



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Gabriel Faria da Silva

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Gabriel Faria da Silva

Farmácia da Prelada

fevereiro de 2021 a agosto de 2021

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Paula Verdial Correia

Julho de 2024

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 18 de julho de 2024

Gabriel Faria da Silva

Agradecimentos

No fim do meu percurso, aflora a sensação de que já não há palavras por dizer ou escrever. Ainda assim, sinto que devo deixar marcadas algumas considerações aos meus.

Primeiro dizer que agradeço a todas as pessoas e instituições que de alguma forma, próxima ou distante, contínua, esporádica ou única fizeram parte deste meu percurso. Foram e continuarão a ser anos de aprendizagens contínuas que, acima de tudo, me formam como pessoa, mais que profissional.

Ao Moura por ser o melhor amigo que nunca esperei ter. Por todas as horas passadas juntos, todos as situações e locais por onde já passámos, passamos e havemos de passar.

À Dani por ser a melhor amiga que desafia as minhas crenças e a minha paciência também. Por todas horas em chamada e todas as maluquices sem nexo.

Aos Malvados: Dani, Heldinho, Jó, Gon, Lau, Sofs, Mafas, Vaz e, também, ao Filipe e ao Joel. Muito obrigado, por todos os momentos, risadas, saídas à noite e situações inusitadas.

À Matilde, à Zu, à Dri, à Lu, ao Clemente, à Mafi, à Marta, à Xana, à Mizé, à Chula, à Teté, à Marilu, à Bia, ao Machado, ao Rodrigo e ao Jojó por serem os mais mais, por todas as noites, todos os copos, por toda a parte...

À Eva, ao Maia, ao Tomás, ao Guilherme, ao Dinis, à Sandra, à Laura e à Carol por terem entrado na minha vida numa altura incerta, quando tudo parecia pré-determinado... Por todos os brindes e todas as músicas, algures num Mais Velho ou numa estrada qualquer. Faremos a festa!

À Sofia, ao João e ao Miguel por continuarem a fazer parte da minha vida depois destes anos todos. São os amigos que levo desde que me considero gente, para sempre. Só não me perguntem o que acho do ponta-de-lança do West Ham...

À Tuna de Farmácia do Porto por ser a minha segunda casa, muitas vezes a primeira. Todos os momentos, todos os ensaios, todas as praxes, todas as noites, todos os brindes, todas as canções, todas as viagens e palcos...que mais? Aproveitei a 100% e, se pudesse repetir, aproveita a 1000. Não há palavras para descrever a minha experiência convosco. Continuaremos juntos de alguma forma.

Ao Cantarinha por competir com a TFP para o lugar de segunda casa. Ao Cássio, ao Tiago, à Vanessa, à Ângela, à Tânia, à Dona Bina e ao Senhor Manel por tudo. Todas as

horas, todas as conversas, todos os finos, todas as francesinhas, todos os menus-estudante... Havemos de ir ao Cantarinha!

E, por fim, mas não menos importante, à professora Susana por todo o apoio, disponibilidade e motivação que me disponibilizou desde sempre, desde os tempos de Tuna, até este momento. Obrigado.

Resumo

Para finalizar o meu percurso como estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas realizei um estágio curricular com a duração de seis meses (no período de fevereiro a agosto) na Farmácia da Prelada, Porto. Posteriormente, procedi à elaboração deste relatório com vista a demonstrar a aplicabilidade dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso como ferramentas para o quotidiano do farmacêutico no exercício da sua função.

A parte 1 consiste na contextualização da farmácia onde estagiei, as atividades desenvolvidas ao longo do estágio, bem como as elaboradas para este relatório que derivaram de situações do quotidiano que despertaram o meu interesse: Suplementos de arroz vermelho na redução dos níveis de colesterol; Sucralfato; Considerações sobre os inibidores da bomba de prótons.

A parte 2 engloba dois temas que decidi desenvolver mais a fundo: O impacto potencial da prescrição em Medicina Dentária na resistência a antibióticos e a Suplementação de arginina na hipertensão arterial gestacional.

Índice geral

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2 - Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas.....	2
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas	3
Atividade 1: Suplementos de arroz vermelho na redução dos níveis de colesterol.....	3
Atividade 2: Sucralfato	6
Atividade 3: Considerações sobre os inibidores da bomba de prótons	7
PARTE II – Temas de desenvolvimento	10
1.1. Contextualização.....	10
1.2. Resistência a antibióticos.....	10
1.3. Guidelines portuguesas de prescrição de antibióticos na prática da Clínica Dentária	11
1.4. Prescrição de antibióticos na Clínica Dentária	12
1.4.1. Profilaxia.....	12
1.4.2. Adesão à terapêutica	13
1.4.3. Implantes dentários	13
1.4.4. Mecanismos de resistência	14
1.5. Conclusão.....	15
2.1. Contextualização.....	16
2.2. Hipertensão arterial gestacional.....	16
2.2.1. Prevenção e sintomas	17
2.2.2. Diagnóstico.....	18
2.2.3. Tratamento e controlo	18
2.3. Arginina	20
2.3.1. Papel da arginina na regulação da pressão arterial	21
2.3. Estudos sobre o impacto da toma de arginina na população e aplicação na	22
hipertensão arterial gestacional	22
2.3.1. Estudo de meta-análise generalizado	22
2.3.2. Estudos focados em grupos com hipertensão arterial gestacional	23
2.4. Conclusão.....	24
Conclusão global	25
Bibliografia	26

Lista de abreviaturas

FP – Farmácia da Prelada

L-arg – L-arginina

NO – Óxido nítrico

PA – Pressão arterial

PD – Pressão diastólica

PS – Pressão sistólica

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

A experiência de estágio que será a seguir descrita foi efetuada entre 15 de fevereiro e 15 de agosto de 2021 na Farmácia da Prelada [FP], a qual se encontra na Rua Central de Francos nº 316, freguesia de Ramalde, contando com a direção técnica da Dr.^a Paula Correia.

A FP localiza-se numa zona residencial, embora nesta área se possa encontrar uma multitude de diferentes estabelecimentos que vão desde pequenos negócios como mercearias ou talhos a serviços de saúde que incluem clínicas de dentária e de análises, bem como o Hospital da Prelada e a Casa da Saúde da Boavista. Deste modo, afluem à farmácia, não só os moradores da zona, mas também os utentes desses serviços, o que se reflete nos tipos de produtos dispensados e no aconselhamento farmacêutico prestado. O acesso à farmácia é facilitado por esta se encontrar no rés-do-chão de um edifício habitacional, dispondo de vários lugares de estacionamento nas imediações e 2 paragens de autocarro à porta.

Não obstante, o público da FP é composto, maioritariamente, por idosos sendo os problemas mais comuns a diabetes, a hipertensão e a depressão e ansiedade. É também recorrente a dispensa de antibióticos e produtos de dermocosmética. Tendo em conta o público-alvo, é de extrema importância o diálogo e a confiança que se estabelece com os utentes da farmácia, uma vez que a FP acaba por ser o local que muitos deles procuram como 1^a opção quando sentem alguma alteração da sua homeostase.

O horário de funcionamento da FP é de segunda a sexta, das 9h às 20h, e aos sábados, domingos e feriados, das 9h às 13h.

O sistema operativo utilizado na FP é o SPharm[®], desenvolvido pela SoftReis. Além da dispensa de medicamentos e de produtos de todas as gamas, a FP efetua ainda a determinação de parâmetros físicos e bioquímicos (peso, altura, pressão arterial, IMC, glicémia, colesterol e triglicérideos), administração de vacinas e injetáveis, recolha de

medicamentos (ValorMed), preparação individualizada da medicação (PIM), consultas de nutrição e recolha de radiografias para reciclagem.

2 - Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas

A primeira etapa do estágio passou por funções do *back office*, os diferentes locais de armazenamento dos produtos da farmácia e, também o sistema operativo [Tabela 1]. Esta fase foi de extrema importância para sair da “zona de conforto” que é o restante do curso (o caso de trabalharmos com nomes científicos de substâncias e os seus mecanismos) e começar a conhecer termos práticos, as diversas formas farmacêuticas e produtos que existem, bem como as suas finalidades. Este tipo de tarefas foi sempre realizado ao longo do estágio curricular e foi o que contribuiu mais para a minha aprendizagem e gosto pessoal.

Duas semanas depois prossegui para os atendimentos, inicialmente com a supervisão de um dos farmacêuticos. Estes atendimentos eram selecionados, para que pudesse começar pelos casos mais simples, como a dispensa de um anti-inflamatório de venda livre. Aqui aprendi a trabalhar na parte das vendas do sistema operativo e a estabelecer uma ligação entre farmacêutico-utente que engloba a abordagem, a dispensa e o aconselhamento. Necessitei muitas vezes de auxílio dos outros elementos da equipa (nomeadamente no aconselhamento farmacêutico, interpretação de receitas, planos de saúde e algumas encomendas). Os atendimentos em que sentia maior dificuldade eram os que envolviam as áreas de dermocosmética e de veterinária, casos bastante recorrentes na farmácia. Ao longo do estágio senti uma melhoria constante nas minhas capacidades de interação, perceção dos problemas dos utentes e apresentação de possíveis soluções. Tive ainda a oportunidade de efetuar medições de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol e triglicérideos).

Embora possua interesse por todas as áreas das Ciências Farmacêuticas, o facto de estar na farmácia a contactar com o público em geral levou a que desenvolvesse um interesse aprimorado pelas doenças metabólicas e a procurar mais informação sobre alimentação e estilos de vida saudáveis, as doenças do sistema gastrointestinal e respetivo tratamento. É, assim, uma área na qual gostaria de dedicar mais tempo no futuro, não só

para realização pessoal, mas também para contribuir para uma maior sensibilização da população em geral.

Tabela 1: cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do Estágio Curricular

Mês Atividades	Fevereiro (15/02)	Março	Abril	Maió	Junho	Julho	Agosto (15/08)
"Back-office" (receção de encomendas, prazos de validade, gestão de stock, armazenamento de produtos)							
Atendimento supervisionado							
Atendimento autónomo							
Medição de parâmetros bioquímicos							

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Suplementos de arroz vermelho na redução dos níveis de colesterol

Durante o meu estágio fui abordado por alguns utentes sobre alternativas ao tratamento farmacológico para a redução do colesterol, nomeadamente acerca de suplementos de arroz vermelho. Inclusive, uma utente a ser medicada com estatinas perguntou-me se deveria recorrer a este tipo de suplemento, uma vez que os seus valores de colesterol não normalizavam. Como não possuía conhecimento prévio sobre os mesmos, decidi investigar essa alternativa.

Estima-se que o colesterol elevado afete cerca de dois terços da população portuguesa adulta (valores de colesterol total superiores a 190 mg/dL), o que torna o risco de eventos cardiovasculares adversos uma das principais preocupações na sociedade (1). A primeira linha de tratamento farmacológico para esta condição passa pelas estatinas - inibidoras competitivas da HMG-CoA reductase (enzima limitante da biossíntese de colesterol) - que diminuem a produção de colesterol no fígado, conduzindo a uma diminuição do colesterol circulante nos vasos sanguíneos, nomeadamente o colesterol LDL (2, 3).

A primeira estatina comercializada foi a lovastatina [Figura 1], extraída do fungo *Aspergillus terreus*. Concomitantemente, outra classe de compostos – as monacolinas – foram isoladas a partir do fungo *Monascus purpureus*, o qual é usado na fermentação do arroz vermelho. Mais tarde, por análise química, chegou-se à conclusão, que a lovastatina e a monacolina K são quimicamente idênticas, tratando-se assim do mesmo composto. No entanto, enquanto a primeira é considerada um medicamento sujeito a prescrição médica, a última é comercializada sob a forma de suplemento, sendo assim abrangida por regulamentação e restrições diferentes, o que gera alguma preocupação com a sua utilização e acessibilidade (4).

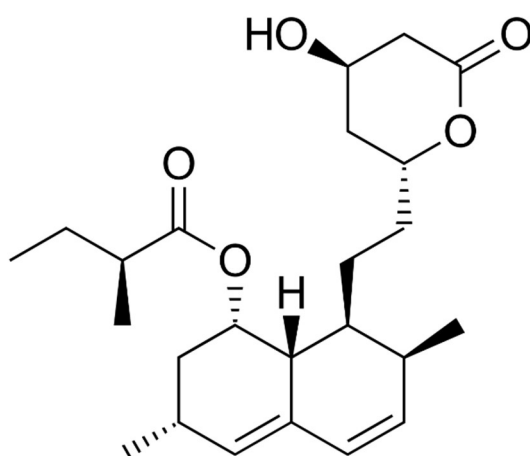


Figura 1 – Estrutura química da lovastatina

Existem bastantes estudos e documentação sobre os efeitos da lovastatina. Entre os efeitos adversos mais comuns deste medicamento (e dos inibidores da HMG-CoA redutase em geral) destacam-se os musculares. Podem ocorrer várias formas de miopatia, compreendendo sintomas como dor muscular, fraqueza e sensibilidade, acompanhados de uma elevação da creatina quinase circulante. Em casos mais graves, geralmente correlacionados com doses mais elevadas, os indivíduos podem desenvolver um quadro de rabdomiólise, situação em que ocorre destruição acelerada do tecido muscular. O uso deste medicamento está contraindicado na gravidez, aleitamento, crianças abaixo dos 18 anos e idosos acima dos 70 (5).

Tratando-se do mesmo composto, é de se esperar que, na mesma dose, a monacolina K demonstre ação terapêutica idêntica, bem como efeitos adversos semelhantes. Em Portugal, a lovastatina é apenas comercializada na dosagem de 20mg. Já

os suplementos de arroz vermelho fermentado apresentam valores variáveis de teor de monacolina K, geralmente a rondar os 2,5mg. Estudos demonstram que para dosagens acima dos 3mg a monacolina K, embora haja uma redução significativa dos níveis de colesterol total, verificam-se já alguns efeitos adversos, nomeadamente mielotoxicidade (6).

No entanto, é preciso considerar a forma como a população geral encara a toma de suplementos em relação à toma de medicação, havendo o risco de exposição à monacolina K em doses semelhantes à da lovastatina comercial.

Em junho de 2022, após mais de uma década de debate, a Comissão Europeia procedeu à alteração do regulamento sobre o teor de monacolinas nos suplementos de arroz vermelho fermentado. Ficou assim estabelecido um limite máximo diário de 3mg, bem como a obrigatoriedade destes suplementos virem acompanhados de advertências claras sobre a sua utilização, possíveis efeitos adversos e contraindicações (7).

O acesso a estas informações deve ser facilitado ao consumidor e a todos os profissionais de saúde, nomeadamente o farmacêutico, para que todos estejam cientes dos riscos e potenciais interações que podem ocorrer na toma de suplementos de arroz vermelho fermentado. O aconselhamento deve ter sempre em atenção se o utente está a ser medicado com estatinas e se este se insere num dos grupos contraindicados, não esquecendo de vincar a importância de fazer uma toma diária que não exceda os 3mg (geralmente uma toma única) e de informar o médico que está a tomar este tipo de suplemento.

O farmacêutico tem assim um papel relevante, quer no esclarecimento da população, quer no acompanhamento da evolução dos doentes em suplementação, ciente de que as medidas complementares, nomeadamente exercício e alterações alimentares, serão sempre fatores a favorecer numa primeira linha de intervenção para valores de colesterol ligeiramente elevados.

Atividade 2: Sucralfato

No decorrer do meu estágio deparei-me com um número significativo de utentes medicados com sucralfato. Por ser uma substância diferente do que é comum para desordens gastrointestinais decidi investigar mais sobre este fármaco.

O sucralfato consiste num complexo alcalino de sacarose sulfatada e alumínio ($C_{12}H_{54}Al_{16}O_{75}S_8$) [Figura 2], indicado para casos de úlcera péptica gástrica ou duodenal, esofagites de refluxo e prevenção de úlceras de stress. É tomado por via oral na forma de comprimidos ou suspensão oral (8).

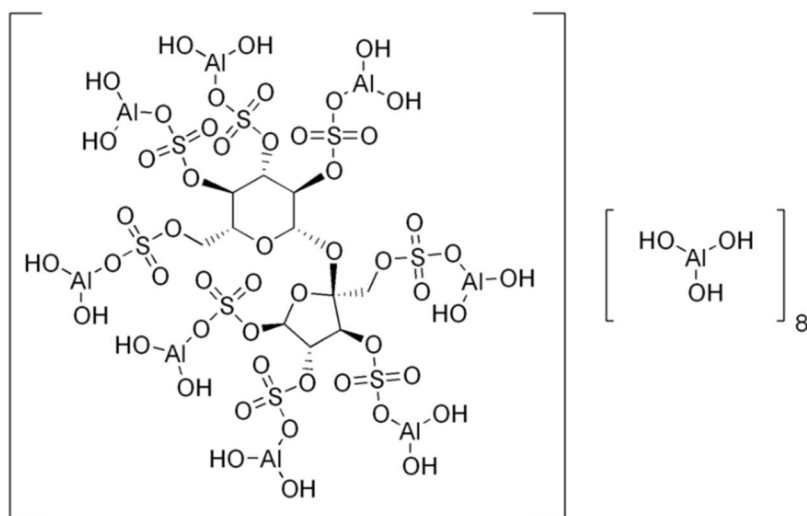


Figura 2 – Estrutura química do sucralfato

Acredita-se que o sucralfato exerce a sua ação terapêutica por meio de vários mecanismos. No meio ácido do estômago, o complexo dissocia-se dando origem a iões carregados negativamente com afinidade para as lesões da mucosa, as quais possuem carga positiva devido ao excesso de protões. Forma-se assim um complexo viscoso que atua como uma barreira física contra as agressões do trato gastrointestinal. O sucralfato também diminui a atividade da pepsina no local da úlcera, uma vez que ele forma um complexo estável com a albumina e o fibrinogénio à superfície da lesão, impedindo a sua hidrólise. O fármaco estimula ainda a produção de prostaglandinas e de fatores de crescimento, contribuindo para a formação de muco protetor da mucosa gástrica e acelerando a cicatrização e recuperação do tecido danificado. Paralelamente, reage ainda com o ácido clorídrico, formando uma matéria viscosa capaz de atuar como tampão ácido. (9; 10).

A nível farmacocinético, o sucralfato apresenta absorção mínima (devido à sua atividade no estômago e duodeno) e não sofre metabolização pelo fígado, sendo excretado através da urina e nas fezes. A duração de ação é de 6 a 8 horas (9, 10).

É uma molécula segura que raramente desencadeia efeitos adversos graves, exceto em indivíduos com hipersensibilidade em que se registam os sintomas típicos. O efeito mais comum é a obstipação (que afeta menos de 10% dos indivíduos), possivelmente causada por um atraso no esvaziamento gástrico. Outro dos efeitos prende-se com a forma de eliminação da molécula através da urina. Em doentes com atividade renal comprometida, ocorre uma menor excreção de alumínio, o que pode conduzir a situações de encefalopatia e osteomalácia. O sucralfato possui ainda um efeito quelante sobre o fosfato, podendo desencadear hipofosfatémia. A elevação dos níveis de açúcar no sangue também pode verificar-se, devido à estrutura química deste fármaco. Assim, é recomendado evitar a administração em doentes com insuficiência renal crónica, hipofosfatémia e diabetes. (9, 10)

Assim, apesar de ser um fármaco seguro, em determinadas situações poderá desencadear efeitos secundários a que é necessário estar atento, tendo o farmacêutico um papel relevante de acompanhamento e, caso necessário, de orientação para o médico. Outra questão potencialmente relevante prende-se com a forma correta de administração do sucralfato (antes ou depois das refeições), a qual varia consoante a patologia, diferente do esperado pelos utentes no que toca a “protetores gástricos”. Uma nota ainda para o seu efeito no pH estomacal e as possíveis interações medicamentosas que este efeito pode desencadear, requerendo para isso vigilância redobrada.

Atividade 3: Considerações sobre os inibidores da bomba de protões

Ainda na linha dos “protetores gástricos”, os inibidores da bomba de protões [IBP] são uma das classes farmacológicas mais bem documentadas e conhecidas, dado o seu uso generalizado na sociedade. Dentre inúmeros atendimentos envolvendo IBP, destaco um no qual uma jovem com prescrição de itraconazol demonstrou preocupação pela posologia do antifúngico ser de 2 comprimidos, 2 vezes ao dia, perguntando-me se deveria tomar um

“protetor gástrico” para evitar distúrbios gastrointestinais. A popularidade destes fármacos levou-me a investigar mais sobre esta classe, de modo a perceber as potenciais limitações que o uso a curto e/ou longo prazo destes fármacos podem acarretar.

Nas farmácias portuguesas são comercializados cinco IBP: omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol e rabeprazol. Os três primeiros apresentam ainda versões de venda livre (14 unidades), o que facilita o acesso a esta classe, aumentando ainda mais a importância da intervenção do farmacêutico (11).

Como o nome indica, os IBP reduzem o pH do estômago por interferência na produção de ácido pelas células parietais. Este efeito dá-se por inibição irreversível (ligação covalente) da enzima H⁺/K⁺ ATPase, impedindo a ejeção de prótons para o lúmen gástrico (12). De um modo geral, os IBP são tomados uma vez por dia, em jejum de manhã, podendo em alguns casos ser tomados também à noite, antes do jantar (11). Os IBP são indicados para situações de refluxo gastroesofágico (azia e regurgitação ácida), esofagite de refluxo, profilaxia ou tratamento de úlcera gástrica ou duodenal causada originada ou não por AINEs ou *Helicobacter pylori* e ainda na síndrome de Zollinger-Ellison (13, 14).

Os efeitos adversos mais associados a esta classe prendem-se precisamente com a diminuição da acidez do estômago, o que pode conduzir a uma diminuição da absorção de cálcio (maior risco de fraturas ósseas), magnésio (hipomagnesémia), vitamina B12 (efeitos cognitivos), bem como um maior risco de infeções por agentes oportunistas, nomeadamente *Clostridium difficile* (13, 15). Quanto a possíveis interações medicamentosas de relevo destaca-se o clopidogrel (antiagregante plaquetário), uma vez que os IBP inibem a enzima que o metaboliza (CYP2C19), aumentando assim o risco de hemorragia (15, 16). Outro caso são alguns antifúngicos da classe dos azóis, nomeadamente o itraconazol, cuja absorção depende do meio ácido do estômago. Assim é contraindicada a toma concomitante de itraconazol e de fármacos que reduzem o pH do estômago (IBP, antiácidos e anti-histamínicos H₂), de modo a evitar a falha na terapêutica. É ainda aconselhada a toma do itraconazol com uma bebida ácida (por exemplo, cola) de modo a potenciar a sua absorção (17, 18, 19).

Há uma prevalência do uso dos IBP na população adulta, em muitos casos de forma crónica, seja derivado dos hábitos alimentares, seja para evitar sintomas gastrointestinais causados pela restante medicação ou ambos. Para muitos utentes medicados com IBP, estes são considerados indispensáveis, uma vez que lhes dão uma sensação palpável de

bem-estar e alívio no dia-a-dia. Uma das razões principais deste uso crónico pode ser atribuída à chamada hipersecreção ácida de *rebound* onde, temporariamente após a interrupção do tratamento com IBP, pode ocorrer uma maior produção de ácido pelas células parietais dado o cessamento da sua inibição (20).

Considera-se ainda que há uma prescrição inadequada e por tempo excessivo, além de falta de comunicação dos profissionais de saúde com os utentes acerca destes fármacos, o que leva a uma relativização do seu uso. Apesar de não haver guidelines claras sobre a descontinuação dos IBP, sugere-se o seu desmame gradual para a dose mais baixa durante 1 a 2 semanas ou a toma em dias alternados durante 2 a 3 semanas, compensando eventuais sintomas com um antiácido ou antagonista H₂ (13, 21).

Nas camadas mais jovens, os IBP são comumente a primeira opção para evitar as consequências de alguns excessos, nomeadamente do álcool. Este comportamento é reflexo da falta de literacia sobre esta classe, o que contribui desde cedo para a normalização do seu uso, mesmo em situações para as quais eles não são os fármacos mais indicados. Há assim um risco de desenvolvimento de dependência dos IBP para o bem-estar gastrointestinal, o qual tende a piorar com a idade e com o surgimento de outras patologias. É ainda importante relevar o impacto económico que estes fármacos têm no Serviço Nacional de Saúde (cerca de 20 milhões de euros em 2017), dado o elevado número de prescrições que contêm IBP (22).

Concluindo, é importante aumentar a literacia sobre os IBP de forma bilateral, ao nível dos profissionais de saúde e da população em geral, de modo a que a sua utilização seja feita de forma responsável e planeada. Deve-se sempre tentar optar por mudanças no estilo de vida ou, em casos agudos, outras alternativas farmacológicas como os antiácidos ou anti-histamínicos H₂ (famotidina). Nos casos em que a toma de IBP se verifica benéfica, deve ser escolhida a menor dose eficaz durante o menor período temporal e implementada uma estratégia de descontinuação destes fármacos.

PARTE II – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – O impacto potencial da prescrição em Medicina Dentária na resistência a antibióticos

1.1. Contextualização

Em Portugal e no mundo é cada vez mais comum a prescrição de antibióticos, estimando-se que em cerca de 50% dos casos tal não é necessário. A área da medicina dentária não escapa a esta tendência, sendo bastante comum este tipo de prescrições tanto em profilaxia como no pós-operatório. Num momento em que o impacto da resistência a antibióticos cresce de dia para dia, a literacia e o papel dos diversos profissionais de saúde neste tema torna-se de extrema importância.

O tema escolhido tem por base o considerável número de clientes da Farmácia da Prelada que, em grande parte devido à clínica dentária vizinha, a procuram para aviar as suas prescrições de antibióticos. Tive a oportunidade de contactar com vários deles e surgiu-me a curiosidade em saber se de facto era necessário a toma de antibióticos de forma tão generalizada nas intervenções dessa área.

1.2. Resistência a antibióticos

A prescrição e uso racionais de antibióticos por parte dos profissionais de saúde e dos doentes, respetivamente, é algo que traz benefícios universais. A grande volatilidade do código genético bacteriano e a rápida multiplicação das bactérias inviabilizam cada vez mais opções terapêuticas, o que resulta numa maior mortalidade e morbilidade. A acrescentar a esta problemática, os grandes custos e tempo de desenvolvimento de novos e melhores antibióticos não permite um acompanhamento par com o aumento das resistências. Torna-se por isso imperativo investir na literacia da população em geral, tanto de profissionais como de doentes, bem como apostar em medidas profiláticas alternativas que incluem melhorias na higiene alimentar, habitacional e nas áreas de saúde e uma maior monitorização do acesso a antibióticos (23).

1.3. Guidelines portuguesas de prescrição de antibióticos na prática da Clínica Dentária

Vários estudos realizados junto dos profissionais desta área demonstram uma prescrição generalizada de antibióticos em todo o tipo de intervenções, sendo que há guidelines neste sentido para evitar o uso indiscriminado desta classe de medicamentos. Assim sendo, é de extrema importância garantir o cumprimento dessas guidelines para prevenir complicações a curto, médio e longo prazo.

Segundo o conjunto de normas 064/2011 publicadas pela DGS (24), a prescrição de antibióticos na patologia infecciosa dentária e periodontal só deve ser feita em doentes imunocomprometidos ou nos casos em que há infeção sistémica ou risco da mesma, não servindo como substituição da intervenção cirúrgica que, por sua vez, na maioria dos casos anula ou reduz a necessidade de toma destes medicamentos.

Os antibióticos mais recomendados para prescrição nesta área são a amoxicilina, a associação entre a amoxicilina e o ácido clavulânico [Figura 3] e a clindamicina, esta última no caso de alergia aos beta-lactâmicos. Estas três alternativas cobrem quase todos os agentes responsáveis pelas infeções odontogénicas. Em alguns casos mais complicados podem ser usados, em isolamento ou em combinação com os acima descritos, o metronidazol (em infeções por anaeróbios) ou antibióticos da classe dos aminoglicosídeos como a gentamicina (por exemplo, na fascíte necrosante em que a terapêutica é tripla entre um beta-lactâmico, o metronidazol e um aminoglicosídeo).

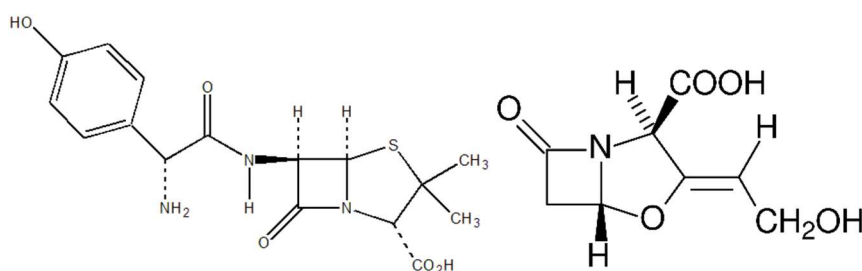


Figura 3 – Amoxicilina (esquerda) e ácido clavulânico (direita)

Para assegurar o cumprimento destas normas por parte dos profissionais, a DGS expõe também um conjunto de critérios sob os quais se avalia a quantidade e pertinência das prescrições de antibióticos na prática dentária, sendo eles:

- a percentagem de inscritos com infeção odontogénica com prescrição de amoxicilina
- a percentagem de inscritos com infeção odontogénica com prescrição de amoxicilina e ácido clavulânico
- os custos da prescrição de amoxicilina nas infeções odontogénicas
- os custos da prescrição de amoxicilina e ácido clavulânico nas infeções odontogénicas

Essa avaliação é contínua e feita a nível nacional, sendo responsabilidade das secções regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.

1.4. Prescrição de antibióticos na Clínica Dentária

1.4.1. Profilaxia

A profilaxia com antibióticos nas intervenções dentárias pode ser feita no pré, intra e/ou pós-operatório. As indicações para a prescrição nas intervenções dentárias são os casos em que o indivíduo é imunocomprometido ou apresenta risco elevado de endocardite infecciosa. Para estes últimos, são apenas considerados de alto risco os indivíduos com histórico prévio da doença, doenças coronárias concomitantes e/ou que apresentam próteses valvares cardíacas, uma vez que, para os restantes, não foi estabelecida uma associação entre as intervenções dentárias e o risco de desenvolvimento da patologia. O sucesso das intervenções parece depender menos da administração de antibióticos e mais da qualidade da higiene oral e remoção do biofilme dentário, bem como do uso de técnicas operativas que não traumatizem os tecidos (25).

Num estudo de 2016 realizado em Viseu (26), em que se distribuíram 135 questionários pelos consultórios da região, concluiu-se que cerca de 80% dos dentistas prescreve regimes antibióticos de 8 dias com amoxicilina e ácido clavulânico. Em caso de alergia às penicilinas são, normalmente, prescritas a claritromicina e a azitromicina. No entanto, verificou-se que, embora na maioria das vezes sejam prescritos os antibióticos corretos, as situações em causa não o requerem.

1.4.2. Adesão à terapêutica

A adesão à terapêutica por parte do paciente é também um dos fatores mais determinantes na resistência a antibióticos. Uma boa comunicação entre profissional e paciente é chave neste resultado, uma vez que este último pode ter uma interpretação errada ou esquecer-se/ignorar a medicação, muitas vezes por falta de conhecimento em relação aos riscos associados. A simplificação do esquema terapêutico é uma das formas de melhorar a adesão à terapêutica, estão melhores resultados associados a posologias menos frequentes (25).

1.4.3. Implantes dentários

Os implantes dentários perfazem uma grande parte das intervenções dentárias efetuadas, sendo por isso de esperar que uma grande parte das prescrições de antibióticos derive daqui. Os principais fatores que contribuem para esta correlação são o risco de infeções no pós-operatório, que constituem a maior razão de falha neste tipo de intervenção, bem como os custos associados a essas falhas. De um modo geral, os antibióticos são prescritos tanto no pré como no pós-operatório.

Num artigo de revisão sistemática da literatura de 2012 (27) foram avaliados mais de 11.000 implantes, tendo-se registado uma taxa de sucesso de 92% sem recurso a antibióticos, 96% quando administrados antibióticos no pré-operatório e também 96% quando se recorria a antibióticos tanto no pré como no pós-operatório. Outro estudo semelhante obteve as mesmas conclusões: a profilaxia no pré-operatório traz benefícios para a taxa de sucesso dos implantes, mas no pós-operatório não regista benefícios significativos.

Noutro estudo de coorte de 2019 (28), foram analisados mais de 90.000 pacientes que receberam profilaxia com antibióticos entre 2011 e 2015. Destes, cerca de 91% foram alvo de intervenções com recurso a manipulação de tecidos, mas apenas 21% deles apresentava condições cardíacas com risco elevado de desenvolvimento de endocardite infecciosa, o que constitui mais de 80% das prescrições de antibiótico como desnecessárias.

Apesar das atualizações que vão sendo feitas às guidelines de prescrição na prática dentária, estes são ainda usados na grande maioria das intervenções, independentemente

da condição do indivíduo, o que acarreta menos benefícios do que os riscos associados – resistência a antibióticos e outras complicações como infecção por *Clostridium difficile*.

1.4.4. Mecanismos de resistência

Existem várias classes de antibióticos, compreendendo diversos mecanismos de ação, os quais incluem:

- inibição da síntese da parede celular (beta-lactâmicos e glicopéptidos)
- inibição da síntese proteica (aminoglicosídeos, tetraciclina, macrólidos...)
- inibição da síntese de ácidos nucleicos (quinolonas)
- inibição de vias metabólicas (sulfonamidas e trimetoprim)

Com o tempo, descobriu-se que também as bactérias tinham capacidade de se adaptar à exposição a estes agentes, desenvolvendo mecanismos de resistência. Esta evolução deve-se, em grande parte, ao abuso generalizado de antibióticos nos seres humanos e animais, bem como ao elevado número de prescrições inadequadas, motivadas preferencialmente por baixa toxicidade (muitas vezes com atividade subterapêutica) e baixo custo.

A resistência das bactérias aos antibióticos pode ser natural (transversal à espécie) ou adquirida (geralmente por mutações ou partilha de material genético através de plasmídeos). A exposição a um determinado agente antibacteriano, mesmo que em doses mínimas, estimula o surgimento de novas resistências, pois provoca a seleção natural de subgrupos com mutações conferentes de resistência que vão ser potenciados pela alta taxa de replicação destes seres.

De um modo geral, os mecanismos de resistência podem ser divididos em 4 grupos:

- uptake reduzido do fármaco
- modificação do alvo farmacológico (ex: alterações de aminoácidos)
- inativação do fármaco (ex: beta-lactamases)
- aumento da atividade das bombas de efluxo

A existência de populações bacterianas com mecanismos de resistência provoca um alargamento dos tempos de infecção e hospitalização, bem como dos testes necessários para determinação do esquema terapêutico adequado (29).

1.5. Conclusão

Desta matéria podemos concluir que existe um abuso do uso de agentes antimicrobianos e que na grande maioria dos casos os benefícios não suplantam os potenciais benefícios.

A Medicina Dentária constitui assim um bom exemplo da importância do seguimento das guidelines para a prescrição desta classe por parte dos profissionais de saúde. Os fatores associados ao paciente são também determinantes no sucesso e pertinência da medicação. Também aqui, o farmacêutico, como profissional do medicamento e interveniente no ato de dispensa ao utente, constitui um importante veículo de educação e sensibilização para uma terapêutica adequada.

É assim imperativo investir em estratégias que melhor eduquem profissional e paciente para a prescrição, dispensa e toma de antibióticos, acompanhadas de um reforço das técnicas de monitorização. Garantir alternativas comportamentais à via dos antibióticos pode também ser um importante aliado no combate à emergência de resistências sem comprometer a saúde pública.

Tema 2 – Suplementação de arginina na hipertensão arterial gestacional

2.1. Contextualização

A hipertensão arterial gestacional é uma das 4 principais formas de hipertensão na mulher grávida, afetando uma porção significativa das gravidezes e sendo uma das principais causas de morbilidade e mortalidade materna e fetal. A natureza desta condição origina alguma controvérsia sobre a aplicação das abordagens terapêuticas.

Por outro lado, a arginina e a sua importância na biossíntese de óxido nítrico [NO] - um importante agente vasodilatador no nosso organismo – levanta algum interesse no seu papel na redução da pressão arterial [PA].

A relativa segurança da arginina e o facto de muitos medicamentos se mostrarem nocivos em grávidas ou carecerem de estudos de segurança nesta população, pode torná-la num importante adjuvante no tratamento da hipertensão arterial gestacional.

2.2. Hipertensão arterial gestacional

Hipertensão arterial gestacional ou hipertensão induzida pela gravidez consiste no desenvolvimento de pressão arterial elevada - acima de 140/90 mmHg – em duas ocasiões distintas (pelo menos 4 horas de diferença), após as 20 semanas de gestação (particularmente a partir das 37 semanas e persistência até 12 semanas após o parto) e sem registo de proteinúria. Estima-se que esta condição ocorre em 4 a 10% das gestações e pode ser influenciada por diversos fatores, entre eles (30, 31):

- Obesidade
- Histórico de hipertensão, diabetes ou doença renal crónica
- Idade da mãe (menos de 20 ou mais de 40 anos)
- Gestação múltipla
- Anormalidades na placenta
- Histórico familiar de pré-eclâmpsia

Este estado hipertensivo acarreta um significativo risco de morbilidade e mortalidade, tanto para a mãe como para o feto. O risco aumenta com valores mais

elevados de PA - acentuado acima de 160/110 mmHg – e com o comprometimento do fluxo sanguíneo uteroplacentário, com potencial restrição do crescimento fetal, hipóxia e descolamento prematuro da placenta. Entre outras possíveis complicações destacam-se (30, 31, 32):

- insuficiência renal
- acidente vascular encefálico
- encefalopatia hipertensiva
- síndrome HELLP (caracterizado por enzimas hepáticas elevadas, hemólise e trombocitopenia)
- e, de maior relevo, pré-eclâmpsia ou ainda eclâmpsia (complicações graves que podem culminar na interrupção, término prematuro do parto ou ainda morte da mãe e/ou do feto).

2.2.1. Prevenção e sintomas

Comportamentos que ajudam a diminuir o risco de hipertensão arterial gestacional consistem, de grosso modo, na manutenção de um estilo de vida saudável. É importante a ingestão de água, bem como a adoção de uma dieta equilibrada com baixo nível de sal e fritos. É também recomendado evitar o tabaco, o café e o álcool. Deve ainda registar-se a prática de exercício físico moderado e bastante repouso (33).

Apesar da monitorização clínica frequente da PA na grávida, esta deve aprender a fazer auto-medições corretamente, bem como estar atenta a alguns sinais no seu quotidiano, encarregando-se de entrar em contacto com o obstetra assim que possível. Entre os sintomas mais comuns verificam-se (33):

- dores de cabeça frequentes e duradouras, com especial incidência na nuca
- alterações da visão
- náuseas e vômitos
- ganho súbito de peso
- edema nas pernas, mãos e face
- dor epigástrica

2.2.2. Diagnóstico

O controlo da pressão arterial na grávida é um procedimento padrão em todas as visitas pré-natais. Valores elevados não determinam por si só o diagnóstico de hipertensão gestacional, sendo necessário averiguar se eles precedem ou não as 20 semanas de gestação. Antes das 20 semanas, valores elevados de PA são indicativos de condições patológicas pré-existent e não necessariamente ligados à gravidez, o que determina um diagnóstico de hipertensão crónica. No caso de valores elevados após as 20 semanas de gestação é importante ainda perceber se existe a presença dos fatores de risco comuns para a HTAg, sendo que, se estes não se verificarem, é imperativo efetuar o despiste de outras causas como síndrome de Cushing, lúpus eritematoso, estenose da artéria renal, entre outros (31, 33).

O diagnóstico de HTAg é então feito para valores de PA superiores a 140/90 mmHg, após as 20 semanas de gestação e sem proteinúria (presença de proteínas na urina). Proteinúria constitui já um estado de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, o que acarreta uma abordagem e um tratamento diferentes (31, 33).

É importante ainda referir que, embora abaixo dos limites estabelecidos, valores superiores a 130/80 mmHg já requerem um olhar mais cuidadoso sobre este parâmetro e a aplicação de algumas medidas leves com vista à sua redução (31).

2.2.3. Tratamento e controlo

A abordagem do tratamento para a hipertensão gestacional está dependente de vários fatores, podendo assim variar muito. Primeiro, faz-se a avaliação dos benefícios da terapêutica medicamentosa perante os riscos para a mãe e para o feto. Sendo esta uma condição que muitas vezes surge na cauda final da gravidez, por vezes, nem chegam a ser introduzidos fármacos no esquema terapêutico.

Quando a hipertensão é leve a moderada (valores de PA até 159/109 mmHg), começa-se sempre por adotar as medidas não farmacológicas, com vista à diminuição dos valores de PA e normalização do risco para o feto. Se não houver reversão, recorre-se então aos fármacos, conforme o necessário e de forma complementar. Muitas das classes de anti-hipertensores são contraindicadas na gravidez uma vez que possuem efeitos teratogénicos

(inibidores da ECA, bloqueadores do recetor da angiotensina, antagonistas da aldosterona, entre outros). Embora o objetivo principal seja reduzir a PA, é também importante não condicionar o aporte de sangue para a placenta de modo a evitar complicações no feto. Assim, a primeira linha farmacológica na hipertensão arterial gestacional compreende (30, 31, 33, 34):

- metildopa (agonista dos recetores alfa-adrenérgicos 2)
- bloqueadores beta-adrenérgicos (labetalol)
- bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina)
- vasodilatadores diretos (hidralazina)

As doses destes fármacos podem ser ajustadas conforme necessário e os seus efeitos adversos devem ser monitorizados atentamente, já que, apesar de geralmente seguros, não deixam de apresentar potenciais efeitos adversos como cansaço, cefaleias e até depressão.

Existe ainda uma alternativa nos diuréticos tiazídicos (ex.: hidroclorotiazida). No entanto, estes só são utilizados se os seus benefícios suplantarem marcadamente os riscos para o feto. Uma vez que esta classe influencia diretamente o aporte de sangue materno ao feto, há um risco significativo sobre o normal desenvolvimento do mesmo (30, 31).

Em caso de os valores atingirem os 160/110 mmHg (hipertensão gestacional grave), os riscos para a mãe e para o feto tornam-se bastante significativos. A terapêutica medicamentosa é assim indispensável, e considera-se a combinação de vários fármacos (32).

No caso extremo da PA superar os 180/110 mmHg é imperativo uma intervenção imediata, sendo, para além da terapia de combinação, muitas vezes necessário a hospitalização. Se ainda assim se registar uma piora da condição, recomenda-se a interrupção da gestação ou parto prematuro (antes das 37 semanas), principalmente se houver risco de pré-eclâmpsia (31, 34).

No que diz respeito ao controlo da HTAg, como já referido, deve-se garantir a autonomia da mãe no controlo da sua PA. De modo a detetar possíveis complicações da doença (insuficiência renal, síndrome HELLP ou pré-eclâmpsia), a nível clínico, avaliam-se regularmente os seguintes parâmetros (31):

- níveis séricos de creatinina, eletrólitos e ácido úrico

- função hepática (alterações nas enzimas ALT e AST)
- contagem de plaquetas
- presença de proteínas na urina

Pode também alterar-se o esquema de monitorização do feto através de ecografias e testes pré-natais, começando-se mais cedo para poder acompanhar com mais detalhe o desenvolvimento fetal e determinar a necessidade de intervenções como o parto prematuro.

2.3. Arginina

A arginina é um aminoácido semi-essencial ou condicionalmente essencial, sendo a necessidade de ingestão pela dieta dependente do estado de desenvolvimento e de saúde do indivíduo. Pode ser obtida em todos os alimentos com conteúdo proteico (carne, ovos, produtos lácteos, várias formas de sementes, entre outros). No ser humano encontra-se apenas o enantiómero L (L-arg) [Figura 4] (35).

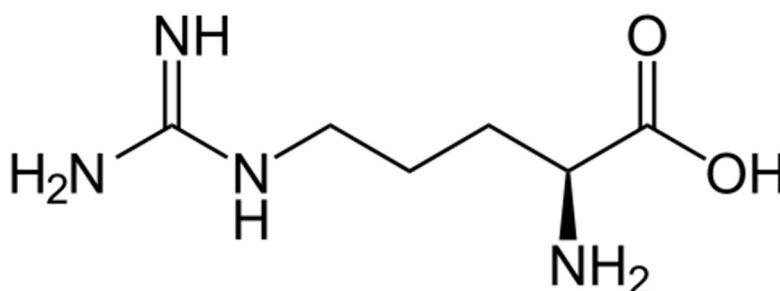


Figura 4 – Estrutura da L-arginina

No organismo, a arginina é sintetizada em grande parte pelo intestino e rins, a partir do glutamato via ciclo da ureia. De grosso modo, o processo inicia-se nas células epiteliais do intestino delgado onde o glutamato dá origem à citrulina, a qual é libertada para a corrente sanguínea. Ao chegar aos rins, as células do túbulo proximal encarregam-se de converter a citrulina em arginina. Uma parte da arginina é reconvertida em ornitina – aminoácido chave para o ciclo da ureia – enquanto a restante é devolvida ao sangue onde passa a circular livremente ou é armazenada nas células.

A arginina participa em diversos processos endógenos importantes compreendendo a biossíntese de enzimas, proteínas estruturais e hormonas, atribuindo-

Ihe assim uma variedade de propriedades indispensáveis. Entre os de maior destaque estão a formação de ureia, creatina e, não menos importante, óxido nítrico, bem como envolvimento na secreção de insulina (papel metabólico) e da hormona de crescimento (papel imunológico) (35).

Dada a sua importância, situações de stress do organismo como lesões, queimaduras ou doença generalizada, nomeadamente nos órgãos que se encarregam da sua biossíntese, podem comprometer os níveis de arginina endógena necessários para uma manutenção saudável do indivíduo. O reforço do aporte de arginina exógena, seja pela alimentação propriamente dita, seja pela suplementação pode então tornar-se obrigatório.

No que diz respeito à suplementação, em Portugal é permitida a comercialização de doses de arginina até 1250 mg, sendo mais comum a dosagem de 500 mg na forma livre (ex: Solgar®) ou na forma de aspartato de arginina (ex: Sargenor 5®) (35).

2.3.1. Papel da arginina na regulação da pressão arterial

A arginina origina óxido nítrico através de uma reação catalisada pela óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) na presença de oxigénio molecular. A arginina é oxidada duas vezes, formando um intermediário e, por fim, citrulina, ocorrendo a libertação de NO [Figura 5] (36). Esta síntese é inibida pela dimetilarginina assimétrica (ADMA), a qual compete com a L-arginina como substrato da eNOS.

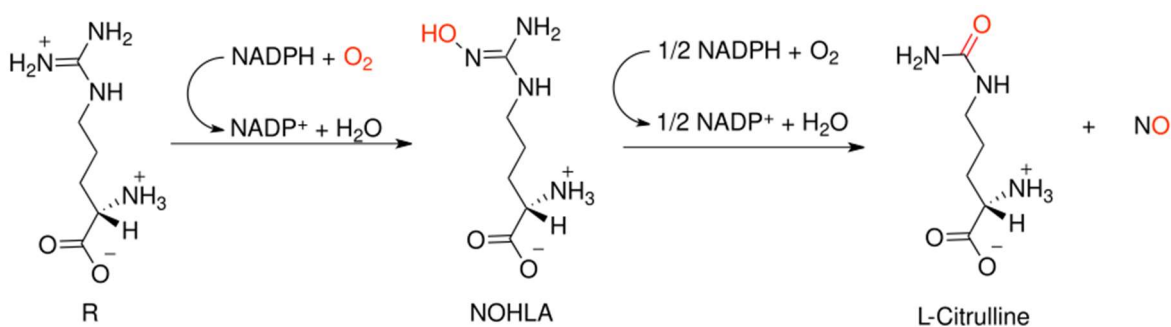


Figura 5 - Síntese de NO através da arginina

O NO é um potente vasodilatador que exerce uma função relaxante da musculatura lisa por ativação da guanilato ciclase, o que conduz ao aumento dos níveis de cGMP e diminuição da entrada de Ca²⁺ para as células. O cGMP desencadeia ainda a desconexão

dos filamentos de actina-miosina, proporcionando assim o relaxamento dos vasos e a sua dilatação [Figura 6] (36, 37).

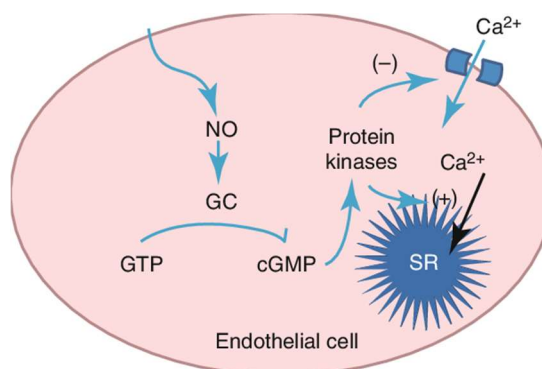


Figura 6 – Efeito do NO no endotélio

2.3. Estudos sobre o impacto da toma de arginina na população e aplicação na hipertensão arterial gestacional

A literacia e estudos sobre o potencial anti-hipertensor da arginina ainda são escassos, tanto para a generalidade dos doentes hipertensos como para casos de hipertensão gestacional. No entanto, os resultados obtidos ao longo dos anos mostram uma perspetiva positiva sobre este tópico.

2.3.1. Estudo de meta-análise generalizado

Um estudo de meta-análise de 2011 (38) visou recolher os dados de estudos prévios e obter uma conclusão sobre o impacto da toma L-arginina oral na pressão arterial de uma generalidade de indivíduos. Para tal, foi efetuada uma pesquisa que identificou 11 estudos cumpridores dos critérios de inclusão.

Os estudos selecionados foram realizados entre 1996 e 2010, com a duração de 4 a 24 semanas. Todos tiveram por base ensaios randomizados controlados, em que os participantes foram escolhidos aleatoriamente e se observaram as alterações de PA entre quem tomava L-arg oral (grupo de teste) e placebo (grupo de controlo). Outro fator importante é o de em cada um deles o grupo de participantes apresentar condições de saúde homogêneas, havendo uns a debruçar-se sobre grupos saudáveis e outros sobre grupos que apresentavam doenças como diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, entre outros. Dois deles efetuaram ensaios em grupos com hipertensão gestacional.

Embora nem todos os estudos apresentassem resultados estatisticamente significativos, verificou-se uma tendência de redução da PA nos grupos que tomavam L-arg, registando-se uma média de redução de 5,39 mmHg na pressão sistólica [PS] (variações entre -2,25 e -8,54 mmHg) e 2,66 mmHg na pressão diastólica [PD] (variações entre -1,54 e -3,77 mmHg). Um deles chegou a marcar reduções de 23 mmHg na PS e 11 mmHg na PD, embora nesse estudo se tenha aliado a toma de L-arg com exercício físico e uma dieta saudável. Após exclusão do estudo em questão (de modo a diminuir a heterogeneidade de resultados) verificou-se novamente uma média de redução de PA significativa para os grupos de teste. Os dois estudos que se debruçaram em grupos com HTAg mostraram resultados pouco expressivos, mas concordantes com os restantes.

Algumas limitações apontadas pelos autores da meta-análise foram o facto de a população submetida aos estudos ser relativamente pequena e a duração dos ensaios relativamente curta. Além disso houve apenas dois estudos a documentar potenciais efeitos adversos da toma de L-arg, tendo em ambos se verificado a ocorrência de diarreia.

Ainda assim, foi possível concluir que a toma de L-arg oral contribui para uma significativa redução da PA e ajuda a contornar os efeitos da ADMA sobre a arginina endógena, assinalando a importância de aprofundar os estudos nesta matéria.

2.3.2. Estudos focados em grupos com hipertensão arterial gestacional

Um estudo de 2007 (39) focado no efeito da L-arg em grávidas com hipertensão gestacional com e sem proteinúria registou resultados promissores na diminuição da pressão arterial.

Este estudo contou apenas com grávidas de 24 a 36 semanas diagnosticadas com hipertensão gestacional, com e sem proteinúria. Foram seleccionadas 80 mulheres, tendo 74 concluído todos os critérios de inclusão no estudo. Posteriormente, foram distribuídas aleatoriamente entre dois grupos: teste (n = 39) e controlo (n = 35). Ao grupo-teste foram administrados 20g/500 mL de L-arg intravenosa ao longo de 4 horas por 5 dias, seguido de 4g diárias de L-arg oral durante 2 semanas. A pressão arterial de ambos os grupos, começou por ser registada no dia antes do início do tratamento, a cada 2 horas, entre as 8h e as 20h, sendo depois feita diariamente até ao sexto dia após a conclusão do tratamento.

Das 46 grávidas que apenas registavam hipertensão gestacional (sem proteinúria), 27 encontravam-se no grupo-teste e 19 no grupo de controlo. O grupo-teste foi o que registou melhores resultados tendo-se observado uma diminuição da pressão arterial significativamente maior que no grupo de controlo (PS: $3,9 \pm 4,2\%$ contra $2,9 \pm 3,1\%$; PD: $5,7 \pm 5,2\%$ contra $2,2 \pm 4,1\%$). Outros indicadores positivos no grupo-teste foram:

- prolongamento da gravidez para lá das 37 semanas
- maior peso dos recém-nascidos
- menor desenvolvimento de pré-eclâmpsia

O único efeito adverso registado no grupo-teste foi diarreia. Entre as limitações do estudo destacam-se o número baixo de sujeitos, a medicação prévia de algumas das grávidas (labetalol) o que tem impacto nos valores registados e, também, a saída de algumas delas ao longo do estudo, seja por entrada em trabalho de parto ou por término prematuro da gravidez.

2.4. Conclusão

Desta associação pode-se concluir que a arginina tem potencial como adjuvante no tratamento da hipertensão gestacional, demonstrando relativa segurança e eficácia. Ainda assim, apesar do interesse em expandir o escasso arsenal de opções de tratamento, são precisos mais estudos para estabelecer esta associação, algo que é dificultado neste grupo populacional.

A intervenção do farmacêutico nesta matéria é ainda bastante reduzida, tendo em conta o vasto acompanhamento que as grávidas têm a nível central. No entanto, olhando para o papel da arginina como aminoácido semi-essencial e a sua presença na área farmacêutica na forma de suplementos, a evolução da ciência e uma maior regulamentação desta substância (na forma de medicamento) poderão, no futuro, trazer o farmacêutico para o combate a esta patologia, abrindo assim portas para uma maior intervenção na população em questão.

Conclusão global

Findada esta exposição, podemos observar o potencial de intervenção do farmacêutico em diversos setores da saúde e a interligação com o trabalho dos outros profissionais da área. A função de um farmacêutico não passa (e nunca deverá passar) apenas pelo papel desempenhado ao nível da farmácia de oficina.

É preciso reforçar o papel do farmacêutico em todas as áreas da saúde, e investir ainda mais numa formação contínua que proporcione as capacidades ambivalentes necessárias para a exercício desta profissão, tanto a nível local, como nacional e internacional, passando, não só, pelo conhecimento científico, como também pelo conhecimento legislativo e político.

Bibliografia

1. *Alimentação e Colesterol* - Fundação Portuguesa Cardiologia. Obtido 25 de Abril de 2024, de <https://www.fpcardiologia.pt/alimentacao-e-colesterol/>
2. José Pereira de Moura Luciana Couto, C. *Abordagem das Dislipidemias à luz das Guidelines da ESC/EAS 2019*.
3. Xiong, Z., Cao, X., Wen, Q., Chen, Z., Cheng, Z., Huang, X., Zhang, Y., Long, C., Zhang, Y., & Huang, Z. (2019). An overview of the bioactivity of monacolin K / lovastatin. *Food and Chemical Toxicology*, 131, 110585. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110585>
4. Patakova, P. (sem data). *Monascus secondary metabolites: production and biological activity*. <https://doi.org/10.1007/s10295-012-1216-8>
5. Lovastatina - Informação Geral. (2021). <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/lovastatina/informacao-gera>
6. Farkouh, A., & Baumgärtel, C. (2019). Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *International Journal of General Medicine*, 12, 167. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S202446>
7. REGULAMENTO (UE) 2022/860 DA COMISSÃO. (2022).
8. *Ulcermin® | Sujeito a Receita Médica | Jaba Recordati*. Obtido 2 de Maio de 2024, de <https://www.jaba-recordati.pt/pt/produtos-farmaceuticos/medicamentos-sujeitos-a-receita-medica/ulcermin>
9. Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M., & Avery, G. S. (1984). Sucralfate. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs*, 27(3), 194–209. <https://doi.org/10.2165/00003495-198427030-00002>
10. Kudaravalli, P., & John, S. (2022). Sucralfate. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62684-4>
11. INFARMED. (2017b). IBP Dossier. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1410451/IBP+Dossier/b137d918-0a4a-4952-add5-754f0b995a00>
12. Ahmed, A., & Clarke, J. O. (2023). *Proton Pump Inhibitors (PPI)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
13. INFARMED. (2017). *INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES (IBP)*.
14. ORDEM DOS MÉDICOS. (2018). *Redução ou suspensão dos inibidores da bomba de protões (IBPs) nos utentes sem indicação para terapêutica prolongada – Ordem dos Médicos*. <https://ordemdosmedicos.pt/reducao-ou-suspensao-dos-inibidores-da-bomba-de-protoes-ibps-nos-utentes-sem-indicacao-para-terapeutica-prolongada/>

15. Gomes, A. S., & Simón, A. (2017, Julho 1). *Inibidores da Bomba de Protões - Aspetos de Segurança*. CIM (Centro de Informação do Medicamento; Blackwell Publishing. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_inibidores_191719780959412d3dc4543.pdf
16. Cunha, N., & Machado, A. P. (2018). Inibidores da bomba de protões e o risco de eventos adversos graves – uma bomba cardiovascular? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 37(10), 859–863. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2017.10.012>
17. Fotaki, N., & Klein, S. (2013). Mechanistic understanding of the effect of PPIs and acidic carbonated beverages on the oral absorption of itraconazole based on absorption modeling with appropriate in vitro data. *Molecular pharmaceutics*, 10(11), 4016–4023. <https://doi.org/10.1021/MP4003249>
18. JANSSEN. (2023). SPORANOX 100MG. <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Portugal/PIL/PT-PL-0089.pdf>
19. PensaPharma. (2014). Itraconazol 100mg ToLife. https://www.pensapharma.pt/documents/itraconazol_100mg_site.pdf
20. Ordem dos Farmacêuticos. (2022, Janeiro 22). *Quais as precauções necessárias na descontinuação dos inibidores da bomba de protões?* <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-as-precaucoes-necessarias-na-descontinuacao-dos-inibidores-da-bomba-de-protões/>
21. DGS (Direção Geral de Saúde). (2011). *Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas*. https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/Bomba_de_Prot%C3%B5es_36_2011.pdf
22. Silva Rosália Oliveira, A. (2017). *Utilização de Inibidores da Bomba de Protões em Portugal*. *Evolução da utilização e despesa dos Inibidores da Bomba de Protões em Portugal*. https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Re-
23. Ventola, C. L. (2015). The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277. <https://doi.org/Article>
24. DGS. (2014). *DGS - Prescrição de Antibióticos em Patologia Dentária*. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0642011-de-30122011-jpg.aspx>
25. Contaldo, M., D'Ambrosio, F., Ferraro, G. A., Di Stasio, D., Di Palo, M. P., Serpico, R., & Simeone, M. (2023). Antibiotics in Dentistry: A Narrative Review of the Evidence beyond the Myth. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(11). <https://doi.org/10.3390/IJERPH20116025>

26. Silva, M., Paulo, M., Agostinho Cardoso, M., & Noites, R. (2016). #089. O uso sistêmico de antimicrobianos em endodontia. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 57, 36–37. <https://doi.org/10.1016/J.RPEMD.2016.10.087>
27. Karamah, R., & Abu-Ta'a, M. (2023). A Systematic Review of Antibiotic Use in Dental Implant Therapy: Efficacy, Guidelines, and Recommendations. *The Open Dentistry Journal*, 17(1). <https://doi.org/10.2174/0118742106266572231011043237>
28. Suda, K. J., Calip, G. S., Zhou, J., Rowan, S., Gross, A. E., Hershow, R. C., Perez, R. I., McGregor, J. C., & Evans, C. T. (2019). Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. *JAMA Network Open*, 2(5). <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.3909>
29. Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482. <https://doi.org/10.3934/MICROBIOL.2018.3.482>
30. Barra, S., Cachulo, M. D. C., Providência, R., & Leitão-Marques, A. (2012). Hipertensão arterial na grávida: o atual estado da arte. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(6), 425–432. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2012.04.006>
31. Friel, L. (2023, Setembro). *Hipertensão na gestação - Ginecologia e obstetrícia - Manuais MSD edição para profissionais*. https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/gesta%C3%A7%C3%A3o-complicada-por-doen%C3%A7as/hipertens%C3%A3o-na-gesta%C3%A7%C3%A3o#Tratamento_v1072436_pt
32. American College of Obstetricians, & Task Force on Hypertension in Pregnancy. (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 122(5), 1122–1131. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>
33. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. (2019). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546004/>
34. Tita, A. T., Szychowski, J. M., Boggess, K., Dugoff, L., Sibai, B., Lawrence, K., Hughes, B. L., Bell, J., Aagaard, K., Edwards, R. K., Gibson, K., Haas, D. M., Plante, L., Metz, T., Casey, B., Esplin, S., Longo, S., Hoffman, M., Saade, G. R., ... Andrews, W. W. (2022). Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *The New England journal of medicine*, 386(19), 1781. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2201295>
35. INFARMED. (2017). DEFINIÇÃO DE FRONTEIRAS ENTRE MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS ALIMENTARES PARECER ARGININA. *Divisão de Comunicação e Informação*. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1923858/arginina_vf.pdf/c752abfa-f213-48b3-b54a-8baac0e77c19

36. Siasos, G., Tousoulis, D., Antoniades, C., Stefanadi, E., & Stefanadis, C. (2007). L-Arginine, the substrate for NO synthesis: An alternative treatment for premature atherosclerosis? *International Journal of Cardiology*, 116(3), 300–308. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2006.04.062>
37. Arzumanyan, V., Stankevičius, E., Laukevičienė, A., & Kėvelaitis, E. (2003). Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells. Em *MEDICINA* (Vol. 39, Número 6). <http://medicina.kmu.lt>
38. Dong, J. Y., Qin, L. Q., Zhang, Z., Zhao, Y., Wang, J., Arigoni, F., & Zhang, W. (2011). Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *American Heart Journal*, 162(6), 959–965. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2011.09.012>
39. Facchinetti, F., Saade, G. R., Neri, I., Pizzi, C., Longo, M., & Volpe, A. (2007). L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertension in pregnancy*, 26(1), 121–130. <https://doi.org/10.1080/10641950601147994>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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