



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana de Fátima Moura Alves

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana de Fátima Moura Alves

Hospital Privado Braga Centro
março de 2023 a abril de 2023

Farmácia Sá da Bandeira
maio de 2023 a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Susana Isabel Pereira Casal Vicente
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Patrícia André Simões Moura
Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Carla Alexandra Pinto Rendeiro

outubro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 1 de outubro de 2023

Mariana de Fátima Moura Alves

Resumo

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular 'estágio' e decorreu entre março e abril de 2023 no Hospital Privado Braga Centro e entre maio e agosto de 2023 na Farmácia Sá da Bandeira, tendo como objetivo apresentar o trabalho desenvolvido ao longo deste período.

Deste modo, o relatório encontra-se dividido em duas partes, sendo que na primeira parte é feita a contextualização do estágio em farmácia hospitalar e farmácia comunitária, é apresentado o cronograma de atividades desenvolvidas com a respetiva explicação e são abordadas atividades que exigiram uma pesquisa mais aprofundada. Na componente de farmácia hospitalar, são descritas três atividades que partiram de dúvidas pessoais: a primeira atividade aborda o material de penso; a segunda atividade trata a utilização da abiraterona e do degar relix no tratamento do cancro da próstata, um dos protocolos oncológicos mais frequentes no meu local de estágio, e a terceira atividade tem como foco o tramadol como medicamento de alto risco. Na componente de farmácia comunitária, escolhi o aconselhamento na rinite alérgica, a estomatite aftosa recorrente e a medição da pressão arterial.

Por fim, a segunda parte do relatório diz respeito a dois temas desenvolvidos com um maior aprofundamento científico. O primeiro tema é "O papel da arginina na cicatrização de úlceras de pressão" onde é explorado de forma mais generalista o impacto da nutrição na cicatrização e de forma mais específica como o metabolismo da arginina, uma aminoácido semi-essencial, tem impacto no processo de cicatrização das úlceras de pressão. Este tema foi ainda apresentado em formato PowerPoint à equipa da Farmácia Sá da Bandeira. O segundo tema tem como foco "Os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 na insuficiência cardíaca", onde é abordada a patologia, os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 como opção terapêutica e os possíveis mecanismos de ação que explicam a sua utilidade no tratamento da insuficiência cardíaca.

Agradecimentos

No fim desta jornada, só me resta agradecer a quem de uma forma ou de outra contribuiu para este momento.

Antes de mais, agradeço aos meus pais os sacrifícios feitos, a confiança que depositaram em mim, o apoio incondicional e o carinho que sempre me deram.

À minha avó Fátima pelo cuidado e por me incentivar a ir mais além.

Ao meu irmão, que embora longe, sempre esteve tão perto. Obrigada pela força que me deste porque nem sempre foi fácil.

Ao meu tio Augusto que mais do que uma casa, me deu motivação para continuar.

Aos meus avós, tios, restante família e amigos por acreditarem em mim, pela esperança transmitida e por me fazerem sentir orgulhosa por aquilo que já conquistei.

Às minhas mais que companheiras de casa, Sofia, Cátia e Clárisse, pela partilha, companheirismo e suporte. Obrigada pela vossa amizade!

À Lo e à Lu por terem feito com que esta amizade continuasse para além do MICF – fosse para a vida! Obrigada pelo suporte nos momentos mais difíceis e pelas alegrias incontáveis.

À equipa da Farmácia Sá da Bandeira pela forma como me receberam, integraram, pelos ensinamentos transmitidos e pela motivação que me deram.

À Dr^a. Margarida Costa, Diretora dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Privado Braga Centro, pelo carinho e por todo o conhecimento que me transmitiu ao longo do estágio.

À Professora Doutora Susana Casal, a minha orientadora, pela prontidão na resposta, pelas sugestões oferecidas e pela disponibilidade demonstrada ao longo do estágio.

Um agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Foi um árduo, mas gratificante caminho. Um caminho não só meu, mas um pouco de todas as pessoas com as quais me cruzei.

Obrigada!

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas	vii
Índice de Anexos.....	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar.....	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Material de Penso	4
Atividade 2: Abiraterona e Degarelix no Tratamento do Cancro da Próstata.....	6
Atividade 3: Tramadol como Medicamento de Alto Risco	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária.....	10
1-Contextualização do estágio curricular	10
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Aconselhamento na Rinite Alérgica	13
Atividade 2: Estomatite Aftosa Recorrente	15
Atividade 3: Medição da Pressão Arterial	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – O Papel da Arginina na Cicatrização de Úlceras de Pressão (Formação Interna) 19	
Tema 2 – Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 na insuficiência cardíaca .	27
Conclusão global.....	34
Bibliografia.....	35
Anexos	45

Índice de Figuras

Figura 1- Elementos da via biossintética dos androgénios (adaptado de ⁸)	6
Figura 2- Metabolismo da arginina e função nas feridas (adaptado de ³⁴)	23

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma de atividades realizadas em farmácia hospitalar	2
Tabela 2- Cronograma de atividades realizadas em farmácia comunitária.....	11
Tabela 3- Resumo de alguns dos estudos realizados sobre o impacto da suplementação com arginina no processo de cicatrização de úlceras de pressão ^{34,38-43}	24
Tabela 4 - Classificação da insuficiência cardíaca de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ⁴⁵	27

Índice de Anexos

Anexo 1. Tabela de opções farmacológicas para o tratamento da rinite alérgica ^{14,16,17}	45
Anexo 2. Algoritmo de tratamento da rinite alérgica na farmácia tendo por base a VAS (adaptada de ¹⁵)	46
Anexo 3. Formação interna “O Papel da Arginina na Cicatrização de Úlceras de Pressão”	47

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

VAS – Escala visual analógica (do inglês *visual analogue scale*)

IC – Insuficiência cardíaca

IgE – Imunoglobulina E

MPS - Medicamentos e Produtos de Saúde

NO – Óxido nítrico (do inglês *nitric oxide*)

NOS – Óxido nítrico síntase (do inglês *nitric oxide synthase*)

RA – Rinite Alérgica

SF- Serviços Farmacêuticos

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

1.1. Grupo Trofa Saúde - Hospital Privado Braga Centro

O estágio em farmácia hospitalar teve lugar nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Privado Braga Centro, unidade integrante do Grupo Trofa Saúde, e decorreu entre 1 de março e 30 de abril de 2023, sob a coordenação da Dr^a. Patrícia André Simões Moura e a monitorização da Dr^a. Ana Margarida Rocha da Costa.

Este está situado na Rua do Raio, apresentando, portanto, uma localização estratégica na zona central de Braga.

1.2. Recursos Humanos

Os SF das unidades hospitalares do Grupo Trofa Saúde são coordenados pela Farmacêutica Especialista em Farmácia Hospitalar, Dr^a. Patrícia Moura, a partir da Farmácia Central do Hospital Central, localizado em Vila do Conde.

A Farmácia Central é responsável pela distribuição de medicamentos, produtos de saúde, medicamentos manipulados e citotóxicos a todos os SF do Grupo Trofa Saúde.

Os SF do Hospital Privado Braga Centro estão sob a responsabilidade da Dr^a. Ana Costa, a Responsável Técnica.

1.3 Serviços Disponibilizados

O Hospital Privado Braga Centro disponibiliza diversos serviços, tais como, o serviço de internamento, urgência, bloco operatório, gastroenterologia, medicina dentária, oncologia médica, ortopedia, oftalmologia, entre outros¹. Além disso, tem protocolos estabelecidos com outros hospitais, como o protocolo de vitrectomias, a título de exemplo.

Relativamente aos SF, o horário de funcionamento é das 9h às 18h, de segunda a sexta-feira, com uma hora destinada ao almoço, e estão localizados no piso -1, junto à garagem, o que se revela bastante vantajoso, pois facilita a entrega e receção de encomendas. Fora do horário de funcionamento, caso haja necessidade de algum medicamento ou produto de saúde, os profissionais de saúde poderão aceder às instalações, desde que haja o

preenchimento de um impresso que se encontra afixado na porta da farmácia, onde registam o levantamento de medicação.

2-Cronograma e sua explicação

Durante o meu estágio nos SF do Hospital Privado Braga Centro as atividades foram sendo realizadas com base no plano operacional instituído, adaptado conforme as exigências da semana. Na **tabela 1** encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas ao longo do estágio.

Tabela 1 - Cronograma de atividades realizadas em farmácia

Atividades	Período	
	Maio	Junho
Distribuição individual diária em dose unitária		
Distribuição clássica por serviços		
Controlo de stocks e prazos de validade		
Aquisição, receção, conferência e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde		
Fracionamento, reembalagem e etiquetagem de medicamentos		
Distribuição de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos		
Controlo de gases medicinais		
Hemoderivados		
Validação de protocolos oncológicos		

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) foi a atividade que mais executei durante o meu período de estágio. A DIDDU consiste num processo de distribuição de medicamentos e produtos de saúde (MPS) a cada doente internado no Hospital Privado Braga Centro, conforme a prescrição médica, para um período de 24 horas e é da responsabilidade dos SF. A DIDDU compreende a medicação a ser administrada entre as 14h59 de um dia e as 14h59 do dia seguinte. Este processo tem início com a validação de prescrições médicas pela Dr^a. Ana Costa e com a posterior criação de mapas de preparação. A dispensa da medicação de cada doente é realizada utilizando malas divididas em gavetas individuais, devidamente identificadas, e está sujeita a uma dupla verificação para prevenir erros. Antes da entrega das malas de DIDDU no serviço de internamento, é feita uma nova verificação no sistema informático para averiguar a existência de alguma alteração. Após

esta etapa, a medicação do dia é debitada na ficha de cada doente, as malas são transportadas pelo farmacêutico até ao serviço de internamento e as malas do dia anterior são recolhidas e conferidas. Caso haja medicação no seu interior, apura-se o motivo, com a subsequente reversão do débito na ficha do doente. A medicação devolvida deverá ser verificada e só será transferida para o stock da farmácia, caso se encontre em condições adequadas. Ainda na sequência da DIDDU, por vezes, realizei o fracionamento, reembalagem e etiquetagem de comprimidos, devido à inexistência da dosagem prescrita em stock físico ou à sua não comercialização, registando o ato em folha própria.

Outra atividade desempenhada frequentemente foi a reposição de stock dos serviços de internamento, urgência e do bloco operatório, segundo stocks ideais previamente estabelecidos, bem como a satisfação de pedidos dos serviços do Hospital Privado Braga Centro. Devido a uma maior demanda por parte do serviço de internamento, o seu *stock* é reposto às segundas, quartas e sextas; o *stock* do serviço de urgência é reposto no mínimo 2 vezes por semana e o *stock* do bloco operatório é reposto às segundas. Esta periodicidade é adaptável conforme as necessidades de cada serviço.

No caso dos estupefacientes e psicotrópicos, estes possuem um circuito próprio, baseado na requisição individual². Para o efeito, aquando da sua administração, os enfermeiros devem preencher um documento de requisição, denominado “*Anexo X*”, com os dados do estupefaciente/psicotrópico utilizado e do respetivo doente. Este anexo deverá ser assinado pelo médico, pelo enfermeiro e pelo farmacêutico responsável pela cedência. Só assim se efetua a reposição destes nos serviços de urgências, internamento e no bloco operatório. Deste modo, é feito um controlo mais apertado destes medicamentos, que pelas características e requisitos legais, assim o exigem². Embora não seja obrigatório para as benzodiazepinas, por uma questão prática, também estão sujeitas a este controlo.

Ainda neste âmbito, outra atividade de extrema importância é a conferência e comparação do *stock* real dos serviços (à exceção do bloco operatório) com o *stock* informático, de modo a evitar ou corrigir erros. Na sequência da conferência de *stocks*, é realizado o controlo de prazos de validade dos MPS. Estes são organizados segundo o princípio FEFO – “First-Expired First-Out”, ou seja, os MPS com prazos de validade menores são colocados em primeiro lugar nas prateleiras de modo a serem utilizados primeiro. Caso os MPS expirem nos seis meses seguintes, a prateleira é identificada com uma etiqueta com a data de validade. Isto permite uma melhor gestão dos recursos dos SF.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Material de Penso

Contextualização

No contexto de um pedido de reposição do Serviço de Urgência que incluía três itens de material de penso (penso de alginato de cálcio com prata, penso hidrocolóide e penso de espuma), deparei-me com algum desconhecimento perante estes. Assim sendo e por ser um tema relevante na área das Ciências Farmacêuticas, procedi a uma pesquisa mais aprofundada sobre cada item.

Desenvolvimento

O material de penso com ação terapêutica tem como propósito assegurar ou criar as condições ideais para a cicatrização ou, através da libertação de substâncias, modular e estimular a cicatrização da ferida³.

No mercado, existe uma panóplia de material de penso com diversas ações, desde o controlo de odor, do exsudado e da infeção, a promotores da cicatrização e protetores cutâneos, entre outros³. Muitos destes materiais de penso surgem associados a outros constituintes, o que pode reforçar e/ou alargar as suas indicações terapêuticas.

I. Penso de Alginato de cálcio com Prata

Os alginatos são extratos de algas marinhas constituídos por polímeros dos ácidos algínicos³. Pela troca entre os iões de cálcio que cobrem o penso e os iões de sódio presentes no exsudado, promovem a absorção deste por capilaridade, formando um gel³. Estes pensos potenciam o desbridamento autolítico e devido à presença de cálcio que está envolvido na indução da cascata de coagulação, têm ainda propriedades hemostáticas.

Assim, os pensos de alginato estão indicados para feridas muito exsudativas e sangrantes³. Estes pensos podem também estar associados a outros constituintes como a prata que, pela sua ação antimicrobiana, será útil em feridas superficialmente infetadas⁴.

É aconselhável a substituição a cada 3 a 5 dias e é necessário um penso secundário³.

II. Penso Hidrocolóide

Os pensos hidrocolóides são compostos por uma mistura de polímeros hidrofílicos, como a gelatina, pectina e carboximetilcelulose, dispersos numa matriz elástica adesiva^{3,4}. Quando em contacto com o exsudado, os hidrocolóides absorvem água e formam um gel³. Adicionalmente, estes pensos estimulam o desbridamento autolítico e possibilitam uma

maior proteção da ferida por serem levemente acolchoados⁴. Este penso é adesivo, dispensando o uso de um penso secundário e permite trocas gasosas⁴. Como desvantagem, é apontado a natureza opaca do penso que limita a visualização da ferida, bem como o aspeto denso do gel formado, a coloração amarela e o odor desagradável que podem ser confundidos com sinais de infeção³.

Os pensos hidrocolóides estão indicados para feridas com pouco a moderado exsudado. Podem ser utilizados como penso primário ou secundário. É recomendado que estes pensos sejam mudados a cada 2 a 4 dias, dependendo do grau de saturação⁴.

III. Penso de Espuma

Os pensos de espuma são constituídos por poliuretano e um filme externo semioclusivo que permite trocas gasosas e oferece uma barreira a fluídos e a bactérias⁴. Estes pensos, adesivos ou não adesivos, são altamente absorventes e promovem o desbridamento autolítico^{3,4}. São ainda moldáveis às superfícies corporais e acolchoados, permitindo um maior conforto⁴.

Estão indicadas para feridas exsudativas como pensos primários ou secundários, no alívio da pressão e em associação com terapia de compressão³. Devem ser mudados assim que o penso estiver saturado de exsudado⁴.

Conclusão

Em suma, os três tipos de material de penso abordados têm a capacidade de controlar o exsudado no leito da ferida, assegurando um ambiente húmido que acelera a cicatrização, embora dependendo da sua constituição tenham maior ou menor capacidade de absorver o exsudado. É assim importante ter em consideração alguns critérios para a escolha do material de penso ideal para cada situação, como a existência de tecido necrótico ou infeção, o nível de exsudado e a profundidade da ferida, bem como compreender que no processo de cicatrização as características da ferida evoluem e em paralelo o tipo de penso indicado também se pode modificar⁴. Conhecendo bem as características de cada material, o farmacêutico poderá selecionar a melhor opção para cada situação, propor alternativas ou informar sobre a correta utilização do material de penso, promovendo ganhos em saúde e a redução de custos.

Atividade 2: Abiraterona e Degarelix no Tratamento do Cancro da Próstata

Contextualização

No Hospital Privado Braga Centro, durante a validação de protocolos de oncologia, um dos esquemas terapêuticos que mais frequentemente surge no contexto do tratamento do cancro da próstata é a associação da abiraterona e do degarelix.

Por este motivo e para compreender a razão da sua utilização concomitante, decidi explorar a sua utilização conjunta no tratamento do cancro da próstata, o mecanismo de ação e os principais efeitos adversos resultantes da sua administração.

Desenvolvimento

A associação da abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgénios, e da terapêutica de privação androgénica, neste caso, o degarelix, é indicada no tratamento do cancro da próstata metastático hormonossensível, segundo as *guidelines* da *European Society for Medical Oncology*⁵. Uma vez que é um cancro hormonossensível, neste caso dependente dos androgénios, como por exemplo, a testosterona, a diminuição dos níveis séricos destes constitui a base do tratamento⁵.

O acetato de abiraterona é um pró-fármaco, convertido a abiraterona *in vivo*, inibindo de forma seletiva e irreversível o Citocromo P450 17 α -hidroxilase-C_{17,20}-liase. Como se pode observar na **figura 1**, esta enzima desempenha um papel importante na biossíntese de androgénios a nível testicular, adrenal e prostático, por estar envolvida na conversão de pregnenolona e progesterona a desidroepiandrosterona e androstenediona, respetivamente, pelo que a sua inibição conduz à diminuição dos níveis destes e de outros androgénios, como a testosterona⁶.

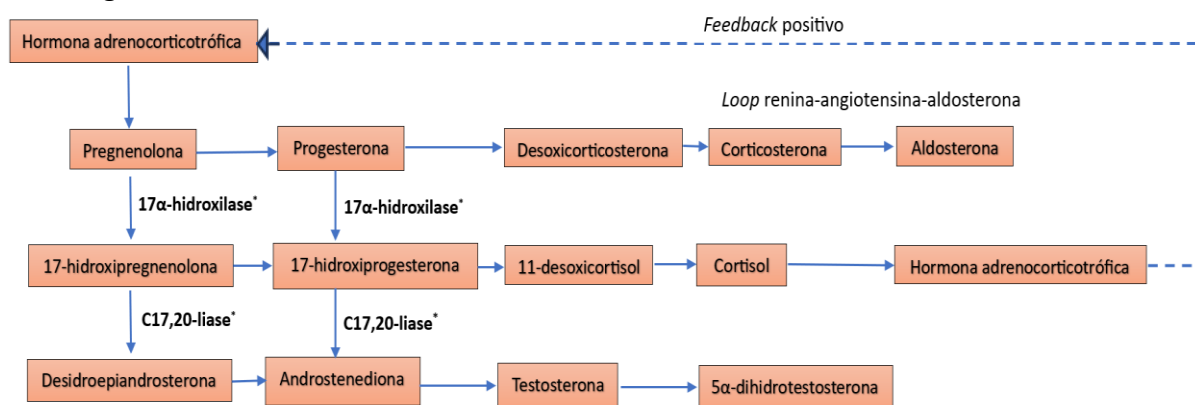


Figura 1- Elementos da via biossintética dos androgénios (adaptado de ⁸)

*Enzimas inibidas pelo acetato de abiraterona

Por sua vez, o degarelix é um antagonista seletivo da hormona libertadora de gonadotrofinas pela ligação competitiva e reversível aos seus recetores na hipófise, diminuindo rapidamente a secreção da hormona luteinizante e da hormona foliculoestimulante, levando à redução da síntese e dos níveis de testosterona e do seu metabolito, a 5 α -dihidrotestosterona, consequentemente⁷.

Inicialmente, é administrada, por via subcutânea, uma dose única de 240 mg de Degarelix⁷. Posteriormente, a dose de manutenção do degarelix é de 80 mg, administrada mensalmente⁷. Quanto à abiraterona, é recomendado uma dose única diária de 1000 mg, de estômago vazio⁶.

É recomendada a utilização de um glucocorticoide, como a prednisona ou prednisolona (5 mg por dia), conjuntamente com a abiraterona, de modo a reduzir a incidência e a severidade dos efeitos adversos relacionados com os níveis aumentados de mineralocorticóides como a aldosterona (devido à acumulação de pregnenolona e progesterona), decorrentes da inibição do Citocromo P450 17 α -hidroxilase-C_{17,20}-liase, como a hipocaliemia, a hipertensão e o edema^{5,6}. Portanto, os níveis séricos de potássio, a pressão sanguínea e a retenção de fluídos devem ser monitorizados mensalmente, de forma geral⁶. Além do referido, devido ao risco de dano hepático severo com a administração de abiraterona, é recomendada a monitorização dos níveis séricos da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase⁶.

Por fim, alguns dos efeitos secundários mais frequentes associados ao degarelix são a dor e eritema no local de injeção, afrontamentos, aumento do peso e edema⁷.

Conclusão

Esta atividade permitiu compreender o mecanismo de ação da abiraterona e do degarelix, o estágio em que são usados concomitantemente no tratamento do cancro da próstata e a mais-valia da associação destes dois fármacos ao promoverem uma supressão androgénica mais completa. Além disso, o conhecimento da posologia, do modo de administração e dos possíveis efeitos adversos que são necessários ter em consideração durante o tratamento, são essenciais para uma correta validação dos protocolos oncológicos por parte do farmacêutico.

Atividade 3: Tramadol como Medicamento de Alto Risco

Contextualização

Nos SF Hospitalares, o tramadol, tanto na forma farmacêutica de comprimidos como solução injetável ou para perfusão, está sinalizado com um sinal de perigo. Questionando a Dr^a. Ana Costa percebi que o sinal de perigo está relacionado com o facto de ser um medicamento de alto risco. Neste sentido e por ter constado de algumas das prescrições validadas durante o meu estágio, procurei perceber melhor o motivo da inserção neste grupo.

Desenvolvimento

Medicamentos de alto risco ou medicamentos potencialmente perigosos são, segundo a Direção Geral da Saúde, "aqueles que possuem risco aumentado de provocar dano significativo ao doente em consequência de falhas no seu processo de utilização"⁹.

O tramadol é um agonista sintético não seletivo dos recetores opióides μ (μ), δ (δ) e κ (κ), mas com maior afinidade para o primeiro. É também um inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina. O tramadol é administrado sobre a forma de mistura racémica dos enantiómeros (+)-tramadol, responsável pela atividade agonista dos recetores μ e pela inibição da recaptação da serotonina, e (-)-tramadol, responsável pela inibição da recaptação de noradrenalina. O metabolito M1 (O-desmetiltramadol), o principal metabolito ativo do tramadol por ação da enzima Citocromo P450 2D6, apresenta elevada afinidade para os recetores μ comparativamente ao fármaco-pai e, como tal, é o principal responsável pela analgesia mediada pelo recetor opioide. Ambos os mecanismos contribuem para a ação analgésica central do tramadol^{10,11}.

A inclusão no grupo de medicamentos de alto risco está relacionada com os efeitos adversos do tramadol. São exemplos destes a obstipação, a sedação e a hipotensão ortostática e, mais frequentemente, a náusea (este pode ser contornado com a utilização de um antiemético, como a metoclopramida)¹⁰.

Para além destes efeitos indesejados, é importante destacar que o tramadol acarreta o risco de convulsões em doentes com comorbidades, como a epilepsia, ou que estejam expostos a fármacos que diminuem o limiar convulsivo (antidepressivos tricíclicos, por exemplo) e da síndrome serotoninérgica, caracterizada por uma tríade de sintomas que inclui hiperatividade muscular, hiperatividade autonómica e estado mental alterado,

decorrentes do aumento da atividade da serotonina no sistema nervoso central. Esta pode ser potenciada pela coadministração de fármacos com propriedades serotoninérgicas, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina, por exemplo) que interferem com a metabolização do tramadol, elevando a concentração plasmática deste^{10,11}.

Conclusão

Embora o tramadol seja considerado uma opção segura no tratamento da dor moderada a severa, comparado a outros analgésicos opióides, como por exemplo, a morfina, essencialmente pela ausência de efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central dentro da dose terapêutica, é necessário uma monitorização apertada dos efeitos adversos associados (efeitos adversos comuns aos opióides e aqueles relacionados com a inibição da recaptação das monoaminas), possíveis interações com outros medicamentos e comorbidades dos doentes.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária teve lugar na Farmácia Sá da Bandeira, no Porto, e decorreu entre 1 de maio e 31 de agosto de 2023, com um horário adaptado às necessidades da farmácia, sob monitorização da diretora técnica, a Dr.^a Carla Alexandra Pinto Rendeiro.

A Farmácia Sá da Bandeira é parte integrante do grupo Sá da Bandeira que inclui outras farmácias, Farmácia Avenida, Farmácia Avenida Mais, Farmácia Sá da Bandeira Ermesinde e Farmácia Sá da Bandeira Rio Tinto. Tem um horário de funcionamento das 8h15 às 19h30, de segunda-feira a sábado, e está localizada na Rua Sá da Bandeira, zona central do Porto, próxima a pontos turísticos, como o Mercado do Bolhão, por exemplo, e a pontos de transporte, como a estação de São Bento, o metro e paragens de autocarros, o que contribui para a diversidade de utentes que a frequenta, maioritariamente, turistas, idosos e trabalhadores das proximidades.

Adicionalmente à dispensa de MPS a Farmácia Sá da Bandeira dispõe ainda de serviços, como a determinação de parâmetros fisiológicos (pressão arterial e peso) e biológicos (glicemia, colesterol total e triglicéridos), consultas de nutrição prestadas por uma nutricionista, entregas ao domicílio, encomendas online e por via telefónica e o VALORMED através do qual é possível a recolha de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e de prazo de validade.

O espaço de atendimento é composto por 9 balcões, uma sala destinada à medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, lineares com medicamentos não sujeitos a receita médica, cosméticos e dermocosméticos e o linear dos sorrisos do mês que consiste em produtos da marca do mês e outros em campanha.

Quanto ao sistema informático, é utilizado o novo módulo de atendimento do Sifarma®, implementado em maio de 2023, pelo que tive a oportunidade de acompanhar a sua inserção na Farmácia Sá da Bandeira desde uma fase inicial.

Em relação aos recursos humanos, a equipa é constituída por 6 farmacêuticos, entre os quais o proprietário e a diretora técnica, técnicos de farmácia, auxiliares de armazém, administrativos e estafetas para o serviço de entregas.

2-Cronograma e sua explicação

Na **tabela 2** encontram-se as atividades desenvolvidas ao longo do meu estágio na Farmácia Sá da Bandeira.

Tabela 2- Cronograma de atividades realizadas em farmácia comunitária

Atividades	Período			
	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e conferência de encomendas				
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde				
Observação de atendimentos				
Atendimento com supervisão				
Atendimento autónomo				
Medição de parâmetros fisiológicos e biológicos				
Preparação de medicamentos manipulados				
Conferência de receituário				
Formações				
Projeto 1				
Projeto 2				

O meu estágio em farmácia comunitária foi organizado de modo a iniciar o meu percurso no armazém, local onde começa o circuito do medicamento dentro da farmácia e onde tive o meu primeiro contacto com os medicamentos e produtos de saúde da Farmácia Sá da Bandeira, com o sistema informático, o Sifarma 2000® e o novo módulo de atendimento do Sifarma®, e com a dinâmica de equipa.

No armazém, comecei pela arrumação de MPS, o que me permitiu conhecer a organização da farmácia e, posteriormente, tornar o atendimento mais célere. Outra atividade realizada no primeiro mês de estágio foi a receção de algumas encomendas pequenas procedentes de distribuidoras, como a Empifarma, Cooprofar, OCP e Alliance Healthcare, ou diretamente de laboratórios, assim como a criação de encomendas manuais. Esta atividade permitiu conhecer a política de preços praticada na Farmácia Sá da Bandeira, a variedade de MPS, bem como familiarizar-me com os nomes comerciais dos medicamentos. No seguimento da receção de encomendas, separei e coloquei em sítio destinado ao efeito

produtos que tinham sido reservados, faturados e não faturados, e efetuei alguns contactos a avisar os respetivos utentes. Tive ainda a oportunidade de visualizar e auxiliar na preparação de encomendas que iriam ser entregues ao domicílio.

Numa fase posterior, transitei para a zona de atendimento, onde comecei por observar atendimentos, contactando com os utentes e com a política de atendimento. Neste período inteirei-me dos diferentes organismos e subsistemas de comparticipação, como o SAMS e a Caixa Geral de Depósitos, bem como dos regimes excecionais de comparticipação que incluem patologias como a psoríase, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal. Neste período, tive o meu primeiro contacto com as receitas manuais, aprendendo a analisá-las corretamente (confirmar a presença do símbolo de 40 anos do Sistema Nacional de Saúde, nome e número de utente, motivo para ser receita manual, vinheta do médico prescriptor, assinatura e data), receitas eletrónicas desmaterializadas e materializadas e com o procedimento a adotar no caso de dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (preenchimento de dados relativos ao requerente e ao adquirente e dupla verificação dos dados e do psicotrópico a dispensar).

No segundo mês iniciei o atendimento sob supervisão de uma farmacêutica, o que permitiu o desenvolvimento de competências relacionais, de comunicação clínica e consolidação da utilização do novo módulo de atendimento do Sifarma®.

No mês de julho iniciei o atendimento ao público de forma autónoma, pelo que foi o período mais desafiante e exigente do estágio.

No atendimento, realizei algumas encomendas instantâneas e contactei diretamente fornecedores de modo a suprir necessidades pontuais de algum medicamento ou produto de saúde.

Na primeira semana de agosto, dei procedência ao meu estágio no laboratório de manipulados da Farmácia Sá da Bandeira, onde preparei cápsulas e solução de minoxidil a 5%; solução oral de cloridrato de propranolol a 5 mg/mL; suspensão oral de nitrofurantoína a 10 mg/mL, solução oral de captopril a 0,1%, suspensão oral de trimetoprim a 1%, entre outros, bem como calcular o preço de venda ao público e conhecer alguma da legislação inerente. As últimas semanas de estágio tiveram particular enfoque na melhoria da minha autonomia, capacidade de comunicação, desenvolvimento e consolidação de competências técnicas.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Aconselhamento na Rinite Alérgica

Contextualização

Durante o atendimento, contactei com diversos utentes que pretendiam adquirir algo para o tratamento dos sintomas associados à rinite alérgica. Neste contexto, tive a necessidade de pesquisar mais sobre esta condição crónica de modo a conseguir identificar, avaliar os sintomas e aconselhar adequadamente os utentes.

Desenvolvimento

A rinite é definida como uma condição heterogénea caracterizada pela inflamação e/ou disfunção da mucosa nasal, podendo ser classificada em rinite infecciosa, rinite não alérgica e rinite alérgica¹².

A rinite infecciosa pode ter origem bacteriana ou viral. Por sua vez, a rinite não alérgica engloba um grupo heterogéneo de doentes, sem sinais clínicos de infeção ou inflamação alérgica sistémica¹².

A rinite alérgica (RA), com a qual contactei em atendimento, é a forma mais comum de rinite não-infecciosa. A RA é uma reação de hipersensibilidade do tipo I, mediada pela imunoglobulina E (IgE) na mucosa nasal e é desencadeada pela exposição a alérgenos (por exemplo, pólen, ácaros, fungos e pelo de animal), sendo mais frequente na população pediátrica^{12,13}.

A reação alérgica ocorre em duas fases: precoce e tardia. Nas duas fases são libertados mediadores químicos, com destaque para a histamina. O diagnóstico da RA é baseado na história clínica do doente, no exame médico e em exames complementares de diagnóstico. Neste sentido, os testes de diagnóstico mais comuns para RA são os testes cutâneos (*Prick Test*) e a pesquisa de IgE específicos (deteção de anticorpos IgE em resposta a alérgenos específicos)¹⁴. Embora não seja possível ao farmacêutico estabelecer um diagnóstico definitivo de RA, este pode averiguar a sintomatologia do utente e avaliar se é sugestiva de RA ou se há a necessidade de referência ao médico¹²⁻¹⁴.

Para ser classificada como RA, devem ser apresentados dois ou mais sintomas característicos (congestão nasal, rinorreia aquosa, espirros e prurido nasal, podendo ou não estar associada conjuntivite), por mais do que 1 hora na maioria dos dias em que são

experienciados os sintomas. É ainda importante averiguar a existência de comorbilidades, como a conjuntivite alérgica e asma¹⁵.

A iniciativa *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*¹⁴ propõem a classificação da RA quanto à gravidade e duração dos sintomas. Quanto à duração dos sintomas experienciados: RA intermitente (menos de 4 dias por semana 4 semanas consecutivas por ano) e RA persistente (mais do que 4 dias por semana ou 4 semanas consecutivas/ano).

Quanto à gravidade: RA leve (os sintomas não afetam a qualidade de vida) e RA moderada a grave (os sintomas interferem com a qualidade de vida do doente)¹⁵.

O tratamento da RA inclui medidas não farmacológicas, farmacoterapia (**Anexo 1**) e imunoterapia¹⁴.

No contexto da farmácia comunitária, o aconselhamento deve incidir sobre medidas de **evicção do alérgeno**, **lavagem nasal com soluções salinas** e, em função da gravidade, na indicação de **medicamentos não sujeitos a receita médica** (corticosteroides intranasais, anti-histamínicos H1 orais de 2ª geração e intranasais e descongestionantes intranasais), de forma a controlar os sintomas e a prevenir futuras complicações¹⁵.

Medidas de evicção do alérgeno: Evitar o fumo do tabaco, perfumes e ambientadores; remover tapetes e alcatifas; usar capas impermeáveis para o colchão; lavar a roupa de cama a temperaturas elevadas; utilizar filtros de ar e aspiradores com filtro HEPA na limpeza; redução da humidade; evitar exposição ao ar livre na estação polínica; no caso de alergia ao pelo animal, evitar contactar com o animal em causa¹⁴.

Quanto à seleção da terapêutica adequada, o farmacêutico pode utilizar escalas visuais analógicas (VAS), que se baseiam na avaliação dos sintomas (**Anexo 2**)¹⁵.

Quando referenciar ao médico: Sintomas não sugestivos de rinite alérgica ou conjuntivite alérgica; doente asmático; sintomas sugestivos de infeção; doente sem melhorias após 7 a 15 dias (com tratamento inicial); o doente é uma grávida, criança com idade inferior a 12 anos, polimedicado ou apresenta uma multimorbilidade complexa¹⁵.

Conclusão

A realização desta atividade possibilitou adquirir um maior conhecimento sobre a rinite alérgica, melhorar o meu aconselhamento, principalmente em utentes não diagnosticados, com um autodiagnóstico incorreto de RA ou que não aderem corretamente à terapêutica estabelecida.

Atividade 2: Estomatite Aftosa Recorrente

Contextualização

Ao longo do estágio, alguns utentes recorriam à farmácia, solicitando um tratamento para as aftas. Embora, na maioria das situações, as aftas sejam situações autolimitadas, sem necessidade de qualquer tratamento, foi sempre averiguada durante os atendimentos a gravidade das lesões e o histórico do utente, a fim de se estabelecer um melhor aconselhamento.

Desenvolvimento

A estomatite aftosa recorrente é uma patologia frequente que provoca lesões ulcerosas agudas e recidivantes na mucosa oral. Estas úlceras são redondas ou ovais, de tamanho variável, com contorno eritematoso e delimitado, apresentando uma cor amarela a cinza. As lesões ocorrem normalmente na superfície interna dos lábios, língua, palato mole e mucosa oral, ou seja, tecidos não queratinizados^{18,20}.

Embora a sua etiologia seja desconhecida, pensa-se estar associada a fatores genéticos e imunológicos. Fatores como o stress, ansiedade, défices em vitaminas e minerais (por exemplo, o ferro e a vitamina B12), alterações hormonais, traumas físicos na mucosa (a título de exemplo, aparelhos ortodônticos, mordidas nas bochechas e língua e escovagem agressiva), infeções da mucosa oral (por espécies de *Streptococcus*) e fármacos como os anti-inflamatórios não esteroides, podem induzir o aparecimento de lesões aftosas^{18,20}.

Deve ser considerado o histórico do utente (frequência, duração, fatores que induzam o surgimento de aftas, entre outros) e o aspeto das lesões. Uma vez que os utentes que recorriam à farmácia apresentavam lesões pequenas na superfície interna das bochechas e apenas apontavam dor e algum desconforto, o aconselhamento centrou-se na transmissão de medidas não farmacológicas e na terapêutica tópica (acelerar a cicatrização das úlceras e alívio da dor)^{18,20}.

As **medidas não farmacológicas** a transmitir incluem¹⁹:

- Higiene oral adequada, utilizando escovas de dentes com cerdas suaves, evitando o agravamento das lesões;
- Utilizar pastas de dentes sem detergentes ou sem detergentes iónicos, como o lauril sulfato de sódio;

- Bochechar com uma solução salina;
- Evitar alimentos muito quentes ou duros, salgados e picantes, bebidas e alimentos ácidos e bebidas alcoólicas e refrigerantes;
- Aplicar gelo nas lesões durante 10 minutos de forma a aliviar a dor.

Terapêutica farmacológica em casos menos severos¹⁸⁻²⁰:

- **Anestésicos locais**, como a benzocaína e lidocaína, permitem um alívio temporário da dor;
- **Antissépticos**, como a clorhexidina a 0,2% em gel ou colutório, devendo ser utilizado por um período limitado, uma vez que macha superficialmente os dentes e as gengivas, embora os efeitos sejam reversíveis.
- Anti-inflamatórios não-esteroides tópicos como a **benzidamina** em spray ou colutório.
- O **ácido hialurónico**, na forma de gel, spray e colutório, tem propriedades, analgésicas, protetoras e cicatrizantes.

Existem ainda protetores tópicos orais, na forma de pastas, adesivo, filme aderente e discos solúveis, que criam uma camada protetora, reduzindo a fricção e possibilitando um alívio da dor^{18,20}.

Nos atendimentos, aconselhei especialmente o colutório de clorhexidina (redução da quantidade de bactérias na cavidade oral) e o gel com ácido hialurónico.

Conclusão

A estomatite aftosa recorrente é uma patologia não contagiosa e, na maioria das vezes, de carácter autolimitado, não necessitando de tratamento farmacológico. No entanto, pode recorrer-se a este de modo a aliviar a dor, a severidade das lesões e acelerar o processo de cicatrização. Por sua vez, é importante transmitir ao utente medidas não farmacológicas que pode adotar para melhorar a sua qualidade de vida.

Atividade 3: Medição da Pressão Arterial

Contextualização

Ao longo do estágio, o parâmetro fisiológico que mais participei na avaliação foi a pressão arterial. Esta medição foi solicitada maioritariamente por idosos que pretendiam fazer um controlo regular dos valores, estando usualmente já medicados. Para o efeito, eram encaminhados para uma sala própria e era utilizado um medidor de tensão de braço.

Desenvolvimento

A hipertensão é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e afeta, segundo dados recentes da Organização Mundial de Saúde, 1,28 mil milhões de adultos com idades compreendidas entre os 30 e os 79 anos em todo o mundo²¹.

A hipertensão arterial é definida com base na elevação persistente da pressão arterial sistólica para valores iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg, segundo as *guidelines* da *European Society of Hypertension*²¹, avaliada no consultório com profissionais de saúde.

Uma vez que a pressão arterial é um sinal vital que guia a tomada de decisões clínicas, é importante que seja determinada com exatidão²². Para tal, devem ser seguidas as seguintes recomendações²¹⁻²³:

- Assegurar que o utente não ingeriu previamente nenhuma bebida com cafeína, fumou ou fez algum tipo de exercício nos últimos 30 minutos.
- O utente deve sentar-se corretamente, com as costas e os pés apoiados, sem cruzar as pernas e com o braço suportado na mesa, ao nível do coração. É recomendado ainda que fique sentado, pelo menos 3 a 5 minutos, antes da medição. A manga do medidor de pressão arterial deve ser colocada em contacto direto com a pele (não deve ser colocada por cima da roupa), na extremidade superior do braço. A medição deve ser feita em ambiente silencioso, com temperatura adequada e sem haver comunicação entre o farmacêutico e o utente.
- É aconselhado, se possível, fazer a leitura 3 vezes, com 1 minuto de intervalo entre cada medição, e utilizar a média das 2 últimas leituras.
- Em função do resultado obtido, é ainda importante reiterar alguns cuidados que o utente deve ter, principalmente os utentes com hipertensão, como a ingestão de

frutas e vegetais; a redução da quantidade de sal e a prática de atividade física, entre outros²¹.

Conclusão

As farmácias comunitárias são espaços de saúde acessíveis e de proximidade para os utentes, o que as torna úteis no acompanhamento dos hipertensos e daqueles que não têm diagnóstico estabelecido. Esta atividade permitiu consolidar o conhecimento sobre as recomendações a serem seguidas de forma a obter valores de pressão arterial mais exatos, assim como compreender o papel das farmácias comunitárias na educação para a saúde dos seus utentes.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – O Papel da Arginina na Cicatrização de Úlceras de Pressão (Formação Interna)

Introdução

As úlceras de pressão são uma importante causa de morbidade e mortalidade, constituindo um problema de saúde pública²⁴.

Segundo a *European Pressure Ulcer Advisory Panel* (EPUAP), a úlcera de pressão “é uma lesão localizada na pele e/ou tecido subjacente, normalmente sobre uma proeminência óssea, em resultado da pressão ou de uma combinação entre esta e forças de torção”²⁵.

São diversos os fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de úlceras de pressão, como o envelhecimento, a redução da perfusão tecidual e carências nutricionais. Este último é um fator-chave na sua prevenção e tratamento²⁵.

As *guidelines* de 2019 da *European Pressure Ulcer Advisory Panel*, *National Pressure Injury Advisory Panel* e da *Pan Pacific Pressure Injury Alliance*²⁶ recomendam “fornecer suplementos orais ou entéricos ricos em calorias, proteínas, arginina, zinco e outros nutrientes, a indivíduos em risco ou já desnutridos e com úlcera por pressão categoria II ou mais severa”.

Recentemente, vários estudos têm tido como foco o papel da suplementação oral com arginina na prevenção e cicatrização de úlceras de pressão, o que impulsionou o desenvolvimento deste tema que foi inclusive o motivo para uma formação interna à equipa²⁶.

1. A Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e constitui uma barreira física à entrada de agentes exógenos (bactérias, vírus e fungos), uma barreira química (impede ou dificulta a entrada de substâncias), protege contra as radiações e assegura a homeostase através da termorregulação e da prevenção da desidratação. Desempenha ainda funções na excreção de substâncias, produção de vitamina D, receção de estímulos externos e no sistema imunitário²⁷.

A pele é dividida em 3 camadas: epiderme, derme e hipoderme²⁸. A camada mais superficial e fina, a epiderme, é composta por diferentes células como os queratinócitos,

células produtoras de queratina; os melanócitos, responsáveis pela produção e distribuição da melanina aos primeiros; os corneócitos, células mortas, que resultam da diferenciação dos queratinócitos; células de Langerhans, envolvidas em mecanismos de defesa imunológica e as células de Merkel que desempenham o papel de recetores sensoriais^{27,28}. A seguinte camada, a derme, confere resistência e elasticidade à pele devido às suas diversas estruturas e células, como os fibroblastos (responsável pela síntese de proteínas, como o colagénio). É principalmente responsável pela regulação da temperatura corporal e pelo fornecimento de nutrientes e oxigénio à epiderme²⁸.

Por fim, a camada mais profunda e espessa, a hipoderme, é constituída por adipócitos, fibras de colágeno e vasos sanguíneos e que entre outras funções, isola e protege o organismo contra traumas físicos²⁸.

2. Processo de cicatrização

Quando a integridade da pele é afetada, é iniciada a cicatrização, um processo complexo, com vista à restauração desta. A cicatrização pode ser dividida em quatro fases interrelacionadas e sobreponíveis: hemostática, inflamatória, proliferativa e de remodelação.

A primeira fase, a **fase hemostática**, é iniciada imediatamente após a lesão de forma a conter a hemorragia, através da vasoconstrição, da homeostase primária e secundária.

Inicialmente, ocorre a vasoconstrição decorrente da contração reflexiva do músculo liso vascular e da ação de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina (libertada do endotélio lesionado), as prostaglandinas e o tromboxano A₂, de modo a controlar a hemorragia. Seguidamente, é iniciada a hemóstase primária (agregação plaquetária pela exposição ao colagénio da matriz subendotelial) e a hemóstase secundária (envolve a ativação da cascata de coagulação que compreende, resumidamente, a formação de uma rede de fibrina que se liga ao coágulo, estabilizando-o e formando o trombo). Neste processo estão ainda envolvidas citocinas e fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas que atrai os leucócitos para o local da lesão, dando início à fase inflamatória^{29,30}.

Na **fase inflamatória**, definida pela ativação do sistema imunitário, os neutrófilos são responsáveis pelo desbridamento e fagocitose, bem como pela libertação de fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias que atraem outras células para o local. Posteriormente, 48 a 92 horas após a lesão, os monócitos migram para a área da lesão,

diferenciam-se em macrófagos e continuam o desbridamento e a fagocitose iniciada pelos neutrófilos. Os macrófagos libertam citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento que promovem a proliferação de fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais, o que se revela preponderante na fase seguinte do processo de cicatrização²⁹⁻³¹.

Na **fase proliferativa** caracteriza-se pelo aumento da migração e proliferação de leucócitos, ativação de queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos, angiogénese e deposição do tecido de granulação³⁰.

As células no local libertam fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformante, que conduz à proliferação de fibroblastos (síntese de colagénio tipo III, proteoglicanos e glicosaminoglicanos), queratinócitos e células endoteliais. No processo de angiogénese há a formação de novos vasos sanguíneos que providenciam oxigénio e nutrientes necessários para a nova matriz extracelular²⁹⁻³¹.

Durante esta fase, ocorre também a re-epitelização, cuja velocidade depende da integridade da membrana basal. Os queratinócitos nos contornos da ferida proliferam e diferenciam-se por estimulação de fatores de crescimento. Esta fase pode demorar dias a semanas³⁰.

A última fase do processo de cicatrização é a **remodelação**, o culminar das fases anteriores. O fator de crescimento transformante estimula os fibroblastos, as principais células nesta fase, a diferenciarem-se em miofibroblastos, contraindo e diminuindo a área da ferida³⁰.

Durante este processo, o colagénio do tipo III é substituído pelo colagénio do tipo I, aumentando a força tênsil do tecido cicatrizado^{30,31}. Esta fase pode demorar de semanas a anos²⁹.

3. Nutrição e Cicatrização

São diversos os fatores que podem condicionar o processo de cicatrização normal de uma ferida, como a idade avançada, genética, stress, álcool, tabaco, tratamento com corticosteroides, diabetes, infeções e a malnutrição³¹.

Quanto a este último, embora não esteja estabelecido o ponto em que a integridade da pele é afetada por uma nutrição inadequada, é conhecida a associação entre uma ingestão deficiente de alimentos e água e a diminuição de peso com o desenvolvimento de úlceras de pressão³². Uma vez que a cicatrização é um processo exigente do ponto de vista energético e proteico, são necessários macronutrientes (proteínas, carboidratos), assim

como micronutrientes (zinco, ferro, arginina) em quantidades apropriadas para suportar o processo anabólico³¹.

Num estudo, realizado nos Estados Unidos da América e que envolveu 2425 doentes com úlceras de pressão, verificou-se que 76% destes se encontravam malnutridos³³.

A desnutrição, prevalente no indivíduo com úlceras de pressão, está associada a um prolongamento da fase inflamatória e de remodelação, à disfunção dos linfócitos B e T, a uma diminuição da síntese de colagénio e de fibroblastos e à diminuição da angiogénese^{31,32}.

Como tal, é recomendado uma dieta que forneça 30 a 35 Kcal/Kg por dia e 1,2 a 1,5 g/Kg de proteína por dia em adultos com úlceras de pressão desnutridos ou em risco de desnutrição²⁶.

4. O metabolismo da arginina no processo de cicatrização

A arginina é um aminoácido semi-essencial, ou seja, é um aminoácido dispensável que em situações de doença ou stress fisiológico, como é o caso das úlceras de pressão, se torna indispensável, pois a sua síntese e biodisponibilidade ficam comprometidas³⁴. Consequentemente, a arginina deve ser obtida através da dieta³⁴.

A arginina pode ser obtida através de três fontes: quebra proteica (80%); síntese *de novo* nos rins (10 a 15%) através do eixo intestino-rim (no intestino, a citrulina é produzida a partir da prolina, glutamato e glutamina, sendo posteriormente convertida a arginina nos rins, primariamente) e através da dieta (a arginina é absorvida no jejuno)^{34,35}.

A arginina pode seguir duas vias biossintéticas: a via biossintética da arginase e a via biossintética do óxido nítrico (NO). Na via biossintética da arginase, a arginina é metabolizada pela arginase a ureia e a ornitina (ciclo da ureia). A ornitina é substrato das poliaminas e da prolina. As poliaminas são obtidas pela ação da ornitina descarboxilase e de outras enzimas, desempenhando um papel importante na proliferação, crescimento e diferenciação celular, cicatrização e reparação do tecido. Por sua vez, a prolina é sintetizada a partir da redução da pirrolina-5-carboxilato, cujo precursor, o glutamato-semialdeído é obtido a partir da ornitina. A prolina é necessária para a síntese de colagénio, cicatrização e remodelação cutâneas^{34,35}.

Por outro lado, na via biossintética do NO, a arginina é substrato da síntese do óxido nítrico (NOS) na síntese de NO, um importante mediador da vasodilatação, que promove a circulação sanguínea, o transporte de oxigénio e nutrientes, cria um ambiente

antibacteriano, estimula a síntese de colagénio e a cicatrização. Existem três isoformas da NOS – a NOS neuronal e a NOS endotelial são formas constitutivas, reguladas pelo sistema cálcio-calmulina, e a NOS indutível resultante da estimulação dos macrófagos, queratinócitos, fibroblastos, células de Langerhans e células endoteliais, devido à presença de bactérias, fatores de crescimento e citocinas inflamatórias. Durante a fase inflamatória, o NO é maioritariamente produzido pela NOS indutível, com efeitos antimicrobianos e pro-inflamatórios. Já na fase proliferativa, os níveis basais de NO produzidos pela NOS endotelial, com efeitos anti-inflamatórios, tornam-se mais consideráveis³⁴⁻³⁶.

Na **figura 2** é exposto, de forma simplificada, o metabolismo da arginina e a sua função no processo de cicatrização.

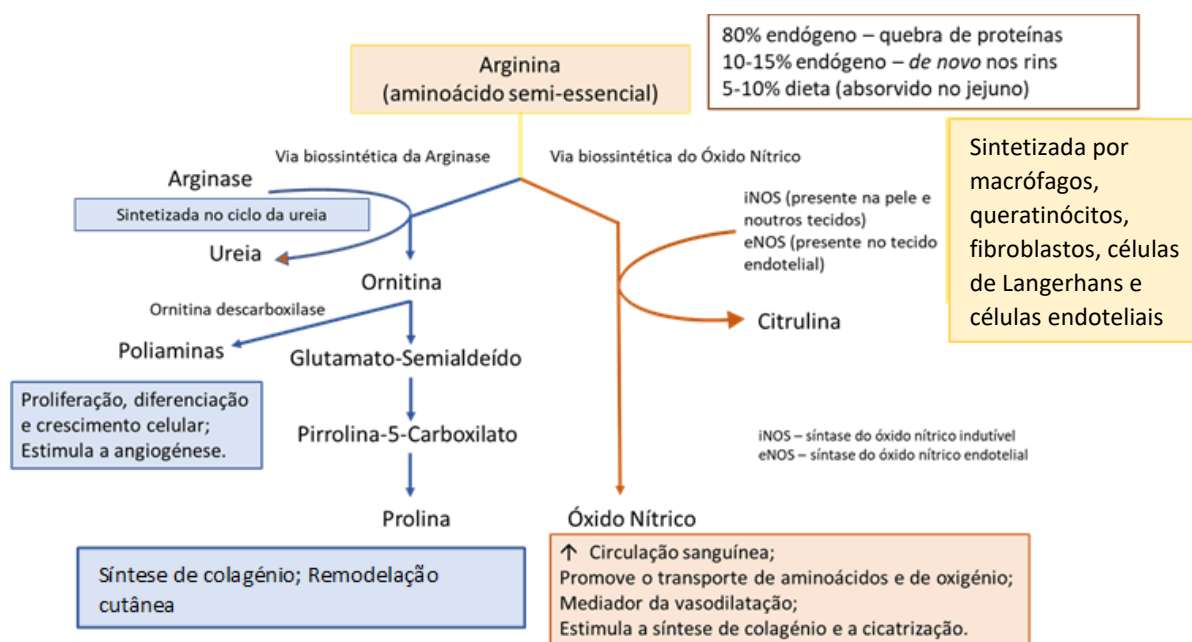


Figura 2- Metabolismo da arginina e função nas feridas (*adaptado de* ³⁴)

O equilíbrio entre as duas vias biossintéticas acima descritas é fulcral para o sucesso da cicatrização. Por um lado, a via da arginase contribui para a fase proliferativa e de remodelação e, por outro lado, a via da NOS é bastante ativa na fase inflamatória e contribui para a fase de proliferação. Adicionalmente, a arginina estimula os linfócitos T e a produção de fatores de crescimento³⁴.

5. Suplementação com arginina

Como já foi referido anteriormente, quando o organismo entra em stress fisiológico, como é o caso das úlceras de pressão, a síntese endógena de arginina não é suficiente³⁴. Nesta situação e quando a dieta é insuficiente, a suplementação com arginina tem sido proposta

como uma forma de normalizar o processo de cicatrização³⁴. Vários estudos têm sido desenvolvidos a fim de determinar o impacto da suplementação da arginina no processo de cicatrização de úlceras de pressão e alguns destes estão expostos na **tabela 3**³⁴.

Nota: O parâmetro de 'avaliação' mais utilizado nos estudos é o **Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH)** que classifica as úlceras de pressão de acordo com a área de superfície, exsudado e o tipo de tecido. O *score* total varia de 0 a 17, correspondendo o 0 à cicatrização completa da úlcera e o 17 a elevada gravidade (exsudado intenso e necrose)³⁷.

Tabela 3- Resumo de alguns dos estudos realizados sobre o impacto da suplementação com arginina no processo de cicatrização de úlceras de pressão^{34,38-43}

Autor e Ano	Tipo de Estudo e Duração	Amostra e Estadio da Úlcera de Pressão	Intervenção Nutricional	Resultados e Parâmetros
Desneves et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado controlado 3 semanas	N=16 Idade: 37-92 anos Estadio: II, III e IV	Grupo controle: Dieta padrão do hospital; Grupo A: Dieta padrão do hospital + 2 suplementos hiperproteicos/hipercalóricos; Grupo B: Dieta padrão do hospital + 2 suplementos hiperproteicos/hipercalóricos enriquecidos com 9 g de arginina (Resource® Arginaid™), 500 mg de vitamina C e 30 mg de zinco.	Score PUSH: Grupo controle: <i>baseline</i> vs. 3ª semana 8.7±0.5 vs. 7.0±1.5 (P<0,05) Grupo A: <i>baseline</i> vs. 3ª semana 9.4±1.2 vs. 2.6±0.6 (P<0,01)
Heyman et al. (2008)	Ensaio clínico 9 semanas	N= 245 Média de idade: 82 anos Estadio: II, III e IV	Suplementação com 46 g de proteína + 6,9 g de arginina + 21 mg de zinco + 87 mg de vitamina E + 575 mg de vitamina C (±460 mL Cubitan® Nutricia).	↓ da quantidade de exsudado (p<0.0001) ↓ significativa da área da úlcera de pressão (53%) da área da úlcera de pressão de 580 ± 3743mm2 para 743 ±1809mm2 (p<0.0001)
Cereda et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado controlado cego multicêntrico 8 semanas	N= 200 indivíduos adultos malnutridos Média de idade: 81 anos Estadio: II, III e IV	Grupo controle: Fórmula padrão isocalórica e isonitrogenada; Grupo A: Suplemento hiperproteico/hipercalórico/enriquecido com 6 g de arginina, zinco e antioxidantes (Cubitan® Nutricia).	↓ área da úlcera de pressão do Grupo A em 60.9% comparativamente aos 45.2% do GC (P = 0.017) ↓ área da úlcera de pressão ≥ 40% mais provável comparativamente ao Grupo controle (P = 0.018)
Leigh et al. (2012)	Ensaio clínico randomizado controlado 3 semanas	N=23 Idade: 31-92 anos Estadio: II, III e IV	Grupo controle: Dieta padrão do hospital; Grupo A: Dieta padrão do hospital + 4,5 de arginina (1 saqueta Resource® Arginaid™); Grupo B: Dieta padrão do hospital + 9 g de arginina (2 saquetas Resource®Arginaid™).	Score PUSH e área da úlcera de pressão ↓ significativa da gravidade da úlcera de pressão ao longo do tempo (p<0,001)
Van Anholt et al. (2010)	Ensaio clínico randomizado controlado duplo- cego multicêntrico 8 semanas	N= 43 Idade: 18-90 anos Estadio: III e IV	Grupo controle: Placebo não calórico; Grupo A: Suplemento hiperproteico/ hipercalórico/enriquecido com 9 g de arginina, zinco e antioxidantes (600 mL Cubitan® Nutricia).	Diminuição de: - Área da úlcera de pressão do Grupo A comparativamente ao Grupo controle (P = 0.006) - Score PUSH do Grupo A comparativamente ao Grupo controle (P=0,011) - Nº de pensos/semana no Grupo A comparativamente ao Grupo controle (P=0.003) - Tempo gasto na troca de penso no Grupo A comparativamente ao Grupo controle (P = 0.006)

Desneves et al. (2015)³⁹ conduziram um ensaio clínico randomizado com uma amostra de 16 pessoas hospitalizadas onde foi demonstrado uma melhoria significativa na cicatrização das úlceras de pressão (diminuição do *score* PUSH) no grupo que ingeriu o suplemento oral enriquecido com arginina, vitamina C e zinco³⁹.

Heyman et al. (2008)⁴⁰ realizaram um ensaio clínico, envolvendo residentes de 61 casas de repouso, e investigaram os efeitos da administração de uma fórmula oral específica. Durante 9 semanas, os residentes ingeriram um suplemento proteico enriquecido com arginina e outros micronutrientes em conjunto com a dieta normal ou alimentação entérica. Verificou-se uma diminuição significativa (53%) da área da úlcera de pressão e uma diminuição da quantidade de exsudado⁴⁰.

Cereda et al. (2015)⁴¹ demonstrou que em indivíduos malnutridos, a ingestão de um suplemento hipercalórico/hiperproteico, enriquecido com arginina, zinco e antioxidantes durante 8 semanas melhorava significativamente o processo de cicatrização (às oito semanas, uma diminuição da área de superfície da úlcera de pressão de 60.9% e uma maior probabilidade de redução superior ou igual a 40% da área úlcera de pressão).

No que diz respeito à quantidade de arginina em que se evidenciam benefícios na cicatrização de úlceras de pressão, Leight et al. (2012)⁴² compararam a administração de diferentes dosagens (4,5g e 9 g) de arginina em 23 utentes hospitalizados. Tal como está exposto na **tabela 3**, verificou-se que ambas as dosagens demonstraram benefícios clínicos idênticos: diminuição da gravidade das úlceras de pressão (diminuição da área da úlcera de pressão e do *score* PUSH) ao longo do tempo. Concluiu-se que a utilização de 4,5 g de arginina é igualmente efetiva e poderá promover uma redução de custos⁴².

Além da intervenção nutricional, no tratamento das úlceras de pressão são necessários outros cuidados com a ferida, tais como o desbridamento e a utilização de pensos. Van Anholt et al. (2010)⁴³ demonstraram que em indivíduos que não se encontravam num estado de malnutrição, a ingestão de um suplemento hipercalórico/hiperproteico enriquecido com arginina, zinco e antioxidantes diminuía significativamente o número de pensos utilizados e o tempo dispensado na troca destes. Estes resultados têm particular impacto, tendo em conta os gastos associados ao material de penso dos doentes com úlceras de pressão. Adicionalmente, concluíram que a utilização do suplemento específico rico em arginina acelerava o processo de cicatrização (diminuição da área da úlcera de pressão e do *score* PUSH)⁴³.

Por sua vez, num estudo mais recente de Cereda et al. (2017)⁴⁴, foi demonstrada uma relação custo-efetividade positiva na utilização de um suplemento proteico enriquecido com arginina, essencialmente como consequência da diminuição do material de penso utilizado e dos serviços de enfermagem reduzidos.

Resumidamente, os estudos demonstraram uma melhoria significativa da cicatrização com a ingestão de suplementos enriquecidos com arginina. Contudo, é preciso considerar que na maioria deles a arginina está associada a outros nutrientes, como a vitamina C, vitamina E, zinco, antioxidantes, que também auxiliam no processo de cicatrização.

Conclusão

Tendo em consideração o impacto das úlceras de pressão na qualidade de vida dos utentes, bem como os encargos associados, é crucial uma ingestão nutricional adequada de forma a prevenir complicações e a otimizar o processo de cicatrização. Uma vez que a maioria dos utentes com úlceras de pressão não consegue atingir os requisitos nutricionais através da dieta, a reposição destes pode ser feita através da suplementação.

De realçar que, independentemente das limitações dos estudos realizados, evidenciam-se benefícios na cicatrização de úlceras de pressão com a suplementação com arginina, o que se compreende tendo em conta o seu metabolismo.

Neste sentido, é recomendado a ingestão de suplementos ricos em proteínas, calorias e enriquecidos com arginina e outros micronutrientes em indivíduos malnutridos ou em risco de malnutrição.

O farmacêutico desempenha um papel importante na identificação de utentes vulneráveis ao desenvolvimento de úlceras de pressão (por exemplo, utentes acamados) e suscetíveis a défices nutricionais (idosos, por exemplo) e tanto nestes como naqueles que já desenvolveram úlceras de pressão, no aconselhamento de suplementos constituídos por arginina. Assim, este tema revelou-se útil para a equipa da farmácia e para mim ao possibilitar compreender o fundamento da suplementação com arginina na prevenção e cicatrização de úlceras de pressão.

Tema 2 – Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 na insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que resulta da incapacidade de o coração ejetar uma quantidade de sangue suficiente para colmatar as necessidades do organismo. Esta patologia surge acompanhada de sintomas típicos, tais como a falta de ar, edema nos tornozelos e fadiga^{45,46}.

A IC continua a ser a maior causa de morbidade e mortalidade cardiovascular a nível global. Estima-se uma prevalência mundial entre 1% a 2%, embora esta possa ser maior, visto que os estudos só incluíram casos diagnosticados⁴⁵.

Verifica-se ainda um aumento da prevalência da IC conforme a idade, de 1% nos indivíduos com idade inferior a 55 anos para >10% nos indivíduos com idade ≥ 70 anos⁴⁵.

Quanto à etiologia da IC, esta é complexa, uma vez que são múltiplas as condições que podem estar na sua origem, como a doença arterial coronária, hipertensão, cardiomiopatias, doença pulmonar obstrutiva crónica, valvopatias, entre outras^{45,46}.

A IC pode ser classificada em três fenótipos distintos de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, como está descrito na **tabela 4**⁴⁵.

Tabela 4 - Classificação da insuficiência cardíaca de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁴⁵

Fenótipo da IC	FEVE
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	$\leq 40\%$
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção moderadamente reduzida	41–49%
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	$\geq 50\%$

Para além desta classificação, a *New York Heart Association* propõe uma classificação baseada na gravidade dos sintomas e limitações na prática de atividade física. Esta classificação é limitante, pois só considera os sintomas, não sendo o melhor indicador para o prognóstico⁴⁵.

No que diz respeito à farmacoterapia, esta, assim como os objetivos do tratamento da IC dependem do diagnóstico efetuado.

No caso da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, a farmacoterapia tem como objetivo a redução da mortalidade e do número de hospitalizações e a melhoria do estado clínico do doente. A terapia de 1ª linha tem por base a associação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (como o captopril e enalapril) ou de um inibidor do recetor da angiotensina-neprilisin (sacubitril/valsartan) a um beta-bloqueador (como o bisoprolol e carvedilol) e a um antagonista do recetor mineralocorticoide (eplerenona e espironolactona)⁴⁵.

Recentemente, foram incluídos na terapêutica preconizada a dapagliflozina e a empagliflozina, pertencentes à classe dos inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2, em doentes com ou sem diabetes⁴⁵.

Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, o tratamento visa reduzir os sintomas de congestão através do uso de diuréticos e, nas *guidelines* de 2021 da *European Society of Cardiology* atualizadas⁴⁷, é recomendado a utilização de um inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2 (dapagliflozina ou empagliflozina). Adicionalmente, deve-se identificar e tratar os fatores de risco inerentes e as comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares^{45,47}.

Embora os avanços experienciados no diagnóstico, gestão da IC e a melhoria significativa no prognóstico, este último ainda é relativamente pobre e a qualidade de vida dos doentes é reduzida⁴⁶.

1. Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2

Originalmente, esta classe farmacológica foi desenvolvida para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e, mais recentemente, foi aprovada no tratamento da IC. A sua ação centra-se no bloqueio do co-transportador de sódio e glucose 2, uma proteína membrana localizada no túbulo contornado proximal, que é responsável pela reabsorção de 90% da glucose a nível renal⁴⁸.

Desta classe são quatro os fármacos aprovados e comercializados na União Europeia: a canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e a ertugliflozina⁴⁹. Destes foram aprovados pelas autoridades competentes, a dapagliflozina e a empagliflozina para o tratamento da IC sintomática^{50,51}.

1.1. Mecanismo de ação

Os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 exercem a sua ação através do bloqueio seletivo do co-transportador de sódio e glucose 2 no túbulo contornado proximal do nefrónio. A reabsorção da glucose diminui e ocorre excreção desta na urina, diminuindo os seus níveis plasmáticos. Simultaneamente, ocorre a redução da reabsorção de sódio. O efeito da glicosúria e da natriurese é responsável pelo efeito diurético, posterior redução do volume plasmático e, consequentemente, pela diminuição da pressão arterial e da pré-carga e pós-carga⁵².

Adicionalmente à natriurese e diurese osmótica, têm vindo a ser propostas outras hipóteses que explicam os efeitos benéficos desta classe na IC. Algumas destas são a redução da inflamação, a perda de peso, autofagia aumentada, melhoria do metabolismo energético cardíaco, elevação da eritropoietina, diminuição do stress oxidativo e regulação alterada das adipocinas^{53,54}.

Como já referido, uma das hipóteses está relacionada com a **perda de peso e o controlo glicémico**. A redução do peso é o resultado da perda de calorías promovida pela excreção de glucose e pela ativação de vias catabólicas como a lipólise e a oxidação de ácidos gordos⁵⁵.

Por sua vez, a **melhoria do metabolismo energético cardíaco** prende-se com o aumento dos níveis de corpos cetónicos em circulação, especialmente o β -hidroxibutirato, devido à mimetização de um 'estado de jejum' (promovido pela glicosúria) que induz a lipólise e a cetogénese. Os cardiomiócitos dos doentes com IC estão sujeitos a uma oxigenação insuficiente e, uma vez que os corpos cetónicos fornecem mais adenosina trifosfato comparativamente aos ácidos gordos para a mesma quantidade de oxigénio, a nível mitocondrial, é compreensível que os corpos cetónicos sejam o substrato preferível nestas condições, funcionando como uma fonte energética alternativa. Assim, esta mudança para a oxidação de cetonas favorece a energética cardíaca⁵⁵.

Outra hipótese proposta é o **aumento do hematócrito**, mesmo em doentes sem diabetes. Por um lado, poderá ser resultado da diminuição do volume plasmático, como já referido, anteriormente. Por outro lado, é apontado a promoção da secreção renal de eritropoietina. A elevação dos níveis de eritropoietina influencia positivamente a angiogénese, a proliferação celular, a inflamação, a função mitocondrial dos cardiomiócitos, assim como promove diretamente a oxigenação tecidual do miocárdio⁵⁶.

A indução da **autofagia** é outra hipótese proposta para explicar o efeito cardioprotetor desta classe. A indução da autofagia está associada à ativação da sinalização de um estado de depleção de nutrientes, devido à glicosúria. A autofagia é um processo que permite remover componentes com potencial nocivo e reciclar componentes celulares, como resposta adaptativa a situações de stress metabólico, como a fome e a hipoxia. Assim, ao eliminar mitocôndrias disfuncionais, há redução da produção de espécies reativas de oxigénio e, por sua vez, da inflamação e do stress oxidativo^{54,57}.

Outra hipótese recai na **homeostase do miocárdio**, através da diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina, conduz à redução da atividade dos transportadores de Na^+/H^+ 1 (regulada positivamente na IC), reduzindo os níveis de sódio e cálcio intracelulares, contribuindo para a proteção e sobrevivência dos cardiomiócitos⁵⁸.

1.2. Indicações e posologia recomendada

Todos os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 estão indicados no tratamento da DM2, em monoterapia ou em associação com outros fármacos. A dapagliflozina e a empagliflozina estão aprovadas na doença renal crónica em adultos. Como já referido inicialmente, a dapagliflozina e a empagliflozina estão aprovados para o tratamento da insuficiência crónica sintomática^{50,51}. No que diz respeito à posologia na IC, a dose recomendada de dapagliflozina e de empagliflozina é de 10 mg, uma vez por dia^{50,51}.

1.3. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentes incluem as infeções do trato urogenital, como vulvovaginites e balanites, hipoglicemia (potenciada pela utilização simultânea de insulina, por exemplo) e poliúria. Outros efeitos envolvem a xerostomia, hipotensão, cetoacidose e risco de fraturas⁴⁸. Os ensaios CANVAS e CANVAS-R demonstraram que o uso da canagliflozina aumenta o risco de amputação (principalmente, do dedo do pé e do metatarso)⁵⁹.

Entretanto, foram notificados alguns casos de amputação com a dapagliflozina, pelo que se deverá considerar a possibilidade deste efeito adverso abranger toda a classe farmacológica⁵⁹.

1.4. Interações medicamentosas

Os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 podem contribuir para o aumento do efeito dos diuréticos tiazídicos e dos diuréticos de ansa, assim como para o risco de

desidratação e hipotensão. Quando usados concomitantemente com a insulina ou secretagogos de insulina, potencializam o risco de hipoglicemia^{50,51}.

2. Evidência dos efeitos cardiovasculares

Ao longo dos últimos anos, múltiplos foram os ensaios clínicos realizados que comprovam a existência de efeitos cardiovasculares em acréscimo ao controlo glicémico nos doentes com DM2. Em 2015 foi publicado o estudo EMPA-REG OUTCOME em que se avaliou a administração de empagliflozina em doentes com DM2, com risco elevado de doença cardiovascular e com tratamento instituído. Concluiu-se que os doentes que receberam empagliflozina viram uma redução significativa da mortalidade por causas cardiovasculares e por qualquer causa e da hospitalização por IC, comparativamente ao placebo⁶⁰.

Em 2017, no estudo CANVAS-Program foi avaliada a eficácia e a segurança da canagliflozina. Nos doentes com DM2 e risco elevado de doença cardiovascular que receberam canagliflozina foi observado uma redução do desfecho combinado que inclui a morte por causas cardiovasculares, enfarte agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, assim como uma redução em 33% de hospitalização por IC⁶¹.

Os resultados relativos à hospitalização por IC destes estudos e de outros, como o DECLARE-TIMI 58 e VERTIS, demonstraram o potencial benéfico dos inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 no tratamento da IC⁶².

Posteriormente, os estudos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced foram realizados com enfoque em doentes com IC diabéticos e não diabéticos, confirmando os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 como o “quarto pilar da terapia modificadora do prognóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida”, o que abriu caminho para outros estudos envolvendo doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, o EMPEROR-PRESERVED e o DELIVER⁶².

2.1. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Os estudos randomizados de fase 3, **DAPA-HF** e **EMPEROR-Reduced**, procuraram investigar os efeitos da dapagliflozina e da empagliflozina em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida com e sem diabetes.

O estudo **DAPA-HF** teve como objetivo averiguar os efeitos da dapagliflozina a longo prazo na morbilidade e mortalidade, em comparação ao placebo^{45,63}.

Para o efeito, 4744 doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida com e sem diabetes, sob tratamento preconizado para a IC, foram divididos em dois grupos – um dos grupos recebeu o placebo e o outro recebeu 10 mg de dapagliflozina diariamente⁶³. Foi demonstrado uma redução de 26% no desfecho primário – agravamento da IC (hospitalização/visita urgente) ou morte cardiovascular – e a redução da mortalidade por qualquer causa e da sintomatologia da IC, assim como a melhoria da qualidade de vida da população-alvo do estudo. Verificou-se que a redução do risco de agravamento da IC e da morte cardiovascular aplicava-se a doentes com IC de fração de ejeção reduzida independentemente da presença de diabetes^{45,63}.

No segundo estudo, o EMPEROR-Reduced, os objetivos foram parecidos aos do DAPA-HF. No EMPEROR-Reduced, 3730 participantes com características semelhantes às do estudo anterior, sob tratamento para a IC, foram divididos em dois grupos – um grupo recebeu o placebo e o outro grupo recebeu 10 mg de empagliflozina diariamente. Verificou-se uma redução de 25% no desfecho primário – hospitalização por agravamento do quadro de IC ou morte cardiovascular. Contudo, não foi demonstrada uma redução significativa da morte cardiovascular com a empagliflozina comparativamente ao placebo. Adicionalmente, observou-se uma redução do declínio da função renal e uma melhoria na qualidade de vida da população-alvo em estudo^{45,64}.

Portanto, os resultados de ambos os estudos corroboram os benefícios da utilização de inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 na terapêutica instituída aos doentes com IC, independentemente da presença de diabetes^{45,65}.

2.2. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

O estudo EMPEROR-Preserved reuniu 5988 participantes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada com o objetivo de avaliar a eficácia da administração diária de 10 mg de empagliflozina, comparativamente ao placebo. Verificou-se uma redução do desfecho primário composto pela morte cardiovascular e hospitalização por IC (resultado que se deve à redução da hospitalização por IC, principalmente), em doentes com e sem diabetes, semelhante ao resultado obtido no DAPA-HF^{52,66}.

No ensaio DELIVER, 6263 participantes foram também divididos em 2 grupos – um grupo recebeu o placebo e o outro grupo recebeu 10 mg de dapagliflozina diariamente. Foi demonstrado que a dapagliflozina reduz o risco combinado de agravamento do quadro de

IC ou morte cardiovascular nos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada^{52,67}.

Recentemente, em agosto de 2023, foram publicadas as *guidelines* de 2021 da European Society of Cardiology atualizadas⁴⁷, que tendo por base os dois ensaios acima descritos, incluíram nas recomendações a utilização de um inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2 (dapagliflozina ou empagliflozina) no tratamento destes doentes.

Conclusão

A IC é um importante problema de saúde pública, devido à morbilidade e mortalidade, ao impacto na qualidade de vida dos doentes e aos custos associados. Apesar dos desenvolvimentos no tratamento, esta patologia ainda está associada a um mau prognóstico e a qualidade de vida é baixa, pelo que é necessário o diagnóstico precoce e a procura por novas opções terapêuticas.

Os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 são uma classe promissora no tratamento da insuficiência cardíaca, que têm vindo a ser investigados em diversos estudos. Os estudos realizados demonstraram os benefícios da utilização desta classe farmacológica na redução significativa da mortalidade, dos eventos cardiovasculares e das hospitalizações por IC.

O DAPA-HF e o EMPEROR-Reduced comprovaram a mais-valia da utilização da dapagliflozina e da empagliflozina, conjuntamente com o tratamento *standard*, em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, mesmo na ausência de DM2, sendo que a dapagliflozina demonstrou uma particular redução da morte por IC.

Posteriormente, os estudos em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, EMPEROR-Preserved e DELIVER, também demonstraram resultados positivos na utilização da empagliflozina e da dapagliflozina nestes doentes, o que conduziu a alterações nas *guidelines* da *European Society of Cardiology*.

Considerando a informação apresentada, é possível concluir o valor terapêutico acrescentado da associação da dapagliflozina e da empagliflozina ao tratamento padrão, embora os exatos mecanismos que justificam os efeitos cardioprotetores desta classe ainda não estejam totalmente esclarecidos.

Conclusão global

O estágio curricular foi um período fulcral na transposição dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de 5 anos para a prática diária, sendo que só a experiência e a procura constante por mais e melhor conhecimento vai possibilitar o nosso crescimento enquanto profissionais de saúde.

Por um lado, a oportunidade de estagiar em farmácia hospitalar permitiu o contacto com a atividade desenvolvida pelos farmacêuticos hospitalares e perceber a importância que representa na melhoria dos cuidados de saúde prestados, bem como compreender a relevância da comunicação com os outros profissionais de saúde.

Por sua vez, o estágio em farmácia comunitária foi um período extremamente desafiante pelo contacto direto com os mais diversos utentes e pela necessidade de oferecer respostas céleres e claras às dúvidas e pedidos colocados, adaptando o discurso científico a uma linguagem acessível ao utente. Possibilitou também a aquisição de conhecimento científico, de competências de comunicação e de relacionamento com a equipa e com os utentes.

Na sua globalidade, o estágio foi uma oportunidade única e enriquecedora que me permitiu consolidar e adquirir novas competências e confirmar o papel fulcral do farmacêutico na sociedade e a necessidade de um maior aproveitamento deste.

Bibliografia

1. Trofa Saúde Braga Centro. Especialidades [Internet]. [citado a 2023 Mar 10]. Disponível em: <https://www.trofasaude.pt/bragacentro/lista-especialidades/>
2. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Capítulo D: Distribuição [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2019 Mai. [citado a 2023 Mar 13]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo_d_manual_de_boas_praticas_de_farmacia_hospitalar_21223437045d07678534ad5.pdf
3. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Material de Penso com Ação Terapêutica [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2012 Nov. [citado a 2023 Mar 21]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/manual_de_material_de_penso_com_acao_terapeutica_4190435775cacce58e0732.pdf
4. Broussard KC, Powers JG. Wound Dressings: Selecting the Most Appropriate Type. American Journal of Clinical Dermatology [Internet]. 2013 Set 24 [citado a 2023 Mar 21];14(6):449–59. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-013-0046-4>
5. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2020 Set [citado a 2023 Abr 7];31(9):1119–34. Disponível em: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S09237534%2820%2939898-7>
6. Agência do Medicamento Europeia. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Abiraterona Sandoz: abiraterona [Internet]. Amesterdão: EMA; 2022 [citado a 2023 Abr 7]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. Agência do Medicamento Europeia. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Firmagon: degarelix [Internet]. Amesterdão: EMA; 2009 [citado a 2023 Abr 7]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_pt.pdf

8. Hoy SM. Abiraterone Acetate: A Review of Its Use in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs* [Internet]. 2013 Nov 23 [cited 2020 Apr 6];73(18):2077–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24271422/>
9. Medicamentos de alerta máximo - Portal das Normas Clínicas [Internet]. normas.dgs.min-saude.pt. 2015. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2015/08/06/medicamentos-de-alerta-maximo/>
10. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 Mar 1 [citado a 2023 Apr 14];111(2):443–51. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218373694>
11. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 Mar 1 [citado a 2023 Abr 17];111(2):443–51. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218373694>
12. Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jul 19;10(14):3183.
13. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenço O, Novellino E, Bialek S, et al. ARIA pharmacy 2018 “Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy”: AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Santé) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. *Allergy* [Internet]. 2019 Jul 1 [citado a 2023 Jun 12];74(7):1219–36. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565275/>
14. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *International Forum of Allergy & Rhinology* [Internet]. 2023 Mar 6 [citado a 2023 Jun 12]; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.23090>
15. Lourenço O, Cvetkovski B, Kritikos V, House R, Scheire S, Costa E, et al. Management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy Pocket guide 2022. *Clinical and Translational Allergy* [Internet]. 2022 Oct 1 [citado a 2023 Jun 14];12(10). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clt2.12183>

16. Weaver-Agostoni J, Kosak Z, Bartlett S. Allergic Rhinitis: Rapid Evidence Review. American Family Physician [Internet]. 2023 Mai 1 [citado a 2023 Jun 15];107(5):466–73. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2023/0500/allergic-rhinitis.html>
17. Caldeira L, Silva M, Santos G, Pereira A. Rinite alérgica – Classificação, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Revista Portuguesa de Imunoalergologia [Internet]. 2021 Jul 6 [citado a 2023 Jun 19];29(2). Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/pgina-educacional-1.pdf
18. Baptista A, Simón A. Estomatite aftosa recorrente. Centro de Informação do Medicamento [Internet]. 2018 [citado a 2023 Jun 19]; Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_ea_424_9789575ac7993984299.pdf
19. Belenguer-Guallar I, Jimenez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. Journal of Clinical and Experimental Dentistry [Internet]. 2014 [citado a 2023 Jun 19];e168-74. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4002348/>
20. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology [Internet]. 2017 Mar 1 [citado a 2023 Jun 22];10(3):26– Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367879/>
21. Giuseppe Mancia Chairperson, Reinhold Kreutz Co-Chair, Mattias Brunström, Burnier M, Grassi G, Andrzej Januszewicz, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). Journal of Hypertension [Internet]. 2023 Jun 21 [citado a 2023 Jul 8]; Publish Ahead of Print. Disponível em: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/9900/2023_ESH_Guidelines_for_the_management_of_arterial.271.aspx
22. Sapra A, Malik A, Bhandari P. Vital Sign Assessment [Internet]. National Library of Medicine. Treasure Island (FL); 2023 [citado a 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553213/>

23. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *Journal of Hypertension* [Internet]. 2021 Mar 12 [citado a 2023 Jul 5];39(7):1293–302. Disponível em: https://www.sphta.org.pt/files/guidelines_esh_practice_bpm_gls_jh2021.pdf
24. Grupo Técnico de Feridas. Úlceras de Pressão: Atuação na Prevenção e Tratamento [Internet]. 2017 [citado a 2023 Jul 12]. Disponível em: <https://www.arsalgarve.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/2/2017/11/UP.pdf>
25. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevenção e Tratamento de Úlceras por Pressão: Guia de Consulta Rápida [Internet]. Cambridge Media: Osborne Park, Western Australia: Emily Haesler (Ed.); 2014 [citado a 2023 Jul 12]. Disponível em: <https://www.epuap.org/wp-content/uploads/2016/10/portuguese-quick-reference-guide-jan2016.pdf>
26. European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevenção e tratamento de lesões / úlceras por pressão. Guia de Consulta Rápida (edição Portuguesa) [Internet]. Emily Haesler (Ed.). EPUAP/NPIAP/PPPIA:2019 [citado a 2023 Jul 12]. Disponível em: <https://www.epuap.org/wp-content/uploads/2020/11/qrg-2020-portuguese.pdf>
27. Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado a 2023 Jul 16]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
28. National Cancer Institute. Layers of the Skin | SEER Training [Internet]. Cancer.gov. 2019 [citado a 2023 Jul 15]. Disponível em: <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/anatomy/layers.html>
29. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews* [Internet]. 2019 [citado a 2023 Jul 22]; 99(1):665–706. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00067.2017>

30. Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. Life [Internet]. 2021 Jul 7 [citado a 2023 Jul 24];11(7):665. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8307436/>
31. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. Nutrition [Internet]. 2010 Set [citado a 2023 Jan 23];26(9):862–6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900710001668?via=ihub>
32. Munoz N, Posthauer ME, Cereda E, Schols JMGA, Haesler E. The Role of Nutrition for Pressure Injury Prevention and Healing. Advances in Skin & Wound Care [Internet]. 2020 Mar [citado a 2023 Jul 30];33(3):123–36. Disponível em: https://journals.lww.com/aswcjournal/Fulltext/2020/03000/The_Role_of_Nutrition_f_or_Pressure_Injury.3.aspx
33. Lyder CH, Preston J, Grady JN, Scinto J, Allman R, Bergstrom N, et al. Quality of Care for Hospitalized Medicare Patients at Risk for Pressure Ulcers. Archives of Internal Medicine [Internet]. 2001 Jun 25 [citado a 2020 Ago 2];161(12):1549. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/648432>
34. Chu AS, Delmore B. Arginine: What You Need to Know for Pressure Injury Healing. Advances in Skin & Wound Care [Internet]. 2021 Dez [citado a 2023 Ago 5];34(12):630–6. Disponível em: https://journals.lww.com/aswcjournal/Fulltext/2021/12000/Arginine_What_You_Ne_ed_to_Know_for_Pressure.4.aspx
35. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A Multifaceted Enzyme Important in Health and Disease. Physiological Reviews [Internet]. 2018 Abr 1 [citado a 2023 Ago 10];98(2):641–65. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966718/>
36. Malone-Povolny MJ, Maloney SE, Schoenfisch MH. Nitric Oxide Therapy for Diabetic Wound Healing. Advanced Healthcare Materials [Internet]. 2019 Jan 15 [citado a 2023 Ago 15];8(12):1801210. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fadhm.201801210>

37. Medical Advisory Secretariat. Management of Chronic Pressure Ulcers. Ontario Health Technology Assessment Series [Internet]. 2009 Jul 1 [citado a 2023 Ago 17];9(3):1–203. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377577/>
38. Neyens JCL, Cereda E, Meijer EP, Lindholm C, Schols JMGA. Arginine-enriched oral nutritional supplementation in the treatment of pressure ulcers: A literature review. Wound Medicine [Internet]. 2017 Mar [citado a 2023 Ago 16];16:46–51. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2213909516300404?token=F0144926F1D7D5622F69AF165A1180963EE479C91B88AAD0F7D8B667D1CC199C013C5A49616E5D30B09C05D658480ADB>
39. Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland) [Internet]. 2005 Dez [citado a 2023 Ago 16] 1;24(6):979–87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297506/>
40. Heyman H, Van De Looverbosch DEJ, Meijer EP, Schols JMGA. Benefits of an oral nutritional supplement on pressure ulcer healing in long-term care. Journal of Wound Care. 2008 Nov [citado a 2023 Ago 17];17(11):476–80. Disponível em: https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2008.17.11.31475?rfr_da_t=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
41. Cereda E, Klersy C, Seriola M, Crespi A, D'Andrea F. A Nutritional Formula Enriched With Arginine, Zinc, and Antioxidants for the Healing of Pressure Ulcers. Annals of Internal Medicine. 2015 Fev 3 [citado a 2023 Ago 17];162(3):167. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M14-0696>
42. Leigh B, Desneves K, Rafferty J, Pearce L, King S, Woodward MC, et al. The effect of different doses of an arginine-containing supplement on the healing of pressure ulcers. Journal of Wound Care. 2012 Mar [citado a 2023 Ago 17];21(3):150–6. Disponível em: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2012.21.3.150>
43. Van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinková E, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. Nutrition. 2010 Set [citado a 2023 Ago 18];26(9):867–72. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089990071000167X>

44. Cereda E, Klersy C, Andreola M, Pisati R, Schols JMGA, Caccialanza R, et al. Cost-effectiveness of a disease-specific oral nutritional support for pressure ulcer healing. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2017 Feb 1 [citado a 2023 Ago 18];36(1):246–52. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561415003325>
45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal* [Internet]. 2021 [citado a 2023 Jul 25];42(36):3599–726. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false#305162845>
46. Hajouli S, Ludhwani D. Heart failure and ejection fraction [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2022 [citado a 2023 Jul 30]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553115/>
47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* [Internet]. 2023 Aug 25 [citado a 2023 Set 7]; Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3627/7246292#419401482>
48. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappetta D, Urbanek K, De Angelis A, et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2022 Sep 21 [citado a 2023 Set 10];9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9532622/>
49. European Medicines Agency. Anexo IV Conclusões científicas [Internet]. [citado a 2023 Set 11]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-annex-iv_pt.pdf
50. Agência do Medicamento Europeia. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Forxiga[Internet]. Amesterdão: EMA; 2022 [citado a 2023 Set 11]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf
51. Agência do Medicamento Europeia. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Jardiance [Internet]. Amesterdão: EMA; 2022 [citado a 2023 Set 11].

- Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf
52. Cavallari I, Simone Pasquale Crispino, Segreti A, Gian Paolo Ussia, Grigioni F. Practical Guidance for the Use of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. American Journal of Cardiovascular Drugs [Internet]. 2023 Ago 24 [citado a 2023 Set 12]; Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40256-023-00601-9>
 53. Kiran Prasad Moparthi, Rushaidi A, Meghana Reddy Muddam, Obajeun OA, Abaza A, Jaramillo A, et al. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors to Decrease the Risk of Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. Cureus [Internet]. 2023 Aug 24 [citado a 2023 Set 12]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10457136/#REF11>
 54. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. Heart [Internet]. 2021 Fev 26 [citado a 2023 Set 12];107(13). Disponível em: <https://heart.bmj.com/content/early/2021/02/25/heartjnl-2020-318060>
 55. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2022 Mar 26 [citado a 2023 Set 14];23(7):3651. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8998569/>
 56. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. Circulation [Internet]. 2020 Fev 25 [citado a 2023 Set 17];141(8):704–7. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed%20%E2%80%8C
 57. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. Circulation [Internet]. 2022 Nov [citado a 2023 Set 19];146(18):1383–405. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732>

58. Rasalam R, Atherton JJ, Deed G, Molloy-Bland M, Cohen N, Sindone A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on heart failure hospitalization and cardiac function: systematic review. ESC Heart Failure [Internet]. 2021 Jul 5 [citado a 2023 Set 19]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8497341>
59. Gamboa A, Severiano A, Martins A, Mousinho C, Bragança F, Hergy F, et al. FICHA TÉCNICA [Internet]. 2019 Nov [citado a 2023 Set 21]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3020432/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia%2C+Volume+23%2C+n%C2%BA11%2C+novembro+de+2019/af4da05e-214b-4b45-9a4c-a05e1f24a347?version=1.2>
60. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Nov 26 [citado a 2023 Set 22];373(22):2117–28. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1504720>
61. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine [Internet]. 2017 Aug 17 [citado a 2023 Set 22];377(7):644–57. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611925>
62. Silva-Cardoso J, Andrade A, Brito D, Ferreira J, Fonseca C, Peres M, et al. SGLT-2 inhibitors: A step forward in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition) [Internet]. 2021 Sep [citado a 2023 Set 22];40(9):687–93. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2174204921002518?via%3Dihub>
63. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Sep 19 [citado a 2023 Set 23];381(21). Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303>
64. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Aug 28 [cited 2023 Set 24];383(15). Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022190?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

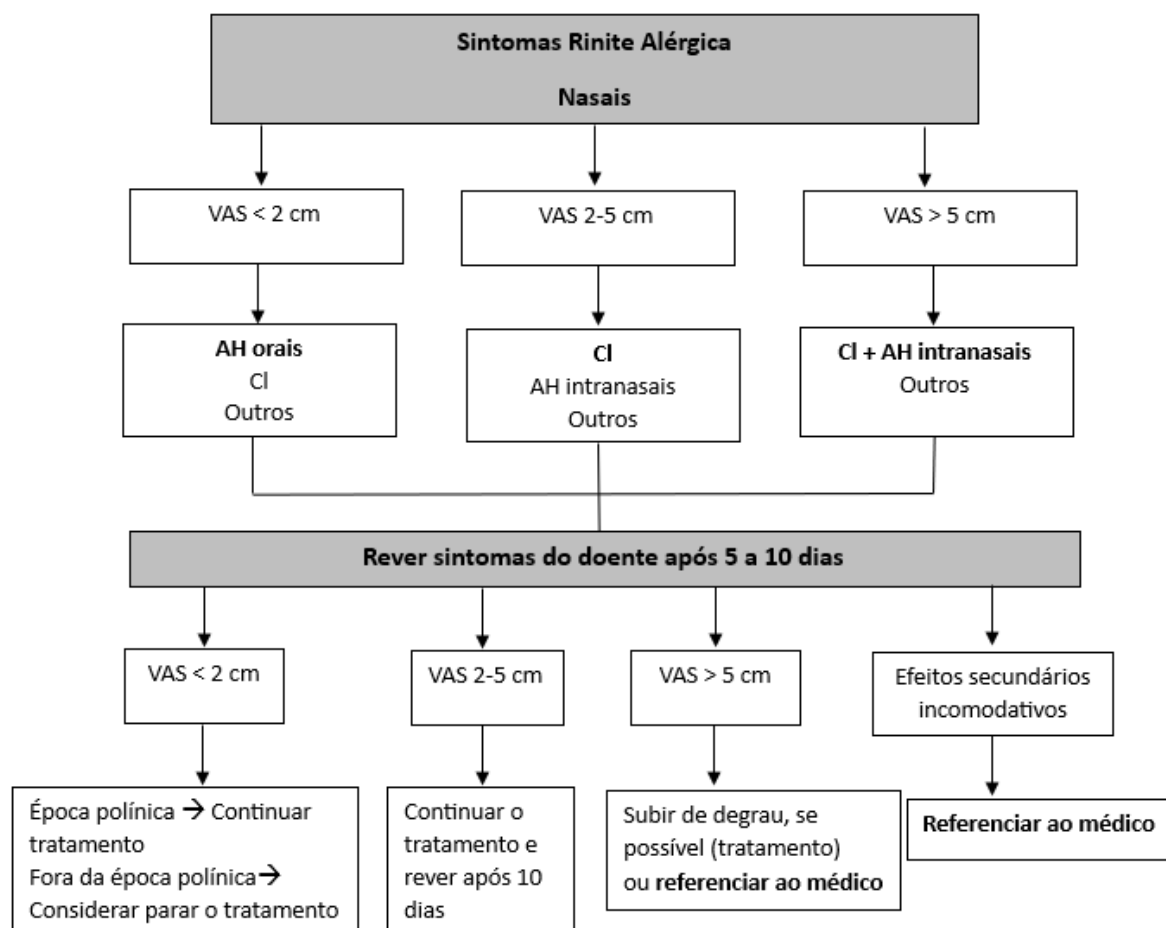
65. Bocchi EA, Biolo A, Moura LZ, Figueiredo Neto JA, Montenegro CEL, Albuquerque DC de. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2021 Mar 1 [citado a 2023 Set 23];116:355–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/tFQHn8rLHS5Fw5JHKPymjPf/?lang=pt>
66. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 Ago 27 [citado a 2023 Set 25];385(16). Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>
67. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine [Internet]. 2022 Ago 27 [citado a 2023 Set 26]; Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206286>

Anexos

Anexo 1. Tabela de opções farmacológicas para o tratamento da rinite alérgica^{14,16,17}

Classe	Mecanismo	Notas	Exemplos
Corticosteroides intranasais	Diminuição da libertação de mediadores inflamatórios e citocinas	➤ 1ª linha de tratamento em RA persistente ou moderada a grave; ➤ Muito eficaz no alívio sintomático, principalmente na congestão nasal; ➤ Máxima eficácia 2-4 semanas após início de utilização; ➤ Na administração nasal, evitar o contacto com o septo nasal; ➤ Associação com anti-histamínico H1 intranasal (Azelastina + Fluticasona) na rinite moderada a grave.	Beclometasona Budesonida Fluticasona Mometasona
Anti-histamínicos H1 orais (2ª geração)	Bloqueio dos recetores da histamina, inibindo a ação de mediadores pro-inflamatórios	➤ Alívio da rinorreia, prurido nasal e ocular e estertores; ➤ Recomendados especialmente quando os sintomas são sazonais ou episódicos; ➤ Seguros em crianças > 2 anos.	Bilastina Cetirizina Desloratadina Fexofenadina Levocetirizina Loratadina
Anti-histamínicos H1 intranasais	Bloqueio dos recetores da histamina, inibindo a ação de mediadores pro-inflamatórios	➤ RA leve; ➤ Bom perfil de segurança; ➤ Início de ação mais rápido comparativamente aos anti-histamínicos orais.	Azelastina
Cromonas	Inibição da desgranulação dos mastócitos e condiciona a libertação de mediadores pro-inflamatórios	➤ 2ª linha de tratamento; ➤ Opção profilática na RA sazonal → tratamento inicial 1-2 semanas antes da estação polínica; ➤ Redução da rinorreia, congestão, prurido nasal e estertores; ➤ Não recomendado para crianças.	Cromoglicato dissódico
Descongestionantes intranasais	Ação agonista nos recetores adrenérgicos α , provocando vasoconstricção → redução da congestão nasal	➤ Início de ação rápido; ➤ Possibilidade de efeito <i>rebound</i> → duração da utilização 3-5 dias; ➤ Não recomendado para crianças.	Fenilefrina Oximetazolina Xilometazolina
Anticolinérgicos intranasais	Ação antagonista dos recetores muscarínicos da acetilcolina → broncodilatação e diminuição das secreções	➤ Início de ação rápido; ➤ Redução da rinorreia; ➤ Tratamento adjuvante no controlo da rinorreia.	Brometo de ipratrópio
Antagonistas do recetor de leucotrienos	Inibição da libertação de leucotrienos → redução da congestão nasal e rinorreia	➤ Aprovados na Europa para doentes com asma e RA concomitantes (diminui o broncoespasmo e a resposta inflamatória).	Montelukaste Zafirlucaste

Anexo 2. Algoritmo de tratamento da rinite alérgica na farmácia tendo por base a VAS¹ (adaptada de¹⁵)



AH- Anti-histamínicos **CI-** Corticosteroides intranasais

¹ VAS “Nasal” (0-10 cm): Varia de acordo com o incómodo dos sintomas nasais na perspetiva do utente (0 cm para nenhum incómodo e 10 cm para um incómodo extremo).

Anexo 3. Formação interna “O Papel da Arginina na Cicatrização de Úlceras de Pressão”



O Papel da Arginina na Cicatrização de Úlceras de Pressão

Estágio Curricular
Farmácia Sá da Bandeira
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas 2022/2023

Mariana Alves

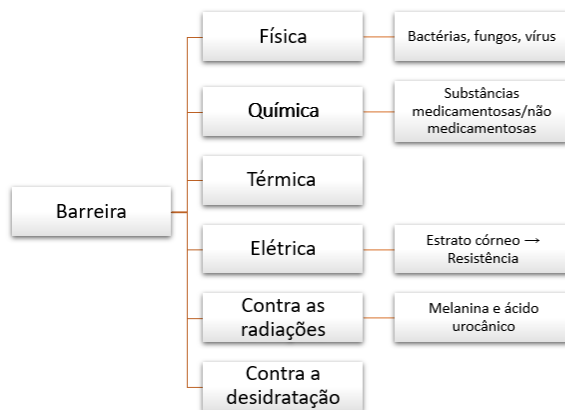
2
Índice
Introdução
A Pele
O Processo de Cicatrização
Nutrição na Cicatrização
A Arginina no Processo de Cicatrização
Suplementação com Arginina
Conclusão
Referências

Introdução

- De acordo com a European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP), a **úlcer de pressão (UP)** “é uma lesão localizada da pele e/ou tecido subjacente, normalmente sobre uma proeminência óssea, em resultado da pressão ou de uma combinação entre esta e forças de torção.”
- São diversos os fatores que podem contribuir para a UP como o **envelhecimento, perfusão e nutrição**, sendo esta última um fator chave no processo de cicatrização.
- As **guidelines de 2019 da European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel e da Pan Pacific Pressure Injury Alliance** recomendam o fornecimento de suplementos orais ricos em calorias, proteínas, arginina, zinco e outros nutrientes, a indivíduos em risco ou já desnutridos e com úlcera por pressão categoria II ou mais severa.

A Pele

- A pele é o maior órgão do corpo humano.



- Além de ser uma barreira, desempenha um papel fundamental na excreção de substâncias (água e ureia), na cicatrização e na receção de estímulos (dor, frio, calor).

A Pele

- É dividida em 3 camadas: **Epiderme, derme e hipoderme**;
- A **epiderme**:
 - Camada mais superficial e fina;
 - Epitélio pavimentoso estratificado;
 - Constituída por diferentes células: **corneócitos** (células mortas, desidratadas e queratinizadas → resultantes da diferenciação dos queratinócitos); **queratinócitos** (células produtoras de queratina); **melanócitos** (células produtoras e distribuidoras de melanina aos queratinócitos); **células de Langerhans** (células envolvidas em mecanismos de imunidade) e **células de Merkel** (receptores sensoriais).

Layers of skin, hair follicles, sweat glands

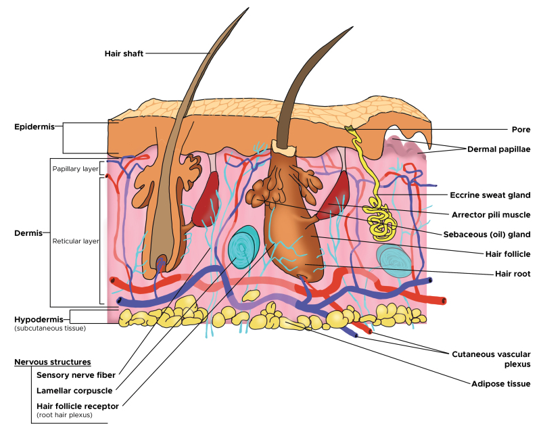


Figura 1 - Secção transversal da pele e estruturas subjacentes
Fonte: Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. [Atualizado a 2022 Nov 14]

A Pele

- É dividida em 3 camadas: **Epiderme, derme e hipoderme**;
- A **derme**:
 - Confere **resistência e elasticidade** à pele; A Pele
 - **Diversas estruturas e células**, como por exemplo os fibroblastos (responsável pela síntese de proteínas, como o colagénio);
 - Elevada atividade celular e vascular - responsável pela regulação da temperatura corporal e pelo fornecimento de nutrientes e oxigénio à epiderme.
- A **hipoderme**:
 - A camada **mais profunda e espessa**;
 - Constituída por **adipócitos, fibras de colágeno e vasos sanguíneos**;
 - Isola e protege o organismo contra traumas físicos.

Layers of skin, hair follicles, sweat glands

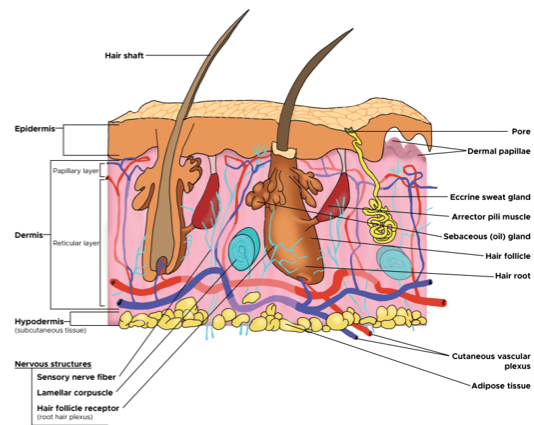
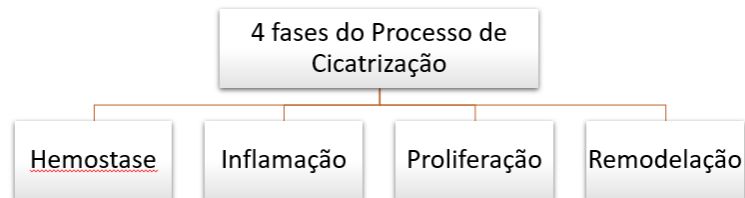


Figura 1 - Secção transversal da pele e estruturas subjacentes
Fonte: Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. [Atualizado a 2022 Nov 14]

O Processo de Cicatrização

Quando a integridade da pele é afetada, é iniciado um processo complexo que envolve mecanismos interdependentes e sobreponíveis – a **cicatrização**.



O Processo de Cicatrização

1. Hemostase

Ocorre imediatamente após a lesão com o objetivo de controlar a hemorragia através da:

- **Vasoconstrição;**
- **Hemostase primária** (agregação plaquetária pela exposição ao colagénio da matriz subendotelial);
- **Hemostase secundária** (envolve a ativação da cascata de coagulação que compreende a formação de uma rede de fibrina que se liga ao coágulo, estabilizando-o e formando o trombo).

2. Inflamação

- **Influxo de neutrófilos;**
- **Influxo de monócitos e diferenciação em macrófagos;**
- **Influxo de linfócitos;**

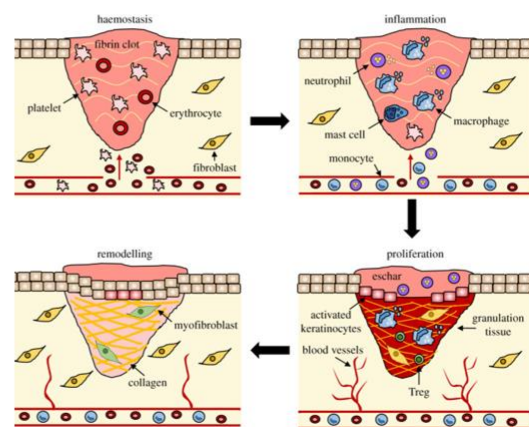


Figura 2 – Fases do processo de cicatrização

Fonte: Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. 2020 Sep;10(9):200223

O Processo de Cicatrização

2. Proliferação

- Aumento da migração e da proliferação dos leucócitos, queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos;
- **Síntese de colagénio tipo III;**
- **Angiogénese;**
- **Re-epitelização;**
- **Remodelação da matriz extra-celular**

3. Remodelação

- **Remodelação do colagénio**, com substituição do colagénio tipo III em colagénio tipo I;
- **Redução vascular;**
- **Diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos**, com contração e diminuição da área da ferida.

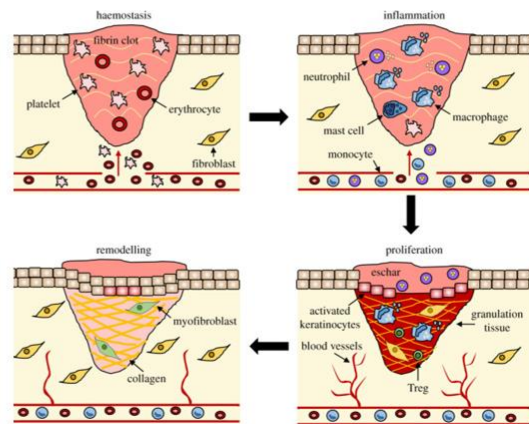


Figura 2– Fases do processo de cicatrização

Fonte: Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. 2020 Sep;10(9):200223

Nutrição na Cicatrização

- O processo de cicatrização é exigente do ponto de vista energético e proteico.
- É conhecida a associação entre uma ingestão deficiente de alimentos e água e a diminuição de peso com o desenvolvimento de úlceras de pressão.
- *Wojcik et al* verificaram que só **59%** dos indivíduos com úlceras de pressão atingiam as exigências energéticas e **41%** as necessidades proteicas sem suplementação.
- Uma vez que a desnutrição prolonga a fase inflamatória, nutrientes com ação imunomoduladora, como a arginina, são de extrema importância na UP.



Figura 3 – Impacto da desnutrição no processo de cicatrização

Arginina no Processo de Cicatrização

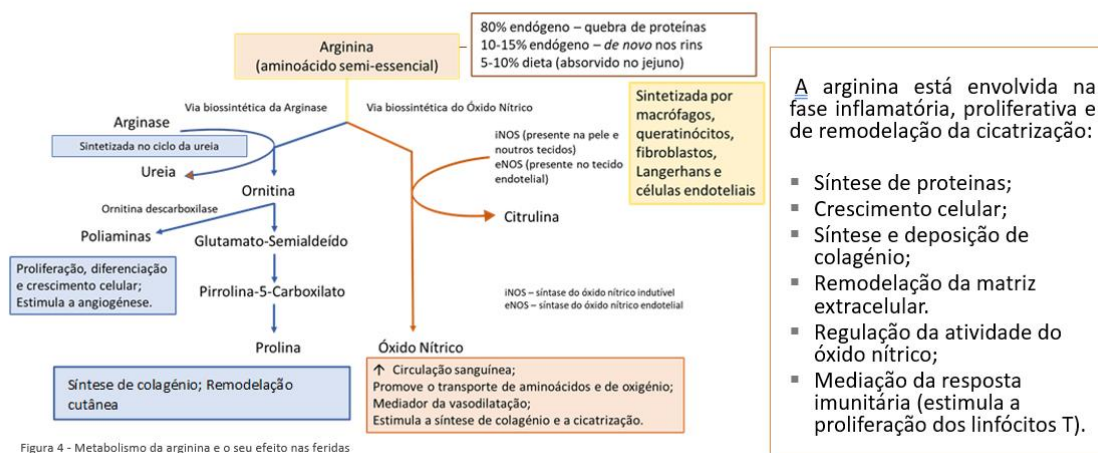


Figura 4 - Metabolismo da arginina e o seu efeito nas feridas

Fonte: Advances in Skin & Wound Care 34(12):630-636, Dezembro 2021 (adaptado)

Suplementação com Arginina

Tabela 1 – Estudos sobre o impacto da suplementação com arginina no processo de cicatrização de úlceras de pressão

Autor e Ano	Tipo de Estudo e Duração	Amostra	Estádio UP	Intervenção Nutricional	Resultado e Parâmetros	Conclusão
Desneves et al (2015)	Ensaio clínico randomizado controlado 3 semanas	N=16 Idade: 37-92 anos	II, III e IV	GC: Dieta padrão do hospital GA: Dieta padrão do hospital + 2 suplementos hiperproteicos/hipercalóricos Grupo GB: Dieta padrão do hospital + 2 suplementos hiperproteicos/hipercalóricos enriquecidos com 9 g de arginina (Resource® Arginaid™), 500 mg de vitamina C e 30 mg de zinco	PUSH GC: baseline vs. 3ª semana 8.7±0.5 vs. 7.0±1.5 (P<0,05) Grupo A: baseline vs. 3ª semana 9.4±1.2 vs. 2.6±0.6 (P<0,01)	Suplementação com arginina, vitamina C e zinco melhoram a taxa de cicatrização de forma significativa comparada às outras dietas.
Heyman et al (2008)	Ensaio clínico 9 semanas	N= 245 Média de idade: 82 anos	II, III e IV	Suplementação com 46 g de proteína + 6,9 g de arginina + 21 mg de zinco + 87 mg de vitamina E + 575 mg de vitamina C (460 mL de Cubitan® Nutricia)	Quantidade de exsudado diminuiu (p<0.0001) ↓ significativa (53%) da área da UP de 580 ± 3743mm² para 743 ± 1809mm² (p<0.0001)	Suplementação hiperproteica enriquecida com arginina, zinco, vitamina E Nutricia C reduz significativamente a área a UP a longo prazo.
Cereda et al (2015)	Ensaio clínico randomizado controlado cego multicêntrico 8 semanas	N= 200 indivíduos adultos malnutridos Média de idade: 81 anos	II, III e IV	GC: fórmula padrão isocalórica e isonitrogenada GA: Suplemento hiperproteico/hipercalórico/enriquecido com 6 g de arginina, zinco e antioxidantes (Cubitan® Nutricia).	↓ área da UP do GA em 60.9% comparativamente aos 45.2% do GC (P = 0.017) ↓ área da UP ≥ 40% comparativamente ao GC (P = 0.018)	Em indivíduos malnutridos, 8 semanas de suplementação hiperproteica enriquecida com arginina, zinco e antioxidantes melhora significativamente a UP comparado com o grupo de controle.

PUSH – Pressure Ulcer Scale for Healing (0=completamente cicatrizado; 17=elevada severidade); UP – úlcera de pressão; GC – Grupo de controle GA – Grupo com dieta A; GB- Grupo com dieta B; ↓-diminuição

Suplementação com Arginina

Tabela 1 – Estudos sobre o impacto da suplementação com arginina no processo de cicatrização de úlceras de pressão

Autor e Ano	Tipo de Estudo e Duração	Amostra	Estadio UP	Intervenção Nutricional	Resultado e Parâmetros	Conclusão
Leigh et al (2012)	Ensaio clínico randomizado controlado	N=23 Idade: 31-92 anos	II, III e IV	GC: Dieta padrão do hospital GA: Dieta padrão do hospital + 4,5 de arginina (1 saqueta de Resource® Arginaid™) GB: Dieta padrão do hospital + 9 g de arginina (2 saquetas de Resource® Arginaid™)	PUSH ↓ significativa da severidade da UP ao longo do tempo (p<0,001)	Benefícios clínicos idênticos em ambas as dosagens de arginina (ambas demonstraram ser efetivas na UP). Portanto, a administração de uma dosagem mais baixa de arginina (4,5 g) é igualmente eficaz e poderá promover uma redução de custos.
Van Anholt et al (2010)	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego multicêntrico 8 semanas	N= 43 Idade: 18-90 anos	III e IV	GC: Placebo não calórico GA: Suplemento hiperproteico/hipercalórico/ enriquecido com 9 g de arginina, zinco e antioxidantes (600 mL Cubitan® Nutricia).	↓ área da UP do GA comparativamente ao GC (P = 0.006) ↓ PUSH do GA comparativamente ao GC (P=0,011) ↓ do nº de pensos/semana no GA comparativamente ao GC (P=0.003) ↓ tempo gasto na troca de penso no GA comparativamente ao GC (P = 0.006)	Suplementação específica rica em arginina acelera a cicatrização das UPs e diminui a intensidade dos cuidados nas feridas em indivíduos sem malnutrição. Isto poderá traduzir-se numa diminuição de custos.

PUSH – Pressure Ulcer Scale for Healing (0=completamente cicatrizado; 17=elevada severidade); UP – úlcera de pressão; GC – Grupo de controlo GA – Grupo com dieta A; GB- Grupo com dieta B;
↓- diminuição

Suplementação com Arginina

- No mercado existem formulações constituídas por arginina e destinadas não só a úlceras de pressão, como também a outros tipos de feridas crónicas (úlceras venosas e úlceras do pé diabético).

Composição nutricional		
Energia	kcal	26
	kJ	111
Lípidos	g	0
Hidratos de carbono	g	0
Equivalente proteico	g	5
Aminoácidos totais (L-arginina)	mg	5
Sal	g	0

Figura 5 – Composição nutricional do Resource Arginaid®

resource arginaid

Resource® Arginaid

Composição Nutricional	100 ml	Garrafa 200 ml
Energia	kcal	224
	kJ	930
Proteínas	g	8,8
% energia	% En	28%
Lípidos	g	0
Hidratos de Carbono	g	24,5
% energia	% En	40%
- Açúcares	g	7,1
- Lactose	g	1,7
% energia	% En	2,5
Fibra	g	0,5
% energia	% En	0,8
Sal	g	0,13
Minerais		
- Na	mg	50
- K	mg	150
- Cl	mg	80
- Ca	mg	225
- P	mg	182
- Mg	mg	42
Elementos		
- Fe	mg	3,0
- Zn	mg	4,5
- Cu	mg	0,65
- Mn	mg	1,3
- F	mg	0,19
- Mo	µg	19
- Se	µg	32
- Cr	µg	18
- I	µg	25
Vitamina		
- Vit. A	µg	119
- Vit. D	µg	1,3
- Vit. E	mg-α-TE	19
- Vit. K	µg	10
- Tiamina	mg	0,28
- Riboflavina	mg	0,63
- Niacina	mg	1,4
- Ácido pantoténico	mg	1,0
- Vit. B ₆	mg	0,65
- Ácido fólico	µg	300
- Vit. B ₁₂	µg	0,79
- Biotina	µg	7,5
- Vit. C	mg	125
Outros		
- Colina	mg	69
- Cholesterol	mg	500
- Carotenóides	mg	0,75

Figura 6 – Composição nutricional do Cubitan®

Conclusão



Os estudos demonstram uma melhoria significativa na cicatrização das úlceras de pressão com a utilização de suplementos contendo arginina.

Contudo, a maioria dos estudos utiliza suplementos com arginina associada a micronutrientes, como a vitamina E, vitamina C e zinco, importantes no processo de cicatrização.

É recomendado, pelo menos, 4,5 g de arginina combinados com outros micronutrientes para se obterem benefícios na cicatrização de úlceras de pressão.

O objetivo consiste na intervenção nutricional adequada (aporte de alimentos e suplementação) com vista a melhorar a capacidade de cicatrização dos doentes.

Assim, o tratamento nutricional apropriado traduz-se, por um lado, na melhoria da qualidade de vida dos doentes e, por outro, na redução significativa de custos associados às UPs.

Referências

1. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevenção e Tratamento de Úlceras por Pressão: Guia de Consulta Rápida [Internet]. 2014. Disponível em: <https://www.eupap.org/wp-content/uploads/2016/10/portuguese-quick-reference-guide-jan2016.pdf> (diap. 3)
2. Chu AS, Delmore B. Arginine: What You Need to Know for Pressure Injury Healing. *Advances in Skin & Wound Care* [Internet]. 2021 Dez;34(12):630-6. Disponível em: https://journals.lww.com/aswcjournal/Fulltext/2021/12000/Arginine_What_You_Need_to_Know_for_Pressure_Injury_Healing.aspx (diap. 3, 11 e 15)
3. Yousef H, Alhaji M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/> (diap. 4, 5 e 6)
4. National Cancer Institute. Layers of the Skin | SEER Training [Internet]. Cancer.gov. 2019. Disponível em: <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/anatomy/layers.html> (diap. 5 e 6)
5. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews* [Internet]. 2019;99(1):665-706. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00067.2017> (diap. 7)
6. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology* [Internet]. 2020 Set;10(9):200223. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.200223> (diap. 8 e 9)
7. Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies [Internet]. *Life*. 2021 Jul 7;11(7):665. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8307436/> (diap. 8 e 9)
8. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing [Internet]. *Nutrition*. 2010 Set;26(9):862-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900710001668?via%3Dihub> (diap. 10)
9. Heintschel M, Heuberger R. The Potential Role of Zinc Supplementation on Pressure Injury Healing in Older Adults: A Review of the Literature [Internet]. *Hmpgloballearningnetwork.com*. 2021. Disponível em: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wounds/heintschel> (diap. 10)
10. Oliveira L, Cardoso C. Efeito da arginina isolada ou associada na cicatrização de lesões por pressão (LPP): revisando as evidências científicas. 2019. (diap. 10 e 11)
11. Morris SM. Arginine Metabolism Revisited. *The Journal of Nutrition* [Internet]. 2016 Nov 9;146(12):2579S-2586S. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/146/12/2579S/4589950> (diap. 11)
12. Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial. *Clinical Nutrition* [Edinburgh, Scotland] [Internet]. 2005 Dez 1;24(6):979-87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297506/> (diap. 12)
13. Heyman H, Van De Looverbosch DEJ, Meijer EP, Schols JMG. Benefits of an oral nutritional supplement on pressure ulcer healing in long-term care. *Journal of Wound Care*. 2008 Nov;17(11):476-80. (diap. 12)
14. Cereda E, Klersy C, Serioi M, Crespi A, D'Andrea F. A Nutritional Formula Enriched With Arginine, Zinc, and Antioxidants for the Healing of Pressure Ulcers. *Annals of Internal Medicine*. 2015 Feb 3;162(3):167. (diap. 12)
15. Leigh B, Desneves K, Rafferty J, Pearce L, King S, Woodward MC, et al. The effect of different doses of an arginine-containing supplement on the healing of pressure ulcers. *Journal of Wound Care*. 2012 Mar;23(3):150-6. (diap. 13)
16. Van Anhoit RD, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinková E, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition*. 2010 Set;26(9):867-72. (diap. 13)
17. Resource Arginaid | Nestlé Health Science [Internet]. www.nestlehealthscience.pt. Disponível em: <https://www.nestlehealthscience.pt/marcas/resource/arginaid> (diap. 14)
18. Cubitan® [Internet]. Nutricia. [cited 2023 Aug 31]. Disponível em: <https://www.nutricia.pt/portfolio/cubitan/> (diap. 14)
19. Mahmoodpoor A, Shadvat R, Sanaie S, Saghaei S, Dehghan K, Ostadi Z. Pressure Ulcer and Nutrition. *Indian Journal of Critical Care Medicine* [Internet]. 2018;22(4):283-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5930532/> (diap. 15)



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt