Ana Rosa Dias Couto

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Interações Alimento-Medicamento no Tratamento da Hipertensão" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob orientação do Professor Doutor Fernando Jorge Ramos e da Dra. Ana Carolina Gomes Leite e Silva, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018

· U C ·

Universidade de Coimbra

Ana Rosa Dias Couto

Interações Alimento – Medicamento no Tratamento da Hipertensão

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Interações Alimento-Medicamento no Tratamento da Hipertensão" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação do Professor Doutor Fernando Jorge Ramos e da Dra. Ana Carina Gomes Leite e Silva, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018

· U C ·

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rosa Dias Couto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2002103340, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Interações Alimento-Medicamento no Tratamento da Hipertensão" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 07 de setembro de 2018.

_____

(Ana Rosa Dias Couto)

"O ignorante afirma, o sábio duvida, o sensato reflete."

Aristóteles

AGRADECIMENTOS

Cumpre-me agradecer a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para que a minha caminhada de vários anos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas fosse exequível:

À Dra. Ana Carina Leite e Silva, por me ter dado a oportunidade de realizar o Estágio Curricular na Farmácia Coimbra, pelo seu acolhimento, confiança e disponibilidade permanente.

A toda a equipa da Farmácia Coimbra, em especial, à Dra. Catarina Pereira, à Dra. Diana Ferreira e à Dra. Judite Pinto, pela recetividade, simpatia e acompanhamento dado ao longo do estágio, e à Débora Marques, sempre prestável e atenciosa.

Ao Professor Doutor Fernando Ramos da F.F.U.C., desejo expressar a minha gratidão pela imediata disponibilidade na orientação da monografia bem como pelos conhecimentos e esclarecimentos transmitidos ao longo do trabalho.

A todos os professores da F.F.U.C., expresso igualmente a minha gratidão, pelos conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

Agradeço de modo particular, ao meu marido, pelo apoio incondicional e incentivo, pela compreensão e paciência… e às minhas duas princesas, pela alegria contagiante, pelo carinho e por todos os momentos vividos com grande intensidade.

Agradeço ainda a todos os meus amigos, pelo entusiasmo e pela força que me deram, em particular nos momentos mais críticos.

Por fim,

Agradeço especialmente à minha mãe, pela oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos, pelas expectativas e confiança, por todo o apoio dedicado.

Agradeço ao meu pai†, a minha fonte de inspiração, a sede da minha força e persistência em concluir o curso.

Ana Couto

ÍNDICE

Índice de figuras 4
Índice de tabelas 5
Lista de abreviaturas 6
Resumo / Palavras-chave 9
Abstract / keywords 10

PARTE A | Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

PARTE A: RELATÓRIO DE ESTÁGIO 11
INTRODUÇÃO 12
ANÁLISE SWOT 13
1 – PONTOS FORTES 13
1.1 – Equipa de trabalho 13
1.2 – Localização privilegiada 13
1.3 – Horário de funcionamento alargado 14
1.4 – Potencial da população-alvo 14
1.5 – Planificação faseada do estágio 14
1.6 – *Software* de gestão farmacêutica 16
1.7 – Equipamento automatizado 17
1.8 – Seleção criteriosa dos fornecedores 18
1.9 – Organização e diversidade de produtos no *Front Office* 18
1.10 – Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento 19
1.11 – Dispensa e aconselhamento de medicamentos 20
1.12 – Gestão interna da farmácia 21
2 – PONTOS FRACOS 21
2.1 – Preparação de medicamentos manipulados 21
2.2 – Determinação de parâmetros bioquímicos 22
2.3 – Devoluções, receituário e faturação mensal 23
2.4 – Dispensa e aconselhamento sobre outros produtos de saúde 24
3 – OPORTUNIDADES 24
3.1 – Prescrição eletrónica desmaterializada 24
3.2 – Prescrição por DCI 26
3.3 – Fidelização de utentes 26
3.4 – *Workshops* e ações de formação 26
3.5 – Promotoras/rastreios e serviços especializados 27

4 – AMEAÇAS 27
4.1 – Medicamentos descontinuados 27
4.2 – Aumento generalizado de medicamentos no mercado 28
4.3 – Concorrência local na venda de MNSRM e produtos de saúde 28
4.4 – Ser estagiária 29
4.5 – Ser trabalhadora-estudante 29
CONSIDERAÇÕES FINAIS 30

PARTE B | Monografia

Título: "Interações Alimento-Medicamento no Tratamento da Hipertensão"

PARTE B: MONOGRAFIA 31
INTRODUÇÃO 32
1 – HIPERTENSÃO ARTERIAL 33
1.1 – ASPETOS EPIDEMIOLÓGICOS 33
1.1.1. Definição e classificação da hipertensão 33
1.1.2. Prevalência da hipertensão 33
1.1.3. Diagnóstico e etiologia da hipertensão 34
1.2 – ASPETOS FISIOPATOLÓGICOS 35
2 – TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL 37
2.1 – TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO 37
2.2 – TRATAMENTO FARMACOLÓGICO 38
2.2.1. Diuréticos 39
2.2.2. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina 40
2.2.3. Antagonistas dos recetores da angiotensina 40
2.2.4. Inibidores diretos da renina 40
2.2.5. Bloqueadores dos canais de cálcio 40
2.2.6. Beta-bloqueadores 41
2.2.7. Outros fármacos anti-hipertensores 41
3 – INTERAÇÕES ENTRE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSORES 42
3.1 – ASPETOS GERAIS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 42
3.2 – FUNDAMENTOS DAS INTERAÇÕES ENTRE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSORES 42
3.2.1. Definição e classificação das interações fármaco-alimento 42
3.2.2. Influência dos alimentos e/ou nutrientes na ação dos medicamentos 44
3.2.2.1. Interações farmacodinâmicas 45
3.2.2.2. Interações farmacocinéticas 45
3.2.3. Influência dos medicamentos no estado nutricional do doente 54
3.2.4. Fatores de risco das interações entre alimentos e fármacos anti-hipertensores 55

3.2.5. O "efeito sumo de toranja" nos fármacos anti-hipertensores 57
3.2.5.1. Influência do sumo de toranja no metabolismo de fármacos 57
3.2.5.2. Compostos ativos do sumo de toranja 58
3.2.5.3. Mecanismo de ação do sumo de toranja 59
3.2.5.4. Interações com o sumo de toranja e relevância clínica 61
3.2.5.5. Interações com outros sumos de fruta e relevância clínica 63

4 – PAPEL DO FARMACEUTICO NA PREVENÇAO DE INTERAÇÕES ENTRE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSORES 65

CONSIDERAÇÕES FINAIS 67

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 69

ANEXOS 73

ANEXO 1 – Organização do espaço físico da Farmácia Coimbra 74
ANEXO 2 – Esquema da análise Swot do estágio curricular 77
ANEXO 3 – Dispensa e aconselhamento de medicamentos e produtos de saúde: 78
3A – Processo de indicação farmacêutica 78
3B – Casos Práticos 79
ANEXO 4 – Valores de referência de parâmetros clínicos: 83
4A – Pressão arterial 83
4B – Glicémia 83
4C – Colesterol total e Triglicerídeos 84
4D – Peso, IMC e Perímetro abdominal 85
ANEXO 5 – Fatores de risco da hipertensão e cardiovasculares. 86
5A – Fatores de risco da hipertensão arterial 86
5B – Fatores de risco cardiovasculares 86
ANEXO 6 – Associações com maior eficácia no tratamento anti-hipertensor 87
ANEXO 7 – Classificação dos fármacos anti-hipertensores 88
ANEXO 8 – Interações farmacocinéticas do tipo alimento-fármaco no tratamento da hipertensão 89
ANEXO 9 – Efeito dos fármacos anti-hipertensores no balanço eletrolítico do organismo. 90
ANEXO 10 – Fármacos anti-hipertensores cujo metabolismo é afetado pelo sumo de toranja 91

Índice de figuras

Figura 1: Representação esquemática do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e dos locais de ação de vários fármacos anti-hipertensores. 36

Figura 2: Modo de atuação dos transportadores transmembranares: OATPs *versus* P-gp na absorção e eliminação de fármacos. 50

Figura 3: Possíveis consequências dos alimentos no metabolismo de fármacos. 52

Figura 4: Estrutura química da naringina e 6',7'- dihidroxibergamotina ou DHB. 58

Figura 5: Metabolismo pré-sistémico da felodipina pela CYP3A4 nos enterócitos (A) e nos hepatócitos (B), na ausência e presença do sumo de toranja. 61

Figura 6: Metabolismo da felodipina pela CYP3A4. 61

Figura 7: Possíveis combinações de classes de medicamentos anti-hipertensores. 87

Índice de tabelas

Tabela 1: Estratificação do risco cardiovascular total em quatro categorias de risco acrescido. 35

Tabela 2a: Classificação dos níveis de pressão arterial no consultório para adultos. 83

Tabela 2b: Pressão arterial e aconselhamento farmacêutico. 83

Tabela 3: Valores de referência da glicémia (mg/dl). 84

Tabela 4: Valores de referência do colesterol total e triglicerídeos e respetivo aconselhamento. 84

Tabela 5: Classificação do estado ponderal do adulto, de acordo com o IMC e o risco de comorbilidades, segundo a OMS. 85

Tabela 6: Perímetro abdominal segundo o sexo e risco de complicações metabólicas. 85

Tabela 7: Fatores de risco associados à hipertensão arterial, modificáveis e não modificáveis. 86

Tabela 8: Fatores usados para estratificação do risco cardiovascular total. 86

Tabela 9: Principais grupos e subgrupos farmacológicos de anti-hipertensores. 88

Tabela 10: Interações farmacocinéticas do tipo alimento-fármaco no tratamento da hipertensão 89

Tabela 11: Efeito dos fármacos anti-hipertensores no balanço eletrolítico do organismo... 90

Tabela 12: Fármacos anti-hipertensores cujo metabolismo é afetado pelo sumo de toranja. 91

Lista de abreviaturas

ADH – Hormona AntiDiurética

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AINE – Anti-Inflamatório Não-Esteróide

ANF – Associação Nacional de Farmácias

ARA – Antagonista do Recetor da Angiotensina II

ARS – Administração Regional de Saúde

ARSC – Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.

BB – Beta Bloqueador

BCC – Bloqueador do Canal de Cálcio

BDNP – Base de Dados Nacional de Prescrições

CCF – Centro de Conferência de Faturas

CEDIME – Centro de Informação sobre Medicamentos

CNPEM – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

CV – CardioVascular

CYP – Sistema enzimático Citocromo P450, do inglês *Cytochrome* P450

DCI – Denominação Comum Internacional

DCV – Doença CardioVascular

DGS – Direção Geral de Saúde

DHB – DiHidroxiBergamotina

DRC – Doença Renal Crónica

DT – Diretor/a Técnico/a

ECA – Enzima Conversora da Angiotensina

ECTS – Sistema Europeu de Transferência e Acumulação de Créditos, do inglês, *European Credit Transfer and Accumulation System*

ESH / ESC – Sociedade Europeia de Hipertensão / Sociedade Europeia de Cardiologia, do inglês, *European Society of Hypertension / European Society of Cardiology*

FC – Farmácia Coimbra

FDA – Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês, *Food and Drug Administration*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FR – Fator de Risco

GI – GastroIntestinal

HCT – HidroCloroTiazida

HT – HiperTensão

HTA – HiperTensão Arterial

IDR – Inibidor Direto da Renina

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

IM – Interação Medicamentosa

IMAO – Inibidor da MonoAmina Oxidase

IMC – Índice de Massa Corporal

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IVA – Imposto sobre o Valor Acrescentado

JNC – Comité Nacional Conjunto sobre Prevenção, Deteção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial, do inglês, *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.*

LOA – Lesão de Órgão(s)-Alvo

MAPA – Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

NIF – Número de Identificação Fiscal

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAH – Hidrocarboneto Aromático Policíclico, do inglês, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon*

P-gp – Glicoproteína P

PHYSA – Prevalência da Hipertensão e do consumo de Sal em Portugal, do inglês, *Prevalence of Hypertension and Salt intake in Portugal*

PV – Prazo de Validade

PVA – Preço de Venda ao Armazenista

PVF – Preço de Venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

OATP – Polipeptídeo de Transporte de Anião Orgânico, do inglês *Organic Anion Transporting Polypeptide*

OF – Ordem dos Farmacêuticos

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAM – Reação Adversa ao Medicamento

RCM – Resumo das Características dos Medicamentos

RDE – Regulamento de Direitos Especiais

SCORE – Avaliação do Risco Coronário Sistemático, do inglês *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SN – Sistema Nervoso

SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPH – Sociedade Portuguesa de Hipertensão

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SWOT – Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças, do inglês, *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TE – Trabalhador-Estudante

UC – Universidade de Coimbra

Resumo

O contacto com uma realidade profissional, através da realização do estágio curricular em farmácia comunitária, possibilitou a integração dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF em contexto real e a aquisição de competências inerentes à atividade farmacêutica. Recorrendo à análise SWOT, descrevem-se os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças que marcaram a experiência vivida na Farmácia Coimbra.

Numa farmácia, a medição da pressão arterial e a cedência de medicamentos anti-hipertensores são uma prática diária comum. A hipertensão arterial é um fator de risco cardiovascular grave e afeta 42,2% da população adulta portuguesa, constituindo um sério problema de saúde pública. Por conseguinte, é fundamental instituir um tratamento farmacológico adequado e associado a alterações do estilo de vida. O doente hipertenso deve privilegiar uma alimentação saudável, embora os alimentos possam interagir com os medicamentos.

Uma interação medicamentosa consiste na alteração da atividade farmacológica de um fármaco provocada pela administração anterior ou concomitante de um outro fármaco, fatores dietéticos ou hábitos sociais, tais como beber e fumar. Vários estudos sugerem que os alimentos e outros componentes da dieta podem afetar a biodisponibilidade dos medicamentos usados no tratamento da hipertensão. A interação mais bem estudada é a que se verifica entre o uso concomitante de sumo de toranja e felodipina. Demonstrou-se que o sumo de toranja produz um efeito inibitório da CYP3A4 intestinal e de transportadores específicos originando um aumento da biodisponibilidade oral do fármaco com consequente redução acentuada da pressão arterial e outros efeitos indesejados. Inúmeros estudos têm sido realizados para identificar outras interações desta natureza.

Enquanto profissional de saúde, o farmacêutico deve abordar os hábitos alimentares com o doente hipertenso e recomendar a necessidade de evitar o consumo de determinados alimentos e de suprimir a ingestão do sumo de toranja e outros sumos da dieta, por exemplo, os sumos de laranja e de maçã, devido às prováveis implicações na eficácia e segurança dos medicamentos usados no tratamento da hipertensão.

Palavras-chave: Farmácia Comunitária; Hipertensão; Fármacos anti-hipertensores; Interações entre alimentos e medicamentos; CYP3A4; Transportadores; Sumo de toranja; Dieta.

Abstract

The contact with a professional reality, through the conclusion of a curricular internship in a community pharmacy, allowed the integration of knowledge acquired along the MICF in real context and the acquisition of skills inherent to the pharmaceutical activity. Using the SWOT analysis, we describe the strengths, weaknesses, opportunities and threats that have marked the lived experience in Farmácia Coimbra.

In a pharmacy, the measurement of arterial pressure and the provision of anti-hypertensive drugs are a common daily practice. Arterial hypertension is a major cardiovascular risk factor and affects 42.2% of the Portuguese adult population, which constitutes a serious public health problem. Therefore, it is essential to establish an adequate pharmacological therapy associated with changes in lifestyle. The hypertensive patient should focus on a healthy diet, although food may interact with drugs.

A drug interaction is defined as the alteration of the pharmacological activity of a drug produced by previous or concomitant administration of another drug, dietary factors or social habits, such as drinking and smoking. Several studies suggest that food and other dietary components can affect the bioavailability of drugs used in hypertension therapy. The most studied interaction is that between the concomitant use of grapefruit juice and felodipine. It has been demonstrated that grapefruit juice produces an inhibitory effect of intestinal CYP3A4 and specific carriers resulting in an increase of the oral bioavailability of the drug with consequent significant reduction of blood pressure and other unwanted effects. Numerous studies have been conducted to identify other interactions of this nature.

As a health professional, the pharmacist must address the dietary habits with the hypertensive patient and recommend the need to avoid the consumption of certain foods and to suppress grapefruit juice ingestion and other juices in the diet, e.g. orange and apple juices, due to their possible implications on the effectiveness and safety of drugs used in hypertension therapy.

Keywords: Community pharmacy; Hypertension; Antihypertensive drugs; Food-drugs interactions; CYP3A4; Transporters; Grapefruit juice; Diet.

| PARTE A |

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

INTRODUÇÃO

O meu percurso académico na Faculdade de Farmácia iniciou-se no ano letivo 2005/2006, quando me candidatei ao concurso especial de acesso ao ensino superior para titulares de cursos médio e superior, conferidos por um Estabelecimento de Ensino Superior Público, para ingressar no curso de Ciências Farmacêuticas (licenciatura pré-Bolonha), mais tarde, designado de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), dividido em dois ciclos de formação universitária, com a duração de cinco anos (300 ECTS), nos termos do Processo de Bolonha.[1] Na altura, as minhas expectativas e motivações pessoais foram determinantes para dar início a um novo percurso académico numa área de formação que sempre me interessou e que culmina no presente ano letivo. Aquando do meu ingresso, já trabalhava, e frequentei o curso a trabalhar na minha área de formação original, tendo sempre requerido à Universidade de Coimbra (UC), o pedido de reconhecimento do estatuto de Trabalhador-Estudante (TE), direito especial consagrado nos termos do Regulamento de Direitos Especiais (RDE). Não obstante, o tempo dedicado ao curso foi mais longo atendendo a fatores de ordem pessoal, familiar e, claro, profissional.

É, com enorme satisfação, que estou prestes a concluir o curso superior que habilita ao exercício da profissão farmacêutica em Portugal e permite o acesso a diferentes áreas profissionais reconhecidas pela Ordem dos Farmacêuticos (OF). Desta forma, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita aos estudantes do 5°ano, o contacto com uma ou mais realidades profissionais, através da realização de estágios específicos em locais previamente definidos, de acordo com as vagas existentes.[1] Foi neste âmbito que, durante os meses de outubro de 2017 a julho de 2018, realizei o estágio curricular na Farmácia Coimbra (FC) (cf. ANEXO 1), num total de 810 horas, sob a orientação da Dra. Ana Leite e Silva, diretora técnica (DT), com a colaboração estreita da Dra. Catarina Pereira e o auxílio de toda a equipa de trabalho desta farmácia.

Durante o estágio, procurei cumprir os meus deveres de acordo com o estipulado nos números 1 e 2 do artigo 10.° da seção I, capítulo III do Código Deontológico da OF: "A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança" e "No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objectivos da política de saúde" (deveres para com a profissão), respetivamente.[2,3]

O presente relatório está elaborado sob a forma de análise *SWOT*, uma ferramenta de análise estratégica que consiste em recolher dados importantes que caracterizam o ambiente interno (forças e fraquezas) e externo (oportunidades e ameaças) de uma empresa, produto, pessoa ou local. Neste relatório, a análise SWOT é utilizada para identificar e avaliar de forma crítica os pontos fortes (*strengths),* os pontos fracos *(weaknesses),* as oportunidades *(opportunities)* e as ameaças *(threats)* que influenciaram a frequência do meu estágio curricular em farmácia comunitária (cf. ANEXO 2). De igual modo irei descrever as atividades e áreas desenvolvidas bem como os conhecimentos e as competências adquiridas ao longo de dez meses, relativamente à minha experiência enquanto estagiária na FC.

ANÁLISE SWOT

1 - PONTOS FORTES

1.1 – Equipa de trabalho

Numa farmácia, a equipa de trabalho é uma peça fulcral para garantir a excelência e o bom funcionamento da mesma. A FC é formada por uma equipa jovem e diligente, organizada e dinâmica, capaz de atender, com simpatia e profissionalismo, às necessidades constantes e diferenciadas da população de utentes que diariamente ingressa na farmácia.

A direção técnica da FC está a cargo da Dra. Ana Leite e Silva, igualmente responsável pela orientação do meu estágio. Os outros recursos humanos incluem seis farmacêuticos substitutos, três técnicos de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia, no total de onze elementos que asseguram um serviço farmacêutico de qualidade ao público e uma aprendizagem continuada e cuidada aos seus estagiários. Cada um dos elementos desempenha as suas funções com responsabilidade e rigor, proporcionando um ambiente de trabalho agradável e coordenado, com enfoque na qualidade dos serviços prestados e no bem-estar dos utentes. A par disto, a equipa revela respeito mútuo, boa disposição e espírito de interajuda, o que contribuiu muito positivamente para a minha integração na farmácia. A disponibilidade permanente em responder de forma esclarecedora às dúvidas que iam surgindo bem como a confiança e a atenção prestada em todos os momentos, permitiram gradualmente a minha evolução no estágio.

1.2 – Localização privilegiada

A FC está localizada numa zona privilegiada da cidade de Coimbra, dentro do centro comercial *CoimbraShopping* que, sendo bastante movimentado, possibilita uma afluência diária de utentes elevada e diversificada principalmente, aos fins-de-semana e feriados. Além disso,

a farmácia tem ao seu dispor um parque de estacionamento espaçoso e gratuito e funciona todos os dias em horário alargado. A área envolvente possui uma vasta rede de transportes de acesso fácil e é caracterizada por uma zona residencial ampla e por inúmeros serviços à comunidade incluindo áreas comerciais, estabelecimentos de restauração, diversos estabelecimentos de ensino, conservatório de música, centros de saúde e clínicas.

1.3 – Horário de funcionamento alargado

A FC abre todos os dias da semana para atendimento ao público, funcionando das 9h às 23h de segunda a quinta, das 9h às 24h às sextas, sábados e vésperas de feriado, e das 9h às 22h aos domingos e feriados. Este horário de funcionamento é diferente do horário habitual de uma farmácia pelo facto da FC localizar-se num centro comercial o que permitiu a realização do estágio nos dias de semana em regime pós-laboral e aos fins-de-semana.

A farmácia efetua ainda o turno de serviço permanente de atendimento, quando definido, sendo a dispensa de medicamentos efetuada através de uma porta com postigo de atendimento que comunica com o exterior.

1.4 – Potencial da população-alvo

Pela sua localização estratégica e horário de funcionamento alargado, a população que frequenta a FC é bastante heterogénea em termos de idade, condições socioeconómicas, literacia, doenças emergentes e necessidades a satisfazer. Muitos dos utentes possuem ficha associada e são, na sua maioria, idosos que aqui se deslocam para ir à farmácia e para fazer outras compras durante o dia. Outros utentes frequentes são as pessoas jovens (e.g. estudantes) e adultas (e.g. famílias, trabalhadores, turistas) que estão de passagem e vão à farmácia. Conta ainda com os colaboradores das lojas do *CoimbraShopping* que beneficiam de desconto e, por isso, tornam-se utentes fidelizados.

Durante o estágio fui confrontada com situações distintas no atendimento em virtude da pluralidade de utentes que ingressa diariamente na farmácia, o que permitiu a aprendizagem de uma abordagem diferenciada no atendimento.

1.5 – Planificação faseada do estágio

O plano de estágio previamente definido permitiu o acompanhamento de todo o circuito do medicamento em farmácia comunitária. Numa fase inicial realizei tarefas na área do aprovisionamento, armazenamento e gestão de *stocks* que implicou rececionar e conferir encomendas, acondicionar os produtos nos locais devidos, verificar prazos de validade (PV)

e *stocks*, repor produtos no robô e nos expositores da zona de atendimento, tratar das reservas dos utentes, etiquetar produtos, entre outras.

Na FC a realização de encomendas é feita a nível central, com preços mais competitivos, e diariamente pela DT (ou, na sua ausência, pela farmacêutica substituta) que envia as notas de encomenda (encomendas diárias) aos respetivos fornecedores através do sistema informático Sifarma 2000®, de forma a colmatar as necessidades habituais da farmácia. Vários fatores influenciam a quantidade e o género de produtos a encomendar tais como, as exigências e necessidades dos utentes, a época do ano, os produtos mais publicitados, a capacidade de armazenamento da farmácia e, de grande preponderância, o capital próprio da farmácia assim como os descontos e/ou bonificações concedidos pelos fornecedores (armazenistas ou laboratórios). É igualmente possível fazer encomendas instantâneas (reservas telefónicas) através do Sifarma 2000®, consultar o *stock* do produto no fornecedor e a hora de entrega na farmácia. Neste caso, qualquer produto que seja encomendado durante o período da manhã chega à farmácia no próprio dia, ao final da tarde; caso seja encomendado durante a tarde, é rececionado na manhã do dia seguinte.

Após a entrega das encomendas na farmácia, procede-se à sua receção recorrendo ao Sifarma 2000® mediante a introdução dos códigos de barras de cada produto ou a sua leitura ótica e confere-se o PV e a integridade das embalagens. As encomendas devem vir acompanhadas de uma guia de remessa e fatura, original e duplicado, para sua conferência. Para tal, recorre-se à informação constante na fatura: nome, morada, número de identificação fiscal (NIF) e capital social do fornecedor, a identificação da farmácia, hora e local onde foi feita a encomenda bem como a informação atinente aos produtos encomendados nomeadamente código, nome comercial, dosagem, forma farmacêutica, número de embalagens, preço de venda ao armazenista (PVA), preço de venda à farmácia (PVF), valor do imposto sobre o valor acrescentado (IVA), preço de venda ao público (PVP) (excetuando os produtos cujo preço é fixado pela farmácia), desconto e somatório do valor total dos produtos. Fazem-se os acertos necessários e detetam-se possíveis disparidades (e.g. produtos enviados e não encomendados ou produtos faturados e não enviados). Uma vez concluída esta parte, a fatura é rubricada pelo colaborador que deu entrada da encomenda e arquivada em função do fornecedor. Os produtos expostos na área de atendimento circulante requerem etiqueta com preço. A farmácia arquiva as guias de remessa, faturas, notas de devolução, notas de crédito e recibos de pagamento aos fornecedores. Posteriormente, procede-se ao armazenamento dos produtos rececionados nos locais devidos, atendendo ao PV (aplicam-se as regras "*first expire, first out*" para escoar os produtos de curta validade e "*first in, first out*" para dispensar os produtos que tendo igual

PV chegaram primeiro à farmácia), à sua estabilidade (os produtos de frio como insulinas e vacinas, devem ser imediatamente colocados no frigorífico), à sua rotatividade (os produtos mais demandados devem estar em locais de fácil acesso e visibilidade) e à organização previamente estabelecida pela FC. Este aspeto é crucial para a gestão e rentabilização de *stocks* e para otimizar o tempo e a qualidade do atendimento. Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), incluindo estupefacientes e psicotrópicos, são armazenados no robô existente na FC, fora do alcance dos utentes, tendo em atenção o PV. Outros medicamentos (alguns MSRM e medicamentos não sujeitos a receita médica ou MNSRM) e produtos de venda livre são armazenados em gavetas deslizantes existentes no grande armário do *Back Office* e nas prateleiras e gavetas atrás dos balcões de atendimento. Os produtos reservados são colocados de parte, em local próprio, e o utente é informado mediante um telefonema ou um *sms* enviado através do telemóvel da farmácia.

As atividades realizadas no *Back Office* foram importantes para conhecer a variedade de produtos disponíveis na FC e o seu local de arrumação, conhecer as embalagens dos produtos, relacionar a substância ativa com o nome de marca e todo o processo de gestão interna. Numa fase posterior comecei a assistir ao atendimento efetuado pela equipa para me inteirar da forma de comunicar com os utentes e dos passos que eram necessários efetuar no Sifarma 2000® e, em seguida, passei para o atendimento, dispensa e aconselhamento farmacêutico (cf. 1.11 e 2.4).

Na generalidade, o plano de estágio instituído permitiu compreender a dinâmica da farmácia bem como a integração de conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso e decorrente aplicação prática. Sempre que necessário, a minha orientadora reunia comigo para fazer o ponto de situação/reflexão e esclarecer dúvidas.

1.6 – *Software* de gestão farmacêutica

Nos dias de hoje torna-se imprescindível ter uma ferramenta informática de suporte a toda a atividade ligada ao circuito do medicamento em farmácia comunitária. A FC utiliza o *software* Sifarma 2000® disponibilizado pela *Glintt*, instalado em todos os seus computadores, que permite auxiliar quer nos processos de gestão, quer no atendimento ao público, dispondo de atalhos e informação técnica e científica importante e de fácil acesso sobre medicamentos e produtos de saúde, preparada pelo Centro de Informação sobre Medicamentos (CEDIME) da Associação Nacional de Farmácias (ANF). Na gestão de *stocks*, o Sifarma 2000® permite a gestão/requisição, receção e conferência de encomendas, gestão e regularização de devoluções, verificação de *stocks*, leitura ótica e impressão de códigos de barras, faturação, controlo de validades (para evitar a dispensa de produtos com PV curto

ou expirado), entre outras funcionalidades. No atendimento permite aceder a uma base de dados atualizada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) sobre todos os medicamentos e produtos de saúde que podem ser dispensados aos utentes e consultar informações sobre os medicamentos (e.g. composição qualitativa e quantitativa, posologia, reações adversas (RAM), contra-indicações, interações medicamentosas (IM) e precauções a ter). Assim, esta ferramenta multi-tarefas permite o esclarecimento de eventuais dúvidas proporcionando maior segurança e atenção no ato de atendimento. Por outro lado, permite a criação e gestão de fichas de utentes com informação pessoal e terapêutica, com possibilidade de aceder ao nome e NIF de um utente para efeitos de faturação, consultar vendas suspensas, os pontos acumulados em compras, o histórico dos produtos dispensados ou a sua situação clínica. Permite ainda efetuar consultas de caixa, regularização de produtos suspensos e impressão da listagem de vendas ou da entrada e saída de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.

Durante o estágio tive oportunidade de explorar as inúmeras potencialidades do Sifarma 2000® e embora tenha sentido algumas dificuldades iniciais na sua utilização, este foi um fator chave de sucesso, especialmente na fase de atendimento e aconselhamento.

1.7 – Equipamento automatizado

A FC dispõe de um equipamento automatizado que facilita o armazenamento e a dispensa de medicamentos - o robô *RowaVmax*, instalado pela empresa *Glintt*. Uma vez introduzidos, os medicamentos (maioria das embalagens dos MSRM, incluindo estupefacientes e psicotrópicos) são arrumados num espaço mais reduzido do que se tivessem em gavetas ou armários, em função do tamanho da embalagem e da validade. Esta é introduzida manualmente sempre que o medicamento informe de um prazo inferior ao momento (mês e ano) da entrada no sistema. Como o robô está conectado com o Sifarma 2000®, quando se procede à entrada de encomendas e à reposição de produtos, o *stock* fica registado no sistema e durante o atendimento, o robô procura e liberta os medicamentos automaticamente de acordo com o solicitado e o *stock* existente. Por um lado, o robô permite rentabilizar o espaço da farmácia destinado aos MSRM e gerir com eficácia os *stocks* e os PV e por outro, incrementar o tempo da atenção farmacêutica dispensada ao utente e simplificar o processo de dispensa de receitas através da diminuição de eventuais erros (e.g. troca de embalagem). Pelas vantagens referidas, a existência deste equipamento tecnológico na FC é uma mais-valia especialmente quando a afluência de utentes é elevada.

1.8 – Seleção criteriosa de fornecedores

Os fornecedores que abastecem diariamente uma farmácia constituem um elo fulcral entre esta e os utentes. Para responder às necessidades diárias dos utentes é imprescindível a farmácia dispor de um *stock* apropriado de produtos, o que nem sempre é fácil em virtude da enorme diversidade de medicamentos, genéricos e de marca, existentes no mercado e da variedade de gamas e marcas de produtos de saúde. A seleção dos fornecedores deve ser criteriosamente ponderada. A decisão deve basear-se na qualidade e inovação do serviço prestado, condições comerciais e oferta de campanhas especiais, rapidez e eficiência da distribuição (tratamento de reclamações e processamento de devoluções), oferta de marcas próprias e portefólio, flexibilidade de soluções logísticas e tecnológicas.

Os principais fornecedores da FC são a *Alliance Healthcare* e a *Empifarma.* Conta ainda com a *OCP Portugal* e a *Proquifa* para o aprovisionamento do *stock*, além dos laboratórios de marcas próprias. A colaboração com vários fornecedores garante uma reposição mais eficiente dos *stocks* e a aquisição de produtos a baixo custo, acesso difícil ou "rateados".

1.9 – Organização e diversidade de produtos no *Front Office*

Na FC, a área de atendimento ao público (*Front Office*) é relativamente ampla e os produtos expostos encontram-se dispostos por categorias de acordo com a organização ou população-alvo. Dentro de cada categoria, conforme a marca e as diversas gamas, os produtos semelhantes e complementares são agrupados e dispostos verticalmente (com algumas exceções), respeitando a população-alvo e atendendo ao tamanho e formato das embalagens de forma a garantir uma identificação rápida e fácil do que se pretende.

À disposição dos utentes encontram-se expostos, nos lineares e gôndolas da zona circulante, uma grande diversidade de produtos de várias marcas de dermofarmácia (e.g. Avène®, Bioderma®, Caudalíe®, Filorga®, Isdin®, La Roche-Posay®, Nuxe®, Uriage®, Vichy®), cosmética (e.g. Dercos®, Klorane®, Tricovel®) e acessórios (e.g. Invisibobble®, Tangle®); puericultura (e.g. Chicco®, NUK®); limpeza e cuidado materno-infantil (e.g. A-Derma®, Mustela®) e alimentação infantil (e.g. Aptamil®, NAN® Novalac®, Nutribén®); higiene e cuidado oral (e.g. Arthrodont®, Bexident®, Curaprox®, Elgydium®, Parodontax®), sexualidade (e.g. Clearblue®, Control®, Durex®) e higiene íntima (e.g. Lactacyd®, Saforelle®, Saugella®); produtos ortopédicos, suplementos, entre outros. Existem ainda gôndolas em locais estratégicos para uma maior visibilidade ou com produtos específicos em campanha (e.g. marcas de dermocosmética), produtos com validade limitada a preços promocionais ou produtos sazonais em destaque (e.g. solares, repelentes), normalmente à entrada da farmácia e junto aos balcões de atendimento, e vários expositores personalizados publicitando marcas

de produtos dispersos na zona circulante. Por detrás dos balcões de atendimento existem lineares com produtos de venda livre expostos como MNSRM (e.g. Ben-u-ron®caff, Bisoltussin®, Dulcolax®, Griponal®, Ilvico N®, Strepfen®, Telfast®, Valdispert®, Voltaren®) e suplementos (e.g. Centrum®, Cerebrum®, Memofante®), e gavetas deslizantes onde se guardam outros produtos de necessidade habitual dos utentes (e.g. produtos de cuidados específicos com os olhos e ouvidos, produtos buco-dentários, produtos de cessação tabágica). Todos os produtos expostos são previamente identificados com o respetivo preço. A organização dos produtos no *Front Office* obedece a critérios específicos, estabelecida pela equipa técnica e casualmente, pelos representantes das marcas. Um dos critérios a ter em conta é a rotatividade dos produtos. Assim, os mais requisitados pelos utentes e as campanhas promocionais estão em locais de melhor visibilidade e acesso, enquanto os produtos de menor rotatividade são guardados em gavetas deslizantes ou no *Back Office*. Estes e outros aspetos de marketing são importantes uma vez que o volume de faturação de uma farmácia depende cada vez mais da venda de produtos de dermocosmética e saúde em detrimento da descida de preço dos medicamentos, genéricos e de marca, e da crescente quota de mercado de medicamentos genéricos. Compreender a dinâmica que envolve a disposição organizada e criteriosa dos produtos no *Front Office* da FC foi importante para o sucesso e promoção das vendas em farmácia comunitária.

1.10 – Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento, tem o dever de informar, orientar e acompanhar os utentes adequadamente para uma utilização correta e segura dos medicamentos. Desempenha um papel preponderante na promoção da saúde pública funcionando como um elo de ligação entre o utente e o medicamento. É fundamental que o farmacêutico siga uma conduta eticamente correta, utilize uma linguagem clara e concisa, adaptada a cada situação e à diversidade de utentes e que se certifique que as indicações dadas quanto à posologia e modo de administração de medicamentos, precauções de utilização, interações e RAM são compreendidas para favorecer a adesão ao tratamento, potenciar o uso correto dos medicamentos bem como a resposta terapêutica e minimizar ou prevenir eventos indesejados.

Na fase de atendimento ao público senti-me encorajada pelo gosto de comunicar e lidar com os utentes mas de igual modo apreensiva pelas dúvidas que eventualmente me insurgissem quer na utilização do Sifarma 2000® quer nas indicações a prestar aos utentes. No entanto, a observação anterior do modo de atuação da equipa agilizou esta dinâmica. Com efeito, a interação com os utentes exige uma atualização constante e uma excelente

preparação do farmacêutico para dar resposta a todas as situações que possam surgir. Tive especial atenção com a informação dada à população geriátrica e doentes crónicos, devido ao risco de polimedicação. Procurei fazer uma abordagem esclarecedora junto do utente sobre a importância de cumprir rigorosamente a terapêutica instituída transmitindo oralmente e sempre que aplicável, também por escrito, informações atinentes à posologia e a mudanças do estilo de vida que auxiliem o tratamento. Esta interação farmacêutico-utente-medicamento permitiu-me vivenciar experiências enriquecedoras e igualmente gratificantes pelo contacto com utentes habituais da FC.

1.11 – Dispensa e aconselhamento de medicamentos

A dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde e o respetivo aconselhamento é um processo de grande responsabilidade mas constitui também a faceta mais versátil e visível da atividade farmacêutica. Em princípio, o farmacêutico é o último profissional de saúde a estabelecer um contacto direto com o utente antes do início do tratamento, de modo que um erro pode ter consequências fatais.

A intervenção do farmacêutico comunitário assenta em três vertentes distintas: dispensa de MSRM, automedicação e indicação de MNSRM e aconselhamento noutras áreas de saúde.

A maioria dos atendimentos ao balcão envolveu a cedência de MSRM, sobretudo em doentes crónicos (e.g. hipertensos, diabéticos) e polimedicados. Estes utentes são normalmente doentes idosos e utentes fidelizados que já conhecem a medicação prescrita bem como a sua posologia. No ato da dispensa e independentemente do tipo de prescrição (desmaterializada, materializada ou manual) compete ao farmacêutico verificar e/ou validar a receita médica emitida (cf. 3.1) bem como informar sobre o medicamento comercializado que seja similar ao prescrito e de menor custo (direito de opção na escolha do medicamento, desde que admissível). No que especificamente concerne à dispensa de estupefacientes e psicotrópicos, sendo medicamentos controlados e sujeitos a legislação especial, o farmacêutico tem de obrigatoriamente registar dados identificativos do utente ou seu representante, entre outros, sem os quais não é possível finalizar a venda.

Na automedicação e indicação de MNSRM, preocupei-me em reunir a informação necessária junto do utente de modo a prestar um aconselhamento adequado às suas exigências e necessidades, mediante a solicitação direta de um medicamento concreto e a resolução de um problema de saúde de menor gravidade, respetivamente. Hoje em dia a prática crescente da automedicação possibilita uma maior responsabilização por parte do utente na identificação de certas patologias, no seu tratamento e na melhoria do seu estado de saúde e liberta o Serviço Nacional de Saúde (SNS) de gastos com comparticipações já que

os custos dos MNSRM são totalmente suportados pelos utentes. Compete ao farmacêutico regular o consumo de MNSRM uma vez que o seu uso indevido pode interferir com o normal funcionamento do organismo e originar efeitos indesejáveis ou mesmo interações com outros medicamentos ou fatores dietéticos. A indicação farmacêutica implica uma participação mais ativa do farmacêutico no processo de automedicação e a sua intervenção na decisão da medicação apropriada e direcionada para um determinado problema de saúde.[4,5] Houve ainda situações que justificaram o encaminhamento para o médico e outras em que não foi possível atender à necessidade do utente (e.g. pedido de MSRM sem receita). Nesta medida, a minha intervenção visou contribuir para a utilização segura, eficaz e racional do medicamento, atendendo à razão risco/benefício. O aconselhamento prestado aos utentes abarcou situações distintas com indicação de medidas não farmacológicas (e.g. ingestão diária de água) e/ou farmacológicas de forma a promover uma resposta terapêutica eficaz e bem sucedida. No ANEXO 3 descrevo seis casos práticos em que apliquei conhecimentos teóricos, tendo acrescentado valor ao estágio.

1.12 – Gestão interna da farmácia

A gestão de uma farmácia é um processo complexo que requer planeamento prévio, organização da equipa de trabalho e uma forte liderança. A pessoa máxima responsável por gerir todo o circuito do medicamento de forma a garantir um atendimento de qualidade e focado no utente é a DT.

Na FC, a DT desempenha cumulativamente várias tarefas no exercício das suas funções que se traduzem em resultados bastante satisfatórios para a farmácia. Para isso, traça planos de ação e objetivos bem definidos, delega funções específicas para cada colaborador, lidera e comunica de forma inequívoca, motiva os colaboradores a conquistar resultados e procura identificar os desvios (positivos ou negativos) relativamente ao previamente estipulado.

Enquanto estagiária, estive atenta ao modo de atuação e gestão interna da FC que me pareceu bastante eficiente com reflexo em todos os setores, desde o aprovisionamento, armazenamento e gestão de *stocks* até ao atendimento, dispensa e aconselhamento farmacêutico.

2 – PONTOS FRACOS

2.1 – Preparação de medicamentos manipulados

Desde sempre que a arte de manipular medicamentos integra a atividade farmacêutica.

Os medicamentos manipulados são medicamentos preparados manualmente a partir de matérias-primas segundo fórmulas magistrais (prescritas pelo médico) ou preparados

oficinais (constantes numa farmacopeia ou num formulário), cuja preparação compete às farmácias ou serviços farmacêuticos hospitalares, sob a responsabilidade de um farmacêutico.[6] Revelam-se fundamentais para a prestação de cuidados de saúde, sendo formulados para um determinado doente e em conformidade com as "Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados",[6] aprovadas pelo INFARMED.

Em virtude da FC pertencer a um grupo de farmácias sediado no Porto, sob a mesma gerência, a preparação de medicamentos manipulados é maioritariamente realizada de forma centralizada o que permite uma poupança de recursos e matérias-primas. Este aspeto revelou-se negativo no meu estágio pois apenas preparei um medicamento manipulado (xarope de Inderal®) seguindo o protocolo existente e sob supervisão da farmacêutica responsável. Não obstante, foi-me explicado todo o processo de atuação inerente à preparação de medicamentos manipulados.

No estágio, procedi no entanto, à reconstituição de preparações extemporâneas (e.g. suspensões orais de antibióticos usados em pediatria) que são formulações que modificam a forma farmacêutica de um medicamento para satisfazer necessidades específicas de determinados utentes, sendo realizadas no ato da dispensa em detrimento da sua instabilidade após reconstituição. Por este motivo, é importante advertir o utente sobre o prazo de utilização destas preparações e da necessidade de agitar sempre antes da toma.

2.2 – Determinação de parâmetros bioquímicos

Por norma, uma farmácia disponibiliza um conjunto de serviços que presta à comunidade envolvente integrados na rede de cuidados de saúde primários, sendo a intervenção farmacêutica uma mais-valia em áreas como o controlo da adesão à terapêutica ou o acompanhamento de doentes crónicos e/ou polimedicados.

A FC tem à sua disposição determinados serviços de saúde que visam satisfazer as necessidades dos seus utentes. Serviços como a avaliação do risco cardiovascular (CV), que inclui a medição da pressão arterial (PA), determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicerídeos) e determinação de peso, índice de massa corporal (IMC) e perímetro abdominal (cf. ANEXO 4),[7-11] a administração de vacinas e medicamentos injetáveis e os testes de gravidez são procedimentos relativamente simples e rápidos. O único que é oferecido de forma gratuita ao utente é a medição da PA, fundamental para o autocontrolo da hipertensão arterial (HTA) e para identificar utentes suspeitos de modo a prevenir as suas complicações. De entre os vários serviços disponíveis na FC, aquele que pratiquei com mais frequência foi, indubitavelmente, a medição da PA, em prol da necessidade de controlar os valores tensionais da população geriátrica hipertensa que

regularmente aflui à farmácia. Nesta abordagem, tive possibilidade de dialogar com o utente num ambiente mais restrito de forma a perceber a sua história clínica, incentivar a autovigilância mediante o registo para o utente dos valores obtidos nas medições e aplicar conhecimentos pré-adquiridos através do aconselhamento de medidas não farmacológicas. Participei também na observação da administração de vacinas e medicamentos injetáveis e na realização de testes bioquímicos para determinação da glicémia e do colesterol total, muito embora o número destas determinações tenha sido bastante diminuto, provavelmente pelo horário que cumpri no estágio e pela pouca adesão da população-alvo. Por estas razões, considero este aspeto limitativo no desenvolvimento do estágio.

2.3 – Devoluções, receituário e faturação mensal

Numa farmácia, as devoluções de produtos podem ocorrer devido a embalagens danificadas, produtos com PV curto, erros no pedido, troca de produtos ou circulares informativas emitidas pelo INFARMED devido a produtos suspensos ou retirados do mercado. Também os produtos com validade expirada são devolvidos aos respetivos fornecedores e caso não aceitem, esses produtos traduzem quebras para a farmácia. As notas de devolução são emitidas em triplicado (duas para o fornecedor e o triplicado fica na farmácia) e nelas constam os dados relativos à identificação da farmácia e do fornecedor, os produtos (nome comercial, código e quantidade a devolver) e o motivo da devolução.

A conferência de receitas médicas é indispensável para identificar os diferentes elementos e especificidades a considerar na sua validação aquando da dispensa de MSRM (especificado em 3.1). Antes da cedência da medicação, conferem-se todos os dados, dando particular atenção às receitas manuais em que eventuais erros podem implicar a não comparticipação pela entidade responsável. O Sifarma 2000® agrupa ordenadamente as receitas faturadas em lotes de 30, em função do organismo comparticipante, e no fim de cada mês, é impresso o "Verbete de Identificação do Lote". Nas receitas manuais, estas são separadas por organismos comparticipantes e lotes pelo farmacêutico responsável. O fecho dos lotes de cada organismo é feito habitualmente no último dia do mês antes de dar início à faturação do mês seguinte. É impressa a "Relação de Resumo dos Lotes" em triplicado com informação sobre o número total de lotes entregues no mês e o valor total pago pelos utentes, dos PVP e da comparticipação. O receituário dos beneficiários do SNS é enviado até ao dia 5 de cada mês para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) e o das outras entidades até ao dia 10 para a ANF. As receitas com irregularidades são devolvidas à farmácia acompanhadas pelo motivo da devolução, não sendo comparticipadas. Caso seja

possível resolver os erros detetados, procede-se ao envio das receitas na faturação do mês subsequente.

Durante o estágio tive oportunidade de conferir e organizar receitas mas apenas obtive informação sobre os procedimentos de atuação inerentes às outras atividades.

2.4 – Dispensa e aconselhamento sobre outros produtos de saúde

Na dispensa e aconselhamento sobre outros produtos de saúde, designadamente, produtos de dermocosmética e higiene, produtos dietéticos, produtos fitoterapêuticos e suplementos alimentares, produtos homeopáticos, medicamentos e produtos de uso veterinário e dispositivos médicos, senti algumas lacunas e hesitações nas informações a transmitir aos utentes, de modo particular nas áreas de dermocosmética, homeopatia e suplementação. Embora tenha tido oportunidade de participar em alguns *workshops* e formações na FC, estas revelaram-se insuficientes para superar os escassos conhecimentos ao nível da variedade de marcas e gamas de produtos naquelas áreas. Para colmatar esta situação, procurei melhorar esses conhecimentos mediante a observação da equipa no ato de atendimento, a colocação de dúvidas, a leitura de folhetos informativos cedidos pelos laboratórios e a pesquisa individual em sites de marcas próprias durante o estágio. Procurei ainda aplicar os conhecimentos adquiridos junto dos utentes, sempre que possível, embora as solicitações de conselhos por aqueles terem sido pouco reiteradas nas áreas de fitoterapia e suplementos, veterinária e dispositivos médicos. O interesse que nutro pela área da dermocosmética e a aquisição fiel de produtos de farmácia há já alguns anos no seio familiar, beneficiou-me a este nível.

3 – OPORTUNIDADES

3.1 – Prescrição eletrónica desmaterializada

Na dispensa de MSRM, coexistem dois tipos de receitas eletrónicas: desmaterializadas (sem papel) e materializadas, as quais ficam disponíveis para a farmácia através do sistema central de prescrições (BDNP).[12] Para uma correta validação da informação constante na receita, anterior à dispensa, nas receitas materializadas e manuais, deve-se conferir o número da receita, a identificação do local de prescrição e do médico prescritor, a identificação do utente (nome, número de beneficiário do organismo comparticipante e se existe algum regime excecional de comparticipação ou legislação associada), o organismo comparticipante e a identificação do(s) medicamento(s): denominação comum internacional (DCI), forma farmacêutica, dosagem, dimensão e número de embalagens, o código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos ou CNPEM (nas receitas materializadas) e a

posologia (dose recomendada, intervalo de administração e a duração do tratamento).[12] Excecionalmente, a prescrição de um medicamento pode incluir o nome comercial ou o respetivo titular de autorização de introdução no mercado (AIM), devendo o código do medicamento ser representado em dígitos e em código de barras.[12] Nas receitas materializadas deve ainda constar o tipo de receita, a via da receita até um máximo de três (receitas renováveis) e a assinatura do médico prescritor. Nas receitas desmaterializadas deve estar especificado os tipos de linhas de prescrição, a hora e a assinatura digital do médico prescritor. Em ambos os casos, deve-se referir a validade da prescrição e o número de embalagens.[12] O utente decide se leva um, vários ou todos os medicamentos que foram prescritos mediante o PV da receita. Esta é válida pelo prazo de trinta dias consecutivos contados desde a data da sua emissão ou de seis meses na emissão de receitas renováveis. Nas receitas manuais, cada vez mais raras, deve-se ainda verificar a identificação da exceção e atender a certas especificidades (e.g. não conter rasuras, ter a mesma caligrafia, uso da mesma caneta) sob pena de não haver comparticipação.

O sistema de receitas eletrónicas desmaterializadas abriu um mundo de vantagens na dispensa de MSRM em farmácia comunitária desde 2015.[13,14] Através deste sistema, o farmacêutico pode aceder às mesmas através do cartão de cidadão do utente, da guia de tratamento ou de uma mensagem no telemóvel. Este novo sistema aplica-se a todos os MSRM, incluindo medicamentos manipulados, medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas e outros medicamentos comparticipados como os produtos para autocontrolo da diabetes *mellitus* ou produtos dietéticos.[12]

Para o farmacêutico, este método dinâmico de prescrição é mais prático e organizado, facilita a leitura da informação atinente ao medicamento e diminui o número de erros humanos visto não ser necessário interpretar a caligrafia do médico prescritor ou haver enganos no nome do medicamento. Além disso, o processamento da receita é mais rápido encurtando o tempo de espera no ato da dispensa e a conferência do receituário é feita eletronicamente, ao contrário das receitas manuais em que o processamento é mais demorado e a conferência é feita manualmente. Nesta medida, em termos logísticos, melhora a *performance* e a sustentabilidade da farmácia pois evita a impressão de comparticipações no verso das receitas e a conferência de um grande volume de receituário.

Para o utente, este método é igualmente prático, com a vantagem de solicitar os medicamentos de forma faseada, em função das necessidades ou da contenção de despesas e de acordo com a validade da receita ou de comprar, por exemplo, um medicamento de cada vez em farmácias distintas. No entanto, o acesso a equipamentos eletrónicos dificulta o uso deste sistema por parte dos utentes idosos.

Na FC os utentes que chegam com receita manual são poucos e a generalidade apresenta receita eletrónica, materializada ou desmaterializada. A prescrição eletrónica permitiu-me não só potenciar o tempo no atendimento e estabelecer um contacto mais próximo com o utente como estar mais segura no aconselhamento farmacêutico.

3.2 – Prescrição por DCI

A obrigatoriedade do médico competente prescrever medicamentos mediante a indicação da DCI da substância ativa ou nome genérico, ao invés de referir o nome de marca ou o nome do respetivo titular da AIM, veio revolucionar a prática médica, há já algum tempo. Como resultados dessa mudança é de referir a transparência na prescrição médica e a possibilidade dada aos doentes de escolherem livremente entre medicamentos equivalentes. Face a esta medida, a intervenção do farmacêutico é de orientar e aconselhar o utente aquando da dispensa para que este decida sobre o medicamento a levar e, eventualmente, assuma custos adicionais caso opte por um medicamento mais caro.[12]

3.3 – Fidelização de utentes

Os utentes que frequentam regularmente a FC tornam-se utentes fidelizados e possuem uma ficha no Sifarma 2000® com cartão de pontos virtual associado que oferece descontos. Os utentes fidelizados escolhem a FC pela proximidade de residência, pelo acesso a múltiplos serviços no centro comercial e comodidade no estacionamento e pelo atendimento focado no utente e posterior seguimento farmacoterapêutico. A ficha de utente torna-se indispensável para garantir um acompanhamento personalizado a médio e longo prazo e a fidelização de um crescente número de utentes, tal como o programa de acumulação de pontos, a oferta de amostras aos utentes e a realização de campanhas promocionais na farmácia. Para prosperar o programa de fidelização é de extrema importância exercer um atendimento de qualidade e focado no utente, baseado na confiança e recetividade, de forma a satisfazer as necessidades da população-alvo, o que tem vindo a acontecer na FC, com consequentes benefícios económicos.

3.4 – *Workshops* e ações de formação

No exercício da atividade farmacêutica é imprescindível investir na formação contínua de forma a garantir uma atualização permanente de conhecimentos e uma preparação adequada para os diversos desafios em farmácia comunitária. Durante o estágio participei em alguns *workshops* e ações de formação realizadas na FC que me permitiram obter e aprofundar conhecimentos sobre as gamas de produtos disponíveis por determinadas marcas (e.g.

Aboca®, TheraLab®, Vicks®, Pierre Fabre®, YFarma®, Kukident®, Mustela®, entre outras) e melhorar o desempenho no aconselhamento prestado aos utentes, sobretudo na área materno-infantil. A participação num maior número de formações (internas e externas) foi inviabilizada pelo facto de ser TE. Adicionalmente, de modo a colmatar a falta de preparação na manipulação de medicamentos na FC seria uma mais-valia, para os futuros estagiários, se esta estabelecesse uma parceria com a farmácia que centraliza a manipulação de medicamentos, para que esta dê formação adequada nesta área.

3.5 – Promotoras/rastreios e serviços especializados

Para além dos serviços integrados na rede de cuidados de saúde primários, a FC disponibiliza outros serviços à população-alvo que possuem um custo associado e carecem de marcação antecipada como sucede nos serviços de nutrição e controlo de peso, serviço de podologia, em rastreios diversos (e.g. diagnóstico capilar ou da pele), na realização de ecografia 4D/3D - mamãs e bebés ou nos aconselhamentos de dermocosmética com promotoras de marcas reconhecidas, como a promotora Saforelle®, a promotora Uriage® que faz avaliação da pele, ou a conselheira personalizada da Filorga® que realiza uma mini-facial. Neste âmbito, colaborei na marcação de consultas mediante recomendação e/ou interesse do utente e na dispensa e aconselhamento de produtos de dermocosmética e cuidado materno-infantil. Por outro lado, apurei que existe uma procura acentuada de produtos indicados para controlar o peso e combater o excesso de peso e a obesidade, fortalecer o sistema imunitário, diminuir o stresse e a fadiga física e mental por utentes de diferentes grupos etários. A aposta nestes segmentos de mercado, nomeadamente nas áreas de dermocosmética, materno-infantil, ortopedia, nutrição clínica, nutrição especializada em emagrecimento e suplementação bem como uma permanente atualização e formação especializada dos colaboradores da FC permitirá alargar o modo de atuação diferenciado do farmacêutico, fidelizar mais utentes e acumular valor aos resultados da farmácia.

4 – AMEAÇAS

4.1 – Medicamentos descontinuados

Na fase de atendimento constatei que a descontinuação de certos produtos (esgotados ou de difícil acesso), especialmente MSRM, prejudica os utentes como os idosos, doentes crónicos e/ou polimedicados que ficam sem opção terapêutica viável para o seu problema de saúde. Quando me surgiu esta situação, certifiquei-me da inviabilidade de adquirir o produto em causa e encaminhei o utente para o médico para que este sugerisse, se possível, um medicamento alternativo que garantisse a continuidade do tratamento.

A meu ver, os motivos que originam a descontinuação de medicamentos são variados. Alguns são genéricos que não causam o impacto desejado na população-alvo por haver laboratórios concorrentes a produzir o mesmo medicamento e por conseguinte, deixam de ser comercializados, outros deixam de ser produzidos devido a dificuldades no fabrico ou na aquisição de matérias-primas pelo fabricante e outros ainda estão esgotados no armazenista. Seja qual for o caso, esta situação de rutura causa impacto negativo no setor farmacêutico, comprometendo a assistência ao utente que irá recorrer a outra farmácia na tentativa de aí encontrar o produto da sua necessidade.

4.2 – Aumento generalizado de medicamentos no mercado

Na fase de atendimento, a existência de um elevado número de genéricos constituiu um obstáculo uma vez que os utentes nem sempre se lembram do nome do titular da AIM (laboratório) associado ao DCI do medicamento e, por princípio, pretendem levar o mesmo. Nos utentes fidelizados, acedia à ficha no Sifarma 2000®, consultava o histórico de aquisições e verificava o nome do laboratório usual. Em caso de rutura de *stock*, questionava o utente se pretendia fazer reserva do produto e criava uma encomenda instantânea enviada diretamente ao fornecedor.

Graças aos avanços científicos e tecnológicos atuais verifica-se um aumento generalizado de (novos) medicamentos no mercado. Por este motivo, nem sempre reconheci o nome do medicamento de marca e senti dificuldades em associar o nome da susbtância ativa ao nome de marca de vários medicamentos. No atendimento estas dificuldades eram potenciadas quando os utentes não pronunciavam ou escreviam corretamente o nome do medicamento, de marca ou genérico. No entanto, constatei que alguns utentes optam por escrever num papel o nome do medicamento e laboratório, destacar o nome da própria embalagem ou guardar no *smartphone* a imagem do produto pretendido, o que agiliza a cedência. Com a prática no atendimento e as potencialidades do Sifarma 2000®, as tarefas executadas no *Back Office* e o acesso a fontes documentais, mostrei ser capaz de aligeirar estes aspetos.

4.3 – Concorrência local na venda de MNSRM e produtos de saúde

Em virtude de se localizar num centro comercial, a FC tem na proximidade, concorrência com uma parafarmácia estabelecida junto a um hipermercado que dispõe de uma vasta gama de produtos de saúde (e.g. MNSRM, diversas marcas de produtos de dermocosmética, higiene oral, ótica, cuidados e higiene materno-infantil, suplementos alimentares, equipamentos de saúde e marcas próprias) e com um estabelecimento comercial situado no piso 1 que também disponibiliza uma grande variedade de produtos (alimentares e

suplementos, produtos de cosmética, higiene corporal). Este facto constitui uma ameaça dado que os utentes têm tendência a comparar os preços nos produtos da mesma marca e a comprar o de menor custo, por vezes sem um aconselhamento adequado.

4.4 – Ser estagiária

O simples facto de ser estagiária gerou, por vezes, algum desconforto e até desconfiança por parte do utente que está a ser atendido na farmácia. Fui naturalmente confrontada com esta situação quando iniciei o atendimento ao balcão. Receios como não reconhecer o produto solicitado, demorar no tempo de atendimento, enganar-me num atalho do Sifarma 2000®, não me lembrar do local de arrumação de um produto, ter problemas com o terminal de pagamento ou não dar o aconselhamento adequado fragilizam de alguma forma a interação farmacêutico-utente. Por outro lado, o contacto com diferentes tipos de utentes tornou-se um desafio não só pela diversidade de situações que necessitavam de aconselhamento mas também pelo modo de tratamento ou pressão sobre o tempo de atendimento por parte de alguns utentes. Independentemente da situação, o farmacêutico deve adotar uma postura apropriada à função que desempenha, mostrar-se seguro e confiante naquilo que diz e faz, certificando-se que a linguagem que utiliza é inequívoca e a informação transmitida é realmente compreendida de modo a promover a adesão à terapêutica e o uso racional, eficaz e seguro do medicamento. Felizmente, revelei capacidade para me ajustar em função do utente e/ou circunstância.

4.5 – Ser trabalhadora-estudante

A frequência do estágio teve de ser realizada fora do meu horário de trabalho em virtude de ser TE. Apesar do horário semanal ter sido ajustado à minha condição, ocorreram momentos substancialmente críticos, quer em questões laborais quer familiares, o que inviabilizou, por vezes, a ida ao estágio e determinou o ajustamento possível e viável em termos de um novo horário. Estas situações, não intencionais, constituíram uma intimação ao meu bom desempenho no estágio. Não obstante, procurei exercer as atividades e responsabilidades atribuídas com qualidade e rigor. Foi preponderante a infinita compreensão e disponibilidade por parte da minha orientadora e DT, a Dra. Ana Leite e Silva, e a colaboração estreita da Dra. Catarina Pereira, na condução do meu estágio, sem obviamente descurar toda a restante equipa de trabalho.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todas as atividades desenvolvidas bem como as competências e os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio na FC foram extremamente enriquecedores e diversificados, especialmente na vertente de interação farmacêutico-utente-medicamento. Procurei empenhar-me e cumprir as tarefas incutidas bem como colaborar com a equipa de trabalho, incluindo os outros estagiários com uma atitude responsável e proativa. Mostrei-me perseverante na superação de dificuldades e perante quaisquer dúvidas, recorri a recursos e documentação especializada, em suporte físico ou informático, à medida das necessidades e ao apoio incondicional da minha orientadora e de toda a equipa da FC.

Dado que o estágio é uma experiência de trabalho em contexto real, naturalmente que tive possibilidade de alargar os conhecimentos teórico-práticos adquiridos durante o MICF. Além disso, permitiu-me aplicar estratégias de comunicação no atendimento e aconselhamento farmacêutico com os utentes com vista à promoção da saúde e prevenção da doença e à crescente fidelização de utentes da FC, através da atenção e dos serviços prestados. Procurei criar empatia e confiança no contacto estabelecido com cada utente e informá-lo adequadamente no sentido de orientar a escolha respeitante à automedicação e cuidados de saúde e ao cumprimento correto da terapêutica, sempre que aplicável. De igual modo, alcancei competências de saber-fazer no âmbito da gestão e armazenamento de *stocks* e entendi a importância da escolha criteriosa dos fornecedores. É patente que os farmacêuticos comunitários, sendo profissionais de saúde ao serviço das populações e regidos pelas normas deontológicas da profissão, devem ter uma atitude que não se limita à mera dispensa de medicamentos.

Pessoalmente, é com enorme satisfação que concluo este percurso académico, com a perfeita noção de que, embora já possua as ferramentas essenciais para ser farmacêutica, esta profissão exige um enorme sentido de responsabilidade e autonomia na promoção da saúde pública e, nesta conformidade, a aprendizagem é contínua sendo necessário um investimento constante na formação profissional de modo a preservar o prestígio e a dignidade da profissão farmacêutica.

| PARTE B | Monografia

"Interações Alimento-Medicamento no Tratamento da Hipertensão"

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um importante e atual problema de saúde pública, sendo a principal causa de morbilidade e mortalidade à escala mundial, incluindo Portugal.[7,15]

Em farmácia comunitária, a medição da pressão arterial e a cedência de medicamentos anti-hipertensores é uma prática diária comum. A hipertensão arterial (HTA) é a doença cardiovascular mais comum e o principal fator de risco para o acidente vascular cerebral (AVC) e um fator de risco importante para eventos coronários, insuficiência cardíaca e renal.[7,16] Embora não seja curável, esta doença pode ser tratada mediante a implementação de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Os medicamentos usados no tratamento da hipertensão (HT) são vastos, podendo ser utilizados em monoterapia ou em associação, em função da especificidade da doença e das características fisiopatológicas de cada doente. Não obstante, um doente hipertenso não deve descurar de um estilo de vida saudável, adotando um regime alimentar variado e equilibrado. Privilegiar uma alimentação saudável reveste-se da maior importância para prevenir problemas cardiovasculares. No entanto, os alimentos e outros componentes da dieta podem interagir com os medicamentos, prejudicando a terapêutica farmacológica instituída. É, portanto, crucial que os doentes hipertensos sejam devidamente informados e/ou aconselhados na prática clínica, dos alimentos que podem interagir com os medicamentos usados no tratamento da HT.[7,17-20]

No específico âmbito desta monografia, concernente ao título "Interações Alimento – Medicamento no Tratamento da Hipertensão", pretende-se: 1) descrever as principais interações entre alimentos e fármacos usados no tratamento da HTA descritas na literatura científica; 2) compreender os mecanismos envolvidos nessas interações; e 3) compreender a relevância clínica dessas interações de forma a minimizar e/ou evitar efeitos adversos nos doentes hipertensos.

Este trabalho monográfico compreende quatro partes, sendo que a primeira parte incide necessariamente sobre o conhecimento atual da HTA, de forma sucinta; a segunda parte centra-se na terapêutica anti-hipertensora: não farmacológica e farmacológica, com descrição dos grupos farmacológicos e respetivos mecanismos de ação. As interações entre alimentos e medicamentos anti-hipertensores são tratadas na terceira parte, referindo-se os mecanismos responsáveis pelas interações através de exemplos concretos. Por fim, destaca-se o papel do farmacêutico na prevenção de interações alimento-medicamento no tratamento da HTA.

1 – HIPERTENSÃO ARTERIAL

1.1 – ASPETOS EPIDEMIOLÓGICOS

1.1.1. Definição e classificação da hipertensão

A pressão arterial (PA) é a força ou a pressão com que o sangue circula pelo interior das artérias no corpo humano e é medida em milímetros de mercúrio (mmHg).[15,21] A PA é determinada pela quantidade de sangue bombeado pelo coração e pela resistência que as artérias oferecem ao fluxo sanguíneo. É expressa em duas medidas: a pressão arterial sistólica (PAS) ou "máxima" e a pressão arterial diastólica (PAD) ou "mínima". A primeira ocorre quando o coração contrai, enviando o sangue para todo o corpo. A segunda corresponde ao momento em que o coração relaxa para se voltar a encher de sangue.[21] Níveis considerados normais da PAS e PAD são extremamente importantes para o funcionamento normal de órgãos vitais, tais como o coração, o cérebro e os rins e, em geral, para assegurar a saúde e o bem-estar humano.[15]

A hipertensão arterial (HTA) ou, PA elevada, é uma doença crónica determinada por níveis elevados de pressão sanguínea nas artérias, obrigando o coração a fazer um esforço maior do que o normal para fazer circular o sangue.[21,22] Clinicamente define-se como a elevação persistente da PA acima dos limites considerados como referência, ou seja, valores superiores ou iguais a 140 mmHg da PAS e/ou superiores ou iguais a 90 mmHg da PAD em indivíduos jovens, de meia-idade e idosos[7,15,24] e constitui um sinal de alerta perigoso para a saúde do indivíduo apontando, por um lado, para a necessidade premente de se fazerem alterações do estilo de vida e, por outro, para que haja uma melhor adesão à terapêutica.

Na prática, a classificação dos níveis de PA é utilizada de forma genérica e segue as recomendações das guidelines de 2003, 2007 e 2013 da ESH/ESC (Sociedades Europeias de Hipertensão e de Cardiologia) com o intuito de simplificar o método de diagnóstico e facilitar a decisão terapêutica, conforme ANEXO 4A.[7]

1.1.2. Prevalência da hipertensão

Trata-se de uma patologia extremamente prevalente na população em geral, com um aumento acentuado relacionado com o envelhecimento.[7] Os investigadores estimam que a HT origina nove milhões de óbitos a cada ano, sendo a principal causa de morte em todo o mundo, representando, por isso, um sério problema de saúde pública global.[15] A HTA afeta quase 40% da população adulta mundial (idade superior a 25 anos), ou seja, dois em cada

cinco indivíduos e, em muitos países, cerca de 20% tem PA normal alta (PAS 130-139 mmHg ou PAD 85-89 mmHg), ou seja, um em cada cinco indivíduos.[7,15]

Em Portugal, segundo o estudo PHYSA, realizado pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH) em 2012, a HTA afeta 42,2% (aproximadamente 3,5 milhões de indivíduos) da população em idade adulta e 74,9% dos indivíduos com idade superior a 64 anos.[24] O mesmo estudo revelou, ainda que, apenas 76,6% dos hipertensos conhece o diagnóstico, apenas 42,5% apresenta valores de PA controlada, através de tratamento farmacológico e destes, 56,4% recorre a dois ou mais fármacos durante o tratamento.[24]

1.1.3. Diagnóstico e etiologia da hipertensão

O diagnóstico da HTA baseia-se no registo repetido e em condições reprodutíveis e válidas da PA (em determinadas circunstâncias e durante determinado período de tempo, aquela que o médico determinar caso a caso). É ainda possível fazer este diagnóstico através da realização de um exame designado por MAPA (Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial),[7,22] que permite medir a PA durante 24 horas, já que uma única medição acima dos 140/90 mmHg, alusiva a uma PA elevada no momento, demonstra ser insuficiente para o diagnóstico. É ainda de ter em conta que os valores de PA variam acentuadamente com as atividades desenvolvidas ao longo do dia, com as estações do ano e com a idade, em função de cada indivíduo.[7,16]

Etiologicamente, a HTA classifica-se como primária ou essencial quando a causa é desconhecida, o que acontece na maior parte dos casos e como secundária quando as causas são identificáveis tais como, doença renal, algumas doenças endócrinas ou a utilização de certos medicamentos.[23] Normalmente, esta patologia não causa quaisquer sintomas, atuando silenciosamente no organismo sem que o doente tenha perceção da mesma. Em certas situações, o aumento da PA pode originar tonturas, visão enevoada, dor de cabeça, confusão, sonolência e falta de ar.[7,15,22] A prevalência da PA alta agrava outros problemas de saúde, originando a lesão de orgãos-alvo (LOA) (e.g. coração, cérebro, rins, retina), aumentando a ocorrência de AVC (hemorrágico e isquémico), de doença coronária (angina de peito e enfarte do miocárdio), de insuficiência renal e cardíaca e de doença vascular periférica. [7,16]

Durante muito tempo, os valores da PA foram as principais variáveis a estabelecer a necessidade e o tipo de tratamento anti-hipertensor. Dado que a maioria da população hipertensa apresenta fatores de risco CV adicionais e que, a PA e outros fatores de risco CV podem potenciar-se uns aos outros, tornou-se crucial desenvolver um método que estimasse o risco CV total, capaz de fazer o devido ajuste à abordagem terapêutica na HT.

Assim, de acordo com o modelo de Avaliação do Risco Coronário Sistemático (SCORE), o risco CV total é expresso como o risco absoluto de morrer de DCV em dez anos (Tabela 1)[7] e baseia-se na coexistência de múltiplos fatores de risco (modificáveis e não modificáveis), como por exemplo, dieta desequilibrada associada ao consumo exagerado de sal e de gorduras, sedentarismo, obesidade, hábitos tabágicos, consumo excessivo de álcool, e história familiar de DCV, para além de LOA, síndrome metabólica, diabetes *mellitus,* dislipidémia, doença CV ou renal estabelecida (cf. ANEXO 5).[7,15] Por outro lado, a condição socioeconómica e a falta de acesso a cuidados de saúde também fragilizam a população que incorre num risco acrescido de desenvolver patologias CV, entre outras.

Tabela 1 – Estratificação do risco cardiovascular total em quatro categorias de risco acrescido. [7]

Outros fatores de risco, lesão de órgãos assintomática	Pressão Arterial (mmHg)			
	Normal alta P AS 130–139 ou PAD 85–89	HTA Grau 1 PAS 140–159 ou PAD 90–99	HTA Grau 2 PAS 160–179 ou PAD 100–109	HTA Grau 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Sem fatores de risco		Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
1–2 fatores de risco	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado a alto	Risco alto
≥3 fatores de risco	Risco baixo a moderado	Risco moderado a alto	Risco alto	Risco alto
LOA, DRC em fase 3 ou diabetes	Risco moderado a alto	Risco alto	Risco alto	Risco alto a muito alto
DCV, DRC sintomática fase ≥ 4 ou diabetes com LOA/FR	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

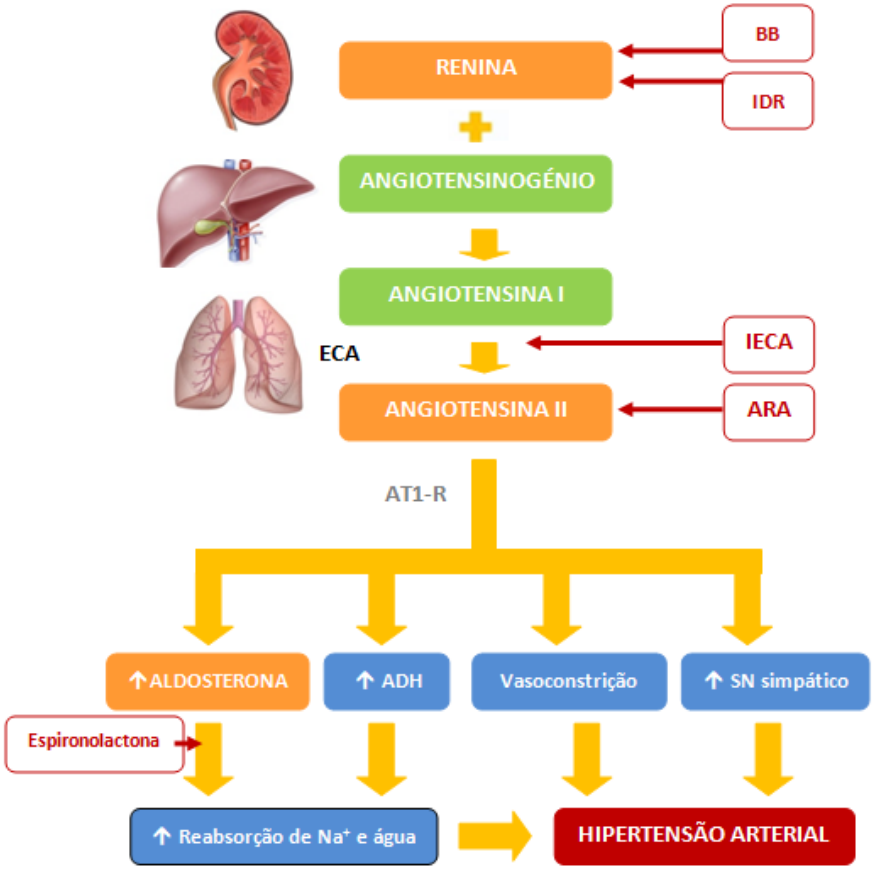
DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crónica; FR = fator de risco; LOA = lesão de órgão-alvo; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica.

1.2 – Aspetos fisiopatológicos

Apesar de ser uma doença multifatorial, a HTA resulta de interações complexas entre fatores endógenos e exógenos (ambientais) que levam a alterações estruturais do sistema CV e originam uma elevação sustentada da PA, responsável pela doença aterosclerótica numa fase posterior. A HTA é causada por um aumento do débito cardíaco, associado a uma hiperatividade simpática e um subsequente aumento persistente da resistência vascular periférica.[21,25]

Existem diferentes mecanismos reguladores da PA no organismo humano que atuam conjuntamente. De entre todos esses sistemas reguladores, o mais importante é o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Figura 1), um sistema neuroendócrino complexo que contribui para a patogenia da HT e DCV, pelo que se descreve sucintamente a seguir.

O SRAA está envolvido em inúmeros processos fisiológicos como a regulação da PA, volume sanguíneo, composição eletrolítica dos fluidos corporais, secreção de aldosterona e indução do crescimento celular.[25]



ADH = hormona antidiurética; ARA = antagonistas do recetor da angiotensina II; AT1-R = recetores tipo 1 da angiotensina II; BB = beta-bloqueadores; IDR = inibidor direto da renina; (I)ECA = (inibidores da) enzima de conversão da angiotensina; SN = sistema nervoso.

Figura 1 – Representação esquemática do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e dos locais de ação de alguns anti-hipertensores. (Adaptado)[21]

A descoberta de que a inibição do SRAA pode fornecer proteção independentemente da diminuição da PA inspirou o desenvolvimento de vários tipos de fármacos anti-hipertensores que atualmente se encontram disponíveis no mercado e que modificam a atividade desse mesmo sistema amenizando a fisiopatologia da HTA. A ativação crónica ou desregulação do sistema origina um aumento da PA o que leva à HTA e à indução de uma cascata pró-inflamatória, pró-trombótica e aterogénica, responsável pela LOA.[16,21,25]

A renina é uma enzima proteolítica, sintetizada e armazenada principalmente pelos rins e lançada na circulação sanguínea a partir de células justaglomerulares, que tem capacidade de hidrolisar uma glicoproteína plasmática sintetizada principalmente pelo fígado, o angiotensinogénio, para o converter em angiotensina I, um decapeptídeo.[16,21,25] Outra enzima, a enzima conversora da angiotensina (ECA), especialmente abundante no endotélio

capilar dos pulmões, converte angiotensina I em angiotensina II, um octapeptídeo, e degrada a bradicinina, um potente vasodilatador que contribui para a redução da PA.[21,25] A angiotensina II é o peptídeo mais ativo da angiotensina I e um potente vasoconstritor periférico, por aumentar a biossíntese e a secreção de aldosterona, por regular indiretamente a secreção de renina e a reabsorção de sódio e de água, pelo crescimento de células endoteliais e pelo aumento da libertação da noradrenalina (catecolaminas) das terminações nervosas simpáticas. Ao estimular a secreção de aldosterona pelo córtex das suprarrenais, hormona que atua sobre o rim, provoca um aumento da reabsorção de sódio e retenção de água no túbulo contornado distal.[21,25]

Na presença da hormona antidiurética (ADH), segregada no hipotálamo, a água também é reabsorvida para reequilibrar a osmolaridade. Verifica-se um aumento da volémia que regula indiretamente a PA.[21]

2 – TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

2.1 – TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Apesar de ser uma doença crónica, a HTA é, na maioria dos casos, controlável e de prognóstico favorável. O tratamento da HTA não cura mas reduz o risco CV do indivíduo hipertenso e a longo prazo, reduz a morbilidade e a mortalidade CV e renal associadas, sendo absolutamente necessário avaliar a situação do indivíduo, identificar e tratar todos os fatores de risco reversíveis.[16,26]

A redução da PA, a sua manutenção dentro de valores normais e o controlo de outros fatores de risco CV bem como de outras situações clínicas pode ser alcançado com a adoção e manutenção de um estilo de vida saudável, indicado pelos profissionais de saúde. É de extrema importância a educação do doente na abordagem terapêutica da HT, a qual deve ser enfatizada e reiterada pelos profissionais de saúde, incluindo o farmacêutico.[7]

A terapêutica não farmacológica incide nas alterações do estilo de vida e deve constituir a primeira abordagem na tentativa de controlar a PA e prevenir a HT. Não obstante, deve coadjuvar o tratamento caso seja necessário recorrer à medicação, embora nunca deva atrasar o seu início em doentes com um elevado nível de risco.[7] O tratamento baseado numa mudança do estilo de vida pode efetivamente atrasar ou prevenir, com segurança e eficácia, a HT em indivíduos não hipertensos, atrasar ou evitar a necessidade de terapêutica medicamentosa em doentes hipertensos de grau I ou, inclusivamente contribuir para a redução da PA em indivíduos hipertensos já medicados, permitindo a redução do número e doses dos fármacos.[7,22,26] Entre as medidas relacionadas com o estilo de vida recomendadas

salientam-se: a restrição de sal (valor ingerido inferior a 5,8 g/dia), a ingestão moderada de álcool (máximo duas bebidas por dia), a adoção de uma dieta variada, nutricionalmente equilibrada, privilegiando o consumo elevado de legumes, leguminosas, verduras e frutas e com baixo teor de gordura (total e saturada) e outros tipos de dieta, o controlo e manutenção de um peso normal (IMC ≥18,5 e <25,0), a prática regular e continuada de exercício físico e menos stresse. Além destas medidas, preconiza-se a abstinência do hábito de fumar a fim de melhorar o risco CV.[7,15,22,23,26]

2.2 – TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico da HTA é, indubitavelmente o mais utilizado e visa: a curto prazo, reduzir e controlar a PA para valores inferiores a 140/90 mmHg; a médio prazo, contrariar a progressão da doença, prevenindo a ocorrência de eventos cérebro-cardiovasculares e/ou renais bem como o agravamento e ou recorrência dos mesmos; e, a longo prazo, reduzir a mortalidade e morbilidade associada à HTA.[7] Destina-se a indivíduos hipertensos quando as alterações do estilo de vida demonstram, por si só, ser insuficientes para reduzir a PA para valores considerados normais e determinar o risco CV total.[7]

A decisão clínica de principiar o tratamento deve atender a fatores individuais do doente: a gravidade da HTA, a concomitância de outros fatores de risco, a presença de LOA, a existência de outras patologias, possíveis RAM e o risco CV total, com o intuito de potenciar as vantagens da terapêutica, de forma segura, adequar a medicação e facilitar a adesão do doente à mesma e atenuar os efeitos indesejáveis do tratamento.[7,16] Diversos estudos comprovam que a redução sustentada da PA anormalmente alta por uma terapêutica farmacológica bem conduzida encontra-se associada à redução da LOA e à diminuição da morbilidade e da mortalidade CV associadas à HTA.[16]

A escolha da terapêutica farmacológica pode incidir sobre um ou mais grupos de fármacos anti-hipertensores, podendo os fármacos escolhidos serem usados em monoterapia ou em associação (politerapia). Na decisão de utilizar apenas um fármaco anti-hipertensor, este deve ser o mais eficaz e com menos efeitos adversos em função do estado clínico do doente. Porém, na maioria dos casos, o tratamento farmacológico é orientado para a associação de dois ou mais fármacos, normalmente de grupos terapêuticos diferentes, para se obter o controlo desejável da PA (cf. ANEXO 6)[7]. As atuais recomendações confirmam que os vários fármacos anti-hipertensores são "todos adequados para o início e manutenção do tratamento anti-hipertensivo, quer em monoterapia ou em algumas combinações".[7]

Consideram-se seis grupos principais de fármacos utilizados no tratamento da HTA, a referir: diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA), inibidores diretos da renina (IDR), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e beta-bloqueadores (BB), entre outros (cf. ANEXO 7).[7,16,22,23,25,27,28]

2.2.1. Diuréticos

Segundo a SPH, os diuréticos «mantiveram-se como pilar do tratamento anti-hipertensivo»[7] e constituem os anti-hipertensores mais prescritos devido à sua elevada eficácia e baixo custo.[16] Reduzem a PA uma vez que promovem a excreção renal de sódio (bem como potássio e magnésio) e de água, o que origina um aumento da diurese e, por conseguinte, uma redução da volémia. Classificam-se em função do seu mecanismo de ação e/ou estrutura química em três subgrupos, podendo ser usados isoladamente ou em associação com outros grupos de diuréticos ou com outros anti-hipertensores.[7,16,22,23]

Os diuréticos tiazídicos e seus análogos (e.g. **clortalidona**, **hidroclorotiazida** (**HCT**) e **indapamida)** apresentam um efeito diurético moderado e atuam por inibição da reabsorção de eletrólitos a nível dos túbulos renais, aumentando diretamente a excreção de sódio e de cloreto, o que conduz à redução da volémia e, por conseguinte, da PA.[7,16,22,23,27]

Os diuréticos da ansa têm um efeito anti-hipertensor elevado e atuam por inibição da reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle. Destes, o fármaco mais utilizado é a **furosemida**. São indicados em situações de HT associada a insuficiência renal e/ou cardíaca com retenção de volume. Nestas situações recorre-se à associação de um diurético da ansa e um tiazídico de forma a controlar o edema e a PA.[7,16,22,23]

Os diuréticos poupadores de potássio, quando utilizados isoladamente, apresentam um efeito hipotensor fraco, mas se forem utilizados em combinação com diuréticos tiazídicos ou da ansa garantem um efeito sinérgico. Compreendem os antagonistas da aldosterona, como a **espironolactona**, que impedem, de forma específica e competitiva, a ação da aldosterona, evitando assim, a síntese da proteína responsável pela troca Na+/K+; e, o **amilorida** e o **triantereno**, que inibem a excreção de potássio ao nível terminal do túbulo contornado distal e no tubo coletor por bloqueio dos canais de cálcio.[7,16,22,23] A vantagem destes fármacos é serem geralmente bem tolerados, em doses baixas, mesmo em doentes idosos. Nalguns doentes, pode ainda ser necessário a administração de suplementos à base de potássio e/ou magnésio ou a associações com outros fármacos que tenham efeitos antagónicos em relação a estes iões.[7,16,22,23]

2.2.2. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) atuam no SRAA impedindo a conversão da angiotensina I (inativa) em angiotensina II (potente vasoconstritor), inibem a degradação da bradicinina e favorecem ainda a biodisponibilidade das prostaciclinas e do óxido nítrico promovendo assim uma vasodilatação periférica.[16,22,23,25] Estes fármacos são habitualmente utilizados em associação com outros anti-hipertensores e em indivíduos com outras patologias devido aos seus efeitos benéficos a nível renal e CV. De um modo geral, os IECA existentes, apresentam um perfil de efeitos adversos baixo sendo os mais referidos, a tosse seca e irritativa e o angioedema, resultantes da acumulação de bradicinina.[7,16,22,23,25]

Os IECA podem subdividir-se em três classes químicas distintas: com um grupo sulfidril- (e.g. **captopril**), carboxil- (e.g. **enalapril**, **lisinopril**, **perindopril**, **ramipril**) e fosfinil- (e.g. **fosinopril**).[16]

2.2.3. Antagonistas dos recetores da angiotensina

Os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) bloqueiam de forma específica os recetores tipo I da angiotensina II, promovendo vasodilatação, aumento da excreção de sal e de água, redução da volémia e hipertrofia celular e subsequente diminuição da PA.[7,16,22,23,25] Como apresentam um mecanismo de ação semelhante aos IECA, a sua associação é ineficaz no tratamento da HT. Ainda assim, o efeito sinérgico entre estes tipos de fármacos é benéfico no tratamento da proteinúria. Todavia, têm a vantagem de serem bem tolerados oralmente e de não provocarem efeitos adversos resultantes da acumulação de bradicinina, sendo por isso, mais bem tolerados do que os IECA. Constituem, assim, anti-hipertensores de primeira escolha. São exemplos o **candesartan**, **irbesartan**, **losartan**, **telmisartan** e **valsartan**.[16,22,23,25,28]

2.2.4. Inibidores diretos da renina

Os inibidores diretos da renina (IDR) atuam no SRAA e constituem a nova classe de anti-hipertensores, sendo os fármacos mais recentes no mercado representados pelo **aliscireno**. Impedem a secreção de angiotensina II inibindo diretamente a renina. Uma vez que a renina apresenta apenas um substrato, são considerados mais seguros quando comparados com os IECA.[7,23,25,28]

2.2.5. Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) impedem o transporte de cálcio para as células musculares lisas vasculares, provocando relaxamento muscular e consequente

redução da resistência vascular periférica (aumentam o fluxo sanguíneo) e redução da PA. Os BCC são vasodilatadores de primeira escolha no tratamento da HTA, sendo também indicados no tratamento da angina do peito por bloquearem a entrada de cálcio nas células do miocárdio e revelam ainda grande eficácia na HT sistólica do idoso.[16,22,23,27,28]

Atendendo à heterogeneidade estrutural, os BCC estão subdivididos em três grupos: os derivados das dihidropiridinas (e.g. **amlodipina**, **felodipina**, **nicardipina**, **nifedipina**, **nisoldipina**), derivados das fenilalquilaminas (e.g. **verapamilo**) e os derivados das benzodiazepinas (e.g. **diltiazem**).[22,28] Os primeiros têm um efeito específico na vasodilatação periférica, estando contra-indicados em doentes com insuficiência cardíaca e arritmias. Já o verapamilo e o diltiazem atuam a nível cardíaco, diminuindo a frequência cardíaca e a contração do miocárdio.[16,28]

2.2.6. Beta-bloqueadores

Os beta-bloqueadores (BB) bloqueiam os recetores beta-adrenérgicos ao nível CV e do SRAA. Ao nível CV, este bloqueio origina uma redução da frequência cardíaca, contração do miocárdio e subsequente débito cardíaco. Ao nível do SRAA, os fármacos antagonistas destes recetores produzem efeito hipotensor através da redução da secreção de renina com subsequente diminuição da quantidade de angiotensina II e aldosterona. Constituem exemplos o **atenolol**, **bisoprolol**, **carvedilol**, **celiprolol**, **metoprolol**, **nevibolol** e **propanolol**. Os diversos beta-bloqueantes exibem um efeito anti-hipertensor idêntico e diferem, por exemplo, na seletividade para os recetores e na lipofilia.[16,22,23,27,28]

2.2.7. Outros fármacos anti-hipertensores

Existem ainda outros grupos farmacológicos anti-hipertensores que são menos utilizados e reservam-se para situações muito específicas, sobretudo em meio hospitalar.[16] Citam-se, por exemplo, os vasodilatadores diretos, arteriais e mistos, (e.g. **hidralazina**, **minoxidil**) que atuam sobre a musculatura da parede vascular, provocando relaxamento e subsequente vasodilatação, o que conduz à redução da resistência vascular periférica; e os alfa-bloqueadores (e.g. **prazosina**) que bloqueiam seletivamente os recetores α1- adrenérgicos pós-sinápticos com consequente inibição da recaptação de catecolaminas nas células musculares lisas vasculares, promovendo vasodilatação.[16,22,27]

3 – INTERAÇÕES ENTRE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSORES

3.1 – ASPETOS GERAIS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uma interação medicamentosa (IM) consiste na alteração da atividade farmacológica de um fármaco provocada pela administração anterior ou concomitante de um outro fármaco, fatores dietéticos ou hábitos sociais tais como beber e fumar e traduz-se numa resposta farmacológica diferente da prevista quando o mesmo fármaco é administrado isoladamente.[19,20,23]

As IM podem levar ao aumento ou diminuição do efeito terapêutico ou da toxicidade ou, raramente, a uma falha total na terapêutica farmacológica. Quando as interações são benéficas e úteis, conduzem a um resultado mais duradouro, acréscimo do efeito terapêutico ou diminuição de efeitos indesejados. No entanto, na maioria dos casos, as IM são nocivas, tanto mais quanto maior a sua toxicidade, diminuindo a eficácia terapêutica e conduzindo ao aparecimento de RAM, responsáveis pela morbilidade e mortalidade associadas.[19,20,23]

A incidência de RAM causadas por IM é desconhecida e variável pois depende, por exemplo, da população em estudo (crianças, idosos), entre outros fatores.

Para classificar as IM existem vários critérios, um dos quais é em função das substâncias que nelas intervêm: fármacos, alimentos ou produtos naturais. Neste trabalho monográfico pretende-se abordar as interações entre fármacos e alimentos (ou interações entre alimentos e fármacos), as quais não se detetam tão facilmente como as interações fármaco-fármaco, sendo, por isso, algo negligenciadas. Por outro lado, não se conhece exatamente a incidência de RAM causadas por interações entre alimentos e medicamentos e, em muitos casos, estas interações só são detetadas quando ocorre uma RAM grave.[17,18,20,23]

3.2 – FUNDAMENTOS DAS INTERAÇÕES ENTRE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS

3.2.1. Definição e classificação das interações fármaco-alimento

A alimentação é um fator indispensável à manutenção da saúde e do bem-estar humano e na prevenção de doenças. Uma dieta saudável pressupõe uma ingestão adequada de alimentos, quer em qualidade, quer em quantidade. É através dos alimentos que o organismo humano obtém os nutrientes necessários à sua integridade estrutural e funcional. Todavia, esta integridade fica comprometida na privação de um ou mais nutrientes, o que resulta

numa deficiência do estado nutricional e necessidade de suplementação dietética para o restabelecimento das condições nutricionais normais do indivíduo sendo tal admissível aquando da instituição de uma terapêutica farmacológica.[20,23,29] Por outro lado, os alimentos podem interagir com os medicamentos, com consequentes alterações na relação risco/benefício do uso do medicamento. Com efeito, os alimentos constituem as substâncias que mais se associam com a administração de fármacos e a maioria é constituída por substâncias ativas que podem interferir em processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.[17,18,20,23,29]

Há décadas que as interações entre alimentos e medicamentos têm vindo a ser estudadas. Nos anos cinquenta observou-se a primeira interação com efeitos indesejados, produzida no processo metabólico pelo tuberculostático isoniazida resultando numa deficiência de vitamina B_6 (piridoxina).[17,20] Mais tarde, registaram-se interações entre medicamentos inibidores da monoamino oxidase (IMAO) e a tiramina, presente em diversos alimentos e bebidas fermentadas, o que originou crises hipertensivas potencialmente perigosas. Apesar da ocorrência deste tipo de eventos, as interações entre alimentos e medicamentos revestiam-se de parco interesse clínico até que, a partir da década de noventa, o acréscimo de estudos publicados revelou dados surpreendentes, tendo contribuído de forma perentória para captar a atenção dos profissionais de saúde para esta temática. [20,21] A título de exemplo, refira-se a descoberta de que o sumo de toranja pode aumentar a biodisponibilidade oral de certos fármacos (e.g. **felodipina**).[17-20,23]

Atualmente, a informação atinente a interações entre alimentos e medicamentos é vasta e é reconhecido que os alimentos e os medicamentos partilham aspetos metabólicos comuns, predispondo a um risco acrescido de interações. Trata-se, pois, de um problema clinicamente relevante e que incorre numa atenção especial, por parte dos profissionais de saúde, principalmente na interpretação da informação publicada, na aplicação prática dos conhecimentos sobre interações nos doentes e na avaliação da eficácia terapêutica medicamentosa.[17,18,20,23,28,29]

Uma <u>interação entre um alimento e um medicamento</u> pode definir-se como a modificação dos efeitos farmacológicos de um medicamento por ingestão anterior ou concomitante de um alimento (e em consequência de estados de malnutrição) e pela modificação dos efeitos de um alimento pela administração anterior ou concomitante de um medicamento.[18-20,23] Neste tipo de interação existe um alimento ou medicamento cuja ação é alterada e outro ou outros que atuam como desencadeantes da interação. Nalguns casos, a interação é bidirecional.[17,18] Os efeitos motivados por este tipo de interação podem ser

muito variados, em importância e intensidade, com repercussão no perfil farmacocinético e biodisponibilidade dos fármacos, ou na absorção e utilização de nutrientes.[17,18,20,23]

Os medicamentos que mais frequentemente podem originar interações com alimentos com consequentes manifestações clínicas relevantes são:

- fármacos com uma margem terapêutica estreita, isto é, aqueles cuja dose terapêutica é relativamente próxima da dose tóxica (e.g. anti-hipertensores, digoxina, varfarina);
- fármacos que possuem uma curva dose-efeito acentuada, em que pequenas alterações na dose originam grandes alterações no efeito;
- fármacos cuja eficácia depende da manutenção de uma concentração plasmática estável (e.g. antibióticos);
- fármacos absorvidos por processos de saturação, em certos locais do trato GI.[17,18,20,23]

O uso concomitante de vários medicamentos aumenta o potencial de interações entre alimentos e medicamentos.[17,18,20,23]

A classificação das interações entre alimentos e medicamentos pode ser estabelecida segundo vários critérios como em função do: local no organismo onde se produz a interação (estômago, intestino, fígado, etc.); tempo durante o qual se observam os efeitos produzidos pela interação (imediata ou retardada); efeito final ser favorável ou desfavorável ao doente; mecanismo de ação envolvido na interação; e substrato (medicamento ou alimento).[17,18,20,23] Neste âmbito, é patente que serão retratadas as interações entre alimentos e medicamentos em função do substrato, que abarca dois tipos: influência dos alimentos e/ou nutrientes sobre os medicamentos e influência dos medicamentos na absorção e utilização dos nutrientes, com destaque para as interações decorrentes da utilização de fármacos anti-hipertensores, descritos na literatura científica e que serve de base a este trabalho.[17,18,23] No ANEXO 8, apresenta-se uma síntese das principais interações entre alimentos e fármacos anti-hipertensores que serão de seguida descritos e, especificamente em 3.2.5.

3.2.2. Influência dos alimentos e/ou nutrientes na ação dos medicamentos

A toma de medicação acompanhada de alimentos, em regra às refeições, facilita uma melhor absorção e biodisponibilidade do fármaco, uma diminuição do possível efeito irritante sobre a mucosa do trato GI e o cumprimento do tratamento instituído por se associar a uma atividade principal do dia-a-dia do doente.[20,23] Os alimentos podem alterar o comportamento dos medicamentos, isto é, os seus efeitos e toxicidade por interferência no seu perfil farmacodinâmico ou farmacocinético com consequente alteração da resposta terapêutica desejada. Este tipo de interações abrange tanto os efeitos inespecíficos

provocados pela presença de alimentos no trato GI como os efeitos específicos devido a componentes concretos dos alimentos, e ainda os efeitos consequentes de um desequilíbrio (aumento ou redução) significativo de algum componente da dieta.[17,18,20,23,29,30]

3.2.2.1. Interações farmacodinâmicas

A maioria dos fármacos atua em recetores celulares específicos localizados na membrana, citoplasma ou núcleo das células, formando um complexo fármaco-recetor que origina a resposta biológica.[15,29]

As interações farmacodinâmicas ocorrem quando os alimentos e os medicamentos partilham o mesmo local de ação ou, atuando em locais distintos, intervêm na mesma ação fisiológica.[20,23] Podem ser vantajosas ou prejudiciais consoante o efeito terapêutico alcançado e não produzem alterações no perfil farmacocinético do fármaco ou na biodisponibilidade do nutriente. Este tipo de interação pode ocorrer nos recetores farmacológicos por sinergismo ou por modificação nos sistemas de transporte celulares. Pode ser agonista, quando a ação é potenciada, ou antagonista, quando a ação é diminuída ou inibida.[17,18,20,23]

De entre as várias interações farmacodinâmicas conhecidas, destacam-se pela sua relevância clínica, a interação entre os IMAO e as aminas biogénicas presentes nalguns alimentos e a interação entre os anticoagulantes orais (e.g. varfarina) e a vitamina K.[17,18,20,23]

No organismo, os alimentos e os medicamentos têm destinos e finalidades distintas. Ainda assim, existem algumas interações farmacodinâmicas clinicamente relevantes, tais como: o sal com os fármacos anti-hipertensores ou, o alcaçuz (que pode ser usado na produção de alguns tipos de cerveja) com os fármacos anti-hipertensores (**espironolactona**) e digitálicos. Em ambos os casos, a ingestão concomitante do alimento/produto natural com os fármacos resulta num aumento da PA, diminuindo a efetividade do tratamento anti-hipertensor.[17,18]

3.2.2.2. Interações farmacocinéticas

Este tipo de interações ocorre quando um alimento altera uma ou mais etapas do percurso farmacocinético normal do medicamento, interferindo nos processos de libertação, absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção, o que conduz a uma alteração da concentração do fármaco no seu local de ação. O efeito farmacológico pode ficar comprometido ainda que a biodisponibilidade e o efeito terapêutico apresentem boa correlação em muitos medicamentos. A biodisponibilidade é um parâmetro farmacocinético importante que depende da absorção e do efeito de primeira passagem pelo que se

considera que as interações entre alimentos e medicamentos clinicamente relevantes são as que se produzem nestes processos.[17,18,20,23,29]

Libertação

A velocidade de dissolução de um fármaco depende da forma farmacêutica e de condições fisiológicas tais como o pH, a motilidade e as secreções GI, as quais podem ser afetadas pela presença de alimentos.[17,18,20,23,29]

Absorção

A absorção de um fármaco é o processo farmacocinético mais estudado e mais complexo e refere-se ao conjunto dos fenómenos que levam ao aparecimento do fármaco na circulação sanguínea, após uma administração extravascular. Na absorção oral, o fármaco deve encontrar-se em solução para atravessar a parede intestinal. Uma vez superada esta barreira, o fármaco entra na circulação e é transportado pelo sistema porta até ao fígado onde pode ser degradado ou ativado. A fração da dose metabolizada pelo fígado, nesta primeira passagem, varia segundo a molécula e o fenótipo do indivíduo. Só uma fração da dose de fármaco administrado vai encontrar-se inalterado na circulação sistémica.[17,18,20,23,29]

O trato GI representa o principal local de interação alimento/nutriente e medicamentos em virtude do processo de absorção de ambos ocorrer por mecanismos semelhantes e competitivos.[29] Devido à coadministração de fármacos com alimentos, o mecanismo de absorção pode ficar comprometido devido a modificações físico-químicas ou fisiológicas resultantes da presença de alimentos no trato GI.[17,18,20,23]

- *Interações resultantes de reações físico-químicas entre medicamentos e componentes da dieta*

Também designadas por interações *in vitro*, devem-se a fenómenos de natureza exclusivamente físico-química e, como tal, ocorrem sem a intervenção de processos fisiológicos do organismo. O resultado maioritário deste tipo de interações é um decréscimo da quantidade de fármaco ou de nutriente absorvido, conduzindo à perda da sua biodisponibilidade.[17,18,20,23] Podem resultar de diferentes mecanismos, a referir:

- Formação de complexos ou de precipitados (quelatos) insolúveis com algum componente do alimento. Por exemplo, a interação do **captopril** com o ferro, conduz à formação de complexos insolúveis que diminuem significativamente a absorção do fármaco e, por conseguinte, a sua biodisponibilidade e, por este motivo, a administração deste medicamento deve ocorrer fora das refeições.[17-19,23] Quando este fármaco é tomado em associação com diuréticos poupadores de potássio, deve-se evitar a ingestão de alimentos ricos em potássio (e.g. azeitonas verdes, bananas, bacalhau seco, ervilhas, favas, feijões, soja).[19,20,23]

- Adsorção de um medicamento a um componente da dieta ou vice-versa. Na adsorção, uma substância sólida fixa outras substâncias à sua superfície, sem precisar de ligações covalentes. Os minerais catiónicos multivalentes têm a capacidade de adsorver alguns fármacos, originando dificuldades no acesso do fármaco à superfície da mucosa GI. Este processo parece resultar do teor em fibra e pectina da dieta (e.g. **propranolol**).[17,18,20,23]

- Interações causadas por alterações do pH GI; A absorção de uma substância depende do seu grau de ionização, o qual varia com o pH do meio pelo que uma alteração do pH gástrico, por ação dos alimentos, afeta o perfil de absorção de alguns medicamentos (e.g. uma dieta hiperproteica diminui o pH GI e aumenta a absorção do **propranolol**). Outros componentes da dieta como os sumos de fruta, pelas suas propriedades ácidas, decrescem o pH gástrico o que leva à destruição de alguns medicamentos no estômago.[17,18,20,23]

- Aumento da solubilidade do fármaco devido a algum componente dos alimentos. Por exemplo, a **espironolactona** (diurético), quando administrada com alimentos ricos em lípidos, estes estimulam as secreções GI, principalmente de origem biliar, as quais facilitam a dissolução de fármacos lipossolúveis e a sua consequente absorção (aumento da sua biodisponibilidade).[17,18,20,23,28]

- Interações baseadas num mecanismo Redox. Por exemplo, os alimentos ricos em vitamina C (ácido ascórbico) favorecem a absorção de ferro através de uma reação de oxidação-redução.[17,18,20,23]

▪ *Interações resultantes da interferência dos alimentos nos processos fisiológicos*

A ingestão de alimentos pode ainda interferir em funções fisiológicas com efeitos na absorção de medicamentos, a referir:[17-20,23]

- Alteração da velocidade de esvaziamento gástrico – Certos alimentos alteram o tempo de esvaziamento gástrico influenciando o tempo de contacto do fármaco com a superfície de absorção e, como tal, a quantidade de fármaco que é absorvido e a velocidade de absorção. A ingestão de alimentos sólidos, com elevado teor de macronutrientes (e.g. aminoácidos e ácidos gordos), concentrações elevadas de sal ou açúcar, acidez alta ou quentes, provoca um retardamento no esvaziamento gástrico, conduzindo a uma absorção mais lenta de fármacos a nível intestinal (e.g. **losartan**, **telmisartan**).[17,18,20,23,28] Contudo, a quantidade total de fármaco absorvido pode não ser alterada apesar de a absorção ser retardada (e.g. **felodipina** e alimentos).[19,28] O atraso no esvaziamento gástrico pode ser favorável com medicamentos básicos (e.g. **HCT**) por facilitar a sua dissolução e posterior absorção.[19,20,23,28] Pelo contrário, a ingestão de alimentos fluidos, com baixo teor em sal, açúcar, proteínas ou frios, acelera o esvaziamento gástrico em detrimento de estimular os recetores de tensão

presentes na parede do estômago, conduzindo a uma absorção mais rápida do fármaco e consequente toxicidade (e.g. **nifedipina**).[17,18,20,23,28,29] Assim, o tempo de permanência dos fármacos no trato digestivo é influenciado pela composição da dieta e por características inerentes ao alimento (e.g. consistência, viscosidade, temperatura, composição).[20,23,29]

- Alteração na motilidade GI – A presença de alimentos no estômago provoca um aumento da motilidade GI, a qual depende principalmente da quantidade de alimento ingerido, podendo levar a um aumento da absorção como resultado de uma dissolução mais rápida e completa do fármaco no estômago, ou a uma absorção incompleta de fármacos a nível intestinal devido a um menor tempo de contacto do fármaco com a superfície de absorção.[17,18,20,23]

- Alteração das secreções GI – A presença de alimentos estimula as secreções GI, nomeadamente de ácidos, enzimas e sais biliares, necessárias ao processo digestivo, produzindo efeitos na absorção de fármacos.[17,18,23,29]

- Alteração do efeito de primeira passagem dos fármacos a nível hepático – A ingestão de alimentos pode influenciar o metabolismo hepático e intestinal antes de o fármaco entrar na circulação sistémica. Devido a um aumento da circulação portal, diminui o efeito de primeira passagem (metabolização pré-sistémica) e aumenta a biodisponibilidade de fármaco. Com efeito, para um medicamento tomado em jejum, a sua velocidade de passagem pelos locais de biotransformação é menor do que se for tomado com alimentos. O metabolismo pré-sistémico afeta particularmente os fármacos com carácter de bases fracas de natureza lipofílica tais como, o **metoprolol** e o **propranolol**, usados no tratamento da HTA.[17,18,23,28]

- A alteração da microbiota intestinal e seus efeitos e a variação da integridade da mucosa intestinal constituem outros efeitos fisiológicos resultantes da presença de alimentos no trato GI.[17,18]

Distribuição

Quando o fármaco alcança a circulação sistémica, pode circular na sua forma livre, ou ligar-se a células sanguíneas e a proteínas plasmáticas, sendo a albumina o transportador mais importante.[17,18,20,23] As eventuais ligações criadas são reversíveis e pouco específicas o que pode originar deslocamentos com maior afinidade pelas proteínas plasmáticas. Assim, ao nível da distribuição, os dois mecanismos de interação relevantes são: o deslocamento do fármaco dos seus locais de ligação às proteínas plasmáticas por ação de um nutriente e a diminuição de proteínas plasmáticas devido a uma alimentação desequilibrada. Em ambas as situações, o resultado da interação é um aumento da atividade terapêutica por se verificar um aumento transitório da fração livre do fármaco deslocado no sangue.[17,18,20,23] Este efeito

pode observar-se, por exemplo, aquando da ingestão excessiva de alimentos proteicos, sendo os aminoácidos livres, os responsáveis pelo deslocamento dos fármacos. O fármaco sob a forma livre, não ligado às proteínas plasmáticas, deixa o espaço vascular para se difundir no espaço extravascular e nos tecidos onde irá ligar-se às proteínas extravasculares do líquido intersticial ou aos outros constituintes tecidulares e exercer a sua ação farmacológica.[17,18,20,23] Interações clinicamente relevantes podem ocorrer na presença de fármacos com elevada capacidade de ligação às proteínas, como acontece com a **furosemida** (diurético da ansa), que apresenta uma percentagem de ligação às proteínas de 99% com consequente redução da sua biodisponibilidade.[23]

- *Interações resultantes da inibição de transportadores específicos*

Vários tipos de proteínas transportadoras estão envolvidos na absorção e distribuição de várias moléculas no organismo, incluindo fármacos (cf. Figura 2).[20,23,30-33]

Glicoproteína-P

A glicoproteína P (P-gp) é uma proteína transmembranar das células epiteliais que pertence à superfamília de transportadores ATP-dependente (não dependente de sódio) e desempenha um papel fundamental na proteção do organismo contra agentes xenobióticos.[30,31] Está presente em vários locais do organismo, sendo altamente expressa em tecidos que entram em contacto direto com xenobióticos tais como o epitélio do trato GI (membranas apicais dos enterócitos), o túbulo proximal renal (nas células borda-em-escova), a superfície apical dos hepatócitos, a superfície das células endoteliais da barreira hemato-encefálica e ainda a superfície de células tumorais.[30]

No trato GI, a P-gp localiza-se quase exclusivamente nas células borda-em-escova da membrana apical (luminal) dos enterócitos e funciona como barreira fisiológica para a absorção de fármacos, incluindo alguns fármacos anti-hipertensores, transportando-os para o lúmen intestinal, reduzindo a sua concentração sistémica e subsequente biodisponibilidade oral.[23,28,30,31]

Quando se coadministram fármacos e alimentos podem ocorrer interações que induzem e/ou inibem a P-gp, as quais podem diminuir a eficácia terapêutica ou potenciar toxicidade para níveis potencialmente perigosos (e.g. fármacos com margem terapêutica estreita).[23,32] Como exemplos de fármacos anti-hipertensores inibidores da P-gp citam-se os BCC como o **diltiazem**, **felodipina**, **nifedipina**, **nircadipina** e **verapamilo**.[23]

Polipeptídeos de transporte de anião orgânico

Ao contrário da P-gp, os polipeptídeos de transporte de anião orgânico (OATPs), uma família de proteínas de transporte transmembranares (não dependente de sódio), facilitam a absorção de inúmeras substâncias endógenas (e.g. ácidos biliares e hormonas) e fármacos (Figura 2).[23,30,31,33] Podem ser encontrados em locais do organismo relevantes nos processos farmacocinéticos de fármacos (e.g. trato GI, fígado, coração, rins, endotélio, cérebro). Dos 11 OATPs identificados em seres humanos, subdivididos em seis famílias com diferentes subtipos, os principais são os OATP1A2 e OATP2B1, expressos nas membranas apicais dos enterócitos.[30,31,33] Uma diminuição da concentração de certos fármacos na circulação sanguínea pode ser devida à inibição destes OATPs.[30] Exemplos de interações resultantes da inibição dos OATPs por componentes da dieta com fármacos anti-hipertensores serão referidos posteriormente (cf. 3.2.5).

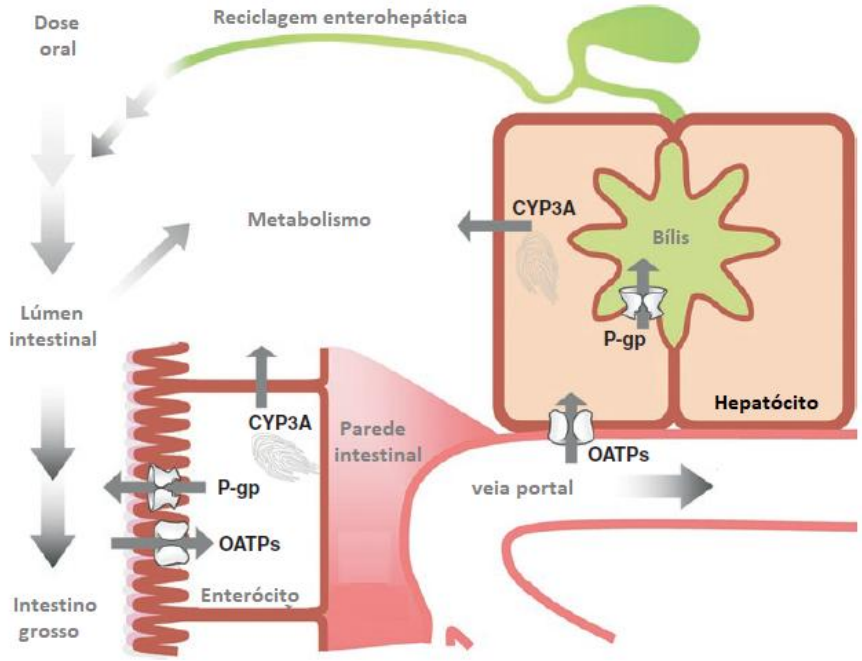


Figura 2 – Modo de atuação dos transportadores transmembranares: OATPs *versus* P-gp na absorção e eliminação de fármacos (no enterócito, o OATP aumenta a absorção de fármacos e a P-gp diminui. No hepatócito, estes transportadores atuam de forma coordenada para eliminar fármacos do organismo).[33]

Metabolismo

A grande maioria dos fármacos são hidrofóbicos e, por conseguinte, de difícil eliminação pelo organismo humano. Para facilitar esta eliminação, o organismo possui um sistema que assegura a biotransformação de fármacos em compostos mais hidrofílicos através de uma série de reações enzimáticas que compreendem duas fases:[17,18,20,23]

- Reações de fase I: oxidação, redução e hidrólise. Trata-se de uma fase de ativação de compostos, realizada pelo sistema enzimático citocromo P450 (CYP450);

- Reações de fase II: incluem a conjugação com moléculas endógenas (e.g. sulfatos).

Os compostos formados nesta última fase sofrem posterior eliminação. Com efeito, é nas vias metabólicas que se regista maior fonte de variabilidade e uma enorme imprevisibilidade de resposta a fármacos. Nesta lógica, o processo metabólico é o que apresenta maior potencial para a ocorrência de IM, quer entre fármacos, quer entre alimentos e fármacos, com repercussão clínica importante, incluindo no tratamento da HTA, uma vez que a maioria das interações resulta do cruzamento entre vias metabólicas de modo particular as que se encontram relacionadas com o sistema enzimático CYP450.[17,18,20,23]

- *Citocromo P450*

O sistema enzimático CYP450 é um sistema metabólico importante na biossíntese e na degradação de substâncias lipossolúveis endógenas (e.g. lípidos, vitaminas) e exógenas (e.g. moléculas presentes na dieta ou no ambiente, medicamentos) através de reações de oxidação ou de redução (fase I).[17,18,20,23,30] Trata-se de uma família de hemoproteínas estreitamente relacionadas tendo sido identificadas várias isoenzimas. No ser humano, estas enzimas são classificadas com base na semelhança dos seus aminoácidos e são designadas por um algarismo (família 1, 2 e 3), seguido por uma letra (subfamília de A a E) e por outro algarismo que identifica uma via enzimática específica (e.g. CYP2D6).[23]

O fígado é o principal local onde ocorre metabolismo pelo CYP450, no entanto, estas isoenzimas estão presentes em muitos outros locais como os enterócitos no epitélio do intestino delgado (e.g. CYP3A4).[17,18,23] No organismo humano, as três isoenzimas hepáticas mais abundantes são CYP3A4, CYP2C9 e CYP1A2 e a sua prevalência no retículo endoplasmático liso hepático é de 30%, 20% e 13%, respetivamente.[30]

A CYP3A4 representa não só a isoenzima mais estudada e abundante, mas clinicamente mais importante para a ocorrência de IM, sendo responsável pela biotransformação de mais de metade de todos os fármacos usados em terapêutica humana.[17,18,20,23,30,31] É abundante no fígado e na parede intestinal e apresenta especificidade para inúmeros substratos o que sugere um papel protetor do organismo contra agentes xenobióticos presentes na dieta.[20,23] A inibição da CYP3A4 a nível entérico e/ou hepático vai aumentar a biodisponibilidade oral de fármacos que normalmente sofreriam um extenso efeito de primeira passagem.[31] Os medicamentos administrados por via oral têm maior probabilidade de sofrerem este tipo de interações.[17,18,20,23] Exemplos de interações metabólicas envolvendo a modulação da atividade da CYP3A4 por componentes da dieta com fármacos anti-hipertensores serão referidos posteriormente (cf. 3.2.5).

▪ *Indução e Inibição Enzimáticas*

Ao nível do metabolismo farmacológico, os alimentos podem interagir com os medicamentos porque, como contribuem com substratos necessários para as reações de conjugação, podem provocar indução ou inibição enzimática, exercendo um papel protetor contra xenobióticos.[17,18,20,23] Por conseguinte, uma alimentação desequilibrada, deficitária ou excessiva em alguns nutrientes, pode originar alterações nos sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo dos fármacos. Por exemplo, alimentos hipocalóricos provocam um aumento no catabolismo proteico nos tecidos para obtenção de energia. A baixa ingestão de proteínas pode levar à diminuição das enzimas metabolizadoras de fármacos e subsequente atividade bem como à quantidade de substratos disponíveis para as reações de conjugação (e.g. aminoácidos, péptidos). O resultado pode traduzir-se numa redução do processo metabólico e numa potenciação de toxicidade.[18,20,23]

A identificação de substratos, indutores ou inibidores do CYP450, em particular da CYP3A4, pode contribuir para a prevenção de ocorrência de IM com impacto clínico. Existem componentes específicos dos alimentos que funcionam como indutores ou inibidores do metabolismo de fármacos. Os alimentos que atuam como indutores produzem aceleração do metabolismo dos fármacos, reduzindo a fração não metabolizada com redução da eficácia terapêutica, ou aumentam o risco de toxicidade no caso dos metabolitos ativos. Os alimentos que atuam como inibidores levam a efeitos contrários (Figura 3).[17,18,23]

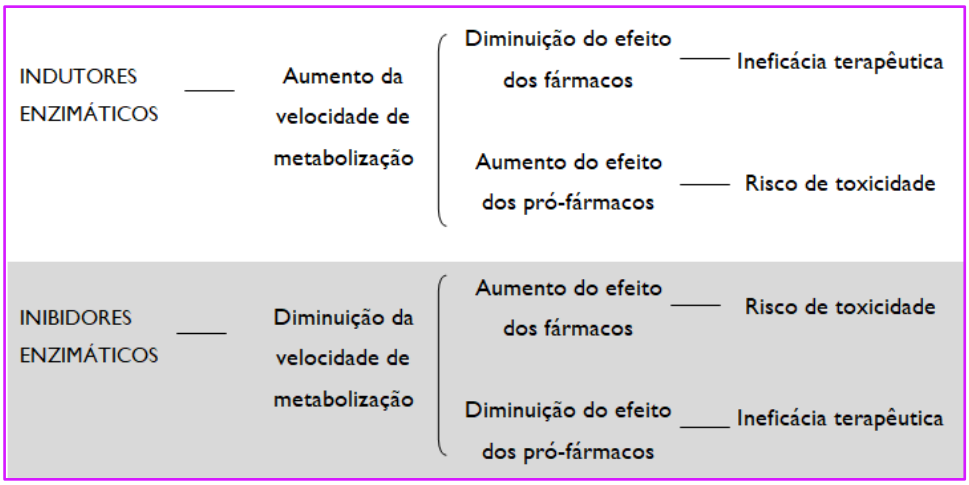


Figura 3 – Possíveis consequências dos alimentos no metabolismo de fármacos.[17,18,23]

▪ *Componentes dietéticos e outros fatores suscetíveis de influenciar o metabolismo dos xenobióticos*

- <u>Os macronutrientes</u> – O aporte energético da alimentação e a relação proteínas / glúcidos influencia a capacidade de metabolização dos medicamentos. Numa dieta hipocalórica a obtenção de energia é conseguida mediante o catabolismo de proteínas tecidulares o que provoca uma redução na concentração das enzimas metabolizadoras dos fármacos bem

como de aminoácidos e peptídeos (e.g. glutatião) que funcionam como co-substratos para as reações de conjugação. O resultado é um decréscimo na biotransformação de fármacos e aumento da toxicidade.[20,23]

- Os micronutrientes – A deficiência em vitaminas e em minerais interfere na atividade metabólica do sistema enzimático CYP450.[20,23]

- As substâncias fitoquímicas – Existem inúmeras substâncias de origem vegetal (e.g. flavonóides presentes na toranja, laranja, maçã, brócolos) que, embora sem valor energético, detêm propriedades nutricionais significativas e capazes de alterar o metabolismo dos medicamentos.[17,18,20,23]

- Contaminantes – são substâncias contidas em alimentos de forma involuntária ou acidental, sem benefício do ponto de vista nutricional e potencialmente nocivas. Citam-se por exemplo, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH), presentes na superfície de alimentos grelhados e fumados que, ao interagirem com determinados medicamentos, aceleram o seu metabolismo.[20,23]

Excreção

O processo de eliminação dos fármacos pode ocorrer a nível renal, biliar e pulmonar. O rim constitui a principal via de excreção dos fármacos e dos seus metabolitos.[20,23] Atua mediante três mecanismos distintos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular. Os dois primeiros pretendem remover o fármaco do organismo enquanto o último age de forma a mantê-lo. A eliminação resultará da diferença entre o que foi filtrado e o que foi reabsorvido a nível tubular.[23]

O principal mecanismo pelo qual a excreção de um fármaco pode ficar comprometida quando interage com alimentos é a alteração do pH urinário, existindo alimentos acidificantes (e.g. carne, peixe, queijo) e alcalinizantes (e.g. leite, manteiga, maioria dos vegetais e frutos) da urina. Por exemplo, a ingestão de alimentos ricos em proteínas produz uma urina ácida (pH baixo) o que favorece a excreção de fármacos básicos e vice-versa.[17,18,20,23]

Influência dos alimentos e/ou nutrientes na ação dos medicamentos anti-hipertensores

Em suma, constata-se que a ingestão concomitante de alimentos não afeta de igual modo a biodisponibilidade dos medicamentos usados no tratamento da HTA (cf. ANEXO 8). Nos diuréticos a ingestão de alimentos aumenta a biodisponibilidade da **HCT**, **espironolactona** e do seu metabolito ativo, a canrenona, por aumento da absorção e provavelmente reduzindo o metabolismo pré-sistémico, mas não afeta a biodisponibilidade da **furosemida**

e **bumetanida** (diuréticos da ansa), se administrados por via oral.[19,28] Nos IECA, não são conhecidas interações alimento-medicamento relevantes e nos BB, as possíveis interações não são clinicamente relevantes.[19,23,28] Nos ARA, os alimentos não interferem na biodisponibilidade destes fármacos, exceto para o **valsartan** (reduzem 40-50%) e **eprosartan** (aumentam). Este facto permite um vasto uso deste grupo de medicamentos anti-hipertensores por via oral e podem ser administrados independentemente das refeições, incluindo o eprosartan.[19,23,28] Nos BCC os alimentos retardam a absorção de **felodipina** nas formas de libertação controlada devido à maior retenção do fármaco no estômago; no caso da **nifedipina** ocorre uma rápida absorção quando administrada com refeições com baixo teor de gordura.[28]

Note-se que as interações entre o sumo de toranja e outros sumos e os anti-hipertensores serão abordadas posteriormente (cf. 3.2.5).

3.2.3. Influência dos medicamentos no estado nutricional do doente

Neste tipo de interações ocorre uma modificação do uso normal dos nutrientes e do estado nutricional do doente proveniente da administração de fármacos.

A interação com os alimentos ocorre ao nível do trato GI, mais especificamente no epitélio do intestino delgado e depende de vários fatores tais como, a natureza do próprio fármaco, a sua dose, o tipo e o volume de alimento, a altura em que se ingere, o intervalo de tempo entre a ingestão de alimentos e a administração do fármaco, a existência prévia de doenças ou de estados de malnutrição.[17,18,20,23]

A absorção de fármacos bem como a absorção e utilização dos nutrientes pelo organismo dependem substancialmente da velocidade de esvaziamento gástrico, motilidade GI, atividade de certas enzimas digestivas, pH do meio e diversos componentes das secreções GI, conforme já mencionado. Como consequência, podem observar-se modificações no peso corporal, na perceção do sabor, na absorção e no metabolismo de macronutrientes ou mesmo a falta de vitaminas e minerais fundamentais ao equilíbrio do organismo, com repercussões no estado nutricional do indivíduo. A duração do tratamento farmacológico assume extrema importância, especialmente no tratamento muito prolongado ou de doenças crónicas e em populações malnutridas.[17,18,20,23]

Os medicamentos exercem uma multiplicidade de efeitos com consequências relevantes na absorção e utilização dos nutrientes. Estes efeitos repercutem-se a vários níveis, a referir:

- <u>Efeitos dos fármacos sobre a mucosa GI</u> – Os medicamentos que danificam a mucosa intestinal, ao nível das vilosidades e microvilosidades, comprometem a absorção de

nutrientes mediante a inibição de numerosas enzimas (e.g. CYP3A4) e transportadores intestinais aí existentes (P-gp e OATPs).[20,23]

- Efeitos dos fármacos sobre o processo intraluminal entérico – Os medicamentos podem levar a alterações no tempo de trânsito intestinal dos alimentos e/ou nutrientes, na ação de algumas secreções GI e nas condições do meio GI.[20,23]

- Antagonismo de vitaminas – Certos medicamentos produzem um efeito antagónico das vitaminas originando carências vitamínicas por mecanismos diversos.[20,23]

- Efeito dos fármacos no balanço eletrolítico do organismo – Vários anti-hipertensores alteram o balanço de eletrólitos no organismo (cf. ANEXO 9). De um modo geral, os diuréticos potenciam a excreção renal de potássio, magnésio e zinco pelo que o seu uso crónico pode resultar numa carência destes minerais.[20,23]

- Efeito dos fármacos sobre o apetite e a perceção sensorial dos alimentos – Existem anti-hipertensores que afetam negativamente a perceção do sabor com subsequente redução no apetite e no aparecimento de efeitos indesejados (náuseas e vómitos) como é o caso do **captopril** e dos **IECAs**. Embora estes efeitos não traduzam uma verdadeira interação fisiológica, são clinicamente relevantes para a ocorrência de estados de malnutrição, particularmente nos idosos.[20,23]

3.2.4. Fatores de risco das interações entre alimentos e fármacos anti-hipertensores

A exposição a fatores de risco, relacionados com os doentes e/ou com os medicamentos, nomeadamente no tratamento com anti-hipertensores, favorece a ocorrência de IM. [23,26]

De entre os fatores relacionados com os doentes, a polimedicação será, provavelmente, o mais alarmante. Se por um lado, para o mesmo medicamento, a resposta interindividual é variável e depende de fatores tais como: genética, etnia, género, idade, estado nutricional, comorbilidades;[23] por outro lado, ao aumentar o número de medicamentos tomados pelo doente fomenta-se a ocorrência de IM. A coadministração de vários medicamentos por um doente resulta da sua necessidade de tratar vários sintomas e/ou comorbilidades associadas, como sucede habitualmente nos doentes hipertensos.

A idade dos doentes é outro fator que determina um risco acrescido de IM. Com o avançar da idade ocorrem alterações fisiológicas e fisiopatológicas nos indivíduos que os torna mais vulneráveis às IM, dificultando os processos farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos fármacos (e.g. aumento do pH gástrico, diminuição da superfície de absorção, da motilidade intestinal e do débito sanguíneo).[20,23] Acresce o facto da população geriátrica ser mais propensa a um maior consumo de medicamentos verificando-se, frequentemente, erros

de medicação associados a uma maior debilidade do seu estado nutricional.[17,18,20,23] No idoso hipertenso, a PA causa progressivamente lesão nos vasos sanguíneos e nos principais órgãos vitais do organismo, originando sintomas e sinais alarmantes.[23] Além dos idosos, outros grupos populacionais apresentam um risco elevado de ocorrência deste tipo de IM tais como, as crianças e lactentes bem como as grávidas e mulheres em período de aleitamento.[17,18]

Também os doentes com patologias crónicas são habitualmente consumidores de inúmeros medicamentos tal como sucede com os doentes transplantados, hipertensos ou diabéticos. Outros, com insuficiência hepática e/ou renal, dificultam o metabolismo e a excreção de fármacos, respetivamente.[17,18,20,23]

A ocorrência de IM é ainda influenciada pelo polimorfismo genético de enzimas que participam no metabolismo e transporte de medicamentos. Adicionalmente, o uso inapropriado de medicamentos, a automedicação e o consumo concomitante de álcool e/ou produtos dietéticos podem modificar o perfil farmacocinético ou farmacodinâmico de fármacos.[23]

No que respeita às bebidas alcoólicas, é sobejamente conhecido os inúmeros malefícios decorrentes do seu consumo excessivo, com complicações para a saúde do indivíduo e não só. No organismo humano, o álcool produz efeitos diretos sobre o sistema nervoso e uma série de alterações no trato digestivo que interferem no perfil de absorção e biotransformação dos medicamentos administrados conjuntamente.[23] Embora o etanol (álcool etílico) não seja um alimento, é habitualmente consumido às refeições, e as interações que podem advir da administração de medicamentos às refeições ou fora delas e o etanol são, na maioria dos casos, potencialmente perigosas. A este nível, as interações advêm porque o etanol atua modificando o efeito do fármaco e, por seu lado, o fármaco também compromete o metabolismo e o efeito tóxico do etanol.[17,18,23] A multiplicidade de efeitos resultantes destas interações depende da resposta terapêutica dos medicamentos, da dose e do modo de administração dos mesmos assim como do volume de álcool que se consome.[23] No hipertenso, a ingestão concomitante ou sucessiva de álcool pode interferir por exemplo, com a administração de: **clorotiazida** (diurético tiazídico), potenciando a hipotensão ortostática devida ao fármaco; ou BB (e.g. **bisoprolol**, **carvedilol**, **nebivolol**), verificando-se um acréscimo dos seus efeitos farmacológicos e ainda uma diminuição do controlo psicomotor e da concentração.[23]

No que concerne aos <u>fatores relacionados com os medicamentos</u> destacam-se a potência do fármaco como indutor ou inibidor enzimático; a margem terapêutica, sendo que as IM surgem com frequência em fármacos com margem terapêutica estreita; a via de

administração, sendo de referir que os medicamentos que partilham a mesma via são os que estão mais propensos a interagirem entre si ou com produtos dietéticos; a posologia, na qual a uma maior dosagem de fármaco corresponde um acréscimo de interações; e a vigilância sobre os fármacos recentemente introduzidos no mercado em virtude do parco conhecimento de IM.[17,18]

3.2.5. O "efeito sumo de toranja" nos fármacos anti-hipertensores

3.2.5.1. Influência do sumo de toranja no metabolismo farmacológico

O trato GI está exposto a uma grande variedade de compostos químicos sendo estes maioritariamente componentes dos alimentos. As frutas e os sumos de fruta são uma excelente fonte de nutrientes, sendo comummente consumidos pelos inúmeros benefícios para a saúde. Como os medicamentos podem ser ingeridos com sumos de fruta pelos doentes, alguns podem conduzir a IM a nível do metabolismo, sendo capazes de inibir enzimas do CYP450.[23,34]

O sumo de toranja é, inquestionavelmente, o exemplo mais significativo das interações alimento-medicamento interferindo com vários fármacos (e.g. antiarrítmicos, anti-histamínicos, imunossupressores), entre os quais os anti-hipertensores (e.g. BCC) com relevância clínica.[23,34].

A toranja (*Citrus paradisi*) é um citrino largamente distribuído a nível mundial, tanto a fruta como o sumo, sobretudo nos EUA e em alguns países do norte da Europa, dado o seu poder antioxidante e está aprovada pela *American Heart Association* como "alimento saudável para o coração", na medida em que produz efeitos benéficos na redução da formação de placas ateroscleróticas e inibe a proliferação de células cancerígenas.[23,32] Embora o seu consumo em Portugal e na generalidade dos países do sul da Europa seja reduzido, num futuro próximo, poderá ser clinicamente relevante avaliar o consumo do sumo de toranja na população portuguesa hipertensa.[23]

Foi há cerca de duas décadas que os investigadores descobriram que o sumo de toranja possui capacidade de aumentar marcadamente a biodisponibilidade oral de fármacos, incluindo anti-hipertensores. Estas IM têm originado uma crescente preocupação por parte dos profissionais de saúde uma vez que a toxicidade associada, pode conduzir a consequências clínicas mais graves, incluindo patologias cardíacas e renais, com impacto maior na população geriátrica.[23]

Em 1989, quando estudavam a interação entre o etanol e a **felodipina** (BCC), Bailey e os seus colaboradores, descobriram acidentalmente que o sumo de toranja, utilizado para

mascarar o sabor do etanol, reduziu o metabolismo pré-sistémico da felodipina, o que provocou um aumento da sua biodisponibilidade oral.[17-20,23,31,32,35,36] Desde então, a lista de interações tem-se estendido a dezenas de fármacos (cerca de 85),[32,34] de diversos grupos terapêuticos, sendo que todos eles são substratos da CYP3A4[23] e aproximadamente metade dessas interações demonstra potencial para provocar eventos adversos graves.[34]

3.2.5.2. Compostos ativos do sumo de toranja

Para além do teor em fibras, potássio, vitamina C e outros antioxidantes, o sumo de toranja é rico em fitoquímicos, incluindo flavonóides (e.g. apigenina, hesperidina, naringina, naringenina, kaempferol, quercetina) e furanocumarinas (e.g. bergamotina, 6',7'-dihidroxibergamotina ou DHB).[19,20,23,30-33,36]

O flavonóide mais abundante é a naringina (Figura 4), sendo responsável pelo aroma e sabor amargo da toranja e apresenta inúmeros efeitos farmacológicos sendo o mais importante a inibição de enzimas da CYP3A.[20,23,31,32,35,36] A sua aglicona, a naringenina, demonstrou ser mais potente.[20,23,35,36] Em virtude da abundância e inibição *in vitro* de enzimas da CYP3A, os flavonóides foram inicialmente considerados como tendo um papel central nas interações do sumo de toranja com fármacos envolvendo substratos da CYP3A, mas estudos recentes vieram refutar este facto.[23,31,32]

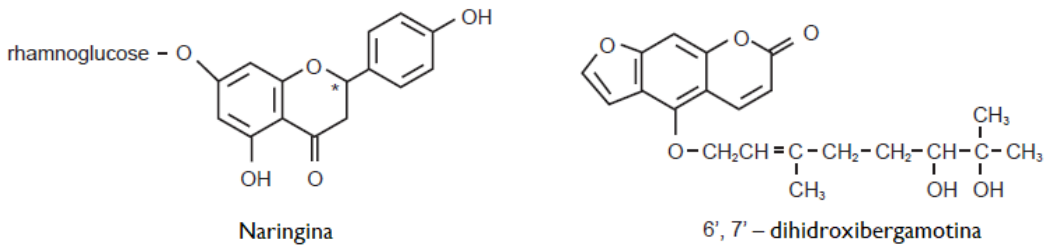


Figura 4 – Estrutura química da naringina e 6',7'- dihidroxibergamotina ou DHB.[35]

Atualmente, estudos confirmam que as substâncias ativas responsáveis pelas IM são as furanocumarinas, principalmente a DHB (Figura 4). Esta, causa um decréscimo, dependente da dose, na atividade catalítica da CYP3A4, sendo considerada um potente inibidor da CYP3A4.[23,32,35] Na sua estrutura química, as furanocumarinas contêm três anéis e, exceto o bergaptol e o bergapteno, uma cadeia alifática. Diferem na presença e composição da sua cadeia alifática que, por sua vez, influencia a potência da inibição da CYP3A.[31] O sumo de toranja contém ainda dímeros de furanocumarinas, conhecidos como espiroésteres ou paradisinas. Embora presentes em menores concentrações do que a bergamotina e a DHB, as paradisinas são potentes inibidores da CYP3A *in vitro*.[23,31]

3.2.5.3. Mecanismo de ação do sumo de toranja

O sumo de toranja inibe seletivamente a atividade metabólica da CYP3A4 intestinal, originando um aumento da concentração de vários fármacos (mais de 60% dos prescritos) na circulação sanguínea.[17-19,23,32-34] A ingestão de um simples copo de sumo (~240 mL) aumenta de forma significativa a biodisponibilidade oral de vários fármacos anti-hipertensores, incluindo a **felodipina**, a **nifedipina**, entre outros.[23] A extensão da interação é, por vezes, de tal ordem que pode alcançar-se um aumento de cinco vezes na absorção oral de um fármaco.[23] Estudos recentes indicaram que o consumo de grandes quantidades de sumo de toranja inibe ainda a CYP3A4 hepática.[23] A principal diferença na interação do sumo de toranja e o metabolismo oxidativo de fármacos nos enterócitos e hepatócitos reside nas alterações do tempo de semi-vida do fármaco.[30] O efeito inibitório da CYP3A4 pode ser induzido após a ingestão de 200-300 mL de sumo de toranja e o aumento da biodisponibilidade e toxidade de fármacos pode ocorrer mesmo 24 horas após o consumo.[19,30]

O mecanismo em causa é relativamente complexo pelo facto de se verificar que a CYP3A4 e transportadores específicos intestinais formam um sistema coordenado para reduzir a exposição aos xenobióticos em virtude da proximidade na sua localização celular e a semelhança na especificidade de substratos.[19,20,23] As moléculas de fármaco que "escapam" à primeira extração pelas isoenzimas CYP3A4 entéricas, sendo de seguida absorvidas pelas células epiteliais, podem ser excretadas novamente para o lúmen intestinal pela P-gp, presente nas células borda-em-escova da parede intestinal, voltando a expô-las ao metabolismo da parede intestinal por diversas vezes.[17,20,23]

- *Modulação da atividade da CYP3A4 intestinal*

Várias investigações *in vitro* indicam a capacidade inibitória das furanocumarinas na atividade da CYP3A, tanto reversível como irreversivelmente, sendo estas substâncias as principais responsáveis do chamado "efeito sumo de toranja" nos seres humanos.[30] Estabeleceu-se que a ordem de potência das furanocumarinas na inibição *in vitro* da atividade da CYP3A4 é: paradisinas > DHB > bergamotina > bergaptol.[31]

O sumo de toranja é um inibidor especial da CYP3A pois apenas afeta a isoenzima intestinal quando ingerido em volumes habituais da dieta. Sendo assim, não tem impacto na farmacocinética de fármacos administrados por via endovenosa e não prolonga o tempo de semi-vida dos fármacos administrados oralmente.[23, 31,32]

As furanocumarinas presentes no sumo de toranja (DHB e paradisinas) reduzem marcadamente a atividade da CYP3A4 intestinal, embora dependentes da variabilidade

interindividual,[23,30] através de três mecanismos diferentes, mas relacionados: inibição reversível, inibição irreversível e degradação da CYP3A4.[31,32,35,36]

O mecanismo mais comum é a inibição reversível (ou competitiva) na qual a competição decorre entre o inibidor e o substrato para a mesma isoenzima CYP necessária para a eliminação e metabolismo do substrato. Os seus efeitos são observados após a administração da primeira dose do inibidor.[31,32,35]

Na inibição irreversível (ou inativação), as furanocumarinas ligam-se irreversivelmente à CYP3A4 e inativam permanentemente a isoenzima. O resultado é o decréscimo dos níveis de proteína CYP3A4 dos enterócitos sem alterar os níveis de CYP3A4 do mRNA.[23,33,37] Com efeito, não se observa uma competição entre substratos, mas antes uma degradação acelerada da CYP3A4 por um mecanismo de <u>inibição suicida</u> (ou <u>inativação suicida)</u> pelo qual as substâncias ativas no sumo de toranja - furanocumarinas - são metabolizadas por esta enzima, a intermediários reativos que a inativam.[23,35,36] Uma vez inativa e estruturalmente modificada, a CYP3A4 deverá sofrer um processo de proteólise dentro do enterócito, sendo requerida a síntese de novas isoenzimas CYP3A4 para que a sua atividade seja restabelecida.[23,31,32,35] Este mecanismo resulta num efeito prolongado do sumo de toranja nos substratos da CYP3A4.[23,32,33] O início da interação ocorre cerca de 30 minutos após a ingestão de um copo de sumo de toranja com a reposição total da CYP3A4 entre 48 a 72 horas depois da última ingestão deste sumo, e é esta a razão pela qual os efeitos de beber sumo de toranja podem subsistir no mínimo 72 horas.[32,36] Por conseguinte, distanciar por algumas horas a ingestão de sumo de toranja da administração do fármaco que serve de substrato não produz melhorias relevantes na interação sumo de fruta-fármaco.[32]

- *Modulação da atividade de transportadores específicos (P-gp e OATPs)*

O sumo de toranja também atua ao nível de transportadores específicos embora o seu efeito na atividade da P-gp e dos OATPs não esteja inteiramente esclarecido.[30,31,33]

A inibição concomitante da CYP3A4 e da P-gp intestinal e hepática provoca um aumento acentuado na biodisponibilidade dos fármacos.[23,30,32,36]

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que os flavonóides presentes no sumo de toranja são os principais responsáveis pela inibição dos OATPs dos enterócitos, designadamente a naringenina e a quercetina.[30,31] Ao contrário da CYP3A4, a inibição do OATP pelo sumo de toranja é de curta duração pelo que a redução mediada pelo sumo de toranja na biodisponibilidade oral destes fármacos pode ser suprimida mediante a administração não concomitante com o sumo de toranja.[23,28,31,33] Todavia, o transporte

mediado pelos OATPs desempenha um papel minoritário na determinação da exposição sistémica destes fármacos.[28,31]

3.2.5.4. Interações com o sumo de toranja e relevância clínica

Os fármacos anti-hipertensores que interagem com o sumo de toranja (cf. ANEXO 10) são maioritariamente substratos da CYP3A4, sendo os mais investigados em termos de efeitos indesejados, os BCC derivados das dihidropiridinas (e.g. **amlodipina**, **azelnidipina**, **benidipina**, **cilnidipina**, **efonidipina**, **felodipina**, **manidipina**, **nicardipina**, **nifedipina**, **nimodipina**, **nisoldipina**, **nitrendipina**, **pranidipina**).[19,23,30,32,36] Estes fármacos partilham vias metabólicas comuns mas diferem significativamente na biodisponibilidade oral, a qual depende da extensão da sua eliminação pré-sistémica (efeito de primeira passagem).[19,23]

A **felodipina** é o fármaco mais conhecido na sua interação com o sumo de toranja em doentes hipertensos. Após administração oral, a felodipina é completamente absorvida a partir do trato GI mas sofre um extenso metabolismo pré-sistémico, na parede intestinal e no fígado, originando uma biodisponibilidade média absoluta de 15% (Figura 5).[23,35,36]

A felodipina é metabolizada pela CYP3A4 a um único metabolito primário, inativo, a dihidrofelodipina, que é oxidado a um metabolito ativo, o M3, por uma de duas vias secundárias pela mesma isoenzima (Figura 6).[23,35]

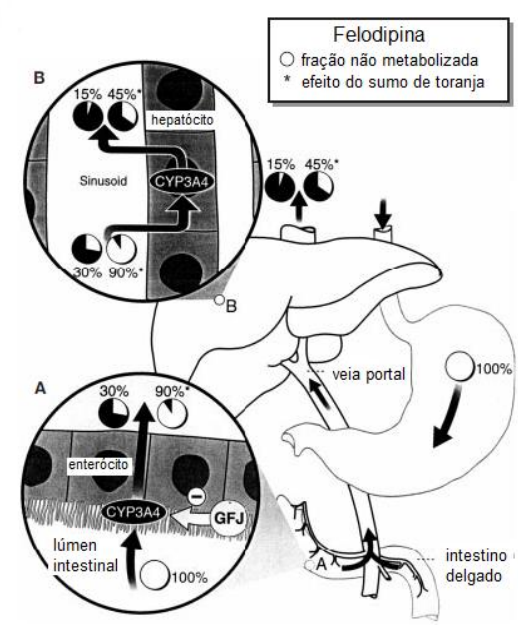


Figura 5 – Metabolismo pré-sistémico da felodipina pela CYP3A4 nos enterócitos (A) e hepatócitos (B), na ausência e presença do sumo de toranja.[35,36]

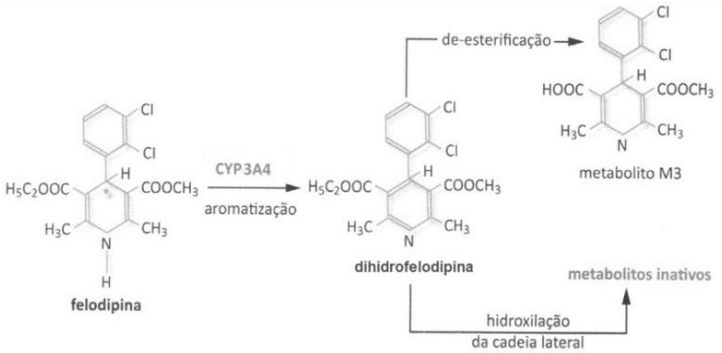


Figura 6 – Metabolismo da felodipina pela CYP3A4.[23,35]

A ingestão prévia ou conjunta de sumo de toranja e felodipina provoca um aumento da concentração plasmática do fármaco (um único copo de sumo duplica a sua biodisponibilidade) mediante a redução da sua eliminação pré-sistémica, com consequências graves para os hipertensos que se traduzem não só na redução severa dos valores de PA como no aumento da frequência cardíaca e um aumento dos efeitos vasodilatadores.[23,28,30,35,36] Para evitar este quadro clínico potencialmente grave, sobretudo nos doentes hipertensos de idade avançada, e atendendo à variabilidade interindividual nos efeitos da interação, deve-se evitar beber sumo de toranja durante pelo menos 2 a 3 dias após a administração do fármaco, embora o mais seguro e eficaz seja excluir o seu consumo.[19,37]

Outros fármacos derivados das dihidropiridinas como a **nicardipina** e a **nisoldipina** manifestam a mesma interação de forma semelhante (ou seja, têm uma biodisponibilidade oral muito reduzida e na interação com o sumo de toranja, a sua concentração plasmática aumenta acentuadamente). Também a **nimodipina**, a **pranidipina** e a **nitrendipina** exibem um aumento de 50%, 73% e 100% na biodisponibilidade, respetivamente, quando administradas concomitantemente com sumo de toranja.[23,28,36] Já a **amlodipina** evidencia uma elevada biodisponibilidade oral pelo que a ingestão conjunta com sumo de toranja origina uma redução na sua concentração plasmática (Cmax de 115%), não originando consequências clínicas relevantes.[23,36] Paralelamente à amlodipina, a biodisponibilidade (cerca de 50 a 70%) da **nifedipina** não é afetada pelo sumo de toranja mas antes pela administração conjunta com alimentos ricos em lípidos e proteínas e pelo tempo de administração, tanto para as formas de libertação imediata como controlada.[23,36]

Em suma, a biodisponibilidade oral dos BCC é inversamente proporcional à extensão da interação com o sumo de toranja.[23,36] Em termos clínicos, é particularmente importante a interação entre o sumo de toranja e os anti-hipertensores derivados das dihidropiridinas, devido ao risco acrescido de mortalidade e morbilidade em doentes pós-enfarte, quando tratados com estes fármacos na forma de libertação imediata. Como o sumo de toranja provoca um rápido aumento das suas concentrações plasmáticas, estes doentes ficam em risco de acidente isquémico.[23]

Outros BCC, não derivados das dihidropiridinas como o **diltiazem** e o **verapamilo**, não apresentam alterações significativas na biodisponibilidade aquando da coadministração com sumo de toranja apesar de serem metabolizados *in vivo* pela CYP3A4.[23,36]

Para além dos BCC, os ARA (**losartan**) e os BB (e.g. **talinolol**, **acebutolol**) também fazem parte da lista de fármacos que interagem com o sumo de toranja.[23,30,32]

O **losartan** evidencia um aumento insignificante na extensão da absorção quando administrado juntamente com sumo de toranja e um prolongamento na concentração plasmática do fármaco, verificando-se também alterações nos processos farmacocinéticos do seu metabolito ativo.[19,28]

No que respeita aos BB, o **acebutolol**, o **atenolol**, o **celiprolol** e o **talinolol** têm a sua biodisponibilidade bastante reduzida mediante a ingestão de sumo de toranja.[23,31,32] Este efeito pode resultar da atividade de compostos presentes no sumo de toranja com estes fármacos através de fatores físico-químicos que reduzam a absorção (como a formação de complexos) e/ou da inibição de OATPs intestinais (ou mesmo da P-gp).[19,32] O atenolol, o celiprolol e o talinolol foram identificados como substratos do OATP1A2 e o celiprolol e o talinolol são também substratos do OATP2B1.[33] Entre os BB mencionados, demonstrou-se que a absorção do **talinolol** é potencialmente inibida pelas furanocumarinas presentes no sumo de toranja. Após a ingestão de um copo de sumo, a redução na biodisponibilidade do fármaco ocorreu com o consumo repetido.[19]

Relativamente ao **aliscireno** (IDR), estudos demonstram que a ingestão de sumo de toranja reduz acentuadamente a extensão da absorção em 61%, sem alterações observáveis no tempo de semi-vida, através da inibição de OATPs intestinais (e não hepáticos).[19,23,30,31]

Em termos clínicos, importa referir que são raros os relatos de toxicidade relacionados com o sumo de toranja. Ainda assim, é necessário atender a vários fatores entre os quais, a variabilidade interindividual dos doentes, os processos farmacológicos comuns e a quantidade de sumo de toranja consumida. A ingestão de um único copo de sumo de toranja regularmente é suficiente para inibir a CYP3A4 pelo que a magnitude da interação vai depender da quantidade de CYP3A4 expressa nos enterócitos dos doentes.[32,36] Por precaução, para evitar efeitos adversos com os fármacos anti-hipertensores aquando do uso concomitante com sumo de toranja, recomenda-se que os doentes hipertensos suprimam o consumo de sumo de toranja durante o tratamento da HTA com os fármacos cuja eficácia terapêutica fica comprometida na IM.[23,28,30,37]

3.2.5.5. Interações com outros sumos de fruta e relevância clínica

Paralelamente ao efeito produzido pelo sumo de toranja com fármacos, no que se refere à capacidade de inibição da CYP3A4 dos enterócitos, constatou-se que as furanocumarinas, bergamotina e DHB, presentes no sumo de laranja amarga (sevilhana), também causam um efeito semelhante, embora não seja habitualmente consumido devido ao seu sabor. Na interação com a **felodipina**, o sumo de laranja amarga inativa a CYP3A4 intestinal sem intervir ao nível da P-pg.[19,23,33,34]

Diversos estudos demonstram que o sumo de laranja (doce), quando ingerido três vezes por dia durante 3 dias, inibe a absorção do **atenolol** e do **celiprolol** no intestino verificando-se uma redução nas suas concentrações plasmáticas de 49% e 89%, respetivamente, comparativamente à água.[19,23,28,33,34] A subsequente redução da biodisponibilidade oral será originada pela inibição de transportadores OATPs intestinais envolvidos na absorção destes fármacos.[18,23,33,34] O sumo de laranja é rico em flavonóides, nomeadamente a hesperidina e será esta a substância responsável por estas interações, embora não esteja esclarecido o mecanismo subjacente.[23,33] Pelo facto da concentração do celiprolol ser acentuadamente menor nesta interação reveste-se de maior relevância clínica. Admite-se que a hesperidina presente no sumo de laranja interfira na inibição do OATP2B1 intestinal do **celiprolol**, reduzindo a sua absorção.[34] Para além disso, podem ocorrer modificações físico-químicas mediante alterações do pH GI uma vez que o sumo de laranja (pH ~3,5) pode diminuir o pH no lúmen intestinal e assim reduzir a quantidade de fração não-ionizada do fármaco.[19,23,34]

Um outro estudo revela que o sumo de maçã origina um decréscimo na biodisponibilidade do **atenolol** mediado pelo OATP1A2.[33]

Outros estudos demonstram ainda que, para além do sumo de toranja, os sumos de laranja e de maçã inibem a absorção do **aliscireno** mediado pelo OATP2B1 no intestino delgado e reduzem marcadamente a sua concentração plasmática (80% e 84%, respetivamente).[23,34]

Perante estes resultados, constata-se que o decréscimo da biodisponibilidade dos fármacos anti-hipertensores referidos compromete a sua eficácia farmacológica e, por isso, é recomendável evitar o consumo generalizado de sumos de fruta num intervalo de 4 horas entre a administração do fármaco, em particular para o celiprolol, atenolol e aliscireno.[33]

Face ao exposto, depreende-se que, na identificação e avaliação de interações entre sumos de fruta e fármacos, as diferenças na composição dos sumos constituem um fator preocupante. A variabilidade de concentrações de flavonóides e/ou furanocumarinas encontradas nas frutas e sumos de fruta depende de vários fatores, nomeadamente, o tipo, origem e qualidade dos frutos, o processo de fabrico, as condições de armazenamento e sazonais e a possibilidade de preparar os sumos combinando várias frutas.[31,33,34] Demonstrou-se, por exemplo, que a exposição ao calor reduz a concentração de bergamotina e DHB no sumo de toranja.[31] Adicionalmente, a quantidade de sumo de fruta consumido (nas interações dose-dependentes) e o tempo que medeia entre beber o sumo e a toma do medicamento constituem outros fatores que determinam a magnitude das interações desta natureza.[34] Em conjunto, estes fatores dificultam a interpretação dos

resultados dos estudos de interações entre sumos de fruta e medicamentos e decorrentes implicações nas recomendações a dar aos doentes sobre o modo de administração e os efeitos resultantes dessas interações com determinados fármacos.[23,28,33]

4 – PAPEL DO FARMACEUTICO NA PREVENÇÃO DE INTERAÇÕES ENTRE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSORES

A combinação concomitante de alimentos e outros componentes da dieta e fármacos anti-hipertensores pode causar interações clinicamente relevantes, responsáveis pela redução da resposta farmacológica e pela ocorrência de eventos adversos. Existe uma dificuldade considerável em detetar uma IM e a maioria das interações entre alimentos e fármacos anti-hipertensores pode comprometer a eficácia terapêutica e a própria segurança do doente.[17,23]

Atualmente existe um vasto consenso sobre a relevância deste tema e do papel extremamente importante dos profissionais de saúde, e em particular do farmacêutico na avaliação e monitorização da terapêutica farmacológica no doente hipertenso, no sentido de prevenir e minorar as consequências dos efeitos resultantes de potenciais IM. Com efeito, um conhecimento atualizado e mais aprofundado em relação a este tipo de interações acarreta uma maior efetividade e menor toxicidade no controlo da coadministração entre alimentos e medicamentos, privilegiando assim, uma maior adesão e eficácia na terapêutica anti-hipertensora.[17-19,23,28]

Cabe ao farmacêutico, como profissional de saúde e especialista do medicamento, o dever de informar, orientar e acompanhar os doentes hipertensos adequadamente para uma utilização correta e segura dos medicamentos. A heterogeneidade destes doentes leva a crer que alguns possam estar expostos a RAM com prejuízos e riscos para a própria saúde. Neste sentido, também o farmacêutico deve estar familiarizado com as possíveis interações entre alimentos e medicamentos anti-hipertensores e receber uma formação continuada no seu percurso profissional para identificar e avaliar as implicações clínicas resultantes dessas interações e sugerir intervenções apropriadas com base na relação risco/benefício para o doente.[17,18,34] Adicionalmente, o farmacêutico deve dirigir-se específica e individualmente ao utente, hipertenso ou não, reforçando a importância de comportamentos que favoreçam um estilo de vida saudável, como uma alimentação variada e nutricionalmente equilibrada, controlo do peso e de parâmetros lipídicos, prática regular de exercício físico, entre outras.

Sendo a HT uma doença assintomática, é essencial controlar a PA através da sua medição regular, quer para o autocontrolo da doença, quer para identificar precocemente indivíduos suspeitos de HTA. No caso dos doentes hipertensos medicados, é importante reforçar a importância da adesão à terapêutica de modo a garantir um controlo eficaz da PA, que previna ou atrase as possíveis complicações (fatais) decorrentes da sua desregulação.[7,16,23,26]

Os grupos populacionais com risco acrescido de interações (e.g. idosos, polimedicados, baixo peso corporal) merecem especial atenção por parte do farmacêutico. Não obstante, o atendimento a diferentes perfis de doentes hipertensos requer a realização prévia da anamnese e o estabelecimento de um plano individual efetivo, seguro e vantajoso com vista à obtenção dos resultados terapêuticos desejados e à melhoria do estado de saúde e qualidade de vida do hipertenso.[17-19,23]

A intervenção farmacêutica junto dos doentes hipertensos deve ser adequada às suas necessidades individuais e considerar recomendações essenciais, nomeadamente, informar sobre:[17,18]

- o uso correto e seguro do medicamento, dando atenção particular para o uso de medicamentos que são, por exemplo, indutores ou inibidores enzimáticos ou que necessitem de manter concentrações plasmáticas específicas como sucede com os anti-hipertensores;
- a existência de sinais e/ou sintomas que denotem um efeito adverso;
- a importância de não tomar certos medicamentos junto com alguns alimentos, incluindo bebidas (sumos de fruta), a fim de evitar ou minimizar possíveis interações;
- o melhor período de tempo para a administração do(s) medicamento(s) (antes, durante ou após as refeições) para que o horário e o tipo de regime alimentar favoreça acentuadamente o efeito terapêutico; bem como o intervalo de tempo entre a ingestão de alimentos e/ou sumos e a toma do medicamento, com vista à obtenção da máxima eficácia terapêutica;
- a vantagem de tomar medicamentos bem tolerados oralmente com um copo de água e, preferencialmente, em jejum, uma hora antes ou duas horas depois de uma refeição para prevenir uma interação na absorção de medicamentos e minerais;
- interferência da ingestão prévia ou concomitande de álcool com a administração de medicamentos;
- a importância de promover alterações ao regime dietético do doente, dando conhecimento dos alimentos e/ou sumos a evitar e vigiar o seu estado nutricional, com vista à identificação de possíveis carências vitamínicas e/ou de minerais;

e,

- a necessidade de realizar uma suplementação adequada de nutrientes bem como ajustar a posologia do(s) medicamento(s).

Independentemente do caso, o farmacêutico deve sugerir aos doentes, a leitura atenta do folheto informativo que contém informação completa sobre o medicamento, incluindo possíveis interações e recomendações sobre o modo de administração e os efeitos resultantes da ingestão de alimentos.

Finalmente, na observância de uma RAM resultante da ocorrência de interações entre alimentos e medicamentos de comercialização recente, deve-se notificar o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), coordenado pelo INFARMED para a monitorização contínua e eficaz da segurança dos medicamentos existentes no mercado.

O farmacêutico deve, como tal, assumir um papel ativo e permanente na prevenção de interações entre alimentos e medicamentos usados no tratamento da HTA uma vez que travar tais interações é decisivo para alcançar o sucesso terapêutico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os alimentos podem interagir com os medicamentos administrados oralmente e conduzir a alterações na relação risco/benefício do uso do medicamento. O trato GI representa o local central das interações com impacto clínico no perfil farmacocinético e biodisponibilidade dos fármacos, sobretudo dos que são administrados por via oral.

No âmbito deste trabalho foram identificadas as principais interações entre alimentos e medicamentos usados no tratamento da HTA. Na literatura científica, o sumo de toranja constitui o alimento com maior potencial de interações e toxicidade associado à administração concomitante de alguns fármacos anti-hipertensores. O sumo de toranja atua por inibição do metabolismo pré-sistémico mediada pela CYP3A4 no intestino delgado e de transportadores específicos dos enterócitos interferindo no metabolismo e biodisponibilidade do fármaco em causa. O potencial de interação com o sumo de toranja é tanto maior quanto menor for a biodisponibilidade oral do fármaco como sucede com os BCC derivados das dihidropiridinas (exceto amlodipina e nifedipina).

Em suma, para se obter a eficácia terapêutica desejada é extremamente importante identificar as causas e os efeitos das interações provocadas pela presença de alimentos na biodisponibilidade dos fármacos anti-hipertensores. A relevância clínica dessas interações depende não só da gravidade dos efeitos adversos, mas da qualidade da evidência científica.

Atualmente existe um vasto consenso sobre a importância deste tema e do papel dos profissionais de saúde, sobretudo o farmacêutico, na avaliação e monitorização da terapêutica farmacológica no doente hipertenso. No entanto, a resposta aos fármacos anti-hipertensores revela uma variabilidade inter e intraindividual difícil de gerir na prática clínica.

Mediante a atualização e a pesquisa fiável das interações clinicamente relevantes, cabe ao farmacêutico abordar os hábitos alimentares com o doente hipertenso, com especial atenção nos idosos, e recomendar a necessidade de evitar o consumo de determinados alimentos e de suprimir a ingestão do sumo de toranja e outros sumos da dieta, por exemplo, os sumos de laranja e de maçã, devido às prováveis implicações na eficácia e segurança da terapêutica anti-hipertensora.

"O conhecimento prévio das características do paciente (…), da doença (…) e do medicamento (…) constitui conduta ética que, com certeza, cerceia os riscos advindos das interações entre fármacos e alimentos".[29]

Basile (1994)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA [Acedido a 24 de abril de 2018]. Disponível na Internet: https://www.uc.pt/ffuc/Ensino/mestrados

[2] ORDEM DOS FARMACEUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** [Acedido a 24 de abril de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf

[3] INFARMED – **Decreto-Lei n.º 48 547, de 27 de agosto de 1968** – Exercício da Atividade Farmacêutica (Revogado pelo **Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto**). Capítulo II, Seção II, Artigo 7.º – Deveres Gerais dos Farmacêuticos. [Acedido a 24 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1066787/012_DL_48547.pdf

[4] ORDEM DOS FARMACEUTICOS – **Boas Práticas de Farmácia Comunitária – Norma específica sobre indicação farmacêutica**. (2015). [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n005_00_norma_especifica_sobre_indicacyayo_farmaceyutica_5541776765afd9c982f505.pdf

[5] ORDEM DOS FARMACEUTICOS – **Linhas de orientação – Indicação Farmacêutica**. (2006). [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ofnorte.pt/upload/documentos/522787-354791-Ind_Farmaceutica.pdf

[6] INFARMED – **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho** – Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar. [Acedido a 31 de julho de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a

[7] SPH - SOCIEDADE PORTUGUESA DE HIPERTENSÃO – **Tradução Portuguesa das Guidelines de 2013 das Sociedades Europeias de Hipertensão e de Cardiologia (ESH/ESC) para o Tratamento da Hipertensão Arterial.** *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular,* 39, 1-90. [Acedido a 04 de abril de 2018]. Disponível na Internet: https://www.sphta.org.pt/files/guidelines_31janeiro2014-final.pdf

[8] Portal das FARMÁCIAS PORTUGUESAS – **Pressão Arterial – atenção à tensão!** (2018). [Acedido a 14 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/pressao-arterial-atencao-a-tensao.html

[9] Portal da DIABETES – ASSOCIAÇÃO PROTETORA DOS DIABÉTICOS DE PORTUGAL – **Diabetes**. (2018). [Acedido a 14 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: http://www.apdp.pt/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/valores-de-referencia#valores-de-referencia

[10] INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA PREVENTIVA – **Colesterol**. (2018). [Acedido a 14 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: http://www.incp.pt/conselhos/sobre-o-colesterol

[11] DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE – Divisão de Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas – **Programa Nacional de Combate à Obesidade**. *Lisboa: DGS,* 2005. 24p. [Acedido a 14 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: http://pns.dgs.pt/files/2015/08/Programa-Nacional-de-Combate-à-Obesidade.pdf

[12] INFARMED – **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. (2018). [Acedido a 31 de julho de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa_20151029.pdf/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790

[13] DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO – **Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho – Regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** [Acedido a 31 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://dre.pt/home/-/dre/69879391/details/maximized

[14] DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO – **Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro – Prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** [Acedido a 31 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://dre.pt/home/-/dre/75660778/details/maximized

[15] GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P.S. – **Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas** – Manual de farmacologia e farmacoterapia. *Porto: Porto Editora*, 5ª Edição. (2006). pp. 428-441. ISBN**:** 978-9-72006-029-7.

[16] WORLD HEALTH ORGANIZATION – **A Global Brief on Hypertension: Silent killer, global public health crisis.** (2013). pp. 08-20 [Acedido a 04 de abril de 2018]. Disponível na Internet:
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/

[17] SAN MIGUEL SAMANO, M.T., CASTRILLÓN, E. V., HERNÁNDEZ, A. M. – **Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspetos actuales**. *An. R. Acad. Nac. Farm.* (2004). 70:147-179.

[18] SAN MIGUEL SAMANO, M.T., SÁNCHEZ MÉNDEZ, J.L. – **Interacciones alimento/medicamento**. *Inf. Ter. Sistema Nacional de Salud*. (2011). 35:3-12.

[19] JAUREGUI-GARRIDO, B., JAUREGUI-LOBERA, I. – **Interactions between antihypertensive drugs and food.** *Nutrición Hospitalaria. (*2012). 27(5):1866-1875.

[20] RAMOS, F., SANTOS, L., CASTILHO, M.C., SILVEIRA, M.I. – **Manual de Interacções Alimentos – Medicamentos.** *Hollyfar, Marcas* e *Comunicação, Lda., Lisboa,* 3ª edição *(*2012). ISBN**:** 978-989-96318-3-0.

[21] SEELEY, R.R., STEPHENS, T.D., TATE, P. – **Anatomia e Fisiologia**. *Loures: Lusociência - MacGraw-Hill Co*. 6ªedição. (2005). ISBN**:** 972-8930-07-0.

[22] SANTOS, H. J. M.; CUNHA, I. N. – **Cuidados Farmacêuticos na Hipertensão Arterial - Manual de Actuação Farmacêutica**. *Farmácia Distribuição. (*2008). 201, pp. 4-16. [Acedido a 05 de abril de 2018]. Disponível na Internet:
http://pharmcare.pt/?page_id=241

[23] RAMOS, F., SANTOS, L., CASTILHO, M.C., SILVEIRA, M.I. – **Medicamentos, Alimentos e Plantas: As interacções esquecidas?** *Hollyfar, Marcas* e *Comunicação, Lda., Lisboa,* 1ª edição (2014.) ISBN**:** 978-989-96318-6-1.

[24] POLONIA, J., MARTINS, L., PINTO, F., NAZARE, J. – **Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study**. *J Hypertens*. (2014). 32(6):1211-21.

[25] GIESTAS, A., PALMA, I., RAMOS. M. H. – **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e sua modulação farmacológica**. *Acta Med Port* (2010). 23: 677-688.

[26] FONSECA, D., CIRNE, J. – **Tratamento Não Farmacológico da Hipertensão Arterial**. *Revista Portuguesa de Hipertensão* e *Risco Cardiovascular.* (2017). 59, 18-25. [Acedido a 24 de abril de 2018]. Disponível na Internet:
https://www.sphta.org.pt/files/sphta_59_2017_0506.pdf

[27] BOULLATA, J. I., ARMENTI, V.T. – **Handbook Of Drug-Nutrient Interactions.** *Humana Press Inc., Totowa, New Jersey.* (2004). pp. 258-263. E-ISBN 1-59259-781-5.

[28] RAMOS, F., FIGUEIREDO, I.V., CARAMONA, M. – **Food-Drug Interactions: Pharmacokinetics, Prevention and Potential Side Effects**. *Nova Science Publishers, Inc., New York, USA (*2018). ISBN: 978-1-53613-552-7.

[29] MOURA, M.R.L., REYES, F. G. R. – **Interação fármaco-nutriente: uma revisão**. *Rev. Nutr.* (2002). 15(2): 223-238.

[30] CHOI, J. H. e KO, C. M. – **Food and drug interactions**. *Journal of Lifestyle Medicine*. (2017). 7(1): 1-9.

[31] HANLEY, M.J., CANCALON, P., WIDMER, W.W., GREENBLATT, D.J. – **The effect of grapefruit juice on drug disposition**. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. (2011). 7(3): 267-286.

[32] MUNTINGH, G. – **An overview of interactions between grapefruit juice and drugs**. *S Afr Pharm J.* (2011). 78(8): 40-45.

[33] DOLTON, M.J., ROUFOGALIS, B. D., MCLACHLAN, A. J. – **Fruit juices as perpetrators of drug interactions: the role of organic anion-transporting polypeptides**. *Clin Pharmacol Ther*. (2012). 92(5): 622-630.

[34] CHEN, M., ZHOU, S., FABRIAGA, E., ZHANG, P., ZHOU, Q. – **Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: an update review**. *Journal of Food and Drug Analysis*. (2018). 26: ss61-ss71.

[35] SICA, D. A. – **Interaction of Grapefruit juice and Calcium Channel Blockers.** *AJH* (2006). 19:768-773.

[36] BAILEY, D. G., MALCOLM, J., ARNOLD, O., SPENCE, D. – **Grapefruit juice-drug interactions.** *Br. J. Clin. Pharmacol.* (1998). 46:101-110.

[37] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. – **Grapefruit Juice and Some Drugs Don't Mix.** [Acedido a 25 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm292276.htm

ANEXOS

ANEXO I

Organização do espaço físico da Farmácia Coimbra

I – Localização

A FC está localizada na cidade de Coimbra, na Avenida Mendes Silva, no piso 0 do centro comercial *CoimbraShopping*, loja nº 119/121, e pertence a uma empresa denominada *"Walk On By, Unipessoal, Lda."*, sediada na cidade do Porto e que detém farmácias em vários centros comerciais do país. Possui estacionamento próximo gratuito, horário de funcionamento alargado nos sete dias da semana e uma afluência diária de utentes ampla e diversificada. É formada por uma equipa técnica empenhada em assegurar diariamente aos seus utentes um serviço farmacêutico de elevada competência técnica e científica.

II – Instalações e equipamentos

II.1 – Caracterização exterior

Fora do centro comercial e na parte da frente, encontra-se a cruz verde, indicativa de farmácia, bem como a porta exterior, campainha e postigo de atendimento para o serviço noturno. O acesso à farmácia faz-se pelo interior do centro comercial através de uma porta de vidro que se encontra parcialmente aberta e que fecha totalmente no término do serviço. No lado esquerdo da entrada existe um *placard* na parede que informa da denominação, horário de funcionamento, direção técnica e propriedade da farmácia. A entrada da FC é ampla e a área de que dispõe está organizada de modo a agilizar o trabalho do dia-a-dia.

II.2 – Caracterização interior

No ***Front Office*** existe a área de atendimento ao público que se caracteriza por ser bem iluminada e climatizada, com espaços livres entre os lineares e as gôndolas para permitir o acesso e a circulação dos utentes e é constituída por dois balcões e cinco postos de atendimento devidamente equipados com leitores óticos, computadores com o *software* de gestão da farmácia, impressora de receitas e faturação, caixa do colaborador, terminal de pagamento e pequenas áreas de arrumação. Quando se ingressa na farmácia visualiza-se um balcão posicionado de frente com três postos e outro do lado esquerdo com dois postos de atendimento ao público.

Na zona de acesso e permanência dos utentes existem lineares e gôndolas com uma enorme variedade de produtos de saúde, dermocosmética e higiene de diversas marcas e

gamas expostos e gôndolas em locais específicos para campanhas promocionais. Por detrás dos balcões existem lineares e gavetas deslizantes onde se expõem e guardam, respetivamente, produtos de venda livre e/ou de necessidade diária dos utentes.

Para prestação de outros serviços, a FC dispõe de dois gabinetes de atendimento personalizado cujo acesso é feito por um pequeno corredor, junto à zona de descanso, do lado esquerdo de quem entra. De frente fica o gabinete onde se prestam serviços de forma individualizada como a avaliação do risco CV, sendo também utilizado para *workshops*/formações e repouso nos turnos de serviço permanente. Possui climatização, zona de lavar as mãos e equipamento e material apropriado. Do lado esquerdo situa-se o gabinete da DT que pode funcionar como local de atendimento personalizado alternativo e, do lado direito, ficam as instalações sanitárias e uma zona de cacifos, de acesso reservado à equipa.

No ***Back Office***, uma área adjacente à do atendimento e reservada à equipa, existe uma sala principal com um frigorífico para guardar os produtos termolábeis a uma temperatura controlada entre os 2°C e os 8°C, um local destinado à conferência de receituário e outros processos inerentes à gestão interna da farmácia com equipamento informatizado e um grande armário com múltiplas gavetas deslizantes onde são armazenados, por ordem alfabética, variadíssimos produtos como sejam MNSRM e alguns MSRM excedentes, produtos de dermocosmética, produtos de uso veterinário, acessórios de puericultura (e.g. chupetas), material de penso e conforto, acessórios de diagnóstico e tratamento (e.g. termómetros), entre outros. Nesse armário existem ainda gavetas destinadas a produtos reservados pelos utentes, também organizados alfabeticamente. Junto a esta sala fica o laboratório, destinado à preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de formas farmacêuticas e um espaço bibliográfico com documentação especializada e arquivos de informação da farmácia.

No primeiro piso localiza-se a sala de receção e conferência de encomendas com equipamento informatizado, o sistema robotizado que armazena e dispensa os MSRM e uma zona de cacifos. Entre a área de atendimento e a sala principal do *Back Office* existe um corredor que faculta o acesso ao primeiro piso e dispõe de um contentor para recolha de medicamentos fora do prazo, uma parceria com a VALORMED, sociedade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso.

A FC dispõe ainda de um armazém, situado num piso intermédio entre o piso 0 e o piso 1 do centro comercial, numa zona de acesso restrito a funcionários do *CoimbraShopping*, onde são dispostos os produtos cujo *stock* é superior à capacidade de armazenamento dos locais habituais na farmácia.

III – Recursos e documentação especializada

No que especificamente concerne a recursos e documentação especializada (técnica, científica e legislativa) da FC, destaca-se a Farmacopeia Portuguesa, o Prontuário Terapêutico, o Índice Nacional Terapêutico, o Formulário Galénico Português como fontes documentais de referência na área do medicamento e produtos de saúde para consulta e auxílio dos farmacêuticos no exercício das suas funções. Dispõe ainda de arquivos e manuais de gestão interna da farmácia (e.g. faturação, encomendas), legislação farmacêutica (e.g. o Código Deontológico da OF, as Boas Práticas de Farmácia) e fontes de informação em suporte eletrónico através do *software* Sifarma 2000® e do acesso à Internet, uma prática crescente por parte da equipa técnica, para consulta de informação rápida (e.g. RCM) ou de sites (e.g. INFARMED, ANF).

Em Portugal, a entidade responsável por regulamentar e legislar todas as atividades produzidas no âmbito da farmácia comunitária é, naturalmente, o INFARMED. Também a OF e a ARS territorialmente competente são entidades com responsabilidade pelas normas profissionais e legais referentes ao ato farmacêutico.

ANEXO 2

ESTÁGIO: ANÁLISE SWOT

- Equipa de trabalho
- Localização privilegiada
- Horário de funcionamento alargado
- Potencial da população-alvo
- Planificação faseada do estágio
- *Software* de gestão farmacêutica
- Equipamento automatizado
- Seleção criteriosa de fornecedores
- Organização e diversidade de produtos no *Front Office*
- Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento
- Dispensa e aconselhamento de medicamentos
- Gestão interna da farmácia

Pontos Fortes

- Preparação de medicamentos manipulados
- Determinação de parâmetros bioquímicos
- Devoluções, receituário e faturação mensal
- Dispensa e aconselhamento sobre outros produtos de saúde

Pontos Fracos

- Prescrição eletrónica desmaterializada
- Prescrição por DCI
- Fidelização de utentes
- *Workshops* e ações de formação
- Promotoras/rastreios e serviços especializados

Oportunidades

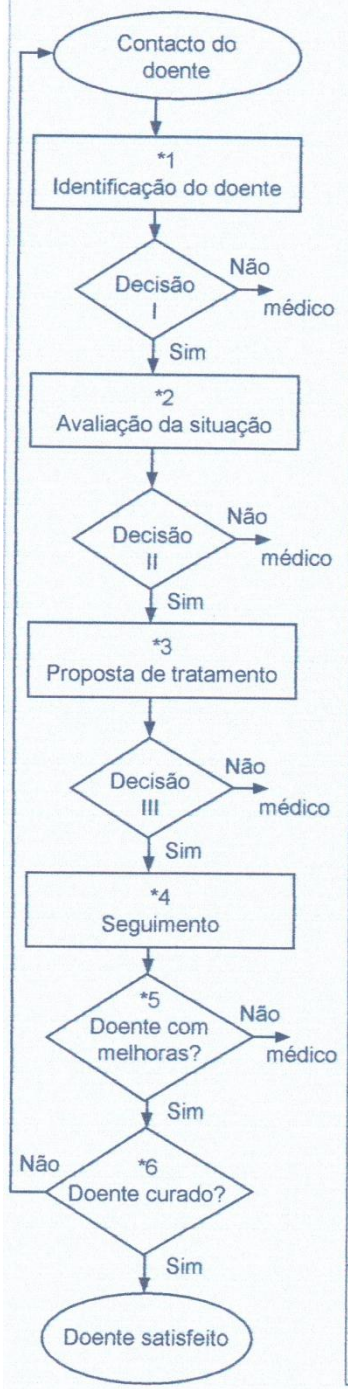
- Medicamentos descontinuados
- Aumento generalizado de medicamentos no mercado
- Concorrência local na venda de MNSRM e produtos de saúde
- Ser estagiária
- Ser trabalhadora-estudante

Ameaças

ANEXO 3

Dispensa e aconselhamento de medicamentos e produtos de saúde

3A | Processo de Indicação Farmacêutica. [5]



FLUXO	DESCRIÇÃO	RESPONSÁVEL
Contacto do doente	• Solicitação de medicamentos/conselhos • Apresentação de queixas ou sintomas • Complemento de terapêutica instituida	Profissional de farmácia que atende o doente

*1 Identificação do doente	*1
	• Recolhe informação/dados pessoais:
	  • Idade
	  • Sexo
	  • Estado fisiopatológico
	  • Outros
		Director Técnico
		Farmacêutico

*2 Avaliação da situação	*2
	• Recolha da informação sobre o problema/situação
	• Avaliação da gravidade/critérios de exclusão:
	  • Identificação de queixas, sinais e/ou sintomas
	  • Duração
	  • Localização
	  • Persistência/recorrência
	  • Outros sintomas ou situações em que sente melhoras
	  • Medicamentos associados
	  • Outras doenças de que sofre
	  • Hábitos de vida
	  • História familiar
	  • Alergias
		Director Técnico
		Farmacêutico

*3 Proposta de tratamento	*3 • Medidas não farmacológicas • Terapêutica farmacológica • Decisão de acordo com critérios de selecção terapêutica	Director Técnico Farmacêutico
*4 Seguimento	*4 • Avaliar eficácia do tratamento • Seguimento do estado do doente	Director Técnico Farmacêutico
*5 Doente com melhoras?	* 5 • Doente não curado e sem melhoras deve ser encaminhado para o médico • Doente com melhoras mas não curado pode ser reavaliada a situação	Director Técnico Farmacêutico
*6 Doente curado?	* 6 • Doente curado que deve, no entanto, continuar a ser seguido	Director Técnico Farmacêutico

3B | Casos Práticos

Caso prático 1

Uma utente dirigiu-se à farmácia a solicitar um antibiótico devido a sintomas de infeção urinária. Informei-a de que não podia dispensar o antibiótico dado que este carece de prescrição médica. Questionei-a sobre os sintomas manifestados, há quanto tempo iniciaram e se tinha ou não sangramento e dores abdominais. Como os sintomas revelados indicavam apenas ardor e desconforto urinário, aconselhei a toma de um suplemento alimentar à base de plantas, tais como o arando vermelho e a uva-ursina (e.g. Advancis® Uritabs), indicado no alívio de sintomas de infeções urinárias não complicadas. Alertei que, ao fim de três dias, caso os sintomas persistam ou agravem, deveria consultar um médico. Adicionalmente, aconselhei a ingestão abundante de líquidos (água, chás ou infusões), a prática de uma alimentação equilibrada rica em frutas (e.g. melão, citrinos), verduras e legumes para fortalecer as defesas do organismo, a restrição de café e álcool e uma adequada higiene nas partes íntimas.

Caso prático 2

Um rapaz com cerca de 25 anos, fumador, chega à farmácia e queixa-se de dores de garganta. Como referiu que tinha acordado com a sensação de garganta irritada e alguma dificuldade em engolir, aconselhei a toma de pastilhas Strepfen® ou Mebocaína®Anti-Inflam, que têm um AINE associado e exercem uma ação local. O rapaz optou pelo Strepfen® mel e limão (cuja substância ativa é o flurbiprofeno) com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. Informei sobre o modo de utilização (dissolver lentamente uma pastilha na boca com um intervalo de 3-4 horas até alívio dos sintomas. Como medidas não farmacológicas, indiquei que deveria beber muita água (6 a 8 copos por dia), aumentar a ingestão de bebidas quentes ou gargarejar com uma solução salina quente bem como restringir o hábito de fumar e evitar ambientes poluídos, enquanto os sintomas persistirem. Por fim, referi que se não verificar melhoras, deverá consultar o médico.

3B | Casos Práticos (continuação)

Caso prático 3

Uma jovem de 20 anos dirige-se à farmácia e refere que tem uma lesão interna no lábio inferior que a incomodava. Referi que seria uma afta – lesão ulcerosa mas não infeciosa. Questionei há quanto tempo tinha a afta e se tinha cometido algum excesso alimentar (e.g. chocolate, tomate, citrinos) ou de bebidas (e.g. café, refrigerantes) fora do habitual. Disse-me que, na noite anterior, foi jantar fora com os amigos e que se excedeu nos condimentos, no álcool e deitou-se muito tarde. Informei-a que era uma situação relativamente comum embora as causas para o aparecimento de aftas não estejam completamente esclarecidas (há outros fatores). Aconselhei-a a aplicar um gel cicatrizante como o Aloclair® Plus, o qual forma uma película protetora na cavidade oral sobre as aftas, reduzindo a dor associada. A presença de ácido hialurónico e de aloé vera promovem uma cicatrização da zona danificada. Aconselhei ainda a evitar alimentos ácidos, picantes e certas bebidas e a fazer uma boa higiene oral.

Caso prático 4

Uma mãe aflui à farmácia requerendo um medicamento para eliminar a tosse da sua filha, de 4 anos, a qual já durava há três dias. Expliquei-lhe que a tosse funciona como um ato de defesa do nosso organismo, podendo indicar uma doença subjacente. Perguntei-lhe se a tosse da filha era seca ou produtiva e se apresentava outros sintomas (e.g. febre). Respondeu-me que a tosse era produtiva, não tinha febre mas tinha dor de garganta. Neste caso, aconselhei um produto natural, à base de mel e compostos vegetais – o GrinTuss® Pediatric Xarope – indicado para o tratamento da tosse seca e produtiva em crianças com mais de 1 ano de idade. Para utilizar, deve agitar antes de usar e tomar a dose de 1 colher (5 ml) até 4 vezes ao dia; deve lavar bem a colher após cada utilização e fechar bem o frasco. Informei de que este xarope não é um antitússico mas um modulador que protege e lubrifica a mucosa, hidrata e promove a eliminação do muco, controlando a tosse. Aconselhei ainda a ingestão de líquidos em abundância e muita paciência pois a tosse demora a passar, podendo tratar-se de uma virose respiratória, e o eventual encaminhamento para o pediatra caso surgisse febre persistente e/ou agravamento da sintomatologia.

3B | Casos Práticos (continuação)

Caso prático 5

Um pai chega à farmácia com um papel escrito à mão pelo médico para dispensar dois produtos indicados para o tratamento de uma gastroenterite de origem viral para a sua filha de 2 anos: um reidratante oral e um probiótico. Questionei se a filha tinha vomitado e/ou feito diarreia, ao que o pai anuiu. O pai mencionou que os sintomas surgiram na noite anterior, logo após o jantar. A filha tinha chegado da creche com uma certa indisposição e falta de apetite, jantou e pouco tempo depois vomitou o pouco que tinha comido. Passado algum tempo o quadro repetiu-se. O pai levou-a ao Centro de Saúde pela manhã uma vez que também surgiu diarreia. Ao invés de levar Dioralyte® e o UL-250®, sugeri-lhe o Bi-Oral Suero® Frutas (3 x 200 mL), um suplemento alimentar pronto a usar que combina líquidos e sais minerais com um probiótico, indicado na reposição de água e eletrólitos e restabelecimento da flora intestinal, em caso de diarreia e/ou vómitos, ou seja, um produto 2 em 1. O pai decidiu pelo produto sugerido, tendo optado pelo sabor a morango. Adicionalmente, aconselhei que a criança deve beber pela palhinha que vem junto com a embalagem pois é no seu interior que está o probiótico e ir bebendo ao longo do dia, podendo fazer até 2 embalagens diárias. Informei que deve conservar no frigorífico e consumir num prazo de 48h. Por outro lado, lembrei que, embora as gastroenterites sejam autolimitadas, requerem supervisão pelo risco grave de desidratação e que é importante ter cuidado com a alimentação: optar pelo leite sem lactose e introduzir os alimentos habituais de forma gradual. Se a sintomatologia não passar deverá voltar ao médico para reavaliação da situação.

3B | Casos Práticos (conclusão)

Caso prático 6

Uma senhora com aproximadamente 70 anos dirige-se à farmácia e solicita indicação para aliviar o estado gripal em que se encontra há dois dias. Referiu que apenas tomou 1 comprimido por dia de paracetamol 1000 (analgésico e antipirético) mas não sentiu melhoras. Comecei por perguntar quais os sintomas manifestados, tendo a senhora referido que tem tido febre alta (~39°C), dores no corpo e um mau estar generalizado mas, por norma, é uma pessoa saudável. Referi, então, que deveria tratar-se de gripe, como desconfiava e que a dosagem de medicamento tomado não era suficiente para baixar a febre e reduzir as dores. Perguntei-lhe também se tinha sido vacinada contra a gripe e respondeu que não mas mostrou-se interessada. Informei-a que a administração da vacina não pode ser feita durante a manifestação da doença em detrimento das baixas defesas orgânicas e, como já estávamos no fim do inverno, não se justificava. Por outro lado, informei-a de que sendo ela uma pessoa saudável e não se verificando complicações, o tratamento da gripe é simples mas requer autocuidados tais como repouso evitando o contacto com outras pessoas devido ao risco de contágio, beber líquidos em abundância (água, chás ou infusões), alimentar-se bem e evitar mudanças bruscas de temperatura. Acrescentei que, para alívio dos sintomas de febre e dores, deverá continuar a tomar paracetamol 1000 mg, de 8 em 8h, durante três dias, devendo ser suficiente, apesar de a gripe poder durar uma semana. Adicionalmente, aconselhei a toma de um suplemento alimentar rico em vitamina C (e.g. Cecrisina®), indispensável para reforçar as defesas do sistema imunitário e acelerar a recuperação da doença. Como alternativa poderia tomar Ilvico N®, Cêgripe® ou Griponal® que são MNSRM que incluem associação de um analgésico com um anti-histamínico para alívio das dores e febre mas também do corrimento nasal, lacrimejar e espirros que podem estar associados aos estados gripais. No entanto, a senhora decidiu pela Cecrisina® uma vez que já tem em casa o analgésico e não tem rinorreia. Referi então, que a toma do suplemento deverá ser de 1 comprimido efervescente, dissolvido em meio copo de água, 1 a 2 vezes ao dia. Por fim, recomendei levar a vacina contra a gripe, todos os anos e antes do inverno, face à sua idade (grupo de risco) e se os sintomas prevalecessem ou surgissem outros (e.g. tosse, dor de garganta), deveria consultar um médico.

ANEXO 4

Valores de referência de parâmetros clínicos

4A | Pressão arterial

Tabela 2a – Classificação dos níveis de pressão arterial no consultório para adultos.* ª [7]

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Ótima	*<120*	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão de grau 1	140-159	e/ou	85-89
Hipertensão de grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão de grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

*Adultos com idade superior a 18 anos.
ª A categoria da pressão arterial (PA) é definida pelo nível mais elevado de PA, sistólica (PAS) ou diastólica (PAD). A hipertensão sistólica isolada deve ser classificada de grau 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAS nos intervalos indicados.

Tabela 2b – Pressão arterial e aconselhamento farmacêutico.[8]

Categoria	Aconselhamento
Normal alta	Monitorizar os valores tensionais
Hipertensão de grau 1	Alterar o estilo de vida (restringir o consumo de sal e álcool, deixar de fumar e praticar exercício físico regular) e/ou consultar o médico
Hipertensão de grau 2 **Hipertensão de grau 3**	Encaminhar para o médico (urgente)

4B | Glicémia

Tabela 3 – Valores de referência da glicémia (mg/dl).[9]

	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Jejum	70-100	>100 e ≤ 126	>126
Pós-prandial	70-140	>140 e ≤ 200	>200

4C | Colesterol total e Triglicerídeos

Tabela 4 – Valores de referência do colesterol total e triglicerídeos e respetivo aconselhamento.[10]

Lípidos	Valores de Referência	Aconselhamento
Colesterol Total	≤ 180 mg/dl	Se os valores estiverem acima do indicado aconselha-se consultar o médico de modo a avaliar o risco cardiovascular total e de tomar as adequadas medidas preventivas e de normalização de valores; Recomenda-se alterações do estilo de vida tais como, uma alimentação saudável (evitar o consumo de gorduras), controlo e manutenção de um peso normal, cessação tabágica, prática regular de exercício físico, entre outras.
Triglicerídeos	≤ 150 mg/dl	

4D | Peso, IMC e Perímetro abdominal

Constituem três indicadores fundamentais para identificar e tratar adequadamente o excesso de peso e a obesidade, um problema que ameaça a saúde e é um fator de risco significativo para o desenvolvimento e agravamento de outras comorbilidades.

O Índice de Massa Corporal (IMC) relaciona o peso com a altura e calcula-se através da seguinte fórmula:

IMC = peso (Kg) / (altura x altura) (m^2)

Segundo a OMS, considera-se excesso de peso quando o IMC é entre 24,0 e 29,9 Kg/m^2 e obesidade quando o IMC é ≥ 30 Kg/m^2 (Tabela 5).[11]

Tabela 5 – Classificação do estado ponderal do adulto, de acordo com o IMC e o risco de comorbilidades, segundo a OMS.[11]

Classificação	IMC (Kg/m^2)	Risco de Comorbilidades
Baixo peso	<18,5	Baixo (mas risco aumentado de outros problemas de saúde)
Peso normal	18,5 – 24,5	Médio
Excesso de peso	24,0 – 29,9	Aumentado
Obesidade de Classe I	30,0 – 34,9	Moderado
Obesidade de Classe 2	35,0 – 39,9	Grave
Obesidade de Classe 3	≥ 40,0	Muito grave

Tabela 6 – Perímetro abdominal segundo o sexo e risco de complicações metabólicas.[11]

Perímetro abdominal (cm)		Risco de complicações metabólicas
Homem	**Mulher**	
≥ 94	≥ 80	Aumentado
≥ 102	≥ 88	Muito aumentado

ANEXO 5

Fatores de risco da hipertensão e cardiovasculares

5A | Fatores de risco da hipertensão arterial

Tabela 7 – Fatores de risco associados à hipertensão arterial, modificáveis e não modificáveis.[15,22]

Fatores de risco da hipertensão	
MODIFICÁVEIS	**NÃO MODIFICÁVEIS**
- Hábitos alimentares	- Sexo (masculino)
- Tabagismo	- Idade avançada
- Dislipidémia	(≥ 55 anos H; ≥ 65 anos M)
- Diabetes *mellitus*	- Raça (negra)
- Obesidade	- História familiar de DCV
- Excesso de álcool	
- Sedentarismo	
- Stresse	

5B | Fatores de risco cardiovasculares

Tabela 8 – Fatores usados para estratificação do risco cardiovascular total.[7]

Fatores de risco cardiovasculares
- Hipertensão
- Idade (≥ 55 anos H; ≥ 65 anos M)
- Tabagismo
- Dislipidémia
- Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2; perímetro abdominal ≥ 102 cm H; ≥ 88 cm M)
- História familiar de DCV prematura (< 55 anos H; < 65 anos M)
- Diabetes *mellitus*
- Lesões assintomáticas de órgãos (e.g. pressão de pulso nos idosos ≥ 60 mmHg; microalbuminúria)
- DCV sintomática ou DRC

ANEXO 6

Associações com maior eficácia no tratamento anti-hipertensor

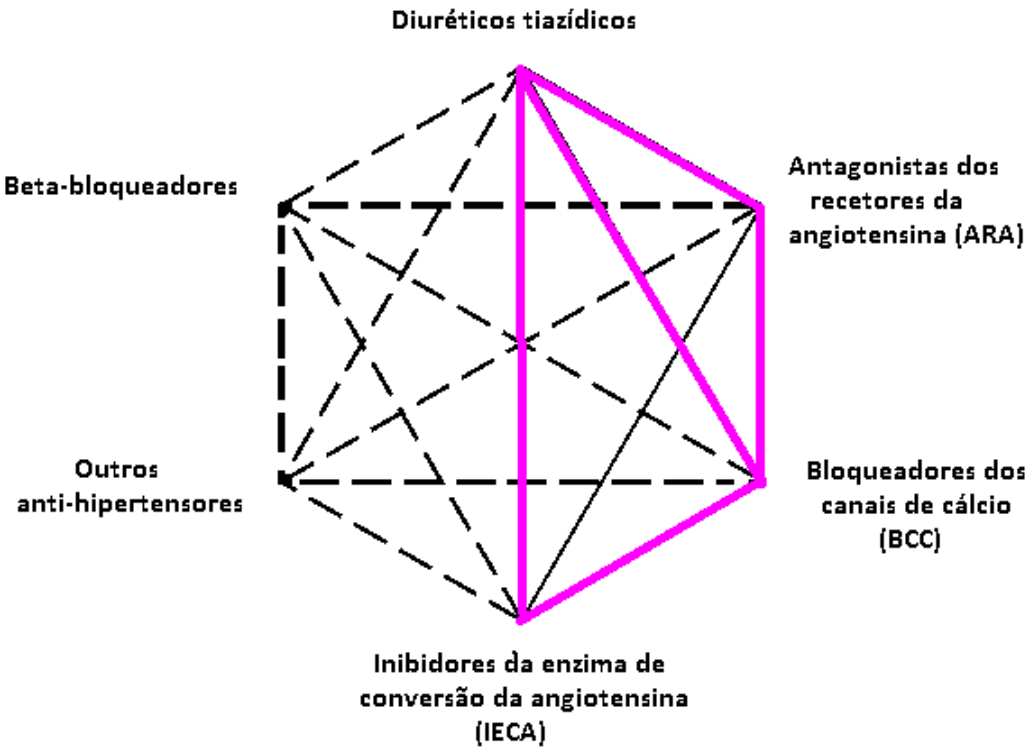


Figura 7 – Possíveis combinações de classes de medicamentos anti-hipertensores. As associações com maior eficácia estão representadas a linha colorida. (Adaptado)[7]

ANEXO 7

Classificação dos fármacos anti-hipertensores

Tabela 9 – Principais grupos e subgrupos farmacológicos de anti-hipertensores.[7,16,22,23,25,27,28]

Fármacos anti-hipertensores	
Grupos	**Subgrupos**
Diuréticos	Tiazídicos e análogos Diuréticos da ansa Diuréticos poupadores de potássio Associações de diuréticos
Modificadores do SRAA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) Inibidores diretos da renina (IDR)
Bloqueadores dos canais de cálcio (canais L)	Derivados das dihidropiridinas Derivados das fenilalquilaminas Derivados das benzodiazepinas
Depressores da atividade do sistema nervoso simpático	α Bloqueadores dos adrenorecetores β Bloqueadores dos adrenorecetores Agonistas α2-centrais
Vasodilatadores diretos	Arteriais Arteriais e venosos

ANEXO 8

Interações farmacocinéticas do tipo alimento-fármaco no tratamento da hipertensão

Tabela 10 – Interações farmacocinéticas do tipo alimento-fármaco no tratamento da hipertensão.[19,23,27,29,34,35,36]

Mecanismo de interação (Resultado)	Alimento(s) / Nutriente(s)	Fármaco(s) (Grupo e/ou subgrupo)
Modulação de enzimas metabolizadoras		
Inibição da CYP3A4 (↑ BD)	Sumo de toranja	Substratos da CYP3A4 (BCC, exceto amlodipina, nifedipina, diltiazem, verapamilo)
	Sumo de laranja amarga	Felodipina (BCC)
Inibição enzimática (↑ BD)	Dieta hiperproteica	Metoprolol / Propranolol (BB)
Modulação de transportadores		
Inibição de OATP2B1(↓ BD)	Sumo de maçã	Aliscireno (IDR)
	Sumo de laranja	Aliscireno (IDR) Celiprolol (BB)
Inibição de OATP1A2 (↓ BD)	Sumo de maçã	Atenolol (BB)
	Sumo de toranja	Aliscireno (IDR) Atenolol/celiprolol/talinolol (BB)
Inibição P-gp (↓ BD)	Sumo de toranja	Substratos da P-gp (Aliscireno, BB e.g. carvedilol)
Interações físico-químicas		
Alteração de pH (↓ BD)	Sumo de laranja	Celiprolol (BB)
Outras interações		
Aumento da absorção de fármaco e redução do metabolismo pré-sistémico (↑ BD)	Alimentos	Hidroclorotiazida / indapamida (diurético tiazídico) Espironolactona / amilorida (diurético poupador k^+)
	Dieta hiperlipídica	Verapamilo (BCC) Eprosartan (ARA)
Atraso na absorção do fármaco e redução da sua velocidade (↓ BD)	Alimentos	Felodipina (BCC)
Atraso na absorção e redução da concentração máxima (↓ BD)	Alimentos	Valsartan (ARA)

ANEXO 9

Efeito dos fármacos anti-hipertensores no balanço eletrolítico do organismo

Tabela 11 – Efeito dos fármacos anti-hipertensores no balanço eletrolítico do organismo.[23]

Anti-hipertensores	Balanço eletrolítico	
Grupo farmacológico	**Efeito**	**Descritor**
Diuréticos tiazídicos	Hiponatremia	↓ [Na^+] no plasma
Diuréticos tiazídicos Diuréticos da ansa	Hipocaliémia Hipomagnesémia	↓ [K^+] no plasma ↓ [Mg^{2+}] no plasma
Diuréticos poupadores de potássio IECAs	Hipercaliémia	↑ [K^+] no plasma
Diuréticos orais (e.g. furosemida, ácido etacrínico e triamtereno)	Hipercalcemia	↑ [Ca^{2+}] no plasma

ANEXO 10

Fármacos anti-hipertensores cujo metabolismo é afetado pelo sumo de toranja

Tabela 12 – Fármacos anti-hipertensores cujo metabolismo é afetado pelo sumo de toranja.[19,23,30,32,36]

Grupo farmacoterapêutico		Fármaco
Bloqueadores dos canais de cálcio	– Derivados das dihidropiridinas	Amlodipina Azelnidipina Benidipina, Cilnidipina Efonidipina Felodipina Manidipina Nicardipina Nifedipina Nimodipina Nisoldipina Nitrendipina Pranidipina
	– Derivados das fenilalquilaminas	Verapamilo
	– Derivados das benzodiazepinas	Diltiazem
Antagonistas dos recetores da angiotensina		Losartan