72-095fd31c3159>
31. Drugs.com. Drug Interaction Report [Internet]. [Acedido a 2022 Mai 14]. Disponível em: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug\\_list=978-0,243-3224&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic\\_duplication&professional=1](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=978-0,243-3224&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1)
32. EMA. Resumo das Características do Medicamento - Enoxaparina sódica. 2010 [Acedido a 2022 Mai 14]; 1–31. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inhixa-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inhixa-epar-product-information_pt.pdf)
33. Bayer Portugal SA. Resumo das características do medicamento - Ácido Acetilsalicílico. 2012 [Acedido a 2022 Mai 14]; 33:3–8. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>
34. Drugbank. Enoxaparin [Internet]. 2005 Jun 13 [Atualizado em 2022 Ago 2; acedido a 2022 Ago 3]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01225>
35. Jupalli A, Iqbal AM. Enoxaparin [Internet]. StatPearls. 2022 [Acedido a 2022 Jun 3]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969687>

36. Quinlan D, Mcquillan A, Ann JEB. Comparação entre heparina de baixo peso molecular e heparina não fracionada intravenosa no tratamento da embolia pulmonar — Uma meta-análise de estudos controlados randomizados. Rev Port Pneumol [Internet]. 2004 [Acedido a 2022 Jun 3]. Disponível em: <https://www.journalpulmonology.org/en-pdf-S0873215915306127>
37. Drugbank. Aspirin [Internet]. 2005 Jun 13 [Atualizado em 2022 Ago 2; acedido a 2022 Ago 3]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00945>
38. Espinola-Klein C. When and How to Combine Antiplatelet and Anticoagulant Drugs? Hamostaseologie [Internet]. 2022 Fev 23 [Acedido a 2022 Ago 3]. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1724-4922>
39. European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP), National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPIAP). Prevenção de Úlceras de Pressão: Guia de consulta rápida [Internet]. 2009 [Acedido a 2022 Jun 10]; edição portuguesa. Disponível em: [https://www.epuap.org/wp-content/uploads/2016/10/qrg\\_prevention\\_in\\_portuguese.pdf](https://www.epuap.org/wp-content/uploads/2016/10/qrg_prevention_in_portuguese.pdf)
40. EPUAP, NPIAP, Pan Pacific Pressure Injury Alliance (PPPIA). Prevenção e tratamento de lesões/úlceras por pressão: Guia de consulta rápida [Internet]. 2019 [Acedido a 2022 Jun 10]; edição portuguesa. Disponível em: <https://www.epuap.org/wp-content/uploads/2020/11/qrg-2020-portuguese.pdf>
41. Chu AS, Delmore B. Arginine: What You Need to Know for Pressure Injury Healing. Adv Skin Wound Care [Internet]. 2021 Dez [Acedido a 2022 Jun 15]. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/01.ASW.0000795900.25030.5e>
42. URGO Medical. UrgoSorb Silver - Penso absorvente com alginato de cálcio e partículas de hidrocolóides [Internet]. [Acedido a 2022 Jun 15]. Disponível em: <https://www.medstore.pt/wp-content/uploads/2020/08/FT-UrgoSorb-Ag.pdf>
43. EPUAP, NPIAP, PPPIA. Prevenção e tratamento de lesões/úlceras por pressão: Guia de consulta rápida [Internet]. 2014 [Acedido a 2022 jun 20]; edição portuguesa. Disponível em: [https://www.arsnorte.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/3/2017/12/Portuguese-Quick-Reference-Guide-Jan2015\\_guia\\_cons\\_rapido.pdf](https://www.arsnorte.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/3/2017/12/Portuguese-Quick-Reference-Guide-Jan2015_guia_cons_rapido.pdf)
44. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de material de penso com ação terapêutica [Internet]. 2012 Nov [Acedido a 2022 Jun 20]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-penso-com-acao-terapeutica/>
45. Resumo das Características do Medicamento – Tamsulosina. Infomed [Internet]. 2019 [Acedido a 2022 Jul 14]; 1–10. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
46. Zhang HL, Huang ZG, Qiu Y, et al. Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res [Internet]. 2017 Jul 20 [Acedido a 2022 Jul 14]; 29(4):148–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424499/>
47. Neves T, Monteiro P, Canhoto A, et al. A terapêutica médica expulsiva na litíase do alto aparelho urinário. Acta Urológica [Internet]. 2010 Dez 3 [Acedido a 2022 Jul 14] ;43–48. Disponível em: <https://www.apurologia.pt/acta/4-2010/terapeutica-medica.pdf>

48. Drugbank. Tamsulosin [Internet]. 2005 Jun 13 [Acedido a 2022 Jul 14]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00706>
49. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2018 Fev 21 [Acedido a 2022 Jul 24]; 76. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf)
50. INFARMED. Gabinete Jurídico e Contencioso. Classificação farmacoterapêutica de medicamentos - Despacho nº 4742/2014, de 21 de março. Legis Farm Compil [Internet]. 2014 [Acedido a 2022 Jul 24]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-AB6\\_Desp\\_4742\\_2014\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-AB6_Desp_4742_2014_VF.pdf)
51. Ministério da Saúde. Decreto-lei 209/94 [Internet]. 1994 Ago 6 [Acedido a 2022 Jul 24]. Disponível em: <https://dre.tretas.org/dre/60946/decreto-lei-209-94-de-6-de-agosto>
52. Base de dados de medicamentos de uso humano – Infomed [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
53. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver [Internet]. 2017 Jan [Acedido a 2022 Abr 22]. Disponível em: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl15502>
54. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet]. 2018 Abr 3 [Acedido a 2022 Abr 22]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425255.2018.1461835>
55. Infarmed. Monitorização do consumo de medicamentos - meio ambatório [Internet]. 2022 Abr [Acedido a 2022 Jun 26]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/6353588/abril/51ca015e-647c-bc4c-854c-5a5262995eba?version=1.0>
56. Comissão de farmácia e Terapêutica da ARSC. Boletim Nº3/2019: Inibidores da Bomba de Protões [Internet]. 2019 Nov [Acedido a 2022 Abr 20]. Disponível em: <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/04/Boletim-N.-3-2019-Inibidores-da-Bomba-de-Protoes-IBP.pdf>
57. Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI) [Internet]. StatPearls. 2022 [Acedido a 2022 Abr 22]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491317> PMID: 32491317
58. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. Gastroenterology [Internet]. 2022 Abr [Acedido a 2022 Abr 23]. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650852104083X>
59. Jorge C, Tuna C, Carlos P, et al. Indicações Terapêuticas e Profiláticas de Uso de Inibidores da Bomba de Protões e Prescrição Inadequada. RPMI [Internet]. 22 de Março de 2022 [Acedido a 2022 Abr 23]; 29(1):8-12. Disponível em: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/508>
60. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. World J Nephrol [Internet]. 2016 [Acedido a 2022 Mai 15]; 5(2):152. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v5/i2/152.htm> DOI: 10.5527/wjn.v5.i2.152

61. Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int* [Internet]. 2013 Abr [Acedido a 2022 Mai 16]; 83(4):553–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815558018> DOI: 10.1038/ki.2012.462
62. National Institutes of Health. Magnesium [Internet]. 2022 Jun 2 [Acedido a 2022 Mai 16]. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>
63. Vinke P, Wesselink E, van Orten-Luiten W, van Norren K. The Use of Proton Pump Inhibitors May Increase Symptoms of Muscle Function Loss in Patients with Chronic Illnesses. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jan 3 [Acedido a 2022 Mai 10]; 21(1):323. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/1/323> DOI: 10.3390/ijms21010323
64. Valores laboratoriais de referência (Adultos). Administração Central do Sistema de Saúde [Internet]. 2018 [Acedido a 2022 Mai 15]. Disponível em: [https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2018/09/Tabela\\_Final.pdf](https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2018/09/Tabela_Final.pdf)
65. Resumo das Características do Medicamento – Nexium. Infomed [Internet]. 2022 Jan [Acedido a 2022 Abr 20]; 20. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>
66. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2018 Out [Acedido a 2022 Abr 24]; 33(5):614–24. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncp.10181> DOI: 10.1002/ncp.10181
67. Ordem dos Farmacêuticos. O uso prolongado de inibidores da bomba de protões pode originar hipomagnesemia? [Internet]. Breves Questões Terapêuticas. 2021 Mar 11 [Acedido a 2022 Mai 15]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-uso-prolongado-de-inibidores-da-bomba-de-protoes-pode-originar-hipomagnesemia/>
68. Bayer. Benefícios da vitamina B12 [Internet]. 2021 [Acedido a 2022 Mai 15]. Disponível em: <https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-b12>
69. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr* [Internet]. 2018 Jul 1 [Acedido a 2022 Jun 7]; 9(4):511S–518S. Disponível em: <https://academic.oup.com/advances/article/9/4/511S/5055945> DOI: 10.1093/advances/nmy023
70. Johnson L. Vitamin B12 Deficiency [Internet]. MSD Manual - Professional Version. 2020 Nov [Acedido a 2022 Jun 10]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency,-dependency,-and-toxicity/vitamin-b12-deficiency?query=Vitamin B12 Deficiency>
71. Damodharan S, Raj GM, Sakthibalan M, et al. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population. *Irish J Med Sci* [Internet]. 2021 Ago 21 [Acedido a 2022 Maio 25];190(3):1213–7. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11845-020-02399-w> DOI: 10.1007/s11845-020-02399-w
72. Gomes A, Simón A. Inibidores da Bomba de Protões: Aspectos de Segurança. *Cent informação do Medicam* [Internet]. 2017 Abr 7 [Acedido a 2022 Mai 24]; 3. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/inibidores-da-bomba-de-protoes-aspectos-de-seguranca/>

73. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2013 Jun 25 [Acedido a 2022 Jun 10]; 4(3):125–33. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098613482484> DOI: 10.1177/2042098613482484
74. Torres-Bondia F, Dakterzada F, Galván L, et al. Proton pump inhibitors and the risk of Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementias. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dez 3 [Acedido a 2022 Jun 7]; 10(1):21046. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33273636/> DOI: 10.1038/s41598-020-78199-0
75. Yu L-Y, Sun L-N, Zhang X-H, et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Adv Ther* [Internet]. 2017 Mai 20 [Acedido a 2022 Jun 26]; 34(5):1070–86. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-017-0532-9> DOI: 10.1007/s12325-017-0532-9
76. Briganti SI, Naciu AM, Tabacco G, et al. Proton Pump Inhibitors and Fractures in Adults: A Critical Appraisal and Review of the Literature. Bevilacqua A, editor. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2021 Jan 15 [Acedido a 2022 Jun 21]; 1–15. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2021/8902367/> DOI: 10.1155/2021/8902367
77. Patel D, Bertz R, Ren S, Boulton DW, Någård M. A Systematic Review of Gastric Acid-Reducing Agent-Mediated Drug–Drug Interactions with Orally Administered Medications. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020 Abr 2 [Acedido a 2022 Abr 25]. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-019-00844-3> DOI: 10.1007/s40262-019-00844-3
78. Perry IE, Sonu I, Scarpignato C, et al. Potential proton pump inhibitor–related adverse effects. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2020 Dez 6 [Acedido a 2022 Jun 15]; 1481(1):43–58. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.14428> DOI: 10.1111/nyas.14428
79. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2019 Jan 19 [Acedido a 2022 Jun 7]; 10:204209861880992. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098618809927>
80. U.S. Food and Drug. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors [Internet]. 2017 Set 5 [Acedido a 2022 Jun 26]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>
81. ANF. Atualização sobre o uso racional dos inibidores da bomba de prótons. *Cedime Informa* nº80. 2017 Fev.
82. Bridoux M, Simon N, Turpin A. Proton Pump Inhibitors and Cancer: Current State of Play. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Mar 14 [Acedido a 2022 Abr 24]; 13. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.798272/full> DOI: 10.3389/fphar.2022.798272
83. Turner T, Miller E, Mohan V. Proton Pump Inhibitors Interactions [Internet]. *Drugwatch*. 2020 Dez 7 [Acedido a 2022 Jun 26]. Disponível em: <https://www.drugwatch.com/proton-pump-inhibitors/interactions>

84. Echizen H. The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2016 Abr 14 [Acedido a 2022 Mai 10]; 55(4):409–18. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-015-0326-7>
85. Echizen H. The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2016 Abr 14 [Acedido a 2022 Jun 27]; 55(4):409–18. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-015-0326-7> DOI: 10.1007/s40262-015-0326-7
86. U.S. Food and Drug. Novel Drug Approvals for 2022 [Internet]. 2022 Jun 13 [Acedido a 2022 Jun 28]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2022>
87. Abdel-Aziz Y, Metz D, Howden C. Potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders. Alim pharmac therap [Internet]. 2021 [Acedido a 2022 Jun 28]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/349376970\\_Review\\_article\\_potassium-competitive\\_acid\\_blockers\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_acid-related\\_disorders](https://www.researchgate.net/publication/349376970_Review_article_potassium-competitive_acid_blockers_for_the_treatment_of_acid-related_disorders)
88. Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of Proton Pump Inhibitors in Children. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2005 Mai [Acedido a 2022 Abr 22]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15871633/>
89. Direção Geral da Saúde. Anti-inflamatórios não esteroides sistêmicos em adultos: orientações para a utilização de inibidores da COX-2. Norma nº013/2011 [Internet]. Dep da Qual na Saúde. 2011 Jun 27 [Atualizado em 2013 Fev 13; acedido a 2022 Jul 10]; 13:1–9. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0132011-de-27062011-atualizada-a-13022013-jpg.aspx>
90. INFARMED. Prontuário Terapêutico Online. [Acedido a 2022 Jul 10]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=ibuprofeno&x=0&y=0&rb1=0>
91. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci [Internet]. 2014 Jan 27 [Acedido a 2022 Jul 29]; 16(5):821. Disponível em: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/21249> DOI: 10.18433/J3VW2F
92. Klomjit N, Ungprasert P. Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Intern Med [Internet]. 2022 Jul [Acedido a 2022 Ago 10]; 101:21–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620522001728> DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.003
93. Allaj V, Guo C, Nie D. Non-steroid anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and cancer. Cell Biosci [Internet]. 2013 Fev 6 [Acedido a Jul 13]; 3(1):8. Disponível em: <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-3701-3-8>
94. Meek IL, Van de Laar MAFJ, E. Vonkeman H. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. Pharmaceuticals [Internet]. 2010 Jul 7 [Acedido a 2022 Jul 26]; 3(7):2146–62. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1424-8247/3/7/2146>

95. Targownik L, Fisher D, Saini S. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2022 Abr [Acedido a 2022 Jul 26]; 162(4):1334–42. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650852104083X>
96. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *StatPearls* [Internet]. 2022 Mai 19 [Acedido a 2022 Jul 26]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
97. Mitchell JA, Kirkby NS, Ahmetaj-Shala B, et al. Cyclooxygenases and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2021 Jan [Acedido a 2022 Jul 24]; 217:107624. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725820301546>
98. Brunton L, Parker K, et al. Goodman and Gilman's: Manual of pharmacology and therapeutics. 2016 [Acedido a 2022 Jul 25]. Disponível em: <https://muhammaddian.files.wordpress.com/2016/03/goodman-gilmans-manual-of-pharmacology-and-therapeutics-2008-0071443436.pdf>
99. Faki Y, Er A. Different Chemical Structures and Physiological/Pathological Roles of Cyclooxygenases. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2021 Jan 19 [Acedido a 2022 Jul 26]. Disponível em: <https://www.rmmj.org.il/issues/48/articles/1143>
100. Costa V. Medicamentos para as dores – os perigos dos AINEs [Internet]. *Metis.up*. 2017 Out 27 [Acedido a 2022 Jul 10]. Disponível em: [http://metis.med.up.pt/index.php/Medicamentos\\_para\\_as\\_dores\\_-\\_os\\_perigos\\_dos\\_AINEs](http://metis.med.up.pt/index.php/Medicamentos_para_as_dores_-_os_perigos_dos_AINEs)
101. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2020 Out [Acedido a 2022 Jul 26]. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000629522030383X>
102. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, Rodríguez LAG. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Fev 22 [Acedido a 2022 Jul 28]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.27412>
103. Mei J, Dhaliwall S, et al. Safety and Efficacy Considerations for Chronic Use of NSAIDs for Chronic Pain. *The Journal of Precision Medicine* [Internet]. [Acedido a 2022 Jul 28]. Disponível em: <https://www.thejournalofprecisionmedicine.com/the-journal-of-precision-medicine/safety-and-efficacy-considerations-for-chronic-use-of-nsaids-for-chronic-pain/>
104. Gislason G. NSAIDs and cardiovascular risk. *Am Fam Physician* [Internet]. 2009 Dez 15 [Acedido a 2022 Jul 28];80(12):1366. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20000299/>
105. Lisboa D, Pedrosa J, et al. Anti-inflamatórios não esteroides. *USF Vale do Vez* [Internet]. [Acedido a 2022 Jul 28]. Disponível em: <https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/Anti-inflamatoc81riosNacc83o-Esteroc81ides.pdf>
106. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2013 Ago [Acedido a 2022 Jul 28]. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613609009>

107. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2019 Mar [Acedido a 2022 Ago 10]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002019000100124&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000100124&tlng=en)
108. Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2021 Ago 26 [Acedido a 2022 Jul 29]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prp2.817>

## Anexos

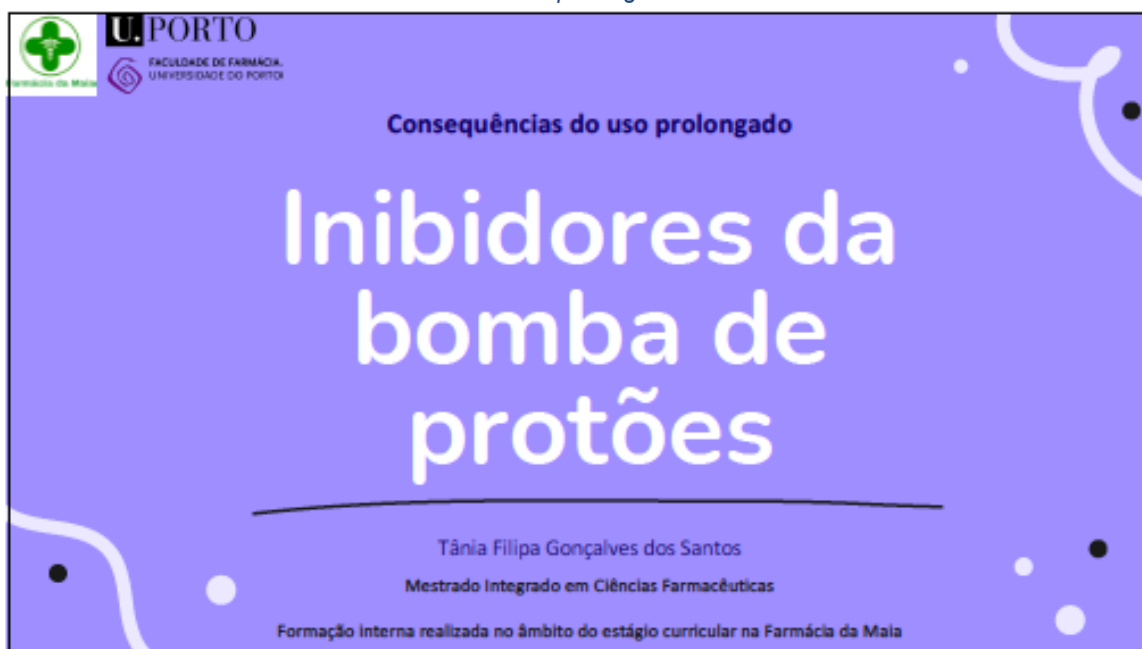
*Anexo 1 - Tabela desenvolvida no âmbito da atividade 4 “Condições de armazenamento das ampolas – fotossensibilidade”*

| Substância Ativa           | Genérico          | Nome Comercial | Dose          | Via de administração                                                             | CFT                                                                                                                              | Código ATC | Classificação quanto à dispensa | Indicações terapêuticas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Conservação                                                       | Fotossensibilizante | Observações                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------|-------------------|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acetilcisteína             |                   | Fluimucil      | 300 mg/ 3 mL  | IV; IM; inalatória                                                               | 5.2.2 – Expectorantes. (Aparelho respiratório. Antitússicos e expectorantes.)                                                    | R05CB01    | MSRM                            | Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias, em presença de hipersecreção brônquica                                                                                                                                                                                                                                    | Não carece de precauções especiais na conservação                 | X                   | Carácter antioxidante                                                                                                                                                                                                                                             |
| Acetilsalicilato de lisina | Labesfal          |                | 1800 mg/ 5 mL | IM; IV (direta ou perfusão)                                                      | 2.10 — Analgésicos e antipiréticos (SNC)                                                                                         | N02BA01    | MSRM                            | Dores Reumáticas; Dores ligeiras a moderadas; Hipertermias                                                                                                                                                                                                                                                                                               | T < 25°C; proteger da humidade e luz                              | ✓                   | Forma solúvel do AAS                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ácido aminocaproico        |                   | Epsicaprom     | 2,5 g/ 10 mL  | IV (perfusão)                                                                    | 4.4.1 — Antifibrinolíticos (Anti-hemorragicos)                                                                                   | B02AA01    | MSRM restrita                   | Hemorragia causada por fibrinólise local ou generalizada                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | T < 25°C                                                          | X                   | a.a. com estrutura semelhante - arginina e lisina (a.a. fisiológicos)                                                                                                                                                                                             |
| Ácido tranexâmico          | Bioindustri a LIM |                | 500 mg/ 5 mL  | IV; oral                                                                         | 4.4.1 - Antifibrinolíticos (Anti-hemorragicos, Aminoácidos)                                                                      | B02AA02    | MSRM                            | Prevenção e tratamento de hemorragias devido a fibrinólise localizada ou generalizada                                                                                                                                                                                                                                                                    | Não carece de precauções especiais na conservação                 | X                   |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Adenosina                  |                   | Adenocor       | 6 mg/ 2 mL    | IV                                                                               | 3.2.5 - Outros antiarrítmicos (Aparelho cardiovascular. Antiarrítmicos.)                                                         | CO1EB10    | MSRM restrita - Alinea a)       | Rápida conversão para ritmo sinusal normal, das taquicardias paroxísticas supraventriculares, incluindo as associadas a vias acessórias (síndrome de Wolff-Parkinson-White).                                                                                                                                                                             | T < 25°C                                                          | X                   | Nucleósido endógeno com efeito vasodilatador / antiarrítmico periférico                                                                                                                                                                                           |
| Adrenalina                 | Braun             |                | 1 mg/ 1 mL    | IV; SC; IM; Intracardíaca                                                        | 3.2.5 Outros antiarrítmicos (Aparelho cardiovascular); 10.3 Simpatomiméticos (Medicação antialérgica)                            | CO1CA24    | MSRM restrita - Alinea a)       | Paragem cardíaca. Bradicardia com repercussão hemodinâmica (manobras de ressuscitação). Asma aguda grave. Reações anafiláticas. Choque anafilático.                                                                                                                                                                                                      | Conservar na embalagem original.                                  | ✓                   | Efeito inotrópico e cronotrópico positivo, broncodilatador e hiperglicemiante.                                                                                                                                                                                    |
| Aminofilina                | Braun             |                | 240 mg/10 mL  | IV lentamente (5-10 min) na posição deitada                                      | 5.1.4 - Xantinas (Aparelho respiratório. Antiastmáticos e broncodilatadores.)                                                    | R03DA05    | MSRM                            | Controlo da asma aguda e exacerbações de DPOC. Tratamento da asma crónica e DPOC. Controlo da apneia do prematuro.                                                                                                                                                                                                                                       | T < 25°C; proteger da luz                                         | ✓                   | Complexo 2:1 de Teofilina e Etilenodiamina (assegura estabilidade). Aminofilina + solúvel em H2O que a teofilina                                                                                                                                                  |
| Amiodarona                 |                   | Cardarone      | 150 mg/3mL    | IV (direta ou perfusão)                                                          | 3.2.3 – Prolongadores da repolarização (Classe III) (Antiarrítmicos. Aparelho cardiovascular.)                                   | CO1BD01    | MSRM restrita - Alinea a)       | Arritmias supraventriculares com resposta ventricular rápida; Taquicardia associada ao síndrome de Wolff-Parkinson-White; Arritmias ventriculares sintomáticas e incapacitantes.                                                                                                                                                                         | T < 30°C; proteger da luz                                         | ✓                   | Diminuição na condução dependente do potássio                                                                                                                                                                                                                     |
| Atropina                   | Braun             |                | 0,5 mg/ mL    | IV; IM; SC                                                                       | 3.2.5 - Outros antiarrítmicos (Aparelho Cardiovascular. Antiarrítmicos.); 17 - Medicamentos usados no tratamento de intoxicações | A03BA01    | MSRM restrita - Alinea a)       | Pré-anestésico antes da indução da anestesia geral; Intoxicação por inseticidas organofosforados e outros compostos anticolinérgicos; Bradicardia, induzida por uma anestesia, ou por outros fármacos.                                                                                                                                                   | T < 25°C; proteger da luz                                         | ✓                   | Alcaloides das solanáceas (e escopolamina); efeito cronotrópico positivo                                                                                                                                                                                          |
| Betametasona               |                   | Diprosot Depot | 14 mg/2 mL    | IM; intra-articular; peri-articular; intrassinovial; intradérmico; intralesional | 8.2.2 - Glucocorticóides (Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Corticosteróides.)                | H02AB01    | MSRM                            | Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos moles: artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite anquilosante, ciática,... Doenças alérgicas: asma brônquica crónica, febre dos fenos,... Doenças dermatológicas: dermatite atópica, de contacto,... Doenças do colagénio: lúpus eritematoso disseminado,... Doença neoplásica: para tratamento paliativo. | T < 25°C                                                          | X                   | Efeitos anti-inflamatórios, antireumáticos e antialérgicos potentes                                                                                                                                                                                               |
| Biperideno                 |                   | Akineton       | 5 mg/ 1 mL    | IM; IV; intralobar                                                               | 2.5.1 - Anticolinérgicos (Sistema Nervoso central. Antiparkinsonianos.)                                                          | N04AA02    | MSRM                            | Síndrome de Parkinson (rigidez e tremor); Sintomas extrapiramidais; Intoxicação por nicotina                                                                                                                                                                                                                                                             | T < 25°C                                                          | X                   | Antagonista da acetilcolina                                                                                                                                                                                                                                       |
| Budesonida                 |                   | Pulmicort      | 1 mg/2 mL     | Suspensão para inalação por nebulização                                          | 5.1.3.1 – Glucocorticóides (Aparelho respiratório. Antiastmáticos e broncodilatadores. Anti-inflamatórios.)                      | R03BA02    | MSRM                            | Asma brônquica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | T < 30°C; proteger da luz - manter dentro do envelope na vertical | ✓                   | Glucocorticosteroide com elevado efeito anti-inflamatório local                                                                                                                                                                                                   |
| Butilscopolamina           |                   | Buscopan       | 20 mg/ mL     | IV; IM; SC                                                                       | 6.4 - Antiespasmódicos (Aparelho digestivo)                                                                                      | A03BB01    | MSRM                            | Espasmos agudos do aparelho gastrointestinal, vias biliares e aparelho genitourinário (cólicas biliares e renais).                                                                                                                                                                                                                                       | T < 25°C                                                          | X                   | Derivado de amónio quaternário - não passa para o SNC. Utilizado em endoscopia gastro-duodenal e radiologia                                                                                                                                                       |
| Carboximaltose férrica     |                   | Ferinject      | 50 mg/mL      | IV (direto ou perfusão)                                                          | 4.1.1 Compostos de ferro. (Sangue. Antianémicos. Ferro para via parental.)                                                       | B03AC      | MSRM restrita - Alinea a)       | Deficiência em ferro quando as formulações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas                                                                                                                                                                                                                                                   | T < 30°C; Proteger da luz                                         | ✓                   | Solução coloidal do complexo de ferro sob a forma de carboximaltose férrica                                                                                                                                                                                       |
| Cetamina                   | G.L. Pharma       |                | 50 mg/mL      | IM; IV (direto ou perfusão)                                                      | 2.1 - Anestésicos gerais (Sistema Nervoso Central)                                                                               | N01AX03    | MSRM restrita - Alinea a)       | Agente anestésico (ação rápida); IM → desbridamento, curativos dolorosos e enxerto de pele em doentes queimados; Neurodiagnósticos: pneumoencefalogramas, punções lombares, ... Diagnóstico e procedimentos cirúrgicos do ouvido, nariz e boca, incluindo extrações dentárias.                                                                           | Proteger da luz                                                   | ✓                   | IV ou IM → procedimentos curtos. Com doses adicionais ou por perfusão intravenosa → procedimentos mais longos. Para um relaxamento do músculo esquelético, deve ser utilizado um relaxante muscular e deve haver suporte respiratório. Bloqueio somatossensorial. |
| Cetorolac                  | Kabi              |                | 30 mg/ mL     | IV; IM                                                                           | 9.1.2 - Derivados do ácido acético (Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteróides.)                                      | M01AB15    | MSRM restrita - Alinea a)       | Tratamento a curto-prazo (máx 5 dias); dor aguda de intensidade moderada a grave (analgesia do tipo opiáceo).                                                                                                                                                                                                                                            | Proteger da luz                                                   | ✓                   | Analgésico potente - enantiómero S                                                                                                                                                                                                                                |

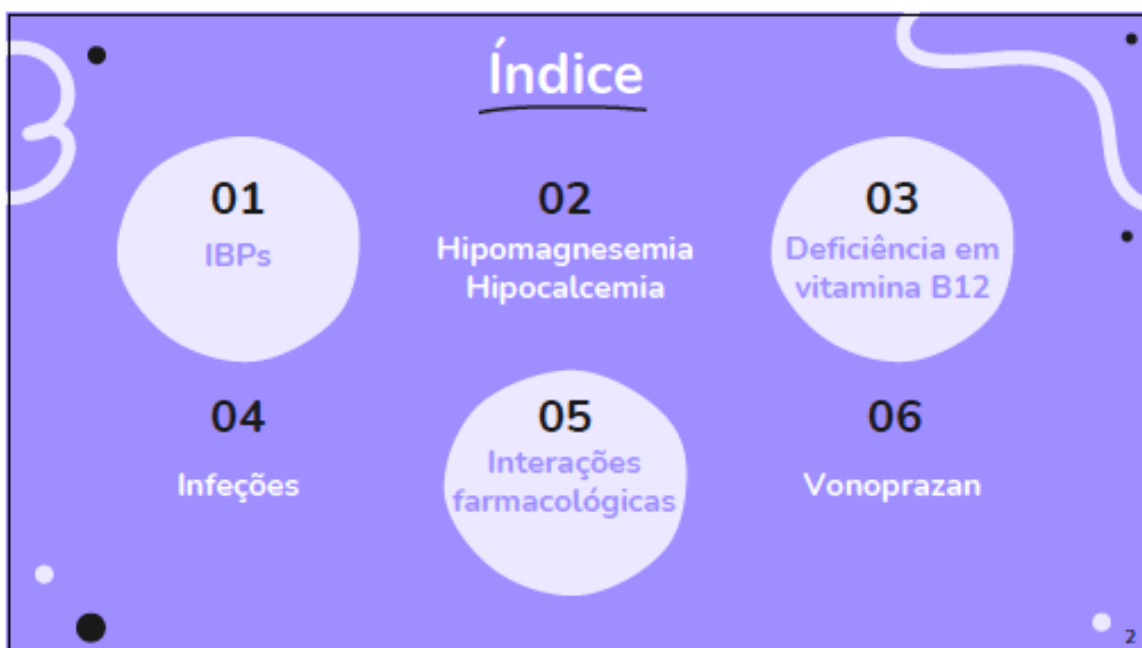
|                                |                       |          |                                              |                                                     |                                                                                                                   |         |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                   |   |                                                                                                       |
|--------------------------------|-----------------------|----------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Complexo de protrombina humano |                       | Octaplex | 500 UI/20 mL                                 | Perfusão                                            | 4.4.2 - Hemostáticos (Anti-hemorrágicos)                                                                          | B02BD01 | MSRM restrita - Alinea a) | Hemorragia e profilaxia perioperatória na deficiência adquirida dos fatores da coagulação do complexo de protrombina (def. provocada pelo tratamento c/ antagonistas da vitamina K, ou em casos de sobredosagem)                                                                                                                                                  | T < 25°C; ao abrigo da luz                        | ✓ | Complexo de Protrombina: fatores II, VII, IX e X (síntetizados no fígado e dependentes da vitamina K) |
| Diclofenac                     | Labesfal              | Dolacen  | 75 mg/2 mL                                   | IM                                                  | 9.1.2 - Derivados do ácido acético (Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteróides.)                       | M01AB05 | MSRM                      | IM: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, osteoartrite, espondilite, síndromes dolorosas da coluna vertebral, reumatismo não-articular; crises agudas de gota; cólica renal e cólica biliar; inflamação e edema dolorosos pós-traumáticos e pós-operatórios; crises graves de enxaqueca. Perfusão: Tratamento da dor no pós-operatório (meio hospitalar). | T < 25°C; proteger da luz                         | ✓ | Inibição da biossíntese das prostaglandinas                                                           |
| Enoxaparina sódica             |                       | Inhixa   | 20; 40; 60; 80 mg                            | SC; IV; Administração extracorpórea (extracorpórea) | 4.3.1.1 - Heparinas (Anticoagulante e Antitrombótico)                                                             | B01AB05 | MSRM                      | Tratamento e profilaxia da trombose venosa em cirurgia geral, ortopédica, embolismo pulmonar agudo, angina instável e enfarte agudo do miocárdio.                                                                                                                                                                                                                 | T < 25°C                                          | ✗ | Heparina de baixo peso molecular. Medicamento biológico similar.                                      |
| Furosemida                     | Hikma                 |          | 20 mg/2 mL                                   | IV; IM                                              | 3.4.1.2 - Diuréticos da ansia (Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensor.)                                        | C03CA01 | MSRM                      | Tratamento de edemas: devido a cardiopatias e hepatopatias (ascite); c/ origem renal; em resultado de queimaduras. Insuficiência cardíaca aguda (edema pulmonar); crises hipertensivas; apoio à diurese forçada em intoxicações.                                                                                                                                  | Conservar na embalagem original.                  | ✓ | Diurético de ansia potente e rápido                                                                   |
| Hidrocortisona                 | color pharma; generis |          | 100 mg/2mL                                   | IV; IM                                              | 8.2.2 - Glucocorticóides (Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Corticosteróides.) | H02AB09 | MSRM restrita             | Insuficiência adrenocortical; reações de hipersensibilidade tais como choque anafilático e angioedema; Como adjuvante: asma brônquica; neoplasias avançadas (paliativo); edema cerebral, encefalites e certas meningites agudas; ...                                                                                                                              | T: 15 - 25°C; proteger da luz                     | ✓ | Hidrocortisona ou cortisol tem uma ação anti-inflamatória.                                            |
| Levobupivacaína                | kabi                  |          | 5mg/mL                                       | Via epidural; via intratecal                        | 2.2 - Anestésicos locais (Sistema Nervoso Central)                                                                | N01BB10 | MSRM restrita - Alinea a) | Anestesia cirúrgica (cesariana; bloqueio dos nervos periféricos). Gestão da dor, especialmente no pós-operatório ou analgesia no trabalho de parto.                                                                                                                                                                                                               | Não carece de precauções especiais na conservação | ✗ | Anestésico e analgésico local de ação prolongada.                                                     |
| Lidocaína                      | baxter; medifar       |          | 1% (10 mg/mL) - 20 mL; 2% (20 mg/mL) - 20 mL | IV; IM; SC; epidural (só a de 1%)                   | 2.2 - Anestésicos locais (Sistema Nervoso Central)                                                                | N01BB02 | MSRM                      | Anestesia por infiltração, bloqueio e de superfície.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | T < 30°C; proteger da luz                         | ✓ | Início de ação rápido e uma eficácia de duração prolongada - adição de adrenalina.                    |

|                                 |          |                  |                               |                          |                                                                                                                                                    |         |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                   |   |                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------|----------|------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metamizol Magnésico             |          | Nolotil          | 2g/5 mL                       | IV; IM                   | 2.10 - Analgésicos e antipréticos (Sistema Nervoso Central)                                                                                        | N02BB   | MSRM                      | Dor aguda intensa (dor espasmódica; dor tumoral). Febre alta, que não responde a outras terapêuticas antipréticas.                                                                                                                                                                                                                 | T < 25°C; proteger da luz                         | ✓ | Administração parentérica só quando a entérica não é considerada apropriada.                                                                                            |
| Metilprednisolona               | Hikma    | Solu-medrol (1g) | 1g; 40 mg; 125 mg             | IM; IV                   | 8.2.2 - Glucocorticóides (Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Corticosteróides.)                                  | H02AB04 | MSRM                      | Asma brônquica; rinite alérgica grave; anafilaxia; eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson); doença de Crohn; colite ulcerativa; exacerbações agudas de esclerose múltipla; edema cerebral secundário (tumor cerebral); tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada; meningite tuberculosa; transplante de órgãos | T < 25°C; conservar na embalagem original.        | ✓ | Efeito rápido e intenso; potência anti-inflamatória maior do que a prednisolona.                                                                                        |
| Metoclopramida                  | Labesfal |                  | 10 mg/2mL                     | IM; IV                   | 2.7 - Antieméticos e antiveriginosos (Sistema Nervoso Central); 6.3.1 - Modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos (Aparelho digestivo.) | A03FA01 | MSRM                      | Prevenção e tratamento de náuseas e vômitos (pós-cirúrgicos; induzidos por enxaqueca aguda ou por radioterapia)                                                                                                                                                                                                                    | T < 30°C; proteger da luz                         | ✓ | Indicada em crianças entre 1 e 18 anos.                                                                                                                                 |
| Ondansetrom                     | Hikma    |                  | 8 mg/4 mL                     | IV                       | 2.7 - Antieméticos e Antiveriginosos (Sistema Nervoso Central)                                                                                     | A04AA01 | MSRM                      | Náuseas e vômitos, moderados a graves, relacionados com a quimioterapia, radioterapia ou anestesia                                                                                                                                                                                                                                 | T < 30°C; ao abrigo da luz                        | ✓ | Potente antagonista e altamente seletivo dos receptores 5HT3                                                                                                            |
| Pantoprazol                     | Hikma    |                  | 40 mg                         | IV                       | 6.2.2.3 - Inibidores da bomba de prótons (Aparelho Digestivo. Antiácidos e antiulcerosos. Modificadores da secreção gástrica)                      | A02BC02 | MSRM                      | Esofagite de refluxo; Úlcera duodenal e gástrica; Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações de hipersecreção patológica                                                                                                                                                                                                     | T < 25°C; proteger da luz                         | ✓ | Derivado do benzimidazol; exerce o mesmo efeito, quer seja administrado por via oral ou por via intravenosa                                                             |
| Polidocanol (Iauromacrogol 400) |          | Etoxisclerol     | 0,5% (5 mg/mL); 2% (20 mg/mL) | IV                       | 3.6 - Venotrópicos (Aparelho cardiovascular)                                                                                                       | C05BB02 | MSRM                      | Escleroterapia de veias varicosas e da doença hemorroidal                                                                                                                                                                                                                                                                          | Não carece de precauções especiais na conservação | ✗ | Danifica o endotélio dos vasos sanguíneos                                                                                                                               |
| Ropivacaína                     | kabi     |                  | 2 mg/mL; 7,5 mg/mL            | Via epidural; perineural | 2.2 - Anestésicos locais (Sistema Nervoso Central)                                                                                                 | N01BB09 | MSRM restrita - Alinea a) | 2 mg/mL → controlo da dor aguda (pós-operatório; parto); 7,5 mg/mL e 10 mg/mL → anestesia cirúrgica: bloqueio epidural para cirurgia, incluindo cesariana, de nervos maior, de campo (ortopedia e cirurgia geral)                                                                                                                  | T < 30°C                                          | ✗ | Anestésico local de ação longa que exerce efeitos tanto anestésicos como analgésicos → redução reversível da permeabilidade da membrana da fibra nervosa aos íons sódio |

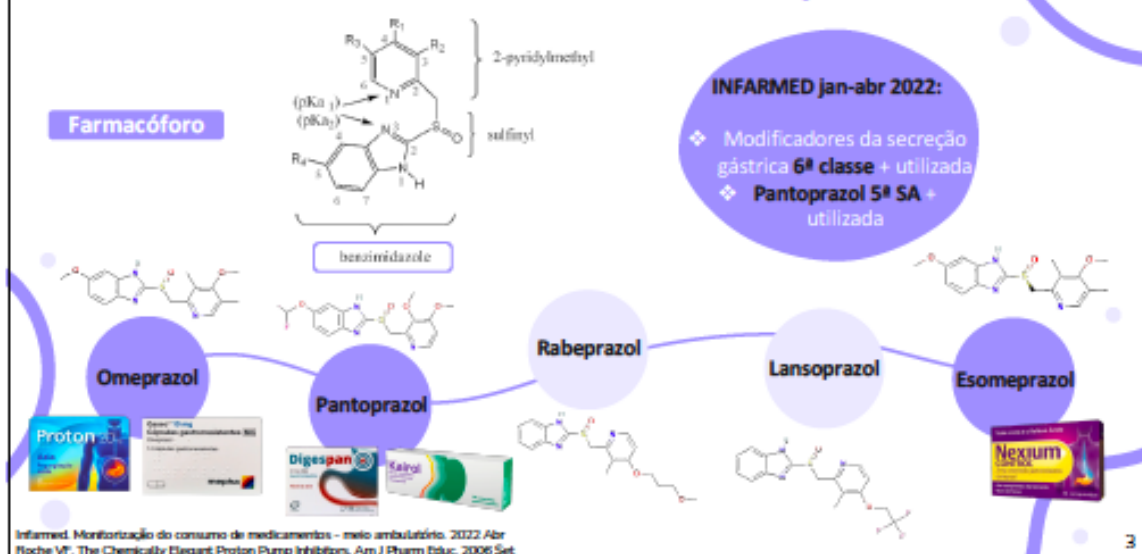
|                                             |          |           |                              |            |                                                                                                                                                                                         |         |                           |                                                                                                                                                                       |                                                   |   |                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|----------|-----------|------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sulfato de magnésio</b>                  | labesfal |           | 20% (2000 mg/ 10 mL)         | IM; IV     | 12.2.3 - Magnésio (Corretivos da volemia e das alterações eletrolíticas. Corretivos das alterações hidroelectrolíticas.)                                                                | B05XA05 | MSRM                      | Carência de magnésio (via oral é inapropriada - perturbações da absorção). Alcoolismo crônico, desnutrição, diarreia grave ou em doentes com nutrição parental total. | T < 25°C                                          | X | Catão principalmente intracelular, diminui a excitabilidade dos neurônios e a transmissão neuromuscular.                                                                                                                           |
| <b>Tiocolquicosido</b>                      |          | Coltramyl | 4mg/2mL                      | IM         | Grupo 2.3.1 – Ação central (Sistema nervoso central. Relaxantes musculares)                                                                                                             | M03BX05 | MSRM                      | Adjuvante: contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna vertebral em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos                                     | Não carece de precauções especiais na conservação | X |                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tramadol</b>                             | labesfal |           | 100 mg/2mL                   | IM; IV; SC | 2.12 – Analgésicos estupefacientes (Sistema Nervoso Central)                                                                                                                            | N02AX02 | MSRM                      | Dor moderada e intensa (Dose máx recomendada: 400 mg/dia; 800 mg/dia → pós-operatório e oncologia (bem tolerado))                                                     | T < 25°C                                          | X | Agonista puro, não seletivo, dos receptores opioides mu (μ), sigma (σ) e kappa (κ), com maior afinidade para os receptores mu (μ); inibição da recaptação neuronal da noradrenalina e a intensificação da liberação de serotonina. |
| <b>Valproato de sódio (ácido valproico)</b> |          | Epixval   | 100 mg/mL → 4 mL → 400 mg/mL | IV         | 2.6 - Antiepilépticos e anticonvulsivantes (Sistema nervoso central.)                                                                                                                   | N03AG01 | MSRM restrita - Alínea a) | Epilepsias generalizadas ou parciais (terapêutica oral não é temporariamente possível)                                                                                | Não carece de precauções especiais na conservação | X |                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Verapamil</b>                            |          | Isoplin   | 5mg/2 mL                     | IV         | 3.2.4 – Bloqueadores da entrada do cálcio (classe IV; Aparelho cardiovascular; Antiarritmicos); 3.4.3 – Bloqueadores da entrada do cálcio (Aparelho cardiovascular; Anti-hipertensores) | C08DA01 | MSRM                      | Taquicardia paroxística supraventricular. Fibrilação e flutter auriculares. Angina de peito. HTA.                                                                     | T < 25°C; proteger da luz                         | ✓ | Antagonista do cálcio: inibe a entrada das correntes transmembranas do cálcio nas células musculares lisas das artérias e do miocárdio.                                                                                            |



1



# Inibidores da bomba de prótons



3

# Indicações Terapêuticas

| Tratamento                                          |                                                              | Profilaxia                                        |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Máx 4-8 semanas*                                    | A longo prazo                                                |                                                   |
| Úlcera duodenal e gástrica                          | Estádios graves DRGE – esofagite erosiva, esôfago de Barrett | AINEs c/risco acrescido de hemorragia             |
| Esofagite de refluxo                                |                                                              |                                                   |
| DRGE sintomática                                    | Síndrome de Zollinger-Ellison                                | Fatores de risco acrescidos para úlcera de stress |
| Erradicação do Helicobacter pylori + antibioterapia |                                                              |                                                   |

\*até 12 semanas – rabeprazol na úlcera gástrica

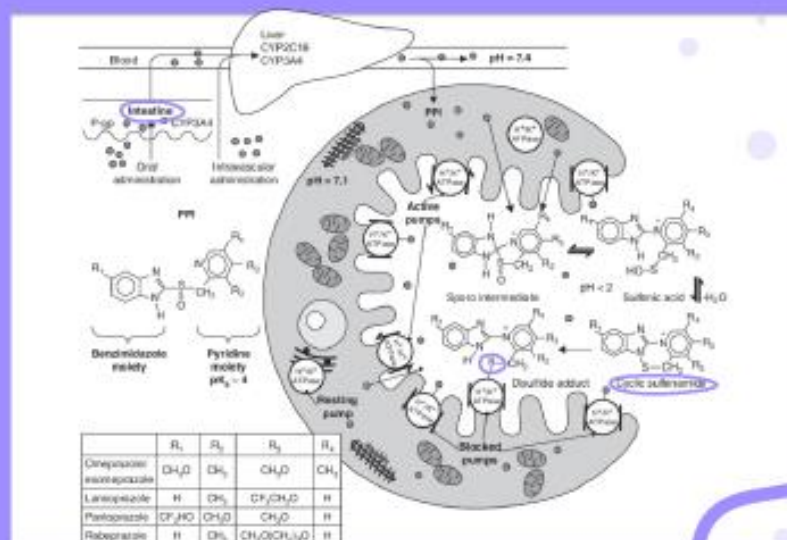
Continuação de farmácia e Terapêutica da APSIC. Boletim Nº3/2019: Inibidores da Bomba de Prótons. 2019 Nov.  
Infarmed. Recomendações terapêuticas: Inibidores da bomba de prótons. 2017 Mar.  
Resumo das Características do Medicamento – Nexium. Infarmed. 2022 Jan

4

## Mecanismo de ação

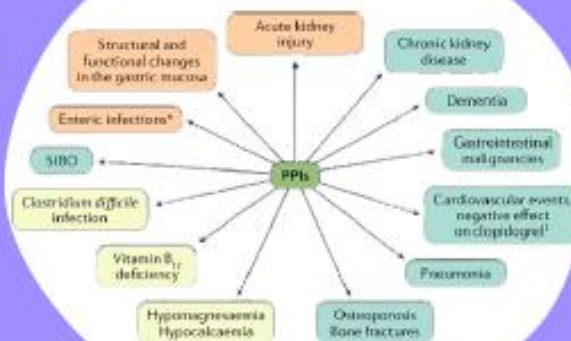
Ugalden C, Thakkar Y, Fournier C. Pharmacokinetics of Proton Pump Inhibitors in Children. Clin Pharmacokinet. 2005 Mar.

Strauss DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver. 2017 Jan.



5

## Efeitos adversos do uso prolongado de IBPs



■ Causal relationship  
■ Low evidence for causality  
■ Insufficient evidence for causality

Müller-Lissner P, Kuschel A, Vazirani M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017.

6

# Hipomagnesemia

Uso concomitante com, ↑ risco:

- ❖ Digoxina
- ❖ Tiazidas
- ❖ Diuréticos de ansa

Tratamento com IBPs por mais de 1 ano, geralmente

Ossos  
 Tecidos moles  
 Sangue

National Institutes of Health Magnesium. 2022 Jun 2.  
 Resumo das Características do Medicamento - Nexium. Informed. 2022 Jan.  
 William RH Dandiger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. World J Nephrol. 2016.

7

# Hipomagnesemia

Pode ser assintomática ou provocar manifestações mais graves:

Reposição de magnésio

Descontinuação do inibidor da bomba de prótons

Monitorização dos níveis de magnésio se possível antes e durante o tratamento

Fadiga

Vômitos

Arritmia ventricular

Tonturas

Convulsões

Tetania

Resumo das Características do Medicamento - Nexium. Informed. 2022 Jan.  
 William RH Dandiger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. World J Nephrol. 2016.  
 Ordem dos Farmacêuticos. O uso prolongado de inibidores da bomba de prótons pode originar hipomagnesémia. Boletim Químico Terapêutico. 2021 Mar 11.

8

## Hipomagnesemia e Hipocalcemia

Pessoas com maior risco de fraturas → suplementação de cálcio, de preferência **citrato de cálcio** (a sua absorção não é influenciada pela acidez do estômago)

\* In general, PPIs may cause dose-dependent inhibitory direct effects on osteoclastic and osteoblastic human cells, but the available findings are limited and sometimes controversial.  
 \*\*This condition leads to low bone formation.  
 \*\*\*This condition leads to an increased bone resorption.

Briganti SL, et al. Proton Pump Inhibitors and Fractures in Adults: A Critical Appraisal and Review of the Literature. *Int J Endocrinol*. 2022 Jan 15.  
 Gomes A, Simões A. Inibidores da Bomba de Prótons: Aspectos de Segurança. *Cient Informação do Medicam*. 2017 Abr 7.

9

## Deficiência em vitamina B12

Armazenada principalmente no **fígado**. Se uma pessoa deixa de consumir a vitamina, as reservas no organismo levam normalmente cerca de **3 a 5 anos a esgotar-se**.

1

↓ do ácido gástrico no **duodeno** devido aos IBPs, pode promover o **crescimento excessivo de bactérias** → **consumo da cobalamina**. Porém, a correlação clínica dos efeitos adversos sobre o estado nutricional não foi ainda determinada.

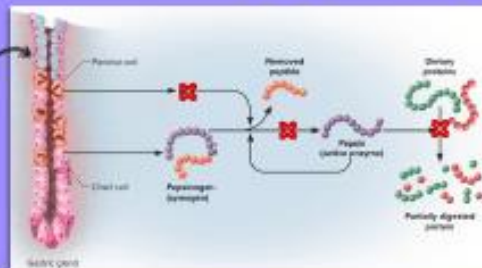
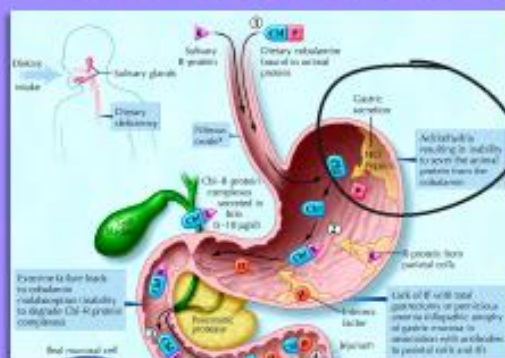
**Cianocobalamina**

Johnson L. Vitamin B12 Deficiency. *MGO Manual - Professional Version*. 2020 Nov.  
 Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2013 Jun 25.

10

## Deficiência em vitamina B12

2



Este efeito adverso deverá ser tido em conta na terapêutica de longa duração :

- doentes com **reservas corporais reduzidas**
- fatores de risco para a **absorção diminuída da vitamina B12**

Humphrey C. Why do PPIs reduce B12 levels? 2016

Resumo das Características do Medicamento - Neotum Informad. 2022 Jan.

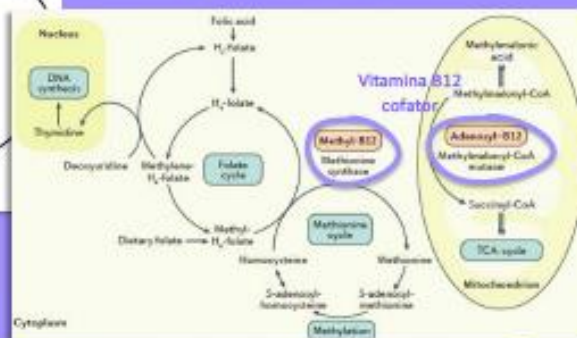
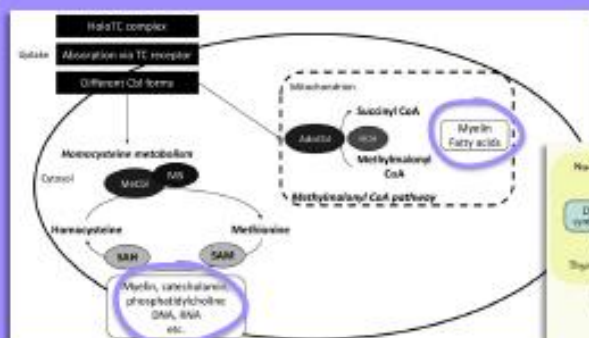
Demodharan S, et al. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers, on serum vitamin B12 levels in elderly population. 2021 Ago 23.

11

11

## Deficiência em vit. B12 e Demência

A existência de evidência em relação ao uso de IBPs e o risco de desenvolver demência é **limitada e inconsistente**



Hiller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12

Deficiency: Clinical Implications. Adv Nutr. 2018 Jul 1.

Caldwell-Opkins CA, et al. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS

Neurosci Ther. 2020 Jan 6.

Torres-Borella F, et al. Proton pump inhibitors and the risk of Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementia. Sci Rep. 2020 Dec 3.

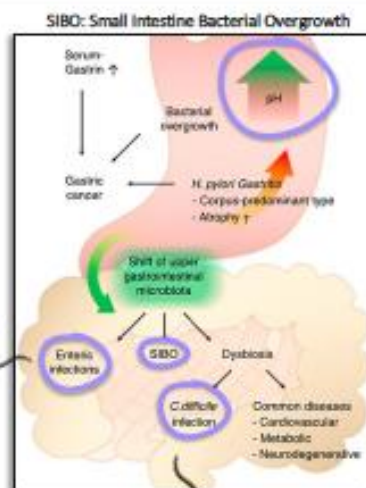
12

# Infeções

A associação entre os IBPs e infeções pelo *Clostridium difficile* tem sido mais explorada na literatura do que potenciais associações com outras infeções entéricas.

↑ risco de **pneumonia**, pelo facto de os microrganismos não serem eliminados tão eficazmente no estômago, podendo ser aspirados para os pulmões (refluxo gastroesofágico)

*Salmonella* spp.  
*Campylobacter jejuni*  
*Shigella*



Taxa de colonização intestinal em indivíduos saudáveis:

- Adulto → < 10%
- Criança → pode chegar aos 60%

Perry EC, et al. Potential proton pump inhibitor-related adverse effects. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 Dec 6.

Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos. Prevenção da transmissão da infeção por *Clostridium difficile*. 2017.

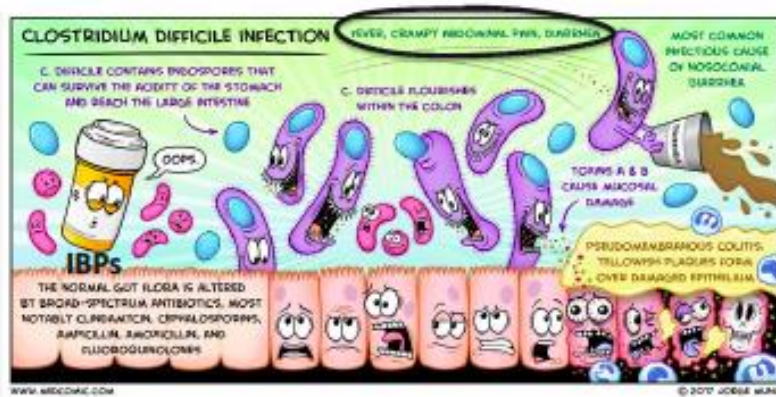
ANP. Avaliação sobre o uso racional dos inibidores da bomba de prótons. *Ciência & Saúde* n.º 90. 2017 Fev.

13

13

# Clostridium difficile

FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile* associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs)



U.S. Food and Drug. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile* associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors. 2017 Set 5.

14

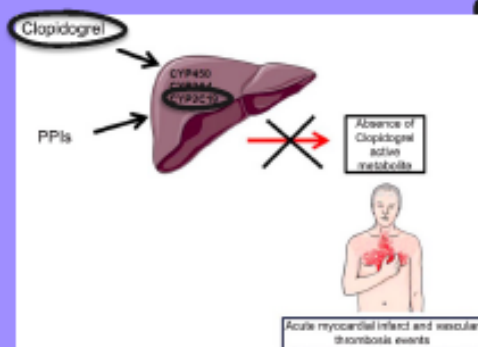
# Interações farmacológicas

1

IBPs ↑ pH – influenciam a absorção de fármacos dependentes do pH gástrico nomeadamente a **digoxina** e o **cetoconazol**

2

| Proton pump inhibitor (PPI) | Cytochrome P450 metabolism                              | Interaction potential* |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------|
| Omeprazole                  | Major: CYP2C19<br>Minor: CYP3A4                         | High                   |
| Esomeprazole                | Major: CYP2C19<br>Minor: CYP3A4                         | Moderate               |
| Pantoprazole                | Major: CYP2C19<br>Minor: CYP3A4                         | Low                    |
| Lansoprazole                | CYP2C19<br>CYP3A4                                       | Moderate               |
| Rabeprazole                 | Major: Non-enzymatic<br>Minor: CYP2C19<br>Minor: CYP3A4 | Low                    |



Concentrações aumentadas devido à inibição da metabolização hepática:

**Fenitoína**  
**Varfarina**  
**Diazepam**

ANP. Atualização sobre o uso racional dos inibidores da bomba de prótons. Cadim Informa nº80. 2017 Fev.

Turner T, Miller E, Mohan V. Proton Pump Inhibitors Interactions. Drugwatch. 2020 Dez 7.

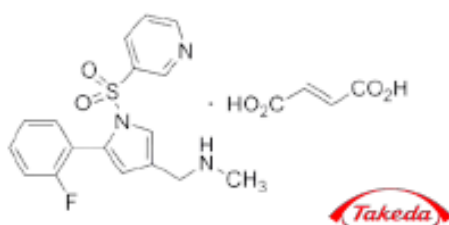
Martinez L et al. Inhibidores de bomba de protones y clopidogrel. Evidencia de interacción farmacológica de gran impacto clínico. Rev Colomb Gastroenterol. 2010.

Scott SA, et al. Antiploiet drug interactions with proton pump inhibitors. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014 Fev 9.

15

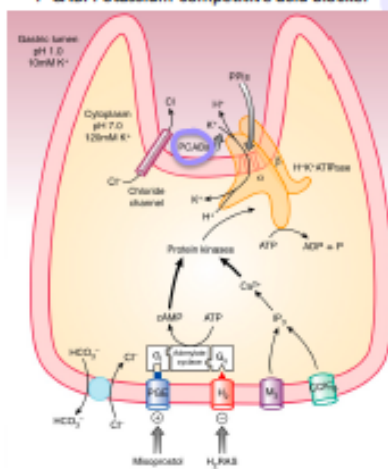
15

## Vonoprazan (TAK-438; Takecab)



Dezembro 2014 → Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar japonês aprovou o uso do vonoprazan

P-CAB: Potassium-competitive acid blocker



Garnock-Jones KP. Vonoprazan: First Global Approval. Drugs. 2015 Mar 6.

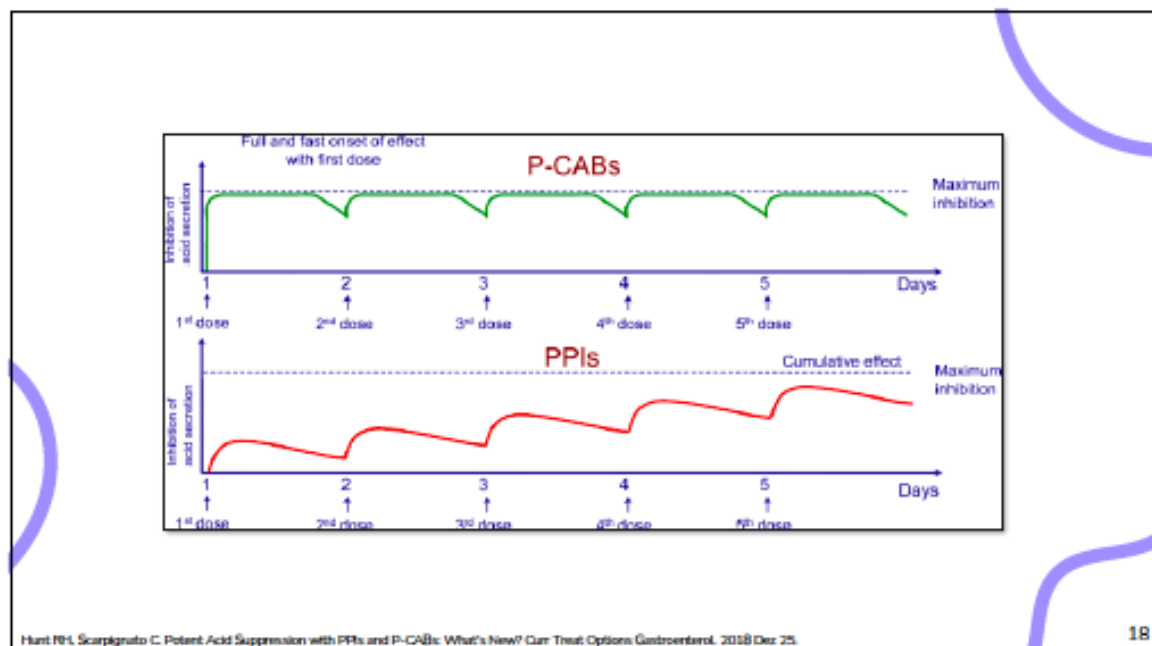
Eichsen H. The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan/Pumafur: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. Clin Pharmacokinet. 2016 Abr 14.

16

| IBPs                                                                                                              | P-CAB                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pro-fármaco, instável em pH ácido – formulações gastrorresistentes (pKa 4,0 – 5,0)                                | Forma ativa, estável a pH ácido (pKa 9,6)                                                                                          |
| Inibição <b>irreversível</b> - ligação covalente                                                                  | Inibição <b>reversível</b> – ligação não covalente                                                                                 |
| Inibe as bombas <b>ativas</b> (à superfície)                                                                      | Inibe tanto as <b>ativas</b> como as em <b>repouso</b>                                                                             |
| <b>Início de ação lento</b> : demora alguns dias a ter o efeito máximo (3 a 5 dias desde o início da terapêutica) | <b>Início de ação rápido</b> : ↑ pH gástrico > 4, 4h após uma única toma oral de 20 mg e manteve estes valores até 24 h depois [1] |
| Supressão noturna do ácido comprometida                                                                           | <b>Duração de ação longa</b>                                                                                                       |
| Polimorfismo genético: <b>CYP2C19</b>                                                                             | <b>CYP3A4</b> (principalmente)                                                                                                     |

Garrick-Jones KP. Vonoprazan: First Global Approval. Drugs. 2015 Mar 6;  
 Echlin H. The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Pimozole. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. Clin Pharmacokinet. 2016 Abr 14.

17



18

# Vonoprazan (TAK-438; Takecab)

| No. | Drug Name                | Active Ingredient                                       | Approval Date | FDA-approved use or approval date*                                                                            |
|-----|--------------------------|---------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16. | <a href="#">Atakora</a>  | vilanterone                                             | 6/13/2022     | To treat polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis                                      |
| 15. | <a href="#">Xtaza</a>    | tapinarof                                               | 5/23/2022     | To treat plaque psoriasis                                                                                     |
| 14. | <a href="#">Mounstro</a> | tirzepatide                                             | 5/13/2022     | To improve blood sugar control in diabetes, in addition to diet and exercise<br><a href="#">Press Release</a> |
| 13. | <a href="#">Voquezna</a> | <del>vonoprazan</del> , amoxicillin, and clarithromycin | 5/13/2022     | To treat Helicobacter pylori infection                                                                        |



U.S. Food and Drug Administration Novel Drug Approvals for 2022.

19

19

## Profissionais de farmácia

- ❖ Aconselhamento sobre **hábitos de alimentação saudável** (alimentos a evitar: chocolate; bebidas com cafeína; álcool), **cessação tabágica** – algumas das causas do refluxo ligeiro ou pirose - **duração do tratamento, dose e riscos associados** (alívio dos sintomas: cerca de 24h após a 1ª toma; efeito máximo: 3 a 4 dias depois)
- ❖ Alertar para o risco de **rebound** (descontinuação gradual – diminuição da dose ou intervalos entre as doses superiores)
- ❖ Duração dos sintomas e a sua natureza (> 3x /semana com sintomas de refluxo gastroesofágico – manifestações graves, persistentes – remeter para o médico)
- ❖ **Interações farmacológicas** dos IBPs com outra terapêutica em curso; **influência da comida nos IBPs** (pelo menos 30 min antes da refeição)
- ❖ Medicamentos responsáveis pela manifestação de sintomas dispépticos: **AAS, anticolinérgicos, corticosteróides, teofilina, dopaminérgicos, bifosfonatos orais e bloqueadores canais de cálcio**

ANP. Atualização sobre o uso racional dos inibidores da bomba de prótons. Caderno Informa nº80. 2017 Fev.  
Gomes A, Simões A. Inibidores da Bomba de Prótons. Aspectos de Segurança. Cartão Informação do Medicamento. 2017 Abr 7.

20

“Deve recorrer-se sempre à dose mínima efetiva, durante o menor tempo possível.”

Obrigada pela atenção!

Informed. Recomendações terapêuticas: Inibidores da bomba de prótons. 2017 Mar.

21

21

## Bibliografia

1. Informed. Monitorização do consumo de medicamentos - meio ambulatório [Internet]. 2022 Abr [Acedido a 2022 Jul 10]. Disponível em: <https://www.informed.pt/documents/15786/6353588/abnt/51ca015e-647c-bc4c-854c-5a5262995eba?version=1.0>
2. Roche VT. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *Am J Pharm Educ* [Internet]. 2006 Set [Acedido a 2022 Abr 20]; 70(5):101. Disponível em: <https://www.ajpe.org/doi/abs/10.56889aj7005101> DOI: 10.56889aj7005101
3. Comissão de farmácia e Terapêutica da AFS. Boletim Nº3/2019: Inibidores da Bomba de Prótons [Internet]. 2019 Nov [Acedido a 2022 Abr 20]. Disponível em: <https://www.arcentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/04/Boletim-N-3-2019-Inibidores-da-Bomba-de-Protons-IBP.pdf>
4. Informed. Recomendações terapêuticas: Inibidores da bomba de prótons [Internet]. 2017 Mar [Acedido a 2022 Abr 20]; 5:5. Disponível em: <https://www.informed.pt/documents/15786/1909769/inibidores-da-bomba-de-protons/fe4c351-515c-4ab4-a437-689f28f1aae>
5. Resumo das Características do Medicamento – Nexium. Informed [Internet]. 2022 Jan [Acedido a 2022 Abr 20]; 20. Disponível em: <https://extranet.informed.pt/INFORMED-fs/index.xhtml>
6. Litalien C, Théronit Y, Faure C. Pharmacokinetics of Proton Pump Inhibitors in Children. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2005 Mai [Acedido a 2022 Abr 22]; 44(5):441-66. Disponível em: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200544050-00001> DOI: 10.2165/00003088-200544050-00001
7. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver* [Internet]. 2017 Jan [Acedido a 2022 Abr 22]; 11(1):27-37. Disponível em: <http://www.gutliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl15502> DOI: 10.5009/gnl15502
8. Malhertherner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Dez 20 [Acedido a 2022 Jul 10]; 14(12):697-710. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.117> DOI: 10.1038/nrgastro.2017.117
9. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol* [Internet]. 2016 [Acedido a 2022 Mai 15]; 5(2):152. Disponível em: <http://www.wjnet.com/2220-6124/hlj/v5i2/152.htm> DOI: 10.5527/wjn.v5.i2.152
10. National Institutes of Health. Magnesium [Internet]. 2022 Jun 2 [Acedido a 2022 Mai 15]. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>
11. Ordem dos Farmacêuticos. O uso prolongado de inibidores da bomba de prótons pode originar hipomagnesémia? [Internet]. *Breves Questões Terapêuticas*. 2021 Mar 11 [Acedido a 2022 Mai 15]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-uso-prolongado-de-inibidores-da-bomba-de-protons-pode-originar-hipomagnesemia/>
12. Briganti SL, Naciri AM, Tabacco G, et al. Proton Pump Inhibitors and Fractures in Adults: A Critical Appraisal and Review of the Literature. *Breviacqua A, editor. Int J Endocrinol* [Internet]. 2021 Jun 15 [Acedido a 2022 Jul 15]; 2021:1-15. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2021/8902367/> DOI: 10.1155/2021/8902367
13. Gomes A, Simão A. Inibidores da Bomba de Prótons: Aspectos de Segurança. *Cent Informação do Medicam* [Internet]. 2017 Abr 7 [Acedido a 2022 Mai 24]; 3. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/inibidores-da-bomba-de-protons-aspectos-de-seguranca/>
14. Johnson L. Vitamin B12 Deficiency [Internet]. *MSD Manual - Professional Version*. 2020 Nov [Acedido a 2022 Jun 10]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency,-dependency,-and-toxicity/vitamin-b12-deficiency?query=Vitamin+B12+Deficiency>
15. Heidebaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2013 Jun [Acedido a 2022 Jun 10]; 4(3):125-33. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098613482484> DOI: 10.1177/2042098613482484

22

## Bibliografia

16. Humphreys C. Why do PPIs reduce B12 Levels? [Internet]. 2016 [Acedido a 2022 Jul 10]. Disponível em: <https://medicinespecifics.com/why-do-ppis-reduce-b12-levels/>
17. Damodharan S, Raj GM, Sakthibalan M, et al. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population. *Irish J Med Sci [Internet]*. 2021 Ago 21 [Acedido a 2022 Maio 25];190(3):1213–7. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11845-020-02399-w> DOI: 10.1007/s11845-020-02399-w
18. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr [Internet]*. 2018 Jul 1 [Acedido a 2022 Jun 7]; 9(4):511S–518S. Disponível em: <https://academic.oup.com/advances/article/9/4/511S/5055945> DOI: 10.1093/advances/nmy023
19. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MD. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *ChS Neurosci Ther [Internet]*. 2020 Jun 6 [Acedido a 2022 Jun 7]; 26(1):5–13. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cns.13207> DOI: 10.1111/cns.13207
20. Torres-Bordúa F, Dukerzada P, Galván L, et al. Proton pump inhibitors and the risk of Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementia. *Sci Rep [Internet]*. 2020 Dez 3 [Acedido a 2022 Jun 7]; 10(1):21046. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-78199-0> DOI: 10.1038/s41598-020-78199-0
21. Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controle de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos. Prevenção da transmissão da infecção por *Clostridium difficile*. 2017 [Acedido a 2022 Jun 15]; 1–10. Disponível em: [https://mail.cln.pt/media/2/attachments/GCLPPCINA/horma\\_e\\_folheto\\_clostridium\\_difficile.pdf](https://mail.cln.pt/media/2/attachments/GCLPPCINA/horma_e_folheto_clostridium_difficile.pdf)
22. ANP. Atualização sobre o uso racional dos inibidores da bomba de prótons. *Cedene Informa nº80*. 2017 Fev.
23. U.S. Food and Drug. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile* associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors [Internet]. 2017 Set 5 [Acedido a 2022 Jun 26]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>
24. Martínez I, Coy V, Otero W. Inibidores de bomba de prótons y clopidogrel: Evidencia de interacción farmacológica de gran impacto clínico. *Rev Colomb Gastroenterol [Internet]*. 2010 [Acedido a 2022 Jun 26]; 25(1):68–75. Disponível em: [http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n1/en\\_v25n1a15.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n1/en_v25n1a15.pdf)
25. Turner T, Miller E, Mohan V. Proton Pump Inhibitors Interactions [Internet]. *Drugwatch*. 2020 Dez 7 [Acedido a 2022 Jun 26]. Disponível em: <https://www.drugwatch.com/proton-pump-inhibitors/interactions/>
26. Scott SA, Oweusu Obeng A, Hulot J-S. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet]*. 2014 Fev 9 [Acedido a 2022 Jun 27]; 10(2):175–89. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425255.2014.856883> DOI: 10.1517/17425255.2014.856883
27. Garneck-Jones KP. Vonoprazan: First Global Approval. *Drugs [Internet]*. 2015 Mar 6 [Acedido a 2022 Jul 2]; 75(4):439–43. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s40265-015-0368-z> DOI: 10.1007/s40265-015-0368-z
28. Erhsson H. The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Clin Pharmacokinet [Internet]*. 2016 Abr 14 [Acedido a 2022 Jul 2]; 55(4):409–18. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-015-0326-7> DOI: 10.1007/s40262-015-0326-7
29. Hunt RH, Scarpignato C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? Curr Treat Options Gastroenterol [Internet]. 2018 Dez 25 [Acedido a 2022 Jul 7]; 16(4):570–90. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11938-018-0206-y> DOI: 10.1007/s11938-018-0206-y
30. U.S. Food and Drug. Novel Drug Approvals for 2022 [Internet]. 2022 Jun 13 [Acedido a 2022 Jul 10]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2022>

23

Anexo 3 - Tabela desenvolvida no seguimento do projeto “Anti-inflamatórios não esteroides – as principais comorbilidades associadas”

| Exemplos de AINEs                     | Eventos cardiovasculares | Complicações renais | Complicações gastrointestinais |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Classificação farmacoterapêutica      |                          |                     |                                |
| 9.1.2. Derivados do ácido acético     |                          |                     |                                |
| Cetorolac                             |                          |                     |                                |
| Diclofenac                            |                          |                     |                                |
| 9.1.3. Derivados do ácido propiônico  |                          |                     |                                |
| Cetoprofeno                           |                          |                     |                                |
| Ibuprofeno                            |                          |                     |                                |
| Naproxeno                             |                          |                     |                                |
| 9.1.5. Derivados do indol e do indeno |                          |                     |                                |
| Etodolac                              |                          |                     |                                |
| 9.1.6. Oxicans                        |                          |                     |                                |
| Piroxicam                             |                          |                     |                                |
| Meloxicam                             |                          |                     |                                |
| 9.1.7. Derivados sulfanilâmídeos      |                          |                     |                                |
| Nimesulida                            |                          |                     |                                |
| 9.1.9. Inibidores seletivos da Cox-2  |                          |                     |                                |
| Celecoxib                             |                          |                     |                                |
| Etoricoxib                            |                          |                     |                                |

Legenda:

|                                       |
|---------------------------------------|
| Menor risco de efeitos                |
| Risco de efeitos moderado (precaução) |
| Se possível evitar                    |