



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Inês Margarida Rocha Santos

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

Relatório de Estágio Curricular

Inês Margarida Rocha Santos

Farmácia da Ponte

janeiro de 2022 a abril de 2022

julho de 2022

Centro Hospitalar Universitário do Porto

maio a junho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia comunitária: Dr.^a Marília Lopes

Monitor Farmácia hospitalar: Dr.^a Bárbara Santos

Setembro de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 16 de setembro de 2022

Inês Margarida Rocha Santos

Agradecimentos

A Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a casa que eu escolhi e na qual fui tão feliz.

Quem me acompanhou sabe que ser Farmacêutica sempre foi um sonho, e quem me acompanha tem a certeza que ainda é.

Foi um percurso agre e doce, que deixa tanto de superação como de saudade. Mas chego ao destino de coração cheio, por ter a sorte de fazer permanecer comigo todos os fizeram parte desta viagem. Não poderia deste modo, encarar uma nova jornada sem antes gratificar:

Em primeiro lugar, os meus Pais, pela oportunidade, pela dedicação e pelo apoio incondicional.

A minha Irmã, pela motivação, pela inspiração e pelo companheirismo.

A minha Família: Avó, Tios, Primos e Cunhado, pela presença, pela ajuda e pelo reconhecimento.

O João, pela confiança, pelo amor e pelo conforto.

As minhas Amigas. As de sempre por serem um Porto Seguro onde posso sempre voltar, e as que se tornaram para sempre e me deram um novo Porto de Abrigo.

A minha orientadora de estágio, a Professora Doutora Susana Casal, pela disponibilidade, pelas sugestões e pela orientação excecional.

A Comissão de Estágios da FFUP, pelo trabalho e pela acessibilidade. Assim como todos os docentes e não docentes da FFUP, pelos ensinamentos e pela receptividade.

A Farmácia da Ponte, onde com o estágio em farmácia comunitária ganhei uma nova família. Reforço o meu agradecimento à equipa extraordinária que me acompanhou, enaltecendo a Dr.^a Marília Lopes e o Dr. João Sá.

O Centro Hospitalar Universitário do Porto, por me acolher durante o meu estágio em farmácia hospitalar, bem como toda a equipa dos serviços farmacêuticos, destacando a Dr.^a Patrocínia Rocha e a Dr.^a Bárbara Santos.

A Praxe de Farmácia, as Sirigaitas, a Associação Cura+, o NASA, os COBRA'20 e todos os outros grupos/associações dos quais fiz parte ou não.

A todos, o meu mais sincero obrigado. Termina grata, confiante e sobretudo realizada.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.*

*Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.*

*Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive”*

Ricardo Reis, Odes

Resumo

“No exercício da sua profissão o farmacêutico como agente da saúde desenvolve atividades que contribuem para a salvaguarda da Saúde Pública da comunidade no âmbito da promoção da saúde, informação e uso racional do medicamento.” Como tal, o presente Relatório de Estágio Curricular, inserido na unidade curricular de “Estágio”, tem como principal finalidade, oficializar o término do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e atribuir o respetivo grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas inerente à atividade profissional de qualquer farmacêutico.

Este relatório visa assim descrever e retratar, sempre com suporte científico, o meu período de estágio contemplado de janeiro a julho de 2022. Neste, é possível confirmar que ao longo dos meses foram colocados em prática os conteúdos lecionados e a experiência adquirida ao longo de 5 anos letivos com a complementação de um forte trabalho de pesquisa e análise.

Estruturalmente, este relatório encontra-se organizado em 2 partes, a primeira referente às “Atividades Desenvolvidas no Âmbito do Estágio Curricular”, e a segunda relativa a dois “Temas de Desenvolvimento” científico provenientes do estágio em farmácia comunitária.

A Parte 1 destina-se à exposição do Estágio em Farmácia Comunitária (Secção A), na Farmácia da Ponte, bem como do Estágio em Farmácia Hospitalar (Secção B), nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto. Para ambas as partes é apresentada uma breve descrição face à localização, ao horário de funcionamento, às características sociogeográficas, ao período temporal do estágio, aos recursos humanos e equipa de orientação, aos serviços disponibilizados e ao cronograma das atividades e dos temas desenvolvidos ao longo de cada estágio. Além disso, são expostas uma série de atividades em ambas as secções, que inicialmente pretendem demonstrar como diversas problemáticas do quotidiano desta atividade profissional podem ser solucionadas, e posteriormente pretendem expandir os conhecimentos para temáticas menos exploradas e sobre as quais suscitam mais dúvidas.

A Parte 2 refere-se a uma abordagem pormenorizada de 2 temas com interesse e impacto na atualidade. Estes compreendem uma exploração segundo uma vertente científica, com o objetivo de oferecer respostas, alternativas e métodos. O primeiro tema “Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência” surge numa tentativa de elucidar e esclarecer tanto a equipa como posteriormente os utentes, face a esta temática sobre a qual existe um certo preconceito e que merece ser encarada com responsabilidade e consciência. O segundo tema “Atividade Imunomoduladora de Medicamentos contendo Lisados Bacterianos” tem como objetivo investigar uma classe farmacoterapêutica pouco reconhecida, mas que pode ser uma mais-valia como método preventivo e que pretende minimizar as resistências antimicrobianas devido ao uso irracional de antibióticos.

Posto isto, é facilmente perceptível que ambos os momentos de estágio foram determinantes nesta fase conclusiva e que este relatório além de incluir uma exposição detalhada do mesmo, privilegia o fundamento científico que deve integrar a atividade profissional farmacêutica.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Índice de Anexos	viii
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Lista de Abreviaturas	ix
Parte 1. Atividades Desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do Estágio Curricular - Farmácia da Ponte	1
2. Cronograma do Estágio Curricular	1
3. Atividades Desenvolvidas.....	4
A. Realização de TRAG de Uso Profissional Comparticipados para a COVID-19 no Agrupamento de Escolas de Mirandela	4
B. Informação relativa à preparação para a Colonoscopia	5
C. Uso <i>off-label</i> da Metformina na redução da gordura corporal.....	7
D. Alternativa a um Anti-inflamatório não esteroide oral num caso de Úlcera Gástrica	9
Secção B – Farmácia Hospitalar	11
1. Contextualização do Estágio Curricular - Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto.....	11
2. Cronograma do Estágio Curricular	12
3. Atividades Desenvolvidas.....	14
A. Uso de Vancomicina Oral no tratamento da Enterocolite provocada por <i>Clostridium difficile</i>	14
B. Suspensão Oral de Budesonida a 0,25 mg/ml para o tratamento da Esofagite Eosinofílica	16
C. Caso Clínico: Tepotinib no tratamento do Adenocarcinoma Pulmonar	18
Parte 2. Temas de Desenvolvimento	21
Tema I – Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência.....	21
1. Contextualização	21
2. Enquadramento Geral	21
3. Contraceção de Emergência.....	23
A. Indicação	23
B. Métodos	24
C. Farmacocinética – Metabolismo e Interações Medicamentosas	27
D. Segurança – Efeitos Secundários e Reações Adversas.....	28
E. Eficácia	29

F. Início da Contraceção, Gravidez e Uso Repetido	30
4. Conclusão	31
Tema II – Medicamentos contendo Lisados Bacterianos na Prevenção de Infecções Bacterianas	32
1. Contextualização	32
2. Enquadramento Geral	32
3. Medicamentos contendo Lisados Bacterianos.....	36
A. Medicamentos Autorizados em Portugal.....	37
B. Atividade Imunoduladora.....	37
C. Benefícios e Eficácia	39
D. Em Estudo - COVID-19 e Rinite Alérgica.....	41
4. Conclusão.....	42
Conclusão Global	43
Bibliografia	44
Anexos	53

Índice de Anexos

Anexo I. Formações Assistidas no Estágio Curricular na FP	55
Anexo II. Realização de TRAG de Uso Profissional Comparticipados para a COVID-19 no Agrupamento de Escolas de Mirandela	56
Anexo III. Informação relativa à preparação para a Colonoscopia	57
Anexo IV. Suspensão Oral de Budesonida a 0,25 mg/ml	58
Anexo V. Caso Clínico: Tepotinib no tratamento do Adenocarcinoma Pulmonar	60
Anexo VI. Formação Interna à Equipa da FP: “Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência”	70
Anexo VII. Fluxograma para disponibilizar na FP: “Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência”	77
Anexo VIII. Publicação sobre Métodos Preventivos – Medicamentos Contendo Lisados Bacterianos	78

Índice de Figuras

Figura 1. Alterações no ciclo ovário e uterino da mulher	22
Figura 2. Estrutura química do NG e do LNG	24
Figura 3. Estrutura química do AUP	25
Figura 4. Período de eficácia dos métodos de CE disponíveis	27
Figura 5. Eficácia da CE após uma RSNP de acordo com o método utilizado	29
Figura 6. Mecanismo de ação de MCLB	38
Figura 7. Eficácia do Broncho-Vaxom® nos 6 meses seguintes ao tratamento	40
Figura 8. Eficácia do Broncho-Vaxom® nos diferentes tipos de ITR	40
Figura 9. A: Número de recorrências de ITU nos 12 meses seguintes ao tratamento com Uro-Vaxom®; B: Número de pacientes com ITU nos 12 meses seguintes ao tratamento com Uro-Vaxom®	41

Índice de Tabelas

Tabela 1. Composição da Equipa da FP	1
Tabela 2. Cronograma do Estágio Curricular na FP	2
Tabela 3. Composição da Equipa dos SF do CHUP	11
Tabela 4. Cronograma do Estágio Curricular nos SF do CHUP	12
Tabela 5. Composição geral de uma Formulação Oral Líquida	16
Tabela 6. Quando iniciar um Contraceptivo Regular após CE	30
Tabela 7. MCLB autorizados em Portugal	37

Lista de Abreviaturas

AMP – Adenosina Monofosfato

AINE – Anti-inflamatório Não Esteroide

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

APF – Armazém de Produtos Farmacêuticos

AUE – Autorização de Utilização Especial

AUP – Acetato de Ulipristal

CDM – Circuito do Medicamento

CE – Contraceção de Emergência

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

COE – Contracetivos Orais de Emergência

CoV – Coronavírus

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

COX - Cicloxigenase

CGM – Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães

CHUP – Centro Hospitalar Universitário do Porto

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CICA – Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

CMIN – Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

ECA2 – Enzima Conversora da Angiotensina 2

EEO – Esofagite Eosinofílica

EMA – *European Medicines Agency*

FEFO – *First Expired First Out*

FIFO – *First In First Out*

FOL – Formulação Oral Líquida

FP – Farmácia da Ponte

GDF15 – *Growth/differentiation factor 15*

GHAF – Gestão Hospitalar do Armazém Farmacêutico

GLP-1 – *Glucagon-Like Peptide 1*

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

HSA – Hospital Santo António

ICD – Infecção por *Clostridium difficile*

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleucina

ITR – Infecção do Trato Respiratório

ITRR – Infecção do Trato Respiratório Recorrente

ITU – Infecção do Trato Urinário

ITUR – Infecção do Trato Urinário Recorrente

LB – Lisados Bacterianos

MALT - *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*

MCLB – Medicamentos Contendo Lisados Bacterianos

MCP-1 - Monocyte Chemoattractant Protein-1

ME – Medicamento Experimental

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PAP – Programa de Acesso Precoce

PV – Prazo de Validade

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SINAVE – Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SF – Serviços Farmacêuticos

RSNP – Relação Sexual Não Protegida

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor*

TRAG – Testes Rápidos de Antígeno

UDIDU – Unidade de Distribuição Individual em Dose Unitária

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

UFA – Unidade de Farmácia do Ambulatório

UFO – Unidade de Farmácia Oncológica

UPENP – Unidade de Produção de Estéreis e Nutrição Parentérica

UPNE – Unidade de Produção de Não Estéreis

Parte 1. Atividades Desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do Estágio Curricular – Farmácia da Ponte

Localização, Horário de Funcionamento, Características Sociogeográficas e Período

Temporal

É no centro da cidade de Mirandela, na Rua Dom Afonso III, que se situa a Farmácia da Ponte (FP). O horário de funcionamento é das 09:00h às 19:00h nos dias úteis e das 09:00h às 13:00h aos sábados. Além disso, está estabelecido com as restantes cinco farmácias da cidade o funcionamento permanente de 24h ciclicamente. A FP localiza-se numa pequena cidade, em que a população envolvente é maioritariamente de idade média/avançada. Logo, as razões que levam a população mirandelense à FP, estão associadas a doenças decorrentes do processo de envelhecimento, como diabetes, colesterol, hipertensão. No entanto, a proximidade da FP com alguns postos de saúde, potencia também o aparecimento de situações de urgência.

O meu estágio na FP decorreu de 10 de Janeiro a 30 de Abril e de 1 a 9 de Julho. Período no qual me foi proposto estagiar alguns feriados e domingos de serviço, para experienciar a realidade desse público-alvo.

Recursos humanos e Equipa de Orientação

A equipa que constitui a FP está descrita na Tabela 1. Cada colaborador tem funções e tarefas atribuídas, garantindo que todos os serviços, cargos e necessidades são asseguradas.

Tabela 1. Composição da equipa da FP.

Quadro Farmacêutico	Diretora Técnica	Dr ^a . Marília Lopes – Monitora De Estágio	
	Farmacêutico Adjunto	Dr. João Sá	
	Farmacêuticos	Dr ^a . Mariana Rocha	Dr. José Luís
Quadro Não Farmacêutico	Técnica Auxiliar de Farmácia	Emília Lopes	
	Técnica de Cosmetologia	Isabel Raposo	

Serviços Disponibilizados

A FP disponibiliza aos seus clientes uma série de serviços de modo a garantir a sua satisfação e dar resposta às suas necessidades nas mais diversas áreas como, Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos, Testes Rápidos de Antígeno (TRAG) de Uso Profissional, Medicina Quântica, Consultas de Nutrição, Consulta Dermocosmética e Consulta Osteopatia.

2. Cronograma do Estágio Curricular

Durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária foram diversas as funções e as tarefas com que pude contactar e que tive a oportunidade de executar. Estas, podem ser confirmadas cronologicamente através da Tabela 2.

Tabela 2. Cronograma do Estágio Curricular na FP.

	JAN	FEV	MAR	ABR	JUL
Receção, conferência e armazenamento de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de Reservas	✓	✓	✓	✓	✓
Parte Administrativa - Serviço TRAG COVID-19	✓	✓			
Verificação de Prazos de Validade	✓	✓			✓
Gestão de Devoluções		✓	✓	✓	✓
Atendimento ao Público Acompanhado	✓	✓			
Atendimento ao Público Autónomo		✓	✓	✓	✓
Gestão de Encomendas Diárias/Normais/ Instantâneas	✓	✓	✓	✓	✓
Verificação de Lotes e Receituário			✓	✓	
Determinação de parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos			✓	✓	
Formações Assistidas		✓	✓	✓	
Atividades Desenvolvidas		✓	✓	✓	
Tema de Desenvolvimento I		✓	✓		
Tema de Desenvolvimento II					✓

Receção, conferência e armazenamento de encomendas

Na receção, identificava de acordo com a fatura qual a encomenda registada no SIFARMA 2000 e a presença dos bancos mencionados. Na conferência, verificava se cada produto enviado tinha sido pedido, se os produtos faturados tinham sido enviados, se as quantidades enviadas e recebidas estavam concordantes e quando necessário procedia a uma reclamação via telefone ao fornecedor. Conferia ainda, pontos relativos ao prazo de validade, aos preços de venda ao público e à farmácia e o valor total da encomenda, garantindo a sua conformidade. No armazenamento, organizava os produtos de acordo com o stock, o que facilitava a arrumação na zona de armazenamento de medicamentos ou armazém. Respeitava as regras *First Expired, First Out* (FEFO) e *First In, First Out* (FIFO) e privilegiava o armazenamento dos produtos de frio inicialmente.

Parte Administrativa - Serviço de Testes Rápidos de Antígeno (TRAG) COVID-19

Apesar da realização e da comunicação dos resultados do serviço TRAG COVID-19 ser feito por um farmacêutico devidamente habilitado, pude participar na parte administrativo, nomeadamente no auxílio do preenchimento do consentimento informado e da declaração de honra, na organização dos resultados e no apoio processo de comunicação dos resultados através de uma plataforma para laboratórios do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE).

Gestão de Reservas

Em cada reserva, certificava-me que o produto estava encomendado, procedia à reserva através da Ficha de Cliente ou do preenchimento manual e entregava no final um talão ao utente para efetuar o levantamento. Na receção, colocava-o numa zona destinada a reservas, com separação dos produtos/medicamentos, “Faturados” dos “Não Faturados” e contactava o cliente.

Verificação de Prazos de Validade (PV)

Mensalmente, os produtos cujo PV termina no período de 3 meses são revistos com recurso a uma lista emitida pelo SIFARMA® 2000. Durante o estágio pude participar neste controlo, através de uma organização segundo a regra FEFO, identificação dos que tinham um PV mais próximo do fim de modo a serem escoados mais rapidamente, realização de devoluções.

Gestão de Devoluções

São diversos os motivos que podem levar à realização de devoluções, os principais que me levaram à sua execução foram apresentação de um PV próximo do término, questões de inconformidade na receção (produto não pedido, produto não faturado, engano no pedido, embalagem danificada) e produtos retirados do mercado pelo INFARMED.

Atendimento ao Público Acompanhado e Autônomo

Em cada atendimento verificava inicialmente se era um Aconselhamento Farmacêutico ou uma Dispensação Clínica de Medicamentos. Após identificar e caracterizar o utente, mencionava a posologia, efeitos indesejados, precauções e recomendações. Mantinha um diálogo com o utente, a fim de obter informações como diagnósticos médicos, alergias, medicações concomitantes.

Gestão de Encomendas Diárias/Normais/Instantâneas

Durante o estágio, contactei e realizei encomendas instantâneas associadas a reservas. Assisti e realizei sob observação encomendas diárias, verificando o stock máximo e o stock mínimo do produto e o seu histórico mensal de mensal. Além destas, ainda participei na realização de encomendas normais como o reforço do stock de produtos/medicamentos de uso oftálmico.

Verificação de Lotes e Receituário

No final do mês, tive oportunidade de observar e auxiliar na verificação de lotes e na conferência do receituário, desde a organização dos talões por regimes de complementaridade à revisão das receitas materializadas de modo a impedir devoluções por irregularidades.

Determinação de parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos

No estágio tive oportunidade de proceder à determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como a medição da pressão arterial e da glicemia. Neste serviço reforçava sempre algumas recomendações e informações para a manutenção de um estilo de vida saudável.

Formações Assistidas

A FP preza pelo crescimento e pela atualização da equipa face ao desenvolvimento e às descobertas no campo farmacêutico. Deste modo, à semelhança dos outros membros, durante o meu estágio fui integrada em todas as formações, o que contribuiu para melhorar o meu desempenho profissional. Estas encontram-se discriminadas no Anexo I.

3. Atividades Desenvolvidas

A. Realização de TRAG de Uso Profissional Comparticipados para a COVID-19 no Agrupamento de Escolas de Mirandela

Contextualização

Foi proposto pelo agrupamento de escolas de Mirandela, às farmácias da cidade, a prestação do serviço TRAG nas escolas do agrupamento, desde o pré-escolar ao ensino secundário. O objetivo deste projeto era implementar uma estratégia de prevenção primária, de modo a limitar a incidência da doença. Além disso, permitiu também reforçar uma série de estratégias de proteção e prevenção junto dos mais jovens.

Para a realização desta atividade, no dia 4 de fevereiro de 2022, as farmácias da cidade distribuíram-se de forma uniforme pelas respetivas escolas. Para tal a FP destacou um membro da equipa devidamente habilitado para a execução dos testes, juntamente com a minha colaboração no processo administrativo e na divulgação das estratégias de promoção de saúde. (Anexo II) Inicialmente, organizei por escola e turma, as autorizações fornecidas por cada encarregado de educação, que consentiam que o seu educando realizasse o teste. Seguidamente, contabilizei e referenciei os resultados, positivos e negativos, de forma a facilitar o processo de submissão dos mesmos no SINAVElab e o isolamento social do estudante quando aplicável. Além disso, foi ainda possível durante o processo da testagem reforçar juntos dos mais jovens, medidas relativas à etiqueta respiratória, à higiene das mãos, ao distanciamento físico e ao uso de máscara.

Situação pandémica associada à Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Os surtos provocados por coronavírus (CoVs), são uma realidade presente há décadas. Estes, são vírus RNA, com invólucro, cadeia simples positiva e responsáveis por diversas infeções a nível do trato respiratório e gastrointestinal. A sua transmissibilidade é assegurada pelo contacto com gotículas respiratórias, aerossóis, superfícies contaminadas e ainda é colocada a hipótese de ocorrer transmissão fecal-oral [1].

No final do ano de 2019, o surgimento da Síndrome Respiratória Aguda – Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), proporcionou o desenvolvimento de uma situação pandémica emergente que nos acompanha até à atualidade. Este novo CoV, à semelhança de qualquer vírus é um parasita intracelular obrigatório, logo o seu ciclo de vida começa com a ligação da proteína viral spike ao seu recetor na célula hospedeira, a enzima conversora de angiotensina 2. Este ciclo ocorre por norma a nível pulmonar, devido ao seu elevado tropismo para este local, o que torna este vírus dotado de uma elevada patogenicidade e transmissibilidade. Face aos outros CoVs, este possui um período de incubação menor o que leva a uma manifestação mais rápida dos sintomas, como febre, tosse e dispneia, assemelhando-se a uma gripe. Porém, pode evoluir para estados mais severos como a manifestação de uma pneumonia grave que pode em última instância ser letal [2].

Recurso a TRAG na testagem em massa para a SARS-CoV-2 nas populações jovens

Os TRAG consistem num ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral que pretende detetar a presença do antígeno do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2. Após a recolha da amostra, nasal ou nasofaríngea, com zaragatoa, esta deve ser colocada em cassete de forma a migrar pela membrana de nitrocelulose. É de realçar que a carga viral da amostra condiciona o resultado do teste, pois estes apresentam uma baixa sensibilidade. Se o antígeno estiver presente, vai-se ligar aos anticorpos do nucleocapsídeo, formando um imunocomplexo visível na linha de teste, que só é considerado válido se houver simultaneamente a presença de uma linha na região de controlo [3][4].

Na implementação de uma testagem em massa, os TRAG tornam-se relevantes e uma escolha de primeira linha, devido ao seu baixo custo, à sua rapidez na obtenção de resultados fiáveis e à simplicidade na execução do processo [5].

Apesar de a testagem em massa para o SARS-CoV-2, ter sido contestada, esta iniciativa demonstrou ser uma mais-valia, pois verificou-se que as pessoas podem incubar e transmitir o vírus mesmo na ausência de sintomas. Assim, esta testagem permite uma triagem de assintomáticos ou pré-assintomáticos em grande escala de modo a identificar e diagnosticar casos positivos [6].

É relevante o processo de testagem na população mais jovem devido ao maior risco em contrair o SARS-CoV-2 pelos contactos sociais elevados, baixa prioridade ou ilegibilidade para a vacinação e isenção do uso da máscara em crianças com idade igual ou inferior a dez anos. Assim, enquanto houver a necessidade de implementar medidas de controlo da pandemia, a permanência destes testes em massa em populações com alto risco de infeção torna-se benéfica [7][8].

Conclusão

Em suma, a deteção de casos positivos nos mais jovens, nos sintomáticos, mas principalmente nos assintomáticos, permitiu mitigar o contágio na população. Em cerca de 100 testes realizados, 5 resultados foram classificados como positivos. A rápida deteção e isolamento desses casos, foi um fator determinante para a diminuição substancial do número de casos ativos no concelho nas semanas seguintes.

B. Informação relativa à preparação para a colonoscopia

Contextualização

Durante o meu estágio na FP, um elevado número de atendimentos tinha como objetivo a aquisição de um medicamento sujeito a receita médica (MSRM), indicado para a preparação de uma colonoscopia. No processo de dispensa, verifiquei frequentemente que os utentes estavam desinformados das implicações que este processo requer, quer devido à pouca literacia ou à desinformação. Esta preparação é uma prática que ainda suscita dúvidas, inseguranças e leva a erros na fase preparatória que este exame implica. É um exame que envolve maioritariamente pessoas com idade superior a 50 anos, a faixa etária que mais predomina entre a população mirandense.

Face a isto, tornou-se imperativo desmistificar e adequar a linguagem da informação que é transmitida a esta população. Foi neste sentido que surgiu a iniciativa de elaborar uma tabela para

suportar o processo de atendimento, que sintetizasse e objetivasse de um modo mais perceptível a vasta lista de indicações e informações gerais que são fornecidas ao utente para a preparação da colonoscopia. (Anexo III)

Colonoscopia

A colonoscopia, também designada como endoscopia digestiva baixa, é um procedimento médico utilizado para visualizar o intestino grosso (cólon) e em algumas situações a porção terminal do intestino delgado (íleo). Este procedimento é feito como método de diagnóstico ou terapêutico, de forma a avaliar o intestino e a determinar lesões oncológicas ou não oncológicas. Há diversos motivos que podem levar à sua realização, como causas genéticas, sintomatológicas, extração de pólipos ou análise de lesões e para esclarecer dúvidas. Além disso, dado a elevada incidência do cancro do cólon e do reto, este é o exame de eleição para a sua deteção precoce, sendo recomendado como rastreio a partir dos 50 anos. A estrutura tortuosa do cólon e as suas dimensões, tornam este exame frequentemente doloroso. Este fator condiciona a adesão das pessoas a esta intervenção, o que faz com que grande parte das colonoscopias sejam efetuadas sob sedação e/ou anestesia [9].

Fase preparatória - Procedimento e Fármacos

Uma preparação ideal para a colonoscopia pressupõe um esvaziamento rápido do cólon, completo e sem alterações na mucosa. A formulação deve ser confortável, segura, conveniente e tolerável para o paciente. Infelizmente, nenhuma das preparações atualmente reúne essas características [10][11].

Os regimes destas preparações incluem modificações alimentares, como a adoção de uma dieta líquida clara que se deve manter até 2h antes do procedimento. Deve evitar-se líquidos vermelhos pois podem ser confundidos com sangue ou obscurecer detalhes da mucosa. Além disso, nos dois a três dias deve evitar-se alimentos com sementes, privilegiar uma dieta pobre em fibras, manter uma hidratação adequada e efetuar modificações farmacológicas em populações especiais [10][11].

No período preparatório deste exame são utilizados laxantes osmóticos, expansores do volume fecal, contacto/estimulantes e emolientes. As preparações são então constituídas por componentes como picossulfato de sódio, um laxante estimulante com ação a nível do cólon, o macrogol 3350, o sulfato de sódio, o ácido ascórbico e o citrato de magnésio que atuam como laxantes osmóticos retendo a água no cólon. Além disso, contêm também, eletrólitos como o cloreto de sódio e o cloreto de potássio, úteis para impedir variações eletrolíticas e reduzirem o risco de desidratação. Há ainda fármacos adjuvantes que podem melhorar as condições e os resultados da preparação. São exemplos o bisacodilo, um laxante de contacto recomendado a pessoas obstipadas, o sene, um laxante estimulante, a metoclopramida que aumenta a contração gástrica e o peristaltismo do duodeno e jejuno e a simeticona que elimina o gás excessivo no trato gastrointestinal, reduz o inchaço, desconforto e dor abdominal e melhora a visualização do cólon [10][11].

Conclusão

É importante educar e envolver os pacientes no processo de preparação para a colonoscopia. Um aconselhamento combinado de instruções escritas, simples e fáceis de seguir deve ser fornecido, pois foi demonstrado que este método pode levar a uma melhoria significativa na qualidade da preparação e nos resultados que são obtidos.

C. Uso off-label da Metformina na redução da gordura corporal

Contextualização

A Metformina foi um dos fármacos que mais dispensei. Em cada atendimento garantia que o utente estava conhecedor do fármaco a adquirir e da sua finalidade. Foi durante um atendimento que constatei que um utente, com prescrição de Metformina, 500 mg, comprimido revestido por película sem diagnóstico de Diabetes Mellitus. Numa breve pesquisa concluí que existem outros usos para a metformina diferentes das indicações terapêuticas para as quais foi aprovada, e que estava concordante com a informação mencionada pela utente - “emagrecimento”. Esta prática designa-se de Utilização de Medicamentos Off-Label.

Importância da Metformina e dos seus usos off-label

A Metformina é um antidiabético oral, que reduz glicose plasmática basal e a pós-prandial, tem um efeito antihyperglicemiante e como não estimula a secreção de insulina, não provoca hipoglicemia. Apresenta diversos mecanismos de ação: diminui a produção de glicose hepática através da inibição da gliconeogénese e da glicogenólise; aumenta a sensibilidade à insulina, a nível muscular e o consumo de glicose periférica; desfavorece a absorção de glicose a nível intestinal; estimula a glicogénio-sintetase aumentando o glicogénio intracelular e aumenta a eficácia dos transportadores de glicose na membrana. Este fármaco está indicado no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, especialmente em doentes com excesso de peso. Esta pode ser utilizada em monoterapia ou em associação com insulina ou outros antidiabéticos orais, consoante a idade [12].

A utilização de medicamentos off-label é definida pela prescrição, dispensa e administração de um medicamento em condições diferentes das que foram estabelecidas no Resumo das Características do Medicamento, pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Pressupõe a utilização de um medicamento, de forma distinta, face à indicação terapêutica, faixa etária, dose/posologia, forma farmacêutica e/ou via de administração. O prescriptor apenas recorre a esta prática caso seja necessário, ou seja, em circunstâncias em que não existe mais nenhuma terapêutica viável e o benefício torna-se superior ao risco. Este deve justificar a sua escolha tendo por base suporte científico, apresentar o consentimento informado por parte do utente e garantir que este é monitorizado rigorosamente quanto à eficácia e efeitos adversos do tratamento [13]. Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado o impacto da metformina como medicamento off-label no tratamento de doenças como cancro, doenças neurológicas, doenças cardiovasculares, esteatose hepática, síndrome metabólica, síndrome dos ovários policísticos e até no envelhecimento. Além disso, tem sido notória a sua influência na perda de peso em indivíduos com

excesso de peso ou com obesidade, principalmente a nível do metabolismo lipídico, como na redução do colesterol total e do LDL e dos níveis de triglicéridos [14][15].

Uso off-label da Metformina no tratamento da Obesidade

A obesidade é uma problemática mundial, que conquistou um elevado destaque pelas graves consequências que traz para o Homem. É uma doença crónica multifatorial normalmente combinada com a presença de outras síndromes metabólicas como a diabetes, doenças hepáticas e doenças cardiovasculares. Apresenta diversos mecanismos envolvidos, como stress oxidativo, disfunção mitocondrial, disfunção imunológica e inflamação crónica. Esta condição fisiopatológica tem impacto no desenvolvimento da diabetes pois é um dos fatores responsáveis pela perda de sensibilidade à insulina, ou seja, pela resistência à insulina, sobretudo a obesidade abdominal [16].

A procura por medicamentos eficazes no tratamento da obesidade tem crescido exponencialmente, devido à expansão das cadeias de fast food, ao stress, ao sedentarismo, à supressão inadequada do tabagismo e à supervalorização corporal [17]. O tratamento farmacológico da obesidade contava inicialmente com a presença de anorexígenos e inibidores do apetite, no entanto, estes apresentavam um conjunto de efeitos adversos que promovia um aumento dos riscos cardiovasculares e cerebrais [18]. Assim, muitos foram proibidos e outros nem chegaram a ser aprovados [19]. Além destes, existem outros fármacos com destaque como o orlistat, um inibidor de lípases gastrointestinais [18]. Posto isto, torna-se emergente, encontrar fármacos que atuem neste sentido, sem aumentarem os riscos associados, ganha relevância a utilização de medicamentos off-label.

Relativamente às hipóteses que sustentam o efeito da metformina a nível da redução da gordura corporal, estas residem no facto de este fármaco apresentar um efeito dependente da adenosina monofosfato (AMP) cinase nas células L, secretoras de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). Desta forma, vai aumentar a secreção de GLP-1 pós-prandial, o que contribui para a redução da glicose e perda de peso. Além disso, demonstrou a nível dos hepatócitos, um aumento da expressão e secreção do fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF15) o que leva à diminuição do apetite e subsequente perda de peso [20]. Outra hipótese deve-se ao facto de esta reduzir o estado inflamatório associado à obesidade, pois demonstrou diminuir a atividade dos macrófagos pró-inflamatórios – M2 do tecido adiposo e a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como Interleucinas (IL), nomeadamente a IL-6 e o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) [21].

Conclusão

Podemos concluir que há um efeito benéfico na perda de peso com a administração de metformina, apesar de ainda haver necessidade de encontrar evidências mais sólidas sobre o seu potencial. É fundamental para nós, enquanto farmacêuticos permanecermos em alerta e conscientes dos diversos usos que os medicamentos podem ter extra as habituais indicações terapêuticas. Em suma, esta pesquisa e análise permitiu adquirir conhecimentos não só relativos ao uso da metformina em indivíduos com excesso de peso, mas também reter outras condições em que a mesma pode ser utilizada.

D. Alternativa a um Anti-inflamatório não esteroide (AINE) oral num caso de Úlcera Gástrica

Contextualização

Foi durante um Aconselhamento Farmacêutico, para o tratamento de uma dor lombar que surgiu a necessidade de procurar uma alternativa ao Ibuprofeno 400 mg requisitado pelo utente. Logo num primeiro instante, o utente inquiriu se o medicamento que pretendia adquirir se tratava de um AINE. O levantar desta questão despertou logo a minha iniciativa de começar um diálogo e de colocar as devidas questões para averiguar a legibilidade e a segurança desta dispensa. Após o mesmo referir que foi aconselhado a não contactar com AINEs, pois mencionou ter “uma ferida no estômago”, permitiu-me concluir que a mesma se trataria de uma possível úlcera péptica.

Neste sentido, consciente do seu mecanismo de ação e efeitos adversos, tornou-se imperativo encontrar uma alternativa que minimizasse a interferência do mesmo com a mucosa gástrica.

Úlcera Péptica

A úlcera péptica, também designada como úlcera gástrica, é caracterizada por lesões no revestimento interno do trato gastrointestinal. Esta ocorre sobretudo a nível do estômago e do duodeno proximal, mas também do esófago inferior, duodeno distal ou o jejuno. A fisiopatologia pressupõe um desequilíbrio entre fatores protetores e preditivos que favorecem a secreção de ácido gástrico e pepsina. A dor gástrica ou intestinal após as refeições é um dos principais sinais de alerta para esta condição. A sua etiologia apresenta várias causas, no entanto a *Helicobacter pylori* e o uso crónico de AINEs são os principais fatores que levam ao seu desenvolvimento [22].

Os AINEs e o Ibuprofeno em particular

Os AINEs são agentes antipiréticos, anti-inflamatórios e analgésicos que se encontram agrupados e classificados de acordo sua estrutura química e a sua seletividade. O seu principal mecanismo de ação é a inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Esta intervém na conversão do ácido araquidónico em tromboxanos, prostaglandinas e prostaciclina. No entanto, existem duas isoenzimas a COX-1 e a COX-2, sendo que COX-1 está expressa constitutivamente enquanto a COX-2 só é expressa por uma indução decorrente de um processo inflamatório. Apresentam, portanto, efeitos adversos bem conhecidos que afetam sobretudo a mucosa gástrica, o sistema renal, o sistema cardiovascular, o sistema hepático e o sistema hematológico [23].

O ibuprofeno é um dos AINEs mais utilizados em todo o mundo. É um derivado do ácido propiónico que apresenta diversas indicações terapêuticas no campo do tratamento da dor, inflamação e febre. Entre essas indicações constam, a osteoartrite, artrite reumatoide e idiopática juvenil e condições musculoesqueléticas agudas [24].

A maioria dos AINEs, inibe ambas as isoenzimas, apesar de existirem alguns seletivos para COX-2. O ibuprofeno exerce os seus efeitos terapêuticos através da ligação reversível aos recetores das duas isoenzimas. Assim, impede a conversão do ácido araquidónico nas várias prostaglandinas

responsáveis pelo processo inflamatório, caracterizado pela presença de rubor, calor, tumor e dor. As prostaglandinas também intervêm na sensibilização das fibras nervosas sensíveis à dor, o que justifica o efeito analgésico do ibuprofeno e de outros AINEs. E atua também no centro termorregulador do hipotálamo de modo a controlar a febre [23][24].

O uso crónico de ibuprofeno apresenta à semelhança de outros AINEs efeitos adversos impactantes e um vasto número de contraindicações essencialmente em populações especiais. A nível do trato gastrointestinal, os seus efeitos indesejáveis devem-se predominantemente à inibição da COX-1, pois impede a produção de prostaglandinas que promovem um efeito protetor na mucosa gástrica, sendo maior o risco em pacientes com história prévia de úlceras pépticas [23][24].

Vantagens das Formulações Tópicas

O principal benefício do uso de AINEs tópicos é reduzir os graves efeitos adversos associados ao tratamento sistémico por via oral, que promove um aumento da toxicidade renal gastrointestinal e cardiovascular. Apesar de as formulações tópicas apresentarem menos riscos que as orais, têm advertências na sua utilização. A reação adversa mais comum nas aplicações tópicas é a irritação ou reações locais no local da aplicação [25].

Evidências científicas demonstraram que as formulações tópicas atingem concentrações terapêuticas do fármaco no tecido alvo, mantendo os níveis séricos do fármaco baixos. Assim, esta via de administração promove uma eficácia igual ou superior, com reduzido risco de toxicidade sistémica. Além disso, este tipo de formulações, apresentam outras vantagens além das mencionadas: evita o metabolismo de primeira passagem, interações medicamentosas e a variabilidade no processo de absorção intestinal; como a administração pode ser feita diretamente no local sob o controlo do utente, aumenta a sua rentabilidade; o facto de ser uma administração tópica torna-se mais aceitável para o utente, aumentando a adesão [25].

Conclusão

Deste modo o uso de AINEs tópicos, demonstrou ser benéfico não só do ponto de vista terapêutico como também pela minimização dos efeitos adversos subjacentes. Esta alternativa torna-se ainda mais relevante em pacientes diagnosticados com úlcera péptica, passando a solução pelo uso de emplastros medicamentosos, cremes, géis, pomadas ou loções. Assim, o aconselhamento indicado ao utente passou pela substituição do comprimido revestido por película por um emplastro medicamentoso (Nurofen Musc ® 200 mg) ou um gel (Ib-u-ron Gel Mentol ® 50 mg/g) ambos de aplicação tópica local.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do Estágio Curricular - Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Localização, Horário de Funcionamento, Características Sociogeográficas e Período Temporal

É no centro da cidade do Porto, no Largo Professor Abel Salazar que se encontram os Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP). O CHUP é um hospital universitário de referência em Portugal, pelo seu contributo na área da saúde, no ensino e na investigação. É atualmente constituído por quatro polos, o Hospital Santo António (HSA), o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA). As unidades que integram os SF, asseguram permanentemente as suas funções, contando 24h com a presença de uma equipa multidisciplinar de profissionais organizada por turnos. Os SF do CHUP auxiliam o tratamento farmacoterapêutico dos utentes atendidos no hospital, em regime de internamento, em hospital de dia e em ambulatório. Satisfazem assim as necessidades da população portuense, garantindo cuidados de saúde para todos, utentes com doenças multissistémicas, infecciosas, genéticas ou raras e mães e respetivas crianças.

O meu estágio nos SF ocorreu desde 9 de Maio a 30 de Junho, período em que pude aprender e experienciar as funções e cargos pelos quais este serviço de apoio clínico são responsáveis. Desde a aquisição, a seleção, o armazenamento, a produção, o controlo de qualidade, a distribuição de medicamentos e a investigação de um medicamento experimental num ensaio clínico.

Recursos humanos e Equipa de Orientação

Os recursos humanos dos SF do CHUP são compostos por uma equipa multidisciplinar, a qual é possível confirmar na Tabela 3. Neste âmbito, todas as classes profissionais que integram este núcleo têm um único objetivo, a prestação de cuidados farmacêuticos focados no utente.

Tabela 3. Composição da Equipa dos SF do CHUP.

Quadro Farmacêutico	Dr. ^a Patrocínia Rocha – Diretora dos SF
	Dr. ^a Bárbara Santos – Monitora do Estágio Curricular
Quadro Não Farmacêutico	Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica
	Assistentes Técnicos
	Assistentes Operacionais

2. Cronograma do Estágio Curricular

Serviços Disponibilizados

Os SF constituem uma importante estrutura técnica do CHUP. Estes encontram-se organizados em setores, o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), a Unidade de Distribuição Individual em Dose Unitária (UDIDU), a Unidade de Farmácia do Ambulatório (UFA), a Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), a Unidade de Produção de Estéreis e Nutrição Parentérica (UPENP) e a Unidade de Produção de Não Estéreis (UPNE).

O meu período de estágio no CHUP foi fracionado equitativamente de forma a poder integrar em cada semana cada serviço mencionado, tal como se encontra descrito cronologicamente na Tabela 4.

Tabela 4. Cronograma do estágio curricular nos SF do CHUP.

SEMANA 09/05- 13/05	SEMANA 16/05- 20/05	SEMANA 23/05- 27/05	SEMANA 30/05- 03/06	SEMANA 06/06- 10/06	SEMANA 13/06- 17/06	SEMANA 20/06- 24/06	SEMANA 27/06- 30/06
APRES	UDIDU	UPENP /UPNE	APF/ UEC	UFA	UFO	Projeto e Relatório	

Unidade de Distribuição Individual em Dose Unitária

Neste setor pude presenciar como é operacionalizada a validação das prescrições médicas dos utentes em internamento no CHUP. Tive oportunidade de conhecer o sistema informático utilizado e como é organizado e gerido o Circuito do Medicamento (CDM), incluindo os pedidos que são efetuados de forma urgente no portal interno. Assisti à deteção e resolução de erros na prescrição, alguns de resolução imediata e outros de intervenção médica. Observei como é emitida a lista que contempla os medicamentos validados do CDM para a preparação dos “Carros” que seguem para a distribuição da dose unitária. Pude participar na cedência de estupefacientes e hemoderivados acompanhados de impressos próprios, “Anexo X” e “Requisição/Distribuição/Administração de Medicamentos Hemoderivados” respetivamente. Pude ainda contactar com prescrições que necessitavam de uma justificação especial para serem validadas, como autorizações da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) para certos fármacos e a análise de antibiogramas que justifiquem a utilização de uma linha terapêutica.

Unidade de Produção de Estéreis e Nutrição Parentérica

Nesta unidade, pude colaborar e auxiliar na elaboração da ficha de preparação de um “Teste Epicutâneo/Intradérmico de Ciprofloxacina” bem como na sua preparação. Ainda nesta unidade tive a oportunidade de observar a preparação de bolsas de nutrição parentérica no âmbito pediátrico, bem como de colírios, intravítreos e intravenosos. Na fase final destes processos pude realizar no processo de embalagem e respetiva rotulagem do produto final. O CHUP serve outros hospitais como o Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, neste serviço, pelo que pude perceber como é feita a gestão e agendamento do mesmo, bem como para o próprio hospital.

Unidade de Produção de Não Estéreis

Nesta unidade, tive a oportunidade de verificar como é efetuada a manipulação de soluções, suspensões, cápsulas, pós, entre outros. Além disso pude também participar no processo de reembalamento e rotulagem dos mesmos. Colaborei e auxiliei na preparação de “frascos de vaselina líquida de 250 ml” e de “resina permutadora de catiões 20 mg”. Foi ainda proposta uma atividade que consistia na criação de uma Formulação Oral Líquida bem como no seu desenvolvimento, descrita na página X do presente relatório.

Armazém de Produtos Farmacêuticos

Neste setor tive a oportunidade de compreender o processo de elaboração da “Lista Comum” presente no programa de Gestão Hospitalar do Armazém Farmacêutico (GHAF), com base nos stocks referidos nos *kanbans*, auxiliar no processo de dispensa de derivados do plasma, epoetinas e estupefacientes e contemplar a gestão de empréstimos obtidos e concedidos.

Unidade de Ensaios Clínicos

Nesta unidade, tive a oportunidade de contactar com o circuito que um medicamento experimental (ME) percorre. Assisti a uma visita de qualificação online e outra de monitorização presencial. Pude participar na receção, armazenamento e dispensa de um ME bem como na sua devolução, auxiliando nos devidos registos em plataformas específicas e em papel. Realizei ainda uma formação online “ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2)”, com atribuição pelo Global Health Training Center de um certificado em Boas Práticas Clínicas.

Unidade de Farmácia do Ambulatório

Nesta unidade, acompanhei e participei no processo de atendimento, validação e dispensa de medicamentos/produtos com supervisão. Observei o preenchimento de um “Formulário de autorização de prescrição do Programa de Prevenção de Gravidez” no seguimento da prescrição médica - Talidomida e de um “Formulário para Recolha de Reclamações de Qualidade – Uso externo” no seguimento de uma reclamação – Plegridy® Caneta. Assisti à dispensa de um “Kit para prevenção de reações adversas ao produto de contraste” e à realização de pedidos de agendamento essencialmente de suplementos nutricionais. Pude ainda colaborar na preparação dos pedidos efetuados pelo Hospital Dia/Gastroenterologia, rotulando e separando os produtos.

Unidade de Farmácia Oncológica

Nesta unidade, compreendi como é feita a validação das prescrições médicas após emissão de “Luz Verde”, procedendo à análise de ciclos anteriores e confirmação da sua conformidade, ao cálculo de volumes para reconstituição ou diluição das preparações e averiguação de autorizações emitidas pela CFT quando necessário. Pude auxiliar, com supervisão, na recolha do material necessário para os Técnicos Superiores de Saúde procederem à preparação da medicação em câmara e na organização da medicação oral devidamente rotulada e embalada.

3. Atividades Desenvolvidas

A. Uso de Vancomicina Oral no tratamento da Enterocolite provocada por *Clostridium difficile*

Contextualização

Na UDIDDU surgem por norma questões proporcionadas pelo processo de validação, que devem ser analisadas, estudadas e respondidas. Uma das dúvidas na qual eu tive oportunidade de intervir foi na procura de uma justificação que tornasse plausível o uso da vancomicina, cuja forma farmacêutica é um pó para concentrado para solução para perfusão, por via oral.

Infeção por *Clostridium difficile* (ICD)

A ICD é uma das infeções nosocomiais mais comuns e uma das principais causas de morbilidade e mortalidade entre pacientes idosos hospitalizados. Atualmente tem sido cada vez mais diagnosticado em pacientes mais jovens e na comunidade [26].

Clostridium difficile é um bacilo gram-positivo anaeróbio, produtor de esporos e toxinas, nomeadamente duas exotoxinas que promovem colite e diarreia: toxina A e toxina B. A nível intracelular estas inativam vias que regulam o citoesqueleto e a transdução de sinal via guanosina trifosfato. Ambas rompem as junções apertadas intercelulares o que pode levar a ulcerações superficiais na mucosa intestinal. No processo inflamatório, estão envolvidos mediadores, destacando o papel da toxina A na inflamação que promove a secreção de fluido intestinal e lesão da mucosa. No entanto, a toxina B é cerca de 10 vezes mais potente que a toxina A. Além das toxinas referidas anteriormente, existe uma terceira, a toxina binária, mais patogénica [26] [27].

Este patógeno é responsável pela maioria dos casos de colite associada a antibióticos. Durante um processo de antibioterapia ocorre uma desregulação da flora intestinal, pois os antibióticos interrompem a natural função barreira da microbiota, o que cria um nicho favorável à replicação bacteriana e produção de toxinas. Isto pode ser agravado pelo desenvolvimento de resistências à clindamicina ou às fluoroquinolonas, pois leva ao aparecimento de estirpes mais patogénicas. Porém, apesar de pouco frequente, pode ocorrer infeção na ausência de exposição a antibióticos [26][27].

Na fase aguda esta infeção é caracterizada pelos seguintes sintomas típicos, diarreia aquosa, anorexia, náusea e leucocitose predominantemente neutrofílica [26][27].

A transmissibilidade desta bactéria ocorre por via fecal-oral através da ingestão de esporos. O organismo predomina em ambiente hospitalar, incluindo objetos e superfícies inertes, o que favorece a sua transmissão, bem como os portadores assintomáticos que funcionam como reservatório [26][27].

Os fatores de risco associados à infeção além de antibioterapia podem incluir idade avançada, obesidade, doença inflamatória intestinal, cirrose, supressão de ácido gástrico, uso de imunossupressores e hospitalização. Tanto o agente patogénico como o hospedeiro desempenham papéis determinantes na evolução epidemiológica. Por outro lado, nos recém-nascidos a ausência de recetores intestinais para toxinas de *Clostridium difficile* pode ser protetora [26][27].

A recorrência desta infecção caracteriza-se pelo reaparecimento dos sintomas dentro de duas a oito semanas após a interrupção do tratamento definido. O comprometimento do sistema imunitário do hospedeiro pode ser um mecanismo importante para a recorrência, assim como o tratamento com metronidazol ou vancomicina uma vez que pode alterar a microbiota intestinal [26].

Vancomicina Oral no Tratamento da ICD

O tratamento da ICD só deve ser iniciado em pacientes sintomáticos, com fármacos como o metronidazol, a vancomicina ou a fidaxomicina. Durante muito tempo o metronidazol foi um fármaco de primeira linha, porém a vancomicina mostrou-se mais eficaz e substituiu-o. A fidaxomicina, surgiu mais tarde, mas mostrou uma eficácia comparável à da vancomicina. Tanto a vancomicina como a fidaxomicina podem ser utilizadas na doença não severa como na doença severa, já o metronidazol é utilizado apenas quando os anteriores não são viáveis ou quando a doença se torna fulminante [28].

No que diz respeito à vancomicina, um antibiótico glicopeptídeo tricíclico, tem a capacidade de inibir a síntese da parede celular das bactérias, sendo assim bactericida. Adicionalmente, interfere com a permeabilidade da membrana celular e com a síntese de RNA bacteriano [28].

Este fármaco pode ser administrado por via intravenosa ou oral de acordo com a situação. A administração intravenosa está indicada nas infecções complicadas da pele e tecidos moles como infecções ósseas e articulares, pneumonia, endocardite infecciosa ou bacteriemia associada a qualquer uma das situações referidas acima. A administração oral, é indicada para o tratamento da ICD e deve ser nesta forma pois a administração intravenosa não é eficaz. A vancomicina geralmente não é absorvida para a corrente sanguínea após administração oral. No entanto, a absorção pode ocorrer a nível do trato digestivo após administração oral em doentes com colite pseudomembranosa, o que é benéfico nestes casos. Estes doentes apresentam absorção aumentada o que favorece o risco de reações adversas, assim, as concentrações séricas da vancomicina devem ser monitorizadas nestes casos [28].

A dose recomendada para maiores de 12 anos é de 125 mg a cada 6 horas durante 10 dias, podendo ser aumentada para 500 mg em casos graves. É de destacar o ajuste da dose da vancomicina para menores de 12 anos e lactentes, para 10 mg/kg. Em todo o caso, a dose máxima diária não deve exceder 2 g. A duração do tratamento deve ser adaptada de acordo com a evolução clínica de cada doente. Para administração de vancomicina por via oral, a dose deve ser diluída em 30 ml de água, apresentando uma solução visualmente límpida, clara e incolor. Esta deve ser ingerida pelo doente ou administrada por sonda nasogástrica [28].

Conclusão

Deste modo, como farmacêuticos devemos estar despertos para todas as indicações terapêuticas aprovadas, desde as mais às menos comuns. Um exemplo disso é o caso da vancomicina que para o tratamento da ICD requer uma administração oral de modo a exercer uma ação a nível local. Reforço ainda que, o CHUP dispõe de uma solução oral de vancomicina, no entanto, quando esta não se encontra disponível apresenta esta alternativa, como último recurso.

B. Suspensão Oral de Budesonida a 0,25 mg/ml para o tratamento da Esofagite Eosinofílica

Contextualização

Na minha passagem pela UPNE, foi-me proposto realizar uma atividade cujo objetivo seria desenvolver teoricamente uma formulação oral líquida possível de aplicar na prática. Neste sentido, o desenvolvimento deste trabalho teria que incluir uma justificação para a forma farmacêutica escolhida, a composição qualitativa e quantitativa, a técnica de preparação, ensaios de verificação e o prazo de utilização. O trabalho realizado encontra-se detalhado no Anexo IV.

Para a execução desta atividade foi necessário previamente realizar um estudo e uma análise de possíveis formulações reprodutíveis. Deste modo, apesar de posteriormente constatar que o CHUP já produz a formulação escolhida, a minha motivação para escolha da Budesonida como substância ativa, deve-se ao facto de esta ainda não apresentar uma aprovação para o seu uso como suspensão oral. Assim, este medicamento possui uma utilização off-label, para o tratamento de uma doença mundialmente emergente, a esofagite eosinofílica [29].

Formulações Oraís Líquidas (FOLs)

As FOLs constituem uma parte muito importante das preparações não estéreis efetuadas pela Unidade de Farmacotecnia dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares. Estas podem ser classificadas como soluções, suspensões ou emulsões e são compostas por excipientes, substâncias ativas e veículos, como podemos ver na Tabela 5.

Tabela 5. Composição geral de uma Formulação Oral Líquida.

Excipientes	Conservantes	Cosolventes
	Corretores de pH	Edulcorantes
Princípio-Ativo	Matéria-prima	Produto Comercial
Veículo	Água	Xarope
	Viscosificantes	

Estas fórmulas apresentam diversas vantagens como, idoneidade para pacientes com dificuldades de deglutição, posologia adaptável ao peso e idade, facilidade na administração, ajustabilidade em situações como alergias e intolerâncias, além de que favorecem a absorção da substância ativa e diminuem a irritabilidade a nível da mucosa. No entanto, também apresentam aspetos negativos, como volumes de substância ativa superiores face à forma sólida, incompatibilidades ou interações físico-químicas entre os componentes, maior suscetibilidade a contaminações microbiológicas pela presença de água e a presença de um sabor desagradável mais evidente [30].

Este tipo de formulações permitiu dar resposta às necessidades farmacoterapêuticas da população pediátrica, mas também a pessoas que apresentam problemas de deglutição devido a diversas patologias, como Parkinson, Alzheimer, tumores orofaríngeos, acidentes cardiovasculares entre outras. Deste modo, é perceptível que estas formulações seguem normas e leis que garantam

a sua qualidade e segurança. Porém o objetivo final é preparar um medicamento eficaz, estável, fácil de administrar e bem tolerado [30].

A formulação desenvolvida consiste numa suspensão, um sistema heterogêneo no qual partículas sólidas insolúveis são dispersas em um meio líquido que é majoritariamente água [31].

Suspensão Oral de Budesonida no Tratamento da Esofagite Eosinófila (EEO)

A budesonida é um glucocorticoide com elevada potência a nível tópico e com efeitos sistêmicos limitados. Tem a capacidade de suprimir a atividade de mediadores endógenos responsáveis pelo processo inflamatório contribuindo assim com uma ação anti-inflamatória. As formulações sólidas orais de budesonida indicadas para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais como Doença de Crohn e Colite Ulcerativa, permitem a libertação de budesonida dependente do pH no trato gastrointestinal. No entanto, para o tratamento de certas patologias como é o caso da EEO, os glucocorticoides sistêmicos têm uma ação limitada [32].

A EEO é uma doença crónica imunomediada que se caracteriza pela presença de um estado inflamatório predominantemente eosinófilo acompanhada de disfunção esofágica. A sua patogénese ainda não está totalmente esclarecida, mas pressupõe-se a existência de um estímulo antigénico, respiratório ou gastrointestinal. Esta resposta imunológica estimula as células Th2 a produzir IL-5, envolvida na diferenciação final dos precursores mielóides em eosinófilos. A nível da mucosa ocorre a ativação de eosinófilos que sofrem desgranulação, libertando substâncias, como a histamina, promovendo um quadro inflamatório e consequente a EEO. O seu diagnóstico, por norma é feito muitos anos após o início dos sintomas. Requer a realização de uma endoscopia digestiva alta, para se proceder a uma biopsia esofágica. Após esta, é feita a análise dos fragmentos com observação de pelo menos 15 eosinófilos por campo. Os sintomas típicos em adolescentes e adultos, incluem disfagia e impactação alimentar, enquanto, nas crianças predominam vômitos, regurgitação e intolerância alimentar. Esta é a principal causa de impactação do bolo alimentar, a segunda principal causa de esofagite e uma das principais razões de morbilidade esofágica [33].

As intervenções farmacológicas e dietéticas são as principais intervenções na EEO. As restrições alimentares consistem na eliminação de certos alimentos que contêm alérgenos, durante um certo período e na sua reintrodução gradual, o que exige algum rigor e poder monetário [34]. A implementação farmacológica é uma necessidade, a utilização de corticosteroides é a terapia farmacológica de primeira linha, essencialmente quando não se obtém resposta aos inibidores da bomba de prótons. A suspensão oral de budesonida constitui uma formulação off-label, que demonstrou melhorar os sintomas clínicos e as características histológicas desta patologia. Como ainda não há medicamentos aprovados ou preparações disponíveis de corticosteroides específicos para o esófago, a alternativa atual passa pela utilização de uma suspensão oral de budesonida [35].

Conclusão

Deste modo, com o desenvolvimento deste trabalho, compreendi o papel determinante que a Farmacotecnia a nível da Farmácia Hospitalar tem na produção de formas farmacêuticas, essencialmente naquelas em que o seu uso ainda não se encontra aprovado. Estas são

determinantes para o tratamento de certas patologias, essencialmente aquelas que apresentam opções terapêuticas limitadas, como é o caso da EEO.

C. Caso Clínico: Tepotinib no tratamento do Adenocarcinoma Pulmonar

Contextualização

Na fase final do meu estágio nos SF do CHUP foi proposto ao grupo de estagiários onde me inseria, a abordagem e exploração de um caso clínico de neoplasia maligna do pulmão, incidindo sobretudo nas evidências científicas que justificam a escolha do tratamento, o seu envolvimento no Programa de Acesso Precoce (PAP) e as toxicidades e interações adjacentes à sua utilização. Deste modo, foi preparada uma apresentação PowerPoint desenvolvida, a qual se encontra presente no Anexo V. De forma a abordar esta atividade foram fornecidas orientações clínicas determinantes como: diagnóstico de Adenocarcinoma do Pulmão do lobo superior direito; estadio cT3N3M1c; metastização óssea difusa; estudo de biomarcadores PD-L1: 1-5%; e a presença da mutação skipping METex14; proposta inicial para realização de tratamento sistémico paliativo; decisão final de submissão à CFT de um pedido de autorização para a utilização de Tepotinib.

Adenocarcinoma Pulmonar de Estadio IVB (M1c)

O cancro do pulmão, também designado como neoplasia maligna do pulmão, é considerado a nível mundial como um dos cancros mais prevalentes e letais [36]. A sua fisiopatologia é altamente complexa, mas estima-se que seja promovida pela exposição repetida a agentes carcinogénicos, como o fumo do tabaco, principal agente etiológico para a displasia do epitélio pulmonar [37]. Para facilitar a decisão farmacoterapêutica e o prognóstico existe uma classificação que diferencia este cancro, em carcinoma de pequenas células e carcinoma de células não pequenas. Este último, pode ser classificado em diferentes subtipos como adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas e carcinoma de células grandes, de acordo com as suas características histológicas [38].

Este caso é referente a um adenocarcinoma pulmonar, amplamente disseminado correspondente a um estadio IVB (M1c). Este tipo de carcinomas compreende cerca de 40% dos cancros pulmonares, sendo considerado o mais comum. Por outro lado, é também um dos mais agressivos e fatais com uma sobrevida global inferior a 5 anos. O seu desenvolvimento rápido e nefasto ocorre ao nível do epitélio das pequenas vias aéreas, nas células alveolares do tipo II secretoras de muco. É neste local que se desencadeiam as alterações génicas, nomeadamente mutações, que proporcionam a ativação de vias de sinalização responsáveis pela proliferação celular e consequente evolução para um tumor de carácter heterogéneo. Uma das primeiras mutações reportadas foi a mutação no recetor de crescimento epidérmico (EGFR), uma tirosina cinase do recetor transmembranar que apresenta uma deleção no exão 19 ou uma mutação pontual L858R. Outra anomalia genética decorre da formação de um oncogene de fusão entre a cinase do linfoma anaplásico (ALK) e a proteína tipo 4 associada ao microtúbulo de Echinoderm (EML4). O oncogene KRAS foi também notificado como um dos mais mutados. Outra mutação comum é ao

nível da transição mesenquimal-epitelial (MET), um outro recetor da tirosina cinase, expresso em células epiteliais e que apresenta como ligante natural o fator de crescimento de hepatócitos (HGF). Embora, a sinalização MET seja importante em condições fisiológicas para a homeostasia tecidual, a nível tumoral está envolvida na proliferação celular, migração, invasão e sobrevivência das células cancerígenas [39].

Decisão terapêutica do Tepotinib

As linhas terapêuticas apresentadas para o tratamento do cancro pulmonar, consideram com precisão o estágio do tumor, as suas características histológicas e mutagénicas e o estado de saúde geral do doente. Por norma, esta neoplasia é tratada com cirurgia, no entanto, quando atinge estádios mais avançados ou uma fase paliativa são procuradas alternativas como a quimioterapia, radioterapia, terapêutica dirigida e imunoterapia [40].

A quimioterapia paliativa, é administrada numa fase tumoral avançada e metastizada como a apresentada. O seu objetivo é tratar e aliviar a sintomatologia do cancro, não apresentando um intuito curativo. Porém, como o objetivo dos fármacos quimioterápicos é destruir as células cancerígenas, através da interferência com os seus processos de crescimento e divisão, vão simultaneamente afetar células saudáveis devido à sua ação não seletiva. Deste modo, pode levar ao aparecimento de sintomas indesejáveis como cansaço, náuseas, vômitos, diarreia, perda de sensibilidade, alopecia, anemia e infeções recorrentes [41]. Devido não só a esta toxicidade, mas também à condição clínica do paciente, torna-se mais vantajoso recorrer em alternativa a uma terapêutica dirigida, ao invés da terapia inicialmente proposta.

As terapêuticas dirigidas demonstraram melhorar os resultados clínicos numa proporção significativa de pacientes com doença avançada, devido à sua ação seletiva e dirigida para células cancerígenas. Deste modo, a realização de testes genómicos, constitui uma prática padrão atual, que permite identificar as alterações genéticas acionáveis, para implementar esta terapêutica. Por norma, recorre-se a inibidores da tirosina cinase, que atuam em alterações genéticas *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *BRAF V600E*, *MET*ex14 14 e *NTRK*. Se não houver alterações a esse nível, a expressão do biomarcador PD-L1 é também relevante na decisão farmacoterapêutica [40].

Uma vez que foi detetada uma mutação skipping *MET*ex14 e que os níveis PD-L1 não foram significativos para implementar uma imunoterapia, as opções terapêuticas para esta neoplasia restringem-se ao Tepotinib ou ao Capmatinib [42]. Ambos os fármacos são agentes antineoplásicos orais, mais especificamente, inibidores das tirosinacinasas com atividade a nível do MET. Porém, apesar de ambos os fármacos apresentarem uma AIM atribuída pelo INFARMED apenas o Tepotinib se encontra disponível a nível do PAP, o que constitui um importante fator na escolha farmacoterapêutica. Este programa pretende fornecer acesso a medicamentos sem AIM ou, com AIM, mas sem decisão de aquisição pelo serviço nacional da saúde (SNS). Deste modo, este programa permite: acesso precoce a medicamentos inovadores, controlo através de pedidos de autorização de utilização excecional (AUE), custos nulos para o SNS e possibilitar o fornecimento de informação clínica decisiva nos pedidos de financiamento pelo SNS. Pretende assim atender ao tratamento de patologias, para as quais não existe alternativa terapêutica [43][44].

O Tepotinib é um inibidor tipo I reversível do MET, com ação competitiva com a adenosina trifosfato (ATP). O seu mecanismo de ação, consiste num bloqueio da fosforilação do MET e das vias de sinalização a jusante dependentes deste, como a da fosfatidilinositol 3-cinase/proteína cinase B (PI3K/Akt) e a da proteína cinase ativada por mitogénio/cinase regulada por sinal extracelular (MAPK/ERK). Assim, a administração diária oral deste fármaco, é considerada a alternativa terapêutica ideal, enquanto demonstrar benefício clínico [45].

Conclusão

Em suma, com a realização desta atividade foi possível compreender o impacto que este fármaco recente tem a nível de uma neoplasia como a descrita. Assim, torna-se legível de ser aplicado devido à sua eficácia e segurança clínica, quanto antineoplásico de cancros do pulmão de células não pequenas locais avançados e/ou metastizados. Além disso, é essencialmente promissor em tumores onde ocorre uma ativação oncogénica do MET, nomeadamente alterações skipping no METex14, à semelhança do caso fornecido.

Parte 2. Temas de Desenvolvimento

Tema I - Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência

1. Contextualização

Desde que iniciei o meu estágio na FP uma das realidades que mais me impactou no processo de atendimento, foi o aconselhamento no âmbito da Contraceção de Emergência (CE). A abordagem desta temática demonstrou desde logo ser dotada de uma elevada dificuldade por parte da equipa, sobretudo devido ao constrangimento sentido pela generalidade dos utentes bem como o lapso de informação, na aquisição de um contraceptivo oral de emergência. Neste sentido, surgiu a iniciativa de proceder à realização de uma formação interna, em formato *PowerPoint* (Anexo VI), que permanecesse disponível posteriormente para consulta, bem como de um Fluxograma (Anexo VII) que contemplasse as principais etapas deste processo de dispensa. Neste material informativo, é mencionada e justificada toda a informação que qualquer membro deve reter para futuramente colocar em prática, de modo a otimizar e garantir que este tipo de atendimento é feito com qualidade.

2. Enquadramento Geral

Saúde Sexual

A Saúde Sexual constitui um pilar fundamental para se atingir um estado de bem-estar e de saúde. Com o passar dos anos, tem sido notória a evolução na aplicação da sexualidade e da saúde sexual como componentes essenciais dos direitos humanos. Para este direito ser garantido, é essencial manter o acesso a informações sobre esta temática, o conhecimento sobre possíveis riscos, a disponibilidade de cuidados de saúde e a permanência num ambiente que promova a saúde sexual. É imperativo informar e esclarecer a população, de forma a assegurar que: são tomadas decisões informadas e conscientes; é privilegiada uma vida sexual segura e prazerosa; há uma noção do significado de abuso e violência sexual; é assegurada a proteção contra doenças sexualmente transmissíveis (DST) e contra uma gravidez indesejada [46].

Gravidez Não Planeada

O relatório emitido pela Organização das Nações Unidas em Março de 2022 refere que 50% das gravidezes no mundo não são planeadas. Uma gravidez não planeada não significa que esta é indesejada, no entanto, é fundamental para qualquer casal ter a oportunidade de planear e escolher qual o momento ideal para uma gravidez [47][48]. O avançar de uma gravidez indesejada pode ter um desfecho menos positivo, pelo que o mesmo relatório refere ainda que mais de 60% dessas gravidezes terminam em aborto e 45% das mesmas não são feitas com segurança. Outros impactos negativos são os danos psicológicos, que agravam muitas vezes situações de depressão pós-parto, além das consequências futuras para a criança tanto a nível do desenvolvimento cognitivo como físico [48][49]. Este conceito permite detetar falhas nas necessidades de contraceção não atendidas, nomeadamente ao nível do planeamento familiar [49].

Ciclo Sexual Feminino e Aparelho Reprodutor

O Ciclo Sexual Feminino e o seu Aparelho Reprodutor compõem um sistema fisiológico complexo onde ocorrem alterações hormonais que preparam a mulher para uma possível gravidez.

Durante toda a idade fértil, a mulher compreende dois ciclos, um deles a nível do ovário, o ciclo ovário, e outro a nível do útero, o ciclo uterino ou endometrial [50]. As alterações que ocorrem ao longo destes ciclos encontram-se detalhadas na Figura 1.

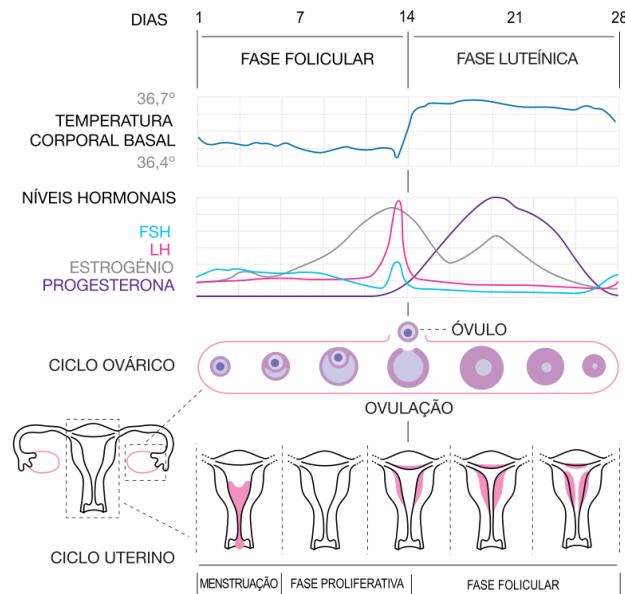


Figura 1. Alterações no ciclo ovário e uterino da mulher. (Adaptação de [51])

O ciclo ovário é constituído por três fases, a folicular, a ovulatória e a luteínica, reguladas pelas hormonas produzidas a nível cerebral como a hormona folículo estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH), e as hormonas produzidas a nível dos ovários, nomeadamente o estrogénio e a progesterona. O ciclo começa com a fase folicular, em que a FSH aumenta gradualmente, e estimula o crescimento de 3 a 30 folículos. Por norma, apenas um atinge a maturação completa e liberta um óvulo, enquanto os restantes degeneram. Esta fase termina, com o início da fase ovulatória marcada pela elevação progressiva dos níveis da LH, até ser atingido o pico marcado pela rotura do óvulo. Após a ovulação inicia-se a fase luteínica, em que tanto os níveis de LH como de FSH se restabelecem e o corpo lúteo segrega estrogénio e progesterona de modo a prosseguir o ciclo [50].

O ciclo uterino apresenta igualmente três fases, a menstrual, a proliferativa e a secretora. A fase menstrual corresponde ao primeiro dia do ciclo e de menstruação. Nesta fase ocorre a descamação do endométrio marcado pela degeneração do corpo lúteo e pela quebra do estrogénio e da progesterona. A fase proliferativa é marcada pelo aumento de estrogénio que estimula a proliferação do endométrio composto por glândulas e vasos sanguíneos e é também produzido um muco que auxilia no transporte dos espermatozoides até ao ovulo. A fase secretora, é marcada pela presença do corpo lúteo, que promove a produção de elevadas quantidades de estrogénio e progesterona para suportar o crescimento do endométrio. Se não ocorrer fecundação, o corpo lúteo degenera, com consequente quebra dos níveis hormonais, prosseguindo para a fase menstrual. Assim, inicia-se um novo ciclo sexual que dura em média 28 dias [50].

Contraceção

A contraceção é definida pelo conjunto de métodos disponíveis para prevenir uma gravidez. Apesar de nenhum método ser 100% eficaz, cada indivíduo ou cada casal deve conhecer todas as opções, de modo a escolher qual a ideal para si e a que satisfaz as suas necessidades [52].

Existem métodos não hormonais, como os métodos barreira onde se insere o diafragma, o espermicida, o dispositivo intrauterino de cobre (DIUC) e o preservativo que confere uma proteção contra DST. Nos métodos não hormonais existem ainda metodologias naturais como o método do calendário, da temperatura basal, do muco cervical, a amenorreia lactacional e o coito interrompido. Dentro dos métodos contraceptivos hormonais existe a contraceção hormonal combinada e a contraceção exclusivamente progestativa. Ambas apresentam várias formas farmacêuticas e vias de administração, como a pilula, o anel, o adesivo, o implante, o injetável, dispositivo intrauterino (DIU) e o sistema intrauterino. Além destes métodos existe um excecional, a CE ou contraceção pós-coito, que apresenta métodos hormonais e não hormonais e que deve ser utilizada após uma relação sexual não protegida (RSNP). Para uma decisão definitiva, existe a esterilização, onde se procede à laqueação das trompas de falópio impedindo a reprodução de forma irreversível [53].

3. Contraceção de Emergência

A Lei n.º 12/2001, de 29 de Maio define o conceito de CE como “a utilização pela mulher de uma pílula anticoncepcional, nas primeiras setenta e duas horas após uma relação sexual não protegida, não consentida, ou não eficazmente protegida por qualquer outro meio anticoncepcional regular” acrescentando ainda que os contraceptivos de emergência são “os medicamentos, com indicação para o efeito, com autorização de introdução no mercado”. Além disso, está regulamentado, o acesso gratuito a estes em centros de saúde ou farmácias perante prescrição médica caso sejam MSRM. Apesar do esforço no desenvolvimento de campanhas de esclarecimento para a população, e no apoio formativo para profissionais de saúde, esta prática ainda suscita estereótipos que culminam com a desinformação, despreocupação e descuido, por parte dos seus utilizadores [54].

A. Indicação

A indicação para CE, pressupõe a descrição de uma situação justificada e esclarecedora. A nível da Farmácia Comunitária, pode ocorrer uma solicitação objetiva deste método, pode ser apresentada uma prescrição médica ou pode haver a notificação de uma falha na utilização de um contraceptivo regular. Estas falhas englobam a rotura, a saída e a não utilização de preservativo; um atraso igual ou superior a 4 semanas na aplicação do progestativo injetável; expulsão ou remoção do DIU ou do SIU sem a sua reintrodução; RSNP nos 7 dias seguintes à colocação do SIU; omissão do contraceptivo hormonal combinado por mais de 2 dias ou do contraceptivo oral com progestativo por mais de 36 horas; atraso na remoção ou substituição do implante; ou RSNP por método barreira durante o uso de medicamentos interferentes com os métodos contraceptivos descritos e nos 28 dias seguintes à sua suspensão. Em suma, qualquer situação mencionada implica uma RSNP, independentemente dessa proteção ser afetada por questões químicas ou físicas [55].

B. Métodos

Em Portugal, estão disponíveis três formas de CE, sendo que só duas delas se encontram disponíveis em farmácia comunitária. Estas, são duas formulações orais sólidas, de toma única, o Levonorgestrel (1,5 mg) e o Acetato de Ulipristal (30 mg), que apresentam diferenças significativas entre eles e que são determinantes no momento da dispensa e respetivo aconselhamento. O outro método, é o DIUC que apenas está disponível em Unidades de Saúde Assistencial [55].

Método Yuzpe (MY)

O MY foi descrito pela primeira vez em 1974, e é a alternativa mais antiga de CE [56]. Durante décadas este foi o único método utilizado em Portugal e atualmente apenas se recorre a ele quando não existe acesso aos métodos de CE referidos anteriormente [57]. O regime deste método, consistia na administração de combinações de doses elevadas de estrogénio e progesterona, nomeadamente de etinilestradiol e levonorgestrel, respetivamente [56]. A dosagem recomendada é de 100-120 mcg de etinilestradiol e de 0,50-0,60 mg de LNG. Para atingir estas dosagens por norma são administrados 4 comprimidos de 12h/12h durante 1 dia [57].

Este método, quando utilizado durante a fase folicular, demonstrou atrasar ou inibir a ovulação. No entanto, só demonstrou eficácia, se ainda não tivesse ocorrido desenvolvimento folicular. Outros mecanismos de ação secundários, são descritos em diversos estudos, onde sugerem que pode ocorrer uma interrupção da fase lútea, alteração da estrutura endometrial, diminuição dos níveis de hormonas sexuais, alterações na composição do muco cervical e bloqueio da fertilização [56]. A implementação deste regime na fase folicular, enquanto o diâmetro médio do folículo principal é de 12 a 17 mm, previne a ocorrência de ovulação nos 5 dias seguintes à sua administração. A sua toma em estádios mais avançados mostrou um efeito nulo [58].

Estima-se que 56 a 89% potenciais gestações podem ser evitadas com a utilização do MY, intervalo calculado com base em dados relativos ao ciclo menstrual e na probabilidade de ocorrer conceção. A larga amplitude deste intervalo, bem como a elevada incidência de efeitos adversos incentivaram à procura de novos métodos. Decorreu a tentativa de diminuir a dose recomendada para metade, o que de facto se traduziu numa menor referenciação de efeitos adversos, mas por outro lado, na perda da eficácia deste método em atrasar ou diminuir a ovulação [58].

Levonorgestrel (LNG)

Para solucionar as limitações associadas ao MY, a Food And Drug Administration (FDA) aprovou em 1999, o primeiro anticoncepcional de emergência progestativo, o LNG [59].

O LNG é um derivado sintético de segunda geração da progesterona e constitui o enantiómero farmacologicamente ativo da mistura racémica de norgestrel (NG) [60]. (Figura 2)

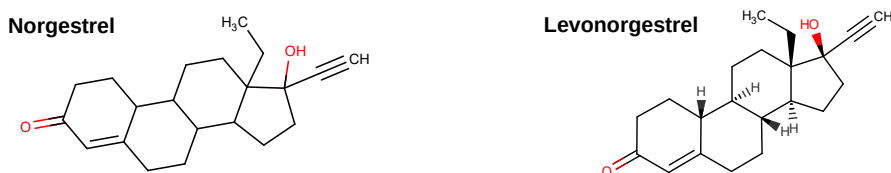


Figura 2. Estrutura química do NG e do LNG (Adaptado de [61] e de [62], respetivamente).

De facto, diversos estudos demonstraram taxas de eficácia de prevenção da gravidez superiores e uma baixa incidência de efeitos colaterais em mulheres que utilizaram LNG face ao MY [63].

Atualmente, a posologia indicada para a utilização de LNG como contraceptivo de emergência baseia-se na administração única por via oral de um comprimido de 1,5 mg até 72 horas após a RSNP. No entanto, diversos estudos já demonstraram que a administração de dois comprimidos de 0,75 mg, com um intervalo de 12 ou de 24 horas após a primeira dose, não compromete a sua eficácia contraceptiva [64].

O principal mecanismo de ação deste fármaco consiste em impedir ou retardar a ovulação. Assim, foi comprovado que a utilização de LNG antes da ovulação, inibe o pico pré-ovulatório da LH, impede o desenvolvimento e maturação folicular e/ou a libertação do óvulo [65]. Este mecanismo é sustentado pela ligação do LNG aos recetores da progesterona e do andrógeno, com o consequente bloqueio da libertação da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo. Esta inibição atua através de um efeito de *feedback* negativo, atenuando o aumento da LH e da FSH pela hipófise anterior, característico da fase pré-ovulatória. Deste modo, fica impedida a rutura folicular e a libertação do óvulo maduro para os ovários, o que promove um atraso ou uma inibição da ovulação por um período que pode ir até 5 dias. Este facto, justifica que o LNG deve ser idealmente administrado na fase pré-ovulatória. Além disso, estima-se que possua efeitos ao nível do espessamento do muco cervical, minimizando a motilidade dos espermatozoides [60].

Por norma, quanto mais rápida for a administração maior é a eficácia. No entanto, foi demonstrado que até ao 8º dia do ciclo o LNG aumenta a duração da fase folicular e, a partir do 9º dia promove efeitos variados como anovulação, fase lútea deficiente ou até nenhum efeito [63].

Acetato de Ulipristal (AUP)

O fator tempo é decisivo na eficácia da utilização de um contraceptivo de emergência. A necessidade na obtenção de um fármaco com um período de atuação superior ao LNG, levou a FDA a aprovar um novo composto em 2010, o AUP [66]. O AUP é uma pequena molécula de estrutura esteróide (Figura 3) e que atua como modulador seletivo do recetor da progesterona, exercendo sobretudo um efeito inibitório [67].

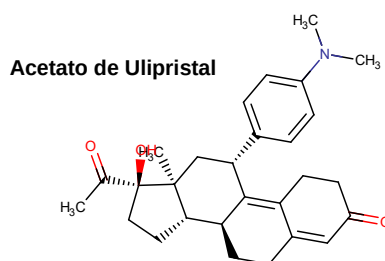


Figura 3. Estrutura química do AUP (Adaptado de [67]).

Este novo contraceptivo de emergência deve ser administrado em dose única de 30 mg de AUP, por via oral, até 120h após uma RSNP [66].

O AUP possui a capacidade de exercer um efeito de antagonista ou de agonista parcial no recetor da progesterona, impedindo a ligação da progesterona a este recetor e inibindo a transcrição genética desencadeada por esta ligação. Além da sua atividade antiprogestativa, o AUP demonstrou também exercer uma atividade inibitória nos recetores glicocorticóides. Diversos estudos pré-clínicos demonstraram que este composto possui uma afinidade muito superior à da progesterona e da dexametasona para os recetores da progesterona e de glicocorticóides, respetivamente. Ao contrário do LNG, o AUP apresenta uma baixa afinidade para o recetor do andrógeno e uma afinidade insignificante para os recetores de estrogénio e mineralocorticóides [66].

Tal como o LNG, o principal mecanismo de ação do AUP é retardar ou inibir a fase ovulatória. No entanto, este último além de atuar na fase pré-ovulatória precoce, atua também na tardia, mesmo quando tomada 24-48h antes do pico LH [68].

Estima-se que a atividade farmacológica do AUP varie de acordo com a fase do ciclo uterino/ovário. A sua administração numa fase precoce promove um atraso no desenvolvimento e na libertação do folículo, devido sobretudo à supressão de estradiol. Se esta administração for feita numa fase tardia, em que já começou a decorrer o pico de LH, ocorre um impedimento ou atraso na rutura folicular e na libertação do óvulo [69]. Além disso, o AUP demonstrou reduzir a espessura do endométrio e atrasar a sua maturação, bem como promover alterações nos marcadores dependentes da progesterona necessários para a implantação [68].

Dispositivo Intrauterino de Cobre (DIUC)

O DIUC, ao contrário das opções descritas anteriormente, é desprovido de ação hormonal. É um pequeno dispositivo de plástico, revestido por cobre ou por cobre e prata em forma de “T”. Esta estrutura permite que se adapte ao útero feminino, após inserção por um profissional [70]. Pretende-se que a utilização deste contraceptivo de emergência, à semelhança dos outros, seja realizada o mais rápido possível e a sua inserção está recomendada até a um máximo de 120h após a RSNP. No entanto, algumas entidades assumem que este pode ser inserido para além das 120h, desde que seja determinado o momento da ovulação, o que constitui uma condicionante limitável. Além disso, dados mais recentes sugerem que a sua inserção em qualquer fase do ciclo é segura, desde que se obtenha um teste de gravidez de alta sensibilidade negativo [71].

O mecanismo de ação do DIUC não interfere com a ovulação, ao contrário dos métodos anteriores. Afeta sobretudo a fecundação, a nidação e atua de forma nociva sob os espermatozoides. Os seus efeitos na pré-fecundação são proeminentes, devido essencialmente à presença de cobre e à sua toxicidade subsequente para o óvulo e para o esperma. Aliado a isto, a presença de um corpo estranho ativa um processo inflamatório crónico sustentado pela libertação de citocinas e integrinas. A libertação destes biomarcadores inflamatórios proporciona um efeito espermicida e mesmo que ocorra fecundação, o processo de nidação é inibido. O DIUC, é também eficaz no período pós-fertilização, e apesar de o seu mecanismo ainda não estar completamente esclarecido, esses efeitos geralmente ocorrem antes do embrião atingir o útero. Este dispositivo, embora seja um anticoncepcional de emergência apresenta ainda como vantagem o facto de poder ser mantido até 12 anos e utilizado como método contraceptivo de longa duração [71].

A Figura 4, apresenta de forma sintética o período em que cada método referido anteriormente é eficaz, face ao ciclo ovário da mulher.

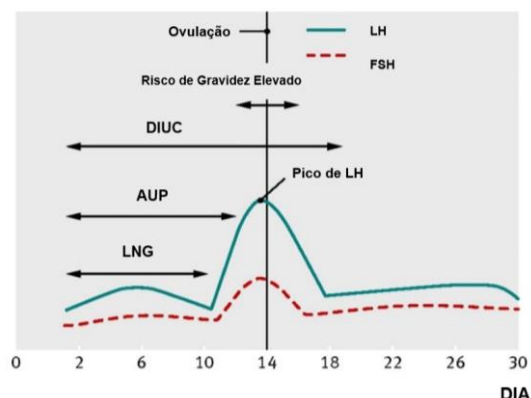


Figura 4. Período de eficácia dos métodos de CE disponíveis. (Adaptado de [72])

C. Farmacocinética - Metabolismo e Interações Farmacológicas

A nível metabólico o LNG não possuiu um metabolismo de primeira passagem significativo, pelo que a sua biodisponibilidade varia entre os 85% e os 100%. No entanto, sofre essencialmente metabolismo via hidroxilação, conjugação e redução hepática [60]. O processo metabólico é sobretudo afetado pelo uso concomitante de indutores enzimáticos hepáticos, nomeadamente indutores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que reduzem a eficácia do LNG. Estes incluem os barbitúricos, a fenitoína, a carbamazepina, o *Hypericum perforatum*, a rifampicina, o ritonavir, a rifabutina e a griseofulvina, entre outros. Estes indutores diminuem as concentrações de LNG até aproximadamente 4 semanas após a sua suspensão e nestes casos recomenda-se alternativamente, a inserção de um DIUC. No entanto, existem alguns profissionais que recomendam implementar um aumento da dose de LNG para 3 mg, apesar de não existir evidência científica suficiente que sustente esta prática. Além disso, o LNG demonstrou aumentar o risco de nefrotoxicidade associado à ciclosporina, através da inibição do seu metabolismo [73].

O AUP é rapidamente absorvido, ocorrendo um pico de concentração plasmática 30 minutos a 3 horas após a sua ingestão. Esta absorção é dependente do pH, dando-se posteriormente o transporte do AUP através da ligação a proteínas plasmáticas. É um composto extensamente metabolizado no fígado pela CYP3A4, e entre os principais metabolitos formados existe um, o mono-N-desmetilado, que é farmacologicamente ativo [74]. À semelhança do LNG, o uso concomitante de AUP com indutores enzimáticos desta isoenzima, pode diminuir a sua concentração plasmática e consequentemente a sua eficácia. Estes indutores incluem os mesmos referidos para o LNG e outros como efavirenz, fosfenitoína, nevirapina, oxcarbazepina e topiramato. O impacto na redução das concentrações de AUP pode persistir até 2 ou 3 semanas após a suspensão do indutor. Pelo que o seu uso, não está recomendado em mulheres que administram ou administraram nos últimos 28 dias estes indutores. Porém, devido à elevada afinidade do AUP para o recetor da progesterona, este pode diminuir a eficácia de medicamentos com progestagénios, nomeadamente os contraceptivos orais [73].

D. Segurança - Contraindicações e Efeitos Colaterais

Os métodos de CE são considerados na sua generalidade seguros. No entanto, a maioria causa alterações nos níveis hormonais endógenos e nos padrões hemorrágicos do ciclo uterino [56].

A gravidez é uma contraindicação transversal a todos os métodos mencionados, pois não existe eficácia provada para o seu uso nesta condição. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos e dores de cabeça. O método que apresenta maior incidência desses efeitos é o MY. Este regime implica a administração de um antiemético, dado que a ocorrência de náuseas ocorre em 50% dos casos e de vômitos em 20%. Além disso promove também alterações no ciclo menstrual, mastalgia e embora os estudos atuais não mencionem implicações do uso de estrogénio no risco de venotromboembolismo, devem ser consideradas alternativas caso exista contraindicação para o uso de combinações de estrogénios e progesterona [56].

Por norma, o LNG é bem tolerado. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e vômitos, com incidência de 23% e 5,6% respetivamente. O uso rotineiro de antieméticos não é recomendado, além disso a incidência de náuseas e vômitos neste método é significativamente menor face ao MY. No entanto, se ocorrer vômito nas primeiras 3 horas após administração é recomendado retomar a dose [75]. Outros efeitos menos comuns são fadiga, tonturas, cefaleia, mastalgia e alterações na duração do ciclo menstrual, em que por norma ocorre um encurtamento do ciclo, em aproximadamente 2 dias. O LNG não apresenta contraindicações, no entanto, deve ser utilizado com precaução em casos de hipersensibilidade a este composto e de doença hepática grave. Além disso, é excretado no leite materno, pelo que deve ser evitada a exposição do lactente a este composto. Deste modo, a amamentação deve ser adiada durante pelo menos as 8h seguintes [56].

O AUP tem um perfil de efeitos colaterais semelhantes ao LNG. No entanto, a cefaleia é o efeito mais comum, com uma incidência em 19% dos pacientes. Outros efeitos menos comuns incluem náuseas, fadiga, tonturas e dor no baixo-ventre. Além disso, ao contrário do LNG, a duração do ciclo menstrual tende a prolongar-se por mais 3 dias. O metabolismo do AUP ao nível do rim e do fígado, tornam este composto contraindicado em doentes renais ou hepáticos graves. Além disso, apresenta também uma contraindicação em casos de asma grave e/ou descontrolada, pois exerce um efeito antagonista sob os recetores de glicocorticóides. Como é um composto lipofílico e pode ser secretado no leite materno, se a mulher estiver a amamentar, o leite materno deve ser descartado durante 36 horas [56].

O DIU de cobre é um excelente método quando se pretende uma contraceção reversível a longo prazo, com uma boa relação custo/benefício e poucos efeitos adversos [56]. Apresenta ainda a vantagem de poder ser utilizado por lactantes, uma vez que não interfere com a qualidade do leite, e por mulheres com contraindicação para a utilização de métodos hormonais. Além disso, não há contraindicação para a sua inserção após um aborto, nomeadamente de 1º trimestre, desde que não haja outras complicações prévias. Pode ainda ser utilizado por mulheres com ectopia cervical, neoplasia, quistos no ovário e vírus da imunodeficiência humana (VIH) positivo [66].

No entanto, apresenta desvantagens como a sua inserção dolorosa, a necessidade de um profissional qualificado para o procedimento, o aumento do fluxo menstrual e intensidade das cólicas, e outras complicações raras, como a perfuração do útero e a migração do dispositivo [66]. Além disso, a OMS considera como contraindicações absolutas para a utilização deste dispositivo em caso de: gravidez, alergia ao cobre, cancro cervical ou endometrial, sépsis puerperal, DST, doença inflamatória pélvica, doença de Wilson, anormalidade dos ductos de Muller e utilização de anticoagulantes ou outros distribuídos da coagulação. Outras contraindicações de carácter relativo são, casos de mulheres com elevado risco de DST, com sistema imunitário comprometido, com cancro no ovário, com doença trofoblástica benigna e durante as primeiras 4 semanas do período de pós-parto [56][66].

E. Eficácia

A eficácia dos métodos utilizados na CE é expressa tendo por base o número de gestações esperadas e as que conseguem ser evitadas com recurso à CE, durante um determinado período. No entanto, a nível clínico é calculada a taxa de falha de CE ou taxa de gravidez, pois permite obter dados comparativos que demonstram a eficácia relativa entre os diferentes métodos [77].

O DIUC é a opção de CE mais eficaz. Diversas revisões demonstraram que a taxa de gravidez após a introdução do DIUC para CE é inferior a 0,1%, o que significa que evita praticamente todas as gravidezes possíveis [77].

Por outro lado, o AUP é o contraceptivo hormonal de emergência mais eficaz disponível. As taxas de falha do AUP em ensaios clínicos, variam entre 0,9% e 2,1%. Relativamente ao LNG, as taxas de gravidez após o uso LNG em ensaios clínicos apresentam um intervalo de 0,6% a 3,1%. A probabilidade de ocorrer gravidez com o uso de AUP face ao uso de LNG, foi 42% menor nas primeiras 72h e 65% menor nas primeiras 24h após uma RSNP. A elevada eficácia do AUP deve-se sobretudo ao seu mecanismo de ação, pela sua capacidade de interromper a ovulação mesmo após o início do pico de LH, enquanto o LNG é ineficaz após o início desse pico. De facto, a eficácia dos métodos de CE orais, pode ser avaliada na Figura 5. Esta demonstra, quantas gravidezes podem ocorrer numa população de 100 mulheres após uma RSNP na 2ª ou 3ª semana do ciclo menstrual, de acordo com o método utilizado [76].

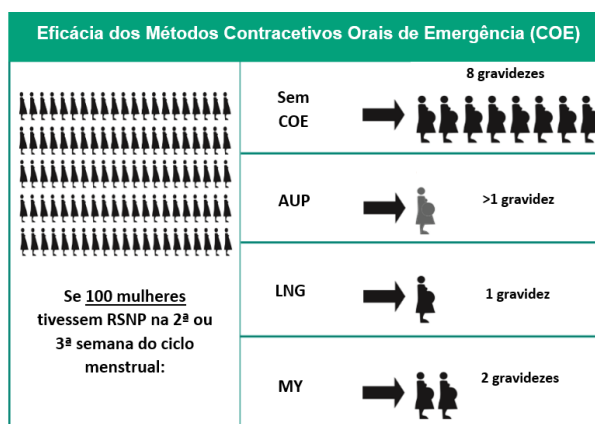


Figura 5. Eficácia da CE após uma RSNP de acordo com o método utilizado. (Adaptação de [76])

A utilização de contraceptivos orais combinados como o MY, são as alternativas menos eficazes. As taxas de falha variam entre 2,0% e 3,5%. Estudos demonstraram que a taxa de gravidez do regime combinado foi cerca de duas vezes superior face às mulheres que usaram LNG [77].

Apesar de se privilegiar a implementação do método de CE mais eficaz, há outros fatores que são decisivos para esta escolha, como o tempo após a RSNP, características do paciente (peso, alergias e medicação concomitante), custo e disponibilidade [56].

Apesar de todos os métodos serem altamente eficazes nas 72 horas após uma RSNP, o AUP é o mais eficaz quando já decorreram 72-120 horas e o DIUC não diminui a sua eficácia ao longo das 120 horas. Um índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m² não é considerado uma contraindicação para a utilização de métodos contraceptivos de emergência orais, porém tanto o LNG quanto AUP foram considerados menos eficazes nesses pacientes. Apesar disso, vários estudos demonstraram que o AUP foi mais eficaz do que LNG em mulheres obesas, sendo esta uma alternativa a considerar nessas mulheres. Por outro lado, a eficácia do DIU de Cobre não muda com o IMC e, portanto, esse método é preferencial em mulheres com IMC > 35 [56].

F. Iniciação da Contraceção, Gravidez e Uso repetido

Os métodos contraceptivos de emergência, à exceção do DIUC, não conferem uma proteção prolongada para RSNP subsequentes. Além disso, como alguns destes métodos exercem um atraso na ovulação, há ainda o risco de ocorrer uma possível gravidez no mesmo ciclo menstrual, caso não seja adotado um método contraceptivo. Esta solicitação é uma oportunidade para informar, aconselhar e ajudar a implementar uma das opções disponíveis de contraceção regular, tendo em conta as necessidades e as preferências da mulher. Como mencionado na Tabela 6, qualquer método deve ser introduzido o mais rápido possível ou iniciado apenas na menstruação seguinte, não obstante à introdução de um método barreira adicional [79].

Tabela 6. Quando iniciar um Contraceptivo Regular após CE. (Tabela Adaptada de [78])

Contraceptivo de Emergência	Método Regular a Adotar	Quando Iniciar
LNG (1,5 mg) AUP (30 mg)	Método Barreira (preservativo, diafragma, espermicida)	<u>Início imediato</u>
	Métodos Hormonais (orais, adesivo, anel, implante, injetável, DIU)	<u>Início imediato</u> – método barreira adicional durante: 7 dias para o LNG e 14 dias para o AUP (possíveis interações) <u>Início na menstruação seguinte</u> – método barreira adicional até iniciar este método <u>Teste de gravidez</u> – se o método a adotar for o DIU ou o implante (por uma questão prática e monetária)
	Métodos Naturais	Usar método barreira até à 1ª menstruação depois da CE (esta menstruação pode não ser uma menstruação normal) e iniciar o novo método.
	Esterilização	Implementar após a 1ª menstruação depois da CE. Utilização de método barreira até este processo estar concluído.
DIUC		<u>Início imediato</u> – como contraceptivo de emergência (até 5 dias após RSNP), não necessita de método adicional <u>Início na menstruação seguinte</u> – caso não tenha sido adotado como método contraceptivo de emergência

Há uma exceção a este início imediato ainda por esclarecer relativamente ao AUP, pois a FDA recomenda iniciar a contraceção hormonal 5 dias após a sua administração. Esta indicação foi baseada em estudos, que sugerem que a administração concomitante de AUP e progesterona pode reduzir o efeito do contraceptivo regular. No entanto, não há estudos clínicos que demonstrem um aumento da taxa de gravidez associada a esta prática [79].

A CE não é recomendada para uso frequente pelo que a implementação de um método contraceptivo regular é ainda mais emergente. Além disso, vários estudos demonstraram que os métodos contraceptivos regulares são mais eficazes na prevenção de uma gestação. Quando a CE é apenas usada esporadicamente, em situações de emergência, por falha de método regularmente usado, não tem tendência a provocar efeitos secundários graves e tem raras contra-indicações médicas para sua utilização como referido anteriormente [80]. No entanto, o seu uso frequente, mais do que uma vez por ciclo, apesar de não ser contra-indicado não é recomendado pois pode promover vários efeitos adversos, como irregularidades menstruais [81].

À semelhança do que acontece com os métodos contraceptivos regulares, nenhum método contraceptivo de emergência é 100% eficaz. Assim, apesar destes métodos provocarem alterações no padrão hemorrágico do ciclo menstrual, se após a sua toma a menstruação atrasar mais do que 7 dias da data esperada, as doentes devem ser aconselhadas a realizar um teste de gravidez. O mesmo deve ser recomendado 3 semanas após a RSNP se a menstruação não for totalmente normal [73]. Em caso de gravidez, diversos estudos demonstraram muito baixo risco para ocorrência de malformações fetais ou teratogénicas para qualquer método utilizado. No entanto, ensaios *in vivo* demonstraram perda fetal face à utilização de AUP, sendo recomendado por alguns profissionais de saúde a realização de um teste de gravidez previamente [56].

4. Conclusão

Posto isto torna-se incontestável, que qualquer farmacêutico no decorrer da sua atividade profissional, seja capaz de intervir perante um episódio de RSNP. Este deve ter disponível toda a informação necessária para orientar o utente para a alternativa mais adequada. Para tal, deve ter em conta os métodos disponíveis, o tempo decorrido desde o episódio, as preferências pessoais da utente e outras características relevantes para que esta decisão além de eficaz, seja segura. A CE é considerada um método contraceptivo que só deve ser usado em último recurso e de forma pontual. Este, não menospreza a necessidade de um método contraceptivo regular e constitui uma oportunidade para recomendar e elucidar sobre o seu benefício. Apesar de a adoção deste método não garantir uma eficácia de 100% na prevenção gestacional e de não ser desprovido de efeitos colaterais, demonstrou ser uma mais-valia até à atualidade ao evitar inúmeras gravidezes indesejadas e/ou não planeadas.

Posto isto, a abordagem desta temática perante a equipa da FP, constituiu uma oportunidade para esclarecer, debater e resolver, dúvidas e questões que nos permitiram crescer enquanto equipa e permanecer preparados para a atuar face a esta problemática.

Tema II – Medicamentos contendo Lisados Bacterianos na Prevenção de Infecções Bacterianas

1. Contextualização

Durante o meu estágio na FP, tive a oportunidade de contactar e dispensar frequentemente, medicamentos contendo lisados bacterianos (MCLB). Esta classe farmacoterapêutica está autorizada para diferentes finalidades, nomeadamente na profilaxia e na terapêutica adjuvante de infeções bacterianas, sobretudo respiratórias, mas também urinárias. Neste sentido, surgiu o meu interesse em abordar este grupo farmacológico, devido ao seu potencial no combate à atual problemática relacionada com o incremento das resistências antimicrobianas, pelo uso excessivo ou inadequado de antibióticos, resultado do aumento das infeções bacterianas recorrentes. Assim, este Tema II é realizado com o objetivo de avaliar a pertinência desta abordagem terapêutica, que do meu ponto de vista é uma mais-valia para prevenir o desenvolvimento de um quadro infeccioso agudo e até crónico, e que constitui uma alternativa às terapêuticas anti-infecciosas convencionais.

Neste âmbito, tomei a iniciativa de fazer um projeto que incluísse a informação mais relevante sobre os métodos preventivos a adotar numa das fases do ano mais marcante a nível de infeções respiratórias, Outono/Inverno. Assim, em formato de publicação, foram esclarecidas várias questões sobre esta temática, realçando por último aquele que a população em geral se encontra menos familiarizada, os MCLB. Este projeto com objetivo de ser destacado ao nível das redes sociais da FP, encontra-se disponível no Anexo VIII.

2. Enquadramento Geral

Infeções Recorrentes

Um quadro infeccioso recorrente constitui um desafio de diagnóstico e terapêutica para profissionais de saúde. Para abordar estes casos é essencial a presença de um histórico clínico detalhado, combinado com a realização de exames físicos e análises laboratoriais complementares. Para determinar a origem destas infeções de repetição é fundamental registar a idade com que ocorreu a primeira manifestação, o local, a frequência, a duração, a gravidade, as complicações associadas e sobretudo a resposta a tratamentos com antimicrobianos [82]. Além disso, na avaliação destes pacientes, deve colocar-se em hipótese a presença de uma das seguintes situações: um sistema imunitário imaturo, um fator de risco precipitante ou um défice no sistema imunitário (primário ou secundário) [83].

Infeções Bacterianas

As bactérias são microrganismos onnipresentes que fazem parte da flora normal do hospedeiro e que colonizam o meio ambiente. Apesar de uma pequena percentagem da totalidade das bactérias causarem infeções propriamente ditas, estas têm um grande impacto na saúde pública. Por norma, estas infeções têm um tratamento mais simples e rápido que as infeções virais, uma vez que dispõem de um arsenal de agentes antibacterianos extenso [84].

Ao contrário das doenças infecciosas causadas por vírus e parasitas, as infecções de agente etiológico bacteriano tornaram-se uma preocupação global devido à resistência aos antibióticos, um problema com um rápido crescimento e com consequências potencialmente devastadoras [84].

Infeções Do Trato Respiratório (ITR)

As ITR constituem uma complicação do estado de saúde que surge tanto na fase adulta como na pediátrica. Os principais tipos de ITR com relevância clínica são: as exacerbações agudas da Bronquite Crônica ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e as Infecções do Trato Respiratório Recorrentes (ITRR) [85]. Estas últimas, têm maior prevalência durante a infância. A sua incidência em crianças com idade inferior a 1 ano é de aproximadamente 25% e durante os primeiros 6 meses de vida é de aproximadamente 6%. A definição de ITRR é específica na literatura para certas patologias. No caso da rinite que pressupõe a ocorrência de mais de 5 episódios por ano e no caso da otite média a ocorrência de 3 episódios em meio ano ou 4 episódios por ano [86].

Apesar da incidência destas infecções diminuir ao longo do crescimento, a taxa média de infecções na vida adulta é de duas vezes por ano. Uma maior prevalência nesta fase é sobretudo associada à condição respiratória crônica mais comum, a DPOC. Nesta condição ocorrem coinfeções virais e bacterianas, em que muitas vezes uma infecção viral facilita o desenvolvimento de uma infecção bacteriana, sendo que 50% das exacerbações desta patologia têm origem em infecções bacterianas [85].

Os fatores que impulsionam a recorrência desta infecção são a proximidade com crianças, o histórico de condições clínicas que aumentam a suscetibilidade a infecções como asma ou rinite alérgica, exposição ao fumo do tabaco ou a outros agentes poluentes, sistema imunitário comprometido e anomalias anatómicas como pólipos nasais ou dismorfias faciais [87].

Estas infecções envolvem tanto o trato respiratório superior como o inferior e são desencadeadas por uma vasta diversidade de microrganismos. Por norma a sua etiologia é viral, mas as ITRR podem também ser desenvolvidas devido a diferentes bactérias, como a *Streptococcus pyogenes* do grupo A, a mais comum [87]. Seguida de outras como: *Acinetobacter spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, e *Stenotrophomonas maltophilia* [85].

Relativamente à terapêutica convencional de uma ITR, é por norma baseada na administração de antibióticos [85]. Segundo dados estatísticos, a principal infecção que leva a este uso são as amigdalites, seguindo-se as bronquites, as otites, as sinusites, as rinites, as faringites e por fim a pneumonia. Além disso, a classe farmacológica mais prescrita nestas situações clínicas são as penicilinas combinadas com betalactâmicos nomeadamente a associação de amoxicilina com ácido clavulânico, seguindo-se os macrólidos, as cefalosporinas, as quinolonas, as tetraciclina e por fim as sulfonamidas associadas a trimetopim. Contudo, a eficácia desta terapêutica demonstrou diminuir ao longo dos anos, devido ao consumo excessivo e inadequado de antibióticos

que promoveu alterações na suscetibilidade dos agentes infecciosos bacterianos aos antibióticos [88].

Infeções do Trato Urinário (ITU)

A ITU é uma patologia infecciosa frequente, em todas as faixas etárias e em ambos os gêneros. Porém, na fase adulta, a sua incidência aumenta sobretudo no sexo feminino. Estima-se que 50% a 80% das mulheres tenham pelo menos um episódio de ITU na vida e cerca de 15% pelo menos um por ano. Além disso, aproximadamente um terço das mulheres desenvolve quadros de cistite aguda de repetição, classificando-se como ITU recorrente (ITUR). A ITUR é definida pela presença de pelo menos dois episódios durante seis meses ou pelo menos três episódios durante um ano [89].

Além da sua prevalência em mulheres, a ITU afeta também idosos sendo considerada uma das doenças infecciosas mais comuns a seguir às ITR [90]. Os principais fatores que precipitam a recorrência destas infeções são: o comprometimento da função renal, nomeadamente transplante renal e obstrução do trato urinário, disfunções anatómicas ou funcionais e alterações no estado imunológico do hospedeiro. No entanto, no sexo feminino outras condicionantes aumentam esta tendência como: práticas sexuais e o uso de certos métodos barreira; questões genéticas e anatómicas como histórico materno de ITU recorrente, ITU antes dos 15 anos e distância mais curta entre o ânus e a uretra face ao homem; período pós-menopausa devido a uma redução do estrogénio e dos lactobacilos vaginais, cistocele, cirurgia urogenital, presença de volume residual pós miccional e um historial de ITU; fase gestacional [91].

A maioria destas infeções surge como resultado da colonização do trato urogenital com bactérias presentes na flora retal e perineal. As espécies mais comuns incluem a *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* e outras espécies de *Enterococcus* ou *Staphylococcus*. Destas, a *Escherichia coli* é responsável por cerca de 80% das infeções adquiridas na comunidade por pessoas saudáveis, seguida pela *Klebsiella*. Pacientes em centros de acolhimento, diabéticos, com cateter permanente ou imunocomprometidos também podem ser colonizados por *Candida* [92]. O tratamento destas infeções normalmente utiliza uma antibióterapia de amplo espectro, que deve ser substituído por um antibiótico direcionado quando obtido o resultado da urocultura, prática habitual no diagnóstico das ITUR. As escolhas iniciais tendem a ser penicilinas, betalactâmicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e carbapenênicos, em que as opções de primeira linha são por norma a fosfomicina, a amoxicilina com ácido clavulânico e a nitrofurantoína [92][93].

Têm sido propostas diferentes alternativas preventivas das ITUR, incluindo estratégias antimicrobianas como profilaxia contínua, profilaxia pós-coito, autotratamento intermitente pela paciente ou estratégias hormonais pós-menopausa como estrogénios intravaginais [91]. Outras terapêuticas não farmacológicas com suplementos alimentares contendo arando vermelho, lactobacilos ou outros probióticos têm tido também um impacto positivo significativo. No entanto, a emergente resistência aos antibióticos tem acrescido a necessidade de encontrar novas terapêuticas profiláticas, nomeadamente perspectivas imunoterápicas [90][91].

Resistência aos Antibióticos

As doenças infecciosas bacterianas têm se tornado cada vez mais difíceis de tratar com antibióticos. Estima-se que nas próximas décadas, estas se tornem um grande desafio para a saúde humana. A principal razão desta problemática é o aumento da resistência a antibióticos, e a solução em vista para a resolver é encontrar novas opções terapêuticas, que substituam aquelas que se tornaram ineficazes contra bactérias resistentes. Um dos fatores que contribui para esta resistência crescente é o uso excessivo e/ou inadequado de antibióticos nas terapêuticas humanas e animais, bem como na agricultura. Há outros fatores importantes que contribuem para esta situação, como a rápida disseminação de novas estirpes emergentes devido à globalização e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis ou precários. Além disso, muitas infecções sistêmicas derivam de infecções bacterianas recorrentes [94].

O foco da investigação destas resistências consiste na tentativa de estabelecer uma associação entre o desenvolvimento de infecções bacterianas agudas, por bactérias que se tornaram resistentes a um ou mais antibióticos e a passagem por certos ambientes. Estes ambientes incluem muitas vezes hospitais, esgotos, zonas agrícolas, indústrias ou então pode ainda ocorrer troca genética com bactérias resistentes em produções agrícolas, local de amplo uso de antibióticos [94].

A sobrevivência bacteriana na presença de antibióticos resulta inevitavelmente do desenvolvimento de resistências, e muitas vezes, os mecanismos de resistência são diferentes dos observados na clínica para outras infecções, o que dificulta mais a resolução desta problemática [94].

Profilaxia de Infecções Bacterianas

As medidas utilizadas na prevenção do desenvolvimento de infecções bacterianas, têm tido um impacto dramático na diminuição da morbilidade e da mortalidade associada às mesmas. Estas, tornam-se fundamentais nesta fase de aumento da resistência aos antibióticos, devido à dificuldade acrescida em alcançar uma terapêutica eficaz. É neste âmbito que ganha relevância a implementação de vacinas, como estratégia de prevenção primária, de modo a atuar numa primeira instância através do controlo de fatores de risco e de causas específicas [94].

As vacinas consistem em formulações compostas por partes enfraquecidas ou inativadas de um microrganismo específico, de forma a desencadear uma resposta imunológica. Atualmente, as vacinas contêm um modelo sintético em vez do próprio antigénio. Porém, independentemente da sua composição, esta versão enfraquecida não promove o desenvolvimento de doença, mas faz com que sistema imunológico responda exatamente da mesma forma como se fosse a primeira vez que contactasse com o antigénio real. Algumas vacinas necessitam de ser aplicadas em múltiplas doses, de modo a garantir uma produção de anticorpos duradouros e o desenvolvimento de células de memória. Assim, o corpo humano é estimulado a combater um agente fictício, de forma a agilizar e facilitar o processo de defesa quando exposto futuramente a um agente infeccioso verdadeiro [95].

Este método ganha também destaque devido não só ao facto de existirem escassas alternativas farmacológicas profiláticas, mas também pela sua isenção em compostos antibacterianos, responsáveis por uma elevada porção das resistências desenvolvidas [91].

Sistema Imunológico: Imunidade Inata vs. Adaptativa

O sistema imunológico tem como objetivo combater microrganismos e outros agentes externos que atingem o corpo, a nível dos órgãos, dos tecidos ou dos fluidos corporais. Este é composto por duas partes: o sistema imunológico inato (inespecífico) e o sistema imunológico adaptativo (específico) que, apesar de assumirem funções diferentes, trabalham em conjunto na resposta imunológica de ataque [96].

O sistema imunológico inato, constitui a primeira linha de defesa. Este, reage de igual forma a todos os agentes invasores. Atua de forma eficaz e rápida, no entanto tem um poder limitado para impedir que os microrganismos se disseminem sistemicamente. Este oferece proteção conferida pela pele, mucosas, células do sistema imunológico, também designadas células de defesa e proteínas [96].

O sistema imunológico adaptativo assume o controlo quando o inato não é suficiente, através de uma resposta específica e direcionada para o foco de origem da infeção. Esta resposta implica uma identificação prévia do agente invasor, o que torna este sistema mais lento apesar de mais preciso. Além disso, tem também a vantagem de criar memória, de forma que quando ocorrer um segundo contacto com o mesmo agente, este sistema ofereça uma resposta mais rápida. Este sistema é constituído sobretudo por linfócitos T, B ao nível dos tecidos e anticorpos ao nível dos fluidos corporais [96].

3. Medicamentos contendo Lisados Bacterianos (MCLB)

Os medicamentos à base de lisados bacterianos (LB) surgiram na década de 70, no seguimento do conceito inovador de imunomoduladores derivados de bactérias. Estes têm ganho cada vez mais interesse e o seu uso tem tido um consenso cada vez maior na prática médica. Atualmente, existe uma ampla variedade de opções terapêuticas diferentes, mas a sua utilização deve ser consciente, sendo necessário esclarecer previamente qual a origem dos episódios infecciosos recorrentes [97].

Estes compostos são constituídos por diferentes antígenos bacterianos, de acordo com os extratos em questão, pelo que podem ser monovalentes ou polivalentes. Estes são obtidos através de uma cultura em massa de estirpes bacterianas, sobre a qual ocorre previamente lise celular química ou mecânica e posteriormente um processo de liofilização. A lise celular química, consiste na utilização de substâncias químicas alcalinas de modo a promover uma desnaturação proteica dos respetivos antígenos. A lise celular mecânica pretende preservar a estrutura antigénica através de lise *in vitro*, de modo a ocorrer um fracionamento de corpos bacterianos e/ou sobrenadante com obtenção dos respetivos antígenos. Por fim, os fragmentos são misturados em proporções iguais e são adicionados excipientes para preparar a formulação farmacêutica [97].

Por norma estes medicamentos são polivalentes, ou seja, são constituídos por diferentes estirpes numa única formulação farmacêutica, como *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Viridans*, *S. Pneumoniae*, *S. Pyogenes*, *Klebsiella Pneumoniae*, *K. Ozenae*, *Moraxella Catarrhalis*, *Haemophilus Influenzae*, contendo bilhões destas bactérias. No entanto, há também medicamentos monovalentes, constituídos por *Escherichia coli* [97].

A. Medicamentos Autorizados em Portugal

Atualmente em Portugal estão autorizados 7 medicamentos, o Broncho-Vaxom, o Broncho-Vaxom Adulto, o Broncho-Vaxom Criança, o Lantigen B, o Paspal Oral (IP), o Paspal Oral e o Uro-Vaxom, como representado na Tabela 7. Estes são medicamentos aprovados pelo INFARMED, como imunoestimulantes (vacinas), que contêm as estirpes mais frequentemente associadas a infecções do aparelho respiratório superior e inferior e do aparelho urinário [98].

Em 2019, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) juntamente com o Comité para Medicamentos de Uso Humano (CHMP) concluíram, que não existem dados científicos suficientes que justifiquem o uso destes imunomoduladores no tratamento de infecções respiratórias e na prevenção de pneumonias. Deste modo, tanto a EMA como o INFARMED aplicaram restrições de utilização a estes fármacos, sendo que apenas recomendam o seu uso na profilaxia de infecções recorrentes [98].

Tabela 7. MCLB autorizados em Portugal [99].

Infeção	Substância Ativa	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem
Trato Respiratório	Lisados Polibacterianos	Broncho-Vaxom®	Granulado	3.5 mg
		Broncho-Vaxom Adulto®	Cápsula	7 mg
		Broncho-Vaxom Infantil®	Cápsula	3 mg
		Lantigen B®	Suspensão Oral	Associação (Unidades Antigénicas)
		Paspal Oral (IP)®	Comprimido	3 mg
		Paspal Oral®	Comprimido	3 mg
Trato Urinário	Lisado Bacteriano	Uro-Vaxom®	Cápsula	6 mg

B. Atividade Imunomoduladora

Os LB, como imunoestimuladores, apresentam uma atividade estimulante ao nível do sistema imunológico, que visa potencializar as respostas imunes específicas e inespecíficas contra bactérias, conferindo um efeito protetor [97].

Tendo em conta que as principais portas de entrada de microrganismos no corpo humano são as superfícies mucosas e epiteliais, justifica-se que mais de 50% do tecido linfóide esteja localizado nessas áreas estrategicamente, sendo designado como tecido linfóide associado à mucosa (MALT). Este cobre a maior parte das superfícies do corpo acessíveis à entrada de microrganismos [100].

Os imunomoduladores bacterianos são administrados por via oral e não por via parentérica, como acontece com as vacinas tradicionais. Deste modo, são absorvidos no intestino e promovem a estimulação do tecido linfóide nesse local, o tecido linfático associado ao intestino (GALT), e posteriormente noutros como a nível brônquico, o que se pode verificar na Figura 6. Para promover esta reação em cadeia, as placas de Peyer a nível intestinal são determinantes, pois são

responsáveis pela identificação do antígeno e pela geração da resposta imunológica subsequente [100].

Há 3 regiões diferentes na estrutura das placas de Peyer: nódulos linfáticos – constituídos por células B; áreas entre os nódulos – constituídas por células T; e células M com epitélio associado ao folículo – caracterizado por uma membrana basal altamente porosa. Relativamente às células M supõe-se que o seu principal mecanismo seja aprisionar as micromoléculas antigénicas presentes no lúmen intestinal, de modo a serem processadas por macrófagos ou células dendríticas, e por fim apresentadas a linfócitos. Assim, as células T e B são geradas e reservadas nas células M das placas de Peyer apresentando especificidade para um determinado antígeno, assim como um número considerável de linfoblastos, principalmente produtores de Imunoglobulina A (IgA). Seguidamente, estes linfócitos e linfoblastos são transportados através da linfa para os linfonodos mesentéricos onde vão amadurecer. Destes linfonodos, os linfócitos ativados entram na corrente sanguínea e seguem para as estruturas associadas ao tecido linfóide em diferentes órgãos [100].

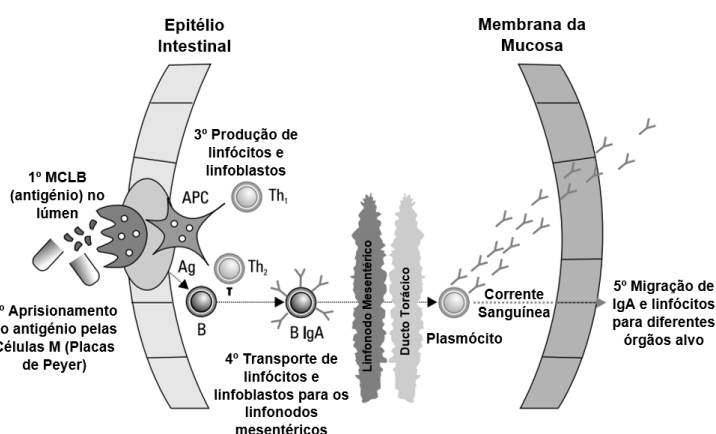


Figura 6. Mecanismo de ação de MCLB. (Adaptada de [100])

Logo, os imunomoduladores derivados de bactérias exercem um efeito protetor, devido precisamente à formação de células de memória T e B que são responsáveis pelas respostas celulares e humorais rápidas e específicas. Além disso, a síntese de Imunoglobulinas (Ig) devido à presença do antígeno, principalmente o isótipo A - IgA secretora, demonstrou conferir a atividade protetora mais importante contra infeções do trato respiratório [100].

Ambas as respostas celulares e humorais específicas são modificadas. Estes imunomoduladores induzem a produção de interferão gama e de IL-12 por algumas células imunocompetentes onde ocorre o desencadeamento preferencial de uma resposta Th1. Aliado a isto, após este tratamento, estudos demonstraram um aumento na proporção de células CD4+/CD8+ ao nível das vias respiratórias [100].

Estes imunomoduladores aumentam a eficácia das respostas de primeira linha, típicas da imunidade inata, pelo aumento de moléculas de adesão em monócitos [antígeno 1 ligado à função linfocitária (LFA-1), CD11a/CD18, MAC-1 (CD11b/CD18), molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1)] e em neutrófilos (MAC-1, ICAM-1) importantes na migração da corrente sanguínea para os tecidos [100].

Da mesma forma, é induzida produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , a IL-8, a IL-6 e a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1). Além dos efeitos mencionados, foi demonstrado que estes fármacos podem induzir também um efeito significativo na atividade funcional das células apresentadoras de antígeno e nas células dendríticas. Simultaneamente houve um aumento da expressão de CD83, CD86 e marcadores de moléculas de antígeno leucocitário humano (HLA) classe II [100].

C. Benefícios e Eficácia

Diversos ensaios clínicos confirmam os benefícios e a eficácia dos imunomoduladores orais na prevenção de infecções bacterianas recorrentes [101].

Para as ITR, estes resultados foram sobretudo relevantes em idades pediátricas, uma vez que manifestaram uma redução significativa do uso de antibióticos no tratamento de infecções respiratórias. Os LB demonstraram assim reduzir em cerca de 40% a incidência destas infecções bacterianas, e quanto maior a sua recorrência maior a eficácia deste método profilático [101].

Outros estudos demonstraram que além da redução da frequência dos quadros infecciosos respiratórios, esta terapêutica promoveu também uma diminuição da duração dos mesmos e do número de esquemas de antibioterapia em aproximadamente 50% [101].

Foi ainda demonstrado que estes fármacos são particularmente relevantes em pacientes imunocompetentes e em crianças com infecções agudas recorrentes, mesmo de origem vírica. No entanto, a sua eficácia é reduzida se houver uma exposição adicional a agentes poluentes [101]. Estudos demonstraram que os LB podem reduzir as taxas de exacerbações dos quadros infecciosos respiratórios. Outros estudos revelaram que estes fármacos diminuíram também as taxas de hospitalização, nomeadamente LB mecânicos, que mostraram além disso prolongar o intervalo entre a primeira e a segunda exacerbação. Sintomas como expetoração, tosse, dispneia e febre foram monitorizados após esta terapêutica e apesar de pouco significativo foi visível uma redução na produção de expetoração, na intensidade da tosse, um maior alívio na dispneia e uma diminuição do número médio de dias com febre [102].

O Broncho-Vaxom®, constitui o imunomodulador mais utilizado em ITUR. Este, foi alvo de diversos estudos relativamente à sua eficácia. A Figura 7, representa os resultados obtidos num desses estudos. O seu objetivo foi determinar o número de infecções diagnosticadas nos 6 meses seguintes, após a administração durante 10 dias por mês, durante 3 meses consecutivos do presente fármaco, em crianças até aos 11 anos. Além disso, o presente estudo especificou também o tipo e o número de infecções que ocorreram face a um grupo controlo, como é possível evidenciar na Figura 8 [103].

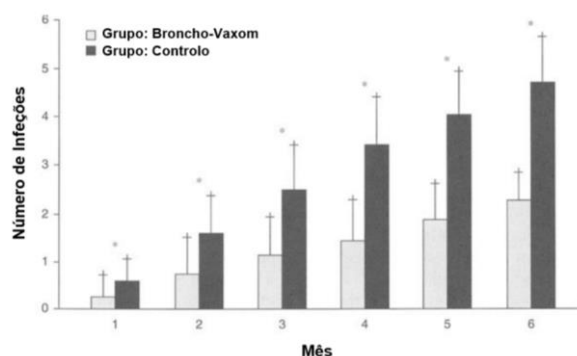


Figura 7. Eficácia do Broncho-Vaxom ® nos 6 meses seguintes ao tratamento. (Adaptado de [103])

	Broncho-Vaxom (%)	Controlo (%)
Resfriado	26 (39.4)	51 (35.2)
Faringite	6 (9.1)	63 (43.4)
Faringotonsilite	19 (28.8)	18 (12.4)
Otite	5 (7.6)	5 (3.4)
Outras	10 (15.1)	8 (5.5)
Total	66	145

Figura 8. Eficácia do Broncho-Vaxom ® nos diferentes tipos de ITR. (Adaptado de [103])

Relativamente às ITU, diversos estudos descreveram o impacto positivo destes imunomoduladores na diminuição do número médio de ITU nos 12 meses após a sua administração. Além disso, demonstraram também uma elevada eficácia na redução da disúria e bacteriúria. No entanto, apesar de todos os estudos serem concordantes e mostrarem um claro benefício desta terapêutica, houve algumas críticas pela falta de dados de acompanhamento a longo prazo e de uma clara definição de bacteriúria e ITU [104].

Diversos estudos demonstraram que, uma grande parte dos pacientes, descreveu um índice de satisfação positivo para este tratamento. Destes pacientes, 81% referiram uma diminuição no número de ITU após o tratamento e 19% apesar de não referirem uma redução no número de ITU referiram satisfação pela diminuição da gravidade da sintomatologia associada. Embora exista manifestação de efeitos colaterais, estes foram considerados leves e variaram desde o desconforto gastrointestinal à erupção cutânea [104].

Ensaio clínico *in vivo* demonstraram um aumento dos níveis de imunoglobulinas A e G e a atividade de linfócitos e macrófagos aumentou no soro e no trato urogenital. O que demonstra que este imunomodulador reduz a recorrência de ITU devido essencialmente a um estímulo sobre sistema imunológico e não devido a uma ação direta sobre as bactérias, o que reduz a hipótese de se desenvolver resistência bacteriana [104].

Na literatura, o Uro-Vaxom ® está descrito como o imunomodulador mais investigado e utilizado para ITU [104]. Como tal, a Figura 9, representa os resultados obtidos num estudo relativamente a este fármaco. Este estudo, realizado durante 12 meses, refere a eficácia deste imunomodulador face a um grupo controlo. No gráfico A, é visível uma diminuição na percentagem de pacientes com ITUR bem como na intensidade da sua recorrência e no gráfico B, uma diminuição das ITU [105].

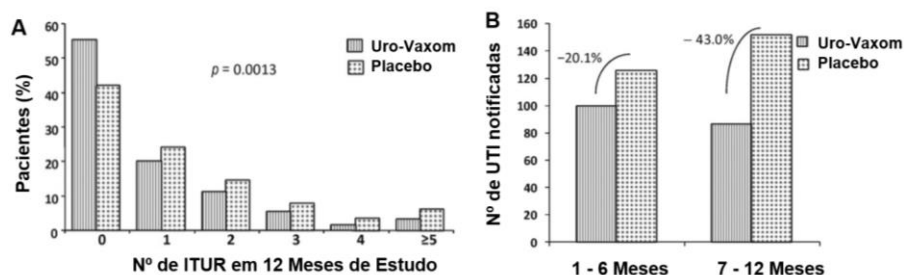


Figura 9. A: Número de recorrências de ITU nos 12 meses seguintes ao tratamento com Uro-Vaxom ®; **B:** Número de pacientes com ITU nos 12 meses seguintes ao tratamento com Uro-Vaxom ®; (Adaptado de [105])

D. Em Estudo – COVID-19 e Rinite Alérgica

- COVID-19

O surgimento da COVID-19 causado pela SARS-CoV-2, em dezembro de 2019, proporcionou o desenvolvimento de uma pandemia global. Atualmente, apesar do rápido progresso na compreensão desta patologia, as opções terapêuticas para a sua resolução ou para a sua prevenção são ainda limitadas. Deste modo, os LB, mais precisamente o Broncho-Vaxom ®, têm sido alvo de estudo de forma a ser utilizado como uma nova estratégia, segura e acessível para reduzir a frequência e/ou a gravidade da infeção por SARS-CoV-2 [106].

Este composto constituído por várias estirpes bacterianas, demonstrou inibir de forma eficaz a infeção por SARS-CoV-2. Pressupõe-se que a inibição deste quadro infeccioso, seja o resultado da interferência deste composto ao nível das várias etapas de progressão da infeção por este vírus. Os mecanismos em que este composto demonstrou estar envolvido ao nível das células epiteliais *in vitro* são: a supressão da expressão do recetor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), determinante para a ligação da proteína *spike* vírica e entrada na célula hospedeira; a supressão da expressão do recetor da serina 2 da protease transmembranar endógena (TMPRSS2) essencial no processo de fusão da membrana viral e da célula hospedeira; inibição da ligação celular da proteína S1 viral; inibição da entrada de partículas lentivirais pseudotipadas de proteína S [106].

De facto, a capacidade deste fármaco suprimir várias etapas da infeção celular por SARS-CoV-2, através da regulação da transcrição genética dos recetores das células epiteliais alvo, pode ser útil na prevenção da infeção e/ou diminuição da sua gravidade, limitando a infeção e as subseqüentes reinfeções. No entanto, são necessários mais estudos que especifiquem e confirmem o impacto deste imunomodulador nas células que expressam ECA2 e TMPRSS2 ao nível do trato respiratório e de outros órgãos-alvo do SARS-CoV-2. Além disso, ainda se continua a tentar estabelecer qual a via de administração ideal para inibir a infeção por SARS-CoV-2 *in vivo*. A situação ideal era que além do mencionado, este composto conferisse também proteção contra outras variantes e até mesmo contra outros coronavírus que dependem destes recetores para a infeção. O seu ótimo perfil de segurança foi demonstrado durante décadas de uso clínico, os escassos efeitos colaterais devido à interferência com os recetores envolvidos e a facilidade de administração deste composto sugerem que o mesmo possa ser uma potencial ferramenta terapêutica no combate à COVID-19 [106].

- Rinite Alérgica

Estudos indicam que os imunomoduladores têm demonstrado uma nova expectativa terapêutica no tratamento da rinite alérgica. A principal sintomatologia associada a esta condição é rinorreia, nariz entupido, espirros e comichão no nariz. Estas manifestações afetam a qualidade de vida e são fatores de risco para o desenvolvimento de complicações, pelo que é essencial implementar uma terapêutica efetiva e segura. São utilizadas diversas terapias à base corticosteroides, anti-histamínicos H1, anticolinérgicos, antileucotrienos e agentes alfa-miméticos. Porém estas opções terapêuticas são limitadas e repletas de efeitos colaterais, o que aumenta a urgência de encontrar novas estratégias [107].

Na generalidade, os LB mecânicos têm demonstrado maior eficácia em infeções respiratórias recorrentes em relação aos LB químicos. Além disso, a via de administração é um fator determinante na eficácia destes fármacos. As células dendríticas apresentam uma maior concentração ao nível do trato respiratório superior e da cavidade oral, pelo que se supõe que os lisados quando administrados por via sublingual têm um maior efeito na redução dos sintomas alérgicos. A função destas células é apresentar alérgenos aos linfócitos no tecido linfóide. Após esse processo, os linfócitos vão diferenciar-se em células Th2 e iniciam um processo inflamatório com libertação de citocinas, como IL-4, IL-13 responsáveis pela estimulação dos linfócitos B a produzir IgE e IL-3, IL-5 responsáveis pelo influxo de eosinófilos nos tecidos nasais. Pacientes com RA, prevalecem as respostas das células Th2 tipicamente inflamatórias sobre as respostas das células Th1. Assim, a administração de imunomoduladores, afeta a resposta imune da mucosa enfraquecendo a resposta das células Th2 (IL-4, IL-13) e estimulando a resposta das células Th1 (IFN- γ). Estima-se que estes efeitos se devam a capacidade de estes imunomoduladores interagirem com células imunes através de recetores *toll-like* [107].

Os investigadores demonstraram que esta terapêutica reduziu os sintomas nasais na sua generalidade, mais propriamente o prurido em 24%, a rinorreia nasal em 19%, os espirros em 23%, no entanto, não se manifestaram alterações significativas na congestão nasal. Além disso, a melhoria desta sintomatologia foi mantida 8 semanas após cessar o tratamento. No âmbito laboratorial, houve uma diminuição significativa de IL-4 e IL-13 e um aumento de IFN- γ e ainda, uma diminuição do número de eosinófilos recolhidos em esfregaços nasais. Esta terapêutica foi associada a uma redução na necessidade da toma de desloratadina, anti-histamínico H1 [107].

Com base nisto, podemos concluir que a administração destes imunomoduladores pode ser uma estratégia alternativa, uma vez que demonstraram reduzir a gravidade dos sintomas nasais, a necessidade de antialérgicos, e apresentam um alto perfil de segurança. Esta melhoria deve-se provavelmente à restauração e manutenção do equilíbrio de citocinas Th1/Th2 [107].

4. Conclusão

Deste modo, esta classe farmacoterapêutica surge como uma mais-valia não só para conferir proteção como para aliviar os sintomas, caso se desenvolva um quadro infeccioso. Estes fármacos tornam-se particularmente úteis, em casos de infeções recorrentes, sobretudo em mulheres e crianças em relação às infeções do trato urinário e às infeções do trato respiratório,

respetivamente. O desenvolvimento de infecções de repetição pode trazer consequências nefastas para o Homem bem como para a indústria farmacêutica, pelo aumento gradual das resistências bacterianas. Neste sentido, a adoção de um método como os LB, pode ser uma alternativa a considerar, essencialmente pelo seu perfil seguro, eficaz e escasso em efeitos colaterais.

Com o desenvolvimento deste tema foi possível desmistificar e compreender a relevância dos MCLB, como classe farmacoterapêutica. Além disso, o esclarecimento e a elucidação da população sobre esta temática tão pouco divulgada, permitiu um aumento da procura e do interesse por parte dos utentes da FP.

Conclusão Global

Em última instância, reforço que todo este Estágio Curricular me permitiu constatar e experienciar o quão indispensável é um Farmacêutico na atualidade.

O estágio em Farmácia Comunitária, com o qual me identifiquei mais, permitiu-me perceber como é disposto o quotidiano de um típico Farmacêutico Comunitário. Diariamente, foram efetuados aconselhamentos, indicações, revisões e seguimentos da terapêutica, dispensas, farmacovigilâncias, entre outros. Em suma, todas as tarefas desempenhadas tinham como único objetivo promover a educação para a saúde, quer numa vertente farmacológica quer numa vertente não farmacológica. A decisão de realizar este estágio numa pequena cidade, permitiu-me estabelecer uma certa proximidade com os utentes e encarar não só com profissionalismo, mas também com empatia, cada caso e cada pessoa. Foi uma oportunidade para amadurecer conhecimentos adquiridos outrora e adquirir outros tantos, fruto da FP possuir uma equipa sempre disponível, dedicada e extremamente profissional. No final, saio satisfeita e com o sentimento de missão cumprida, ao concluir uma etapa que superou de longe as minhas expectativas.

O estágio em Farmácia Hospitalar, constituiu por outro lado, uma nova realidade para mim. Apesar de na prática serem poucas as atividades que pude executar de forma autónoma, foi possível evidenciar a responsabilidade, a proatividade e a eficácia com que um Farmacêutico Hospitalar dinamiza as suas funções diárias em grupo. Dentro de uma equipa multifacetada como a que integrei, além dos cargos que cada membro ocupava diariamente, existia sempre disponibilidade para resolver situações emergentes, aceitar novos projetos e prestar apoio a outros hospitais. Na sua generalidade, os serviços farmacêuticos hospitalares não proporcionam um contacto direto com o utente, o que de certa forma me descontenta. No entanto, são determinantes na prestação de cuidados farmacêuticos em situações críticas e complexas. A possibilidade de realizar o meu estágio, num hospital de tantas valências e de renome, permitiu-me conhecer uma outra área profissional na qual o farmacêutico é crucial e insubstituível.

O farmacêutico como “especialista do medicamento”, apresenta como principal função auxiliar o utente no uso correto do medicamento de modo a alcançar as suas metas farmacoterapêuticas e prevenindo sempre a ocorrência de efeitos indesejáveis. Esta, foi a mensagem que sempre nos foi transmitida ao longo de todo o percurso académico na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e que de Janeiro até Julho do presente ano, tive o prazer de sentir na primeira pessoa.

Bibliografia

- [1] A. G. Harrison, T. Lin, and P. Wang. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* vol. 41, no. 12, pp. 1100–1115. 2020. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556779/>.
- [2] M. Bakhiet and S. Taurin. SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development. *Cytokine & G. Factor Rev.* 58, 16–29. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7706592/>
- [3] Instruções para o SARS-CoV-2 Antigen Test Kit (Colloidal Gold). Genru Biotech Inc. pp. 0–3, [Online] Disponível em: www.genrui-bio.com.
- [4] M. Nagura-ikeda, K. Imai, S. Tabata, K. Miyoshi, N. Murahara, and T. Mizuno. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative. *J. Clin. Microbiology.* vol. 58, no. 9, pp. 1–9. 2020. [Online] Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/JCM.01438-20>.
- [5] M. Nagura-Ikeda, K. Imai, S. Tabata, K. Miyoshi, N. Murahara, T. Mizuno, M. Horiuchi, K. Kato, Y. Imoto, M. Iwata, S. Mimura, T. Ito, K. Tamura, Y. Katoc. What tests could potentially be used for the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages ?. *J. Clin. Microbiology.* pp. 1–13. 2020. [Online]. Disponível em: <https://www.cebm.net/covid-19/what-tests-could-potentially-be-used-for-the-screening-diagnosis-and-monitoring-of-covid-19-and-what-are-their-advantages-and-disadvantages/>.
- [6] A. E. Raffle, A. M. Pollock, and L. Harding-Edgar. Covid-19 mass testing programmes. *BMJ.* vol. 370, pp. 10–11. 2020. [Online] Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/370/bmj.m3262.full.pdf>.
- [7] Direção Geral da Saúde. Orientação nº 011/2021, de 13/09/2021. COVID-19: Utilização de Máscaras. [Online] Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0112021-de-13092021-pdf.aspx>.
- [8] N. J. Matheson, B. Warne, M. P. Weekes, and P. H. Maxwell. Mass testing of university students for covid-19. *BMJ.* vol. 375, no. October, pp. 1–2. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/375/bmj.n2388.full.pdf>.
- [9] C.M. Stauffer and C. Pfeifer. Colonoscopy. [Edição: 5 de junho de 2022]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559274/?report=classic>. Acedido a 8 de junho de 2022.
- [10] D. Kastenber, G. Bertiger, and S. Brogadir. Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World Journal of Gastroenterology.* vol. 24, no. 26, pp. 2833–2843. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048432/pdf/WJG-24-2833.pdf>.
- [11] ASGE Standards of Practice Committee, J.R. Saltzman, B.D. Cash, S.F. Pasha, D.S. Early, V.R. Muthusamy, M.A. Khashab, K.V. Chathadi, R.D. Fanelli, V. Chandrasekhara, J.R. Lightdale, L. Fonkalsrud, A.K. Shergill, J.H. Hwang, G.A. Decker, T.L. Jue, R. Sharaf, D.A.

- Fisher, J.A. Evans, K. Foley, A. Shaukat, M.A. Eloubeidi, A.L. Faulx, A. Wang, R.D. Acosta. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointes. Endosc.* vol. 81, no. 4, pp. 781–794. 2015. [Online] Disponível em: <https://www.giejournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5107%2814%2902268-8>.
- [12] INFARMED. Resumo das características do medicamento. Metformina. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisaavancada.xhtml>. Acedido a: 2 de abril de 2022.
- [13] Ordem dos Farmacêuticos. Medicamentos Frequentemente Sujeitos a Prescrição Off-Label. CIM. 2020. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_janeiro_marcy_o_2020_af_3433897205e99eb4ec995a.pdf.
- [14] A. A. EL-Arabey. Update on off label use of metformin for obesity. *Prim. Care Diabetes.* vol. 12, no. 3, pp. 284–285. 2018. Disponível em: [https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918\(18\)30013-5/fulltext](https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918(18)30013-5/fulltext).
- [15] A.G. Scott. Is Metformin Effective for Weight Loss?. *Medscape.* 2014. [Online] Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/836254>. Acedido a: 15 de abril de 2022.
- [16] T. Kawai, M. V. Autieri, and R. Scalia. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* 2021. vol. 320, no. 3, pp. C375–C391. [Online] Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajpcell.00379.2020>.
- [17] A.H.L. Nigro, J.P.G. Escalera, P.G. Cuch, P. M. D. P. Nunes, V.K.T. Toyama, R.G.D. Carvalho, F.S.M. Rodrigues. MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: REVISÃO DA LITERATURA. 2021. *Int. J. Heal. Manag. Rev.* no. 3, pp. 1–17. [Online]. Disponível em: <https://www.ijhmreview.org/ijhmreview/article/view/277/206>
- [18] K. Diseases. Weight Loss Agents. *LiverTox Clin. Res. Inf. Drug-Induced Liver Inj.* 2012. no. Md, pp. 5–6. [Online] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31644235>
- [19] Despacho n.º 5245-A/99, de 11 de Março. Substâncias proibidas no fabrico de manipulados. Legislação Farmacêutica Compilada. Diário da República, 2.ª Série, n.º 60.
- [20] C. Sari, R. L. Seip, and D. Umashanker. Case Report: Off Label Utilization of Topiramate and Metformin in Patients With BMI ≥ 50 kg/m² Prior to Bariatric Surgery. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021. vol. 12, no. February, pp. 1–6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7947603/pdf/fendo-12-588016.pdf>
- [21] Y. Jing, F. Wu, D. Li, L. Yang, Q. Li, and R. Li. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018. vol. 461, no. 1, pp. 256–264.
- [22] T.F. Malik, K. Gnanapandithan, K. Singh. Peptic Ulcer Disease. [Edição: 11 de junho de 2022 Jun]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534792/>. Acedido a: 16 de junho de 2022.
- [23] I. Ghlichloo, V. Gerriets. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). [Edição: 19 de maio de 2022]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>. Acedido a: 16 de junho de 2022.

- [24] M. Ershad, A.M. Ameer, D. Vearrier. Ibuprofen Toxicity. [Edição: 11 de julho 2022]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526078/>. Acedido a: 12 de julho de 2022.
- [25] M. L. Mcpherson and N. M. Cimino. Topical NSAID formulations. *Pain Med. (United States)*. 2013. vol. 14, no. SUPPL1, pp. 35–39. [Online] Disponível em: https://academic.oup.com/painmedicine/article/14/suppl_1/S35/1941451?login=false.
- [26] K. E. Burke and J. T. Lamont. Clostridium difficile infection: A worldwide disease. *Gut Liver*. 2014. vol. 8, no. 1, pp. 1–6. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916678/pdf/gnl-8-1.pdf>.
- [27] M. Goudarzi, S. S. Seyedjavadi, H. Goudarzi, E. Mehdizadeh Aghdam, and S. Nazeri. Clostridium difficile Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica (Cairo)*. 2014. vol. 2014, pp. 1–9. [Online] Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/scientifica/2014/916826.pdf>.
- [28] E. Kouhsari, S. Abbasian, M. Sedighi, F.H.Yaseri, S. Nazari, A.Z. Bialvaei, P. Dahim, E.Z. Mirzaei, M. Rahbar. Clostridium difficile infection: A review. *Rev. Res. Med. Microbiol*. 2018. vol. 29, no. 3, pp. 103–109. [Online] Disponível em: https://journals.lww.com/revmedmicrobiol/Abstract/2018/07000/Clostridium_difficile_infection__a_review.1.aspx
- [29] S. Piedade e Â. Gaspar. *Esofagite eosinofílica*. Revista Portuguesa De Imunoalergologia. 2009. pp. 215–224. [Online] Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/esofagite-eosinofilica.pdf.
- [30] L. González Freire e M. C. Dávila Pousa. Boletín Farmacotecnia - Fórmulas Orales Líquidas. 2021. vol. 9 (1), no. 1. [Online] Disponível em: https://www.sefh.es/fichadjuntos/BOLETINFARMACOTECNIA_2021_01.pdf. Acedido a: 12 de maio de 2022.
- [31] P. Edman . Pharmaceutical formulations - suspensions and solutions. *J Aerosol Med*. 1994. 7(Suppl 1):S3-6. Disponível em: https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/jam.1994.7.Suppl_1.S-3?download=true
- [32] S. Odonnell e C. A. Omorain. Therapeutic benefits of budesonide in gastroenterology. *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2010. vol. 1, no. 4, pp. 177–186. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513866/pdf/10.1177_2040622310379293.pdf
- [33] A. Fey, L. M. Kotze, M. Serapião. Esofagite Eosinofílica: Revisão De Literatura. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2012. 41(2): 89-92. [Online] Disponível em: <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/936.pdf>.
- [34] A. Casiraghi, C.G. Gennari, U.M. Musazzi, M.A. Ortenzi, S. Bordignon e P. Minghetti. Mucoadhesive budesonide formulation for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Pharmaceutics*. 2020. vol. 12, no. 3. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/3/211>.
- [35] C.C. Reed , C. Fan , N. Koutlas , Z. Stefanadis , S. Eluri , N. J. Shaheen , E. S. Dellon.

- Compounded Oral Viscous Budesonide is Effective and Provides a Durable Response in Eosinophilic Esophagitis. *HSOA J Gastroenterol Hepatol Res.* 2018. 7(1): 2509–2515. [Online] Disponível em: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC5875939&blobtype=pdf>.
- [36] M.B.D.R. Oliveira, L.C. Souza, E.J.G. Sampayo, G.S. De Carvalho, F.C.D.Q. Mello e M.E.M. Paschoal. O impacto da histologia do carcinoma pulmonar na frequência das metástases ósseas. *Rev. Bras. Ortop.* 2019. vol. 54, no. 5, pp. 524–530. [Online] Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/rbo.org.br/pdf/1982-4378-rbort-54-05-0524-pt.pdf>.
- [37] F. Siddiqui, S. Vaqar, A.H. Siddiqui. Lung Cancer. [Edição: 5 de maio de 2022]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls; [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>. Acedido a: 31 de maio de 2022.
- [38] L.G. Collins, C. Haines, R. Perkel e R.E. Enck. Lung cancer: Diagnosis and management. *Am. Fam. Physician.* 2007. vol. 75, no. 1, pp. 56–63. [Online] Disponível em: <https://www.aafp.org/dam/brand/aafp/pubs/afp/issues/2007/0101/p56.pdf>
- [39] T.V. Denisenko, I.N. Budkevich e B. Zhivotovsky. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma article. *Cell Death Dis.* 2018. vol. 9, no. 2. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833343/pdf/41419_2017_Article_63.pdf.
- [40] M. Alexander, S.Y. Kim e H. Cheng. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung.* 2020. vol. 198, no. 6, pp. 897–907. [Online] Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00408-020-00407-5.pdf>
- [41] SNS24. Quimioterapia. [Edição: 27 de janeiro de 2020]. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-docancro/quimioterapia/>.” Acedido a: 30 de junho de 2022.
- [42] American Cancer Society. Treating Non-Small Cell Lung Cancer. [Online] Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/by-stage.html>. Acedido a: 30 de junho de 2022.
- [43] INFARMED. Lista dos PAP. 2022. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>. Acedido a: 30 de junho de 2022.
- [44] INFARMED. Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24/10/2017. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879017/Deliberação_80_CD_2017.pdf/46985c5a-ac69-4bdd-83f2-f678ef5afca6.
- [45] INFARMED. Resumo das características do medicamento. Tepotinib. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisaavancada.xhtml>. Acedido a: 1 de julho de 2022.
- [46] OMS. Saúde Sexual, Direitos Humanos e a Lei. 2015. [Online] Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/175556/9789241564984_eng.pdf
- [47] UN News. ‘Staggering number’ unintended pregnancies reveal fail to uphold women’s rights. 2022. [Online] Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2022/03/1115062>. Acedido a: 2 de julho de 2022.

- [48] J.R. Fowler, H. Mahdy, B.W. Jack. Pregnancy. [Edição: 21 de abril de 2022]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448166/>. Acedido a: 2 de julho de 2022.
- [49] Institute of Medicine, Committee on Unintended Pregnancy. The Best Intentions: Unintended Pregnancy and the Well-Being of Children and Families. [Edição: 1995]. vol. 18, no. 1. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232127/?report=classic>. Acedido a: 2 de julho de 2022.
- [50] D.K. Thiyagarajan, H. Basit, R. Jeanmonod. Physiology, Menstrual Cycle. [Edição: 30 de outubro de 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>. Acedido a: 3 de julho de 2022.
- [51] WIKIPÉDIA. Ciclo Menstrual. 2021. [Online] Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ciclo_menstrual. Acedido a: 3 de julho de 2022.
- [52] J. Rakhi e M. Sumathi. Contraceptive methods: Needs, options and utilization. *J. Obstet. Gynecol.* 2011. Índia, vol. 61, no. 6, pp. 626–634. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307935/>.
- [53] L. E. Britton, A. Alspaugh, M. Z. Greene e M. R. McLemore. An Evidence-Based Update on Contraception: A detailed review of hormonal and nonhormonal methods. *Am. J. Nurs.* 2020. vol. 120, no. 2, pp. 22–33. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533104/>.
- [54] Lei nº 12/2001 de 29 de Maio. Contracepção de emergência. Diário da República 1.ª Série nº 124, 2001. [Online] Disponível em: <http://dre.pt/pdf1s/2001/05/124A00/31483148.pdf>.
- [55] E. Paulino, M. Castel-Branco e C. Barbosa. Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. Boas Práticas De Farmácia Comunitária. pp. 1–12, 2015. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf
- [56] A. Koyama, L. Hagopian e J. Linden. Emerging Options for Emergency Contraception. *Clin. Med. Insights Reprod.* 2013. Heal. vol. 7. [Online] Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.4137/CMRH.S8145>.
- [57] A. Pacheco, A. R. Costa, I. Martins e F. Palma. Recomendações sobre Contraceção de Emergência. [Online] Disponível em: https://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf.
- [58] H.B. Croxatto, B. Fuentealba, V. Brache, A.M. Salvatierra, F. Alvarez, R. Massai, L. Cocho, A. Faundes. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception.* 2001. Volume 65, Issue 2, 121 - 128. [Online] Disponível em: [https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(01\)00299-2/fulltext](https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(01)00299-2/fulltext)
- [59] C. Kahlenborn, R. Peck e W. B. Severs. Mechanism of action of levonorgestrel emergency contraception. *Linacre Q.* 2015. vol. 82, no. 1, pp. 18–33. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313438/pdf/lnq-82-18.pdf>
- [60] C. Vrettakos, T. Bajaj. Levonorgestrel. [Edição: 29 de maio de 2022]. In: StatPearls [Online].

- Treasure Island (FL): StatPearls. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539737/>. Acedido a: 6 de julho de 2022.
- [61] DrugBank. Norgestrel. 2022. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09389>. Acedido a: 8 de julho.
- [62] DrugBank. Levonorgestrel. 2022. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00367>. Acedido a 8 de julho.
- [63] S Mittal. Consortium for Emergency Contraception in India. Introduction of Emergency Contraception in India. [Online] Disponível em: http://aiims.edu/aiims/events/Gynaewebsite/ma_finalsite/drmittal.html. Acedido a: 7 de julho de 2022.
- [64] Laura B., Joseph J., Stephanie B. Estratégias de dosagem de levonorgestrel para contracepção de emergência. *Farmacoterapia: The J. Hum. Pharmac. D. Ther.* 2007. [Online] Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.27.2.278>
- [65] International Federation of Gynecology & Obstetrics, International Consortium for Emergency Contraception. MECANISMO DE ACÇÃO. Como as pílulas de anticoncepção de emergência (PAE) com levonorgestrel (LNG) previnem a gravidez?. 2011. [Online]. Disponível em: https://www.spdc.pt/files/publicacoes/12_11364_2.pdf.
- [66] P. M. Fine. Ulipristal acetate: A new emergency contraceptive that is safe and more effective than levonorgestrel. *Women's Heal.* 2011. vol. 7, no. 1, pp. 9–17. [Online] Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.2217/WHE.10.63>.
- [67] DrugBank. Ulipristal Acetate. 2022. [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000184>
- [68] C. M. J. Matyanga e B. Dzingirai. Clinical Pharmacology of Hormonal Emergency Contraceptive Pills. *Int. J. Reprod. Med.* 2018. vol. 2018, pp. 1–5. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6193352/pdf/IJRMED2018-2785839.pdf>
- [69] A. Kim e M. B. Bridgeman. Ulipristal acetate (ella): A selective progesterone receptor modulator for emergency contraception. *P&T.* 2011. vol. 36, no. 6, pp. 325–331. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138379/pdf/ptj36_06p325.pdf.
- [70] Ministério da Saúde e Administração Regional de Saúde do Norte. Consentimento informado, livre e esclarecido para a colocação de DISPOSITIVO INTRA-UTERINO (DIU). 2020. [Online] Disponível em: https://www.arsnorte.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/3/2018/01/Cons_Inform_DIU_Cobre.pdf.
- [71] N. D. Goldstuck e T. S. Cheung. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception and beyond: a systematic review update. 2019. *Int. J. Womens. Health*, vol. 11, pp. 471–479. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709799/pdf/ijwh-11-471.pdf>
- [72] I. Prabakar, A. Webb. Emergency contraception. *BMJ.* 2012. [Online] Disponível em: <https://www.bmj.com/content/344/bmj.e1492>.

- [73] A. Simón. Boletim do cim. A CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA NA ACTUALIDADE. *Ordem dos Farm.* 2015. pp. 3–4. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-jul-set-2015/>.
- [74] K. Gemzell-Danielsson e C. X. Meng. Emergency contraception: Potential role of ulipristal acetate. *Int. J. Womens Health.* 2010. vol. 2, no. 1, pp. 53–61. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2971744/pdf/ijwh-2-053.pdf>.
- [75] K. Upadhyia, C. Breuner, M.E. Trent, M.J. Blythe, W.P. Adelman, D. A. Levine, A.V. Marcell, P.J. Murray, R.F. O'Brien, W.M. Seigel. Emergency contraception. *Am. Acad. Pediatr.* 2012. vol. 130, no. 6, pp. 1174–1182. [Online] Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/116/4/1026/68015/Emergency-Contraception?redirectedFrom=fulltext>.
- [76] WHO, USAID e John Hopkins. Family Planning - A Global Handbook for Providers. Chapter 3 - Emergency Contraceptive Pills. [Edição: 2018]. [Online] Disponível em: <https://fp handbook.org/chapter-3-emergency-contraceptive-pills>. Acedido a: 9 de julho de 2022.
- [77] K. Cleland, E. G. Raymond, E. Westley e J. Trussell. Emergency contraception review: Evidence-based recommendations for clinicians. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2014. vol. 57, no. 4, pp. 741–750. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216625/pdf/nihms621938.pdf>.
- [78] Emergency contraceptive pills: medical and service delivery guidelines. [Edição: 4ª, 2018]. *Int. Consort. Emerg. Contracept. Int. Fed. Gynecol. Obstet.*, p. 24. [Online] Disponível em: https://www.cecinfo.org/wp-content/uploads/2018/12/ICEC-guides_FINAL.pdf.
- [79] FSRH Guideline: Quick Starting Contraception. 2017. [Online] Disponível em: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-clinical-guidance-quick-starting-contraception-april-2017/>.
- [80] R. Figueiredo e S. Bastos. Contracepção de Emergência: atualização, abordagem, adoção e impactos em estratégias de DST/AIDS. 2008. [Online] Disponível em: http://clae-la.org/wp-content/uploads/FICHA_07102014134001.pdf.
- [81] American College of Obstetricians and Gynecologists. Emergency contraception. Practice Bulletin Number 152. [Edição: setembro de 2015]. [Online] Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2015/09/emergency-contraception>.
- [82] M. Ballow. Approach to the Patient With Recurrent Infections. 2008. no. [Edição: setembro de 2007]. pp. 129–140. [Online] Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-007-8041-2>.
- [83] S. Marinho, M. Almeida, L. Monteiro e J. Pinto. Imunodeficiências - abordagem do doente com infeções recorrentes. *Rev. Port., ORI.*, n.º 43, n.º 2. [Edição: junho de 2005].
- [84] S. Doron e S.L. Gorbach. Bacterial Infections: Overview. *International Encyclopedia of Public Health.* 2008. 273–282. [Online] Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149789/pdf/main.pdf>.
- [85] F. De Benedetto e G. Sevieri. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults : a state of the art. 2013. vol. 8, no. 1, p. 1. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679713/pdf/2049-6958-8-33.pdf>.
 - [86] E. Chiappini *et al.* Prevention of recurrent respiratory infections Inter-society Consensus. *Chiappini al. Ital. J. Pediatr.* 2021. vol. 0, pp. 1–17. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8543868/pdf/13052_2021_Article_1150.pdf.
 - [87] M. Thomas, P.A. Bomar. Upper Respiratory Tract Infection. [Edição: 27 de junho de 2022]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532961>. Acedido a: 12 de julho de 2022.
 - [88] L. Caldeira, E. Remísio, A. António, P. Aguiar, A. Fonseca, A.F. Vaz, V. Maria. Prescrição de antibióticos para infecções do tracto respiratório em Portugal continental. 2004. [Online] Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10056/9793>.
 - [89] C. Alberto, R. Sacomani, R. Simões e W. M. Bernardo. Infecção Urinária de Repetição. [Online] Disponível em: https://portaldaurologia.org.br/medicos/wp-content/uploads/2015/09/infeccao_urinaria_de_repeticao.pdf.
 - [90] J. Anger, U. Lee, A.L. Ackerman, R. Chou, B. Chughtai, J.Q. Clemens, D. Hickling, A. Kapoor, K.S. Kenton, M.R. Kaufman, M.A. Rondanina, A. Stapleton, L. Stothers, T.C. Chai. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women : AUA/CUA/SUFU Guideline. 2022. vol. 202, no. August 2019, pp. 282–289. [Online] Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000000296>.
 - [91] J. M. Haddad, D. Amorim e O. Fernandes. Infecção do trato urinário. *Femina*. 2019. vol. 47, no. 3, pp. 241–244. [Online] Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046514/femina-2019-474-241-244.pdf>.
 - [92] A. Sabih e S.W. Leslie. Complicated Urinary Tract Infections. [Edição: 27 de maio de 2022]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>. Acedido a: 13 de julho de 2022.
 - [93] Direção Geral da Saúde. Norma nº 015/2011, de 30/08/2011. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). pp. 1–10. [Online] Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/terapeutica-de-infecoes-do-aparelho-urinario-comunidade.pdf>.
 - [94] R. La Rosa e H. K. Johansen. Persistent Bacterial Infections, Antibiotic Treatment Failure, and Microbial Adaptive Evolution. *Antib.* 2022. pp. 1–8. [Online] Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8944626/pdf/antibiotics-11-00419.pdf>.
 - [95] World Health Organization. How Do Vaccines Work?. [Edição: 8 de dezembro de 2020]. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>.
 - [96] InformedHealth.org [Online]. The innate and adaptive immune systems. [Edição: 30 de julho de 2020]. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279396/>. Acedido

a: 17 de julho de 2022.

- [97] E. Villa, V. Garelli, F. Braido, G. Melioli, e G. W. Canonica. May We Strengthen the Human Natural Defenses with Bacterial Lysates?. *WAO J.* 2010. no. August, pp. 17–23. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666147/pdf/1939-4551-3-S2-S17.pdf>.
- [98] INFARMED. Circular Informativa N.º 111/CD/550.20.001, de 01/07/2019. Lisados Bacterianos - Restrições da Utilização. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2975251/Lisados+Bacterianos+%C2%BF+Restri%C3%A7%C3%B5es+da+utiliza%C3%A7%C3%A3o/9ce4a04e-c7c3-4ca5-a4be-39ddfceac973?version=1.0>.
- [99] INFARMED. Pesquisa Avançada. [Online]. 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisaavancada.xhtml>".
- [100] A. Roży e J. Chorostowska-wynimko. Bacterial immunostimulants - mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol. Alergol, Pol.* 2008. pp. 353–359. [Online] Disponível em: https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/27879.
- [101] B. Zielnik-jurkiewicz e D. Jurkiewicz. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. 20018. pp. 1–8. [Online] Disponível em: <https://otolaryngologypl.com/resources/html/article/details?id=185767&language=en>.
- [102] Y. Huang, Y. Pei, Y. Qian, Z. Yao, C. Chen e J. Du. A Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022. vol. i, no. June, pp. 1–15. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218542/pdf/fmed-09-877124.pdf>.
- [103] M.D. Gutierrez-tarango e A. Berber. Efficacy of a Bacterial Extract (OM-85 BV) in Preventing Recurrent Respiratory Tract Infections in Susceptible Children. *Clin. Drug Invest.* 1997. vol. 13, no. 2, pp. 76–84. [Online] Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00044011-199713020-00003>.
- [104] A. Brodie, O.E. Ibrahim, J. Charlotte e F. Damian. A Retrospective Study of Immunotherapy Treatment with Uro-Vaxom (OM-89 ®) for Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections. *Curr. Urol.* 2020. pp. 130–134. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7659410/pdf/cur-0014-0130.pdf>.
- [105] F. Cruz, M. Dambros, K. G. Naber, H. W. Bauer e G. Cozma. Recurrent Urinary Tract Infections : Uro-Vaxom W , a New Alternative. 2009. vol. 8, pp. 762–768. [Online] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905609000633>.
- [106] G. M. De Boer, G.J. Braunstahl, E.K. van der Ploeg, C.M. van Zelst, A. van Bruggen, G. Epping, M. van Nimwegen, G. Verhoeven, E. Birnie, B.M. Boxma-de Klerk, M.J.W. de Bruijn, R. Stadhouders, R.W. Hendriks, G. A. Tramper-Stranders. Bacterial lysate add-on therapy to reduce exacerbations in severe asthma: A double-blind placebo-controlled trial. 2021. no. July, pp. 1172–1184. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9292626/pdf/CEA-51-1172.pdf>.

- [107] K. Janeczek, A. Kaczyńska, A. Emeryk e C. Cingi. Perspectives for the Use of Bacterial Lysates for the Treatment of Allergic Rhinitis : A Systematic Review. *J. Asthma Allergy*. 2022. no. June, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9236485/pdf/jaa-15-839.pdf>.

Anexos

Anexo I. Formações Assistidas no Estágio Curricular na FP

Data	Via	Formação	Duração	Entidade Responsável
09/03	Online	Webinar "Academia Saúde 2022: Primavera - Aproveite o melhor da Primavera na sua Farmácia"	90 min.	Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão
30/03	Online	Webinar "Noções básicas de Saúde Animal para um bom aconselhamento na farmácia"	90 min.	Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão
07/04	Online	Webinar "A Dermocosmética nas Estrias e o Contributo da Farmácia no Tratamento e Prevenção"	90 min.	Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão
20/04	Presencial	Formação "Traumeel® e Outros"	30 min.	Raul Vieira, Grupo Farmacêutico
22/04	Presencial	Formação "Pranarom® – Novos produtos essenciais"	30 min.	Grupo Inula
27/04	Presencial	Formação Farmodiética – "Advancis®"	30 min.	Farmodiética

Anexo II. Realização de TRAG de Uso Profissional Comparticipados para a COVID-19 no Agrupamento de Escolas de Mirandela



Anexo III. Informação relativa à preparação para a Colonoscopia



PREPARAÇÃO PARA A COLONOSCOPIA – CITRAFLEET

2 DIAS ANTES DO EXAME	PODE INGERIR: Pão, batatas, massa, arroz, sopas brancas, fruta cozida descascada e sem grainha, peixes magros (robalo, pescada, carapau), carnes magras (frango, peru, coelho), ovo cozido.
	NÃO PODE INGERIR: Alimentos com fibra (Frutas, legumes e verduras, cereais com casca, sementes, nem crus nem cozinhados).

NO DIA ANTES DO EXAME DATA: _____	1ª TOMA HORAS: _____  1 Saqueta + 150-200 ml água Após 30 min: ingerir 2L de líquidos transparentes durante 2h no máximo.	PODE INGERIR: Líquidos transparentes: água, chás claros, sumos sem polpa, refrigerantes, bebidas isotónicas, café (pouca quantidade) e água do caldo. Gelatinas de cor clara (ananás, laranja, limão, pêssego). NÃO PODE INGERIR: Mais nenhum alimento sólido.
	2ª TOMA HORAS: _____  1 Saqueta + 150-200 ml água Após 30 min: ingerir 2L de líquidos transparentes durante 2h no máximo.	

INFORMAÇÃO ÚTIL	Quando faltarem 2 a 3h para o exame não pode ingerir mais nada . Se tiver prisão de ventre ou tiver preparações anteriores ineficazes, deve adquirir um medicamento laxante, bisacodilo – Dulcolax ®. Pode adquirir um suplemento nutricional oral hipercalórico para prevenir a desnutrição – Resource Energy ®. A preparação deve ser cumprida rigorosamente para garantir a qualidade do exame.
-----------------	---

Anexo IV. Suspensão Oral de Budesonida a 0,25 mg/ml



Suspensão Oral de Budesonida a 0,25 mg/ml

Matéria-prima	Função	Quantidade (para 100 ml)
Budesonida	Substância Ativa*	25 mg
Goma Xantana	Viscosificante e espessante (Gelifica a formulação em contacto com a água, permitindo um maior tempo de permanência e penetração local.)	750 mg
Goma Guar	Viscosificante e espessante (Gelifica a formulação em contacto com a água, permitindo um maior tempo de permanência e penetração local.)	750 mg
Sacarina Sódica	Edulcorante (Otimização das propriedades organolépticas gustativas.)	576 mg
Ácido Benzoico	Conservante (Confere estabilidade físico-química à formulação aquosa.)	187,5 mg
Glicerina	Viscosificante, humectante e emoliente (Promove adesividade e retenção da suspensão no local.)	12,25 ml
EDTA	Quelante (Forma complexos com iões metálicos de forma a evitar a oxidação da substância ativa.)	100 mg
Água Purificada	Veículo (Transporta a substância ativa e promove a gelificação da formulação.)	q.b.p. 100 ml

Definição da Forma Farmacêutica

Solubilidade da Budesonida – 0,0457 mg/mL

Suspensão – Uma suspensão é uma forma farmacêutica líquida, que constitui um sistema disperso heterogêneo composto por partículas de um sólido insolúvel (fase interna) dispersas num líquido (fase externa). Tendo em conta, a baixa solubilidade da Budesonida em água (veículo) e a concentração final desta preparação, esta formulação constituiu uma suspensão.

***Substância Ativa: Budesonida** – É um glucocorticoide dotado de elevada atividade a nível tópico e com efeitos sistémicos reduzidos. Apresenta atividade anti-inflamatória, devido à sua capacidade em atuar a nível de mediadores inflamatórios endógenos. Apesar de ser mais comum a formulação sólida deste fármaco, a formulação líquida apresenta utilidade no tratamento de certas patologias como é o caso da esofagite eosinofílica.

Técnica de Preparação

1. Pesar e medir as matérias-primas.
2. Transferir a budesonida, o ácido benzoico, o EDTA e a sacarina sódica para almofariz de porcelana e proceder à sua pulverização.
3. Adicionar a glicerina ao almofariz até obter uma pasta homogénea.
4. Num gobelé adicionar 40% da água purificada (≈40ml) e transferir o conteúdo do almofariz, agitando rigorosamente.
5. Noutro gobelé adicionar 40% da água purificada (≈40ml), colocar em banho de água a 60°C e transferir a goma xantana e a goma guar, homogeneizando vigorosamente.

6. Transferir o conteúdo de ambos os gobelés para uma proveta rolhada de 100ml e completar o volume com água purificada de modo a perfazer os 100ml de suspensão. Homogeneizar, invertendo a proveta vigorosamente.
7. Transferir o produto final para um recipiente, idealmente opaco e aplicar o rótulo.

Ensaio de Verificação

Ensaio de Verificação	Conforme	Não Conforme
Cor – Branco ou Amarelo Brilhante		
Odor – Inodoro		
Aspetto – Homogéneo, Semissólido Gelatinoso		
PH – 6,5 a 7,5		
Quantidade Final - 100 ml		
Determinação da Uniformidade das Partículas		

Prazo de Utilização

De acordo com a última revisão da United States Pharmacopeia (USP), esta formulação pode ser utilizada num prazo máximo de 35 dias.

Caso Clínico sobre Neoplasia maligna do pulmão

No âmbito do estágio em Farmácia Hospitalar
nos Serviços Farmacêuticos do CHUPorto

Sob orientação da Dr.ª Bárbara Santos

Ana Rodrigues | Inês Santos | Sofia Sanroque | Tatiana Gonçalves
Maio - Junho 2022



Índice

01

Apresentação do
caso clínico

02

Neoplasia maligna
do pulmão

03

Decisão
Farmacoterapêutica

04

Programa de acesso
precoce (PAP)

05

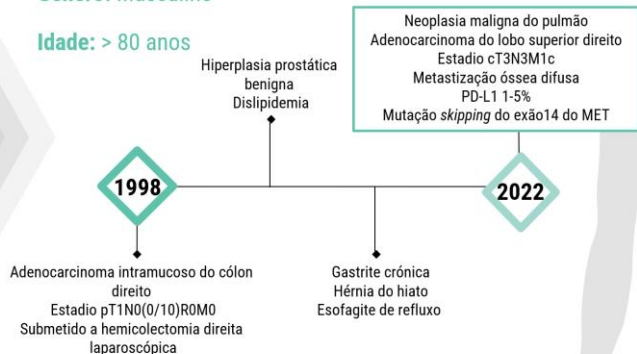
Toxicidade e interações
do fármaco

2

Apresentação do Caso

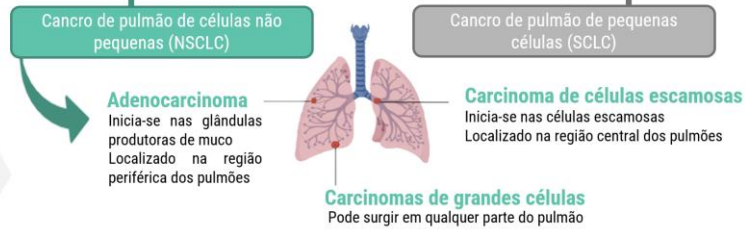
Género: Masculino

Idade: > 80 anos

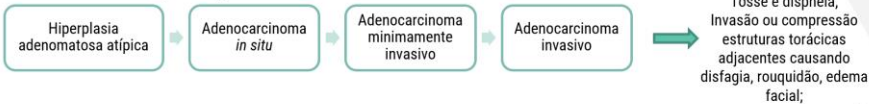


3

Neoplasia do pulmão^[1-4]



Adenocarcinoma do pulmão pode ser classificado em:



4

Adenocarcinoma do Pulmão^[2,5,6]

Fatores de risco:

- Fumador / Fumador passivo;
- Exposição ocupacional ao amianto, radão, arsênio, crômio, níquel;
- Exposição à radiação ionizante e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos;
- Histórico familiar.

Fisiopatologia:

A inalação repetida de agentes cancerígenos das células do epitélio das vias aéreas pode causar mutações nos genes que estimulam o crescimento celular e inibir os genes supressores de tumores.

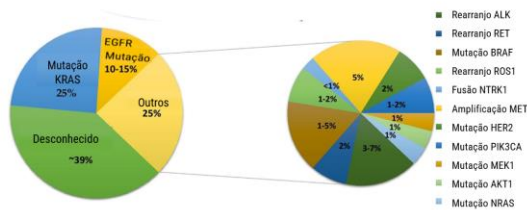


Fig. 1 - Ocorrência de diferentes mutações no adenocarcinoma do pulmão (Adaptada de Jain et al., 2021)

5

Adenocarcinoma do Pulmão^[7-9]

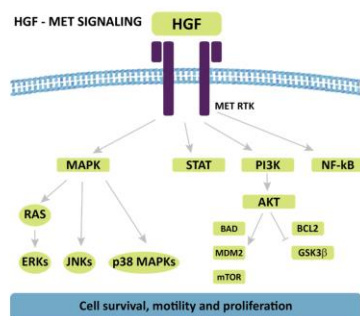


Fig. 2 - Via de sinalização HGF-MET

Presença da mutação *skipping* do exão14 do MET

MET é um recetor transmembranar de tirosina quinase. A presença da mutação *skipping* do exão14 do MET origina um MET mais estável e uma sinalização contínua, que leva à **ativação anormal das vias de sinalização MAPK/RAS, PI3K/AKT e STAT**

Inibem a apoptose
Promovem a proliferação descontrolada de células anormais
Colaboram para a invasão tumoral e metastização

6

Adenocarcinoma do Pulmão^[2]

Estadiamento:

Adenocarcinoma do Pulmão, do lobo superior direito, estadió **cT3N3M1c**. Apresentava metastização óssea difusa.

Estádio IVB.

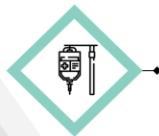
Qualquer T, qualquer N, M1c.

- Tumor (T) → T3** Ou mede 5 - 7 cm.
Ou há mais que um tumor no mesmo lobo do pulmão
Ou o cancro cresceu numa ou mais dessas estruturas: parede torácica, nervo frênico, pericárdio.
- Nódulo (N) → N3** Envolvimento de nódulos linfáticos no lado oposto onde o tumor se originou, acima da clavícula ou na região superior do pulmão.
- Metástase (M) → M1c** Múltiplas metástases extratorácicas, ou seja, há mais de que uma zona tumoral num ou vários órgãos, como fígado, cérebro e ossos.

7

Decisão Farmacoterapêutica^[10]

A proposta inicial foi a realização de **Quimioterapia Paliativa**.



Quimioterapia Paliativa

Utilizada em tumores de estadió avançado, com o objetivo de:

- Melhorar a qualidade de vida
- Aumentar a sobrevivência
- Controlo dos sintomas

Qualquer terapêutica sistémica não dirigida, além de promover a destruição de **células cancerígenas**, promove também a de **células saudáveis**, devido à falta de seletividade.

Efeitos Adversos mais comuns:

- Perturbações Gastrointestinais (vómitos, náuseas, diarreia)
- Cansaço
- Anemia
- Infecções Recorrentes
- Alopecia
- Perda de Sensibilidade

Características Individuais:

- Idade
- Diagnóstico Clínico: Gastrite Crónica, Hérnia do Hiato, Esófago de Refluxo
- Testes Mutagénicos e Determinação de Biomarcadores

+

Terapêutica Dirigida

8

Decisão Farmacoterapêutica^[11-13]



Terapêutica Dirigida

Esta terapêutica utiliza fármacos dirigidos que visam destruir seletivamente as **células cancerígenas**, preservando, desta forma, as **células saudáveis**.

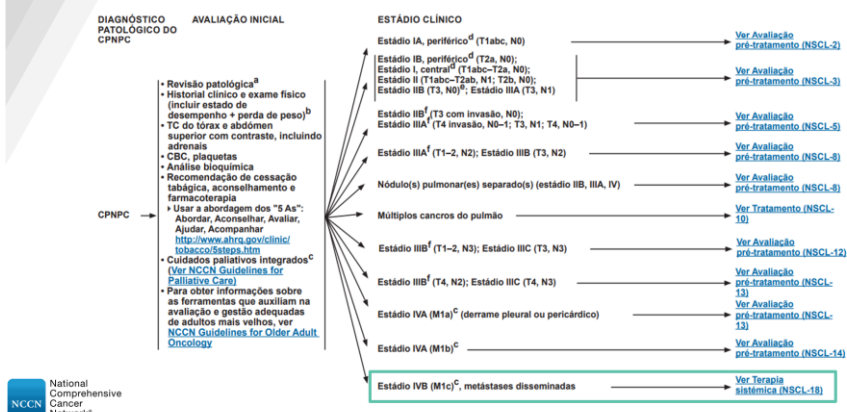
Envolve por norma uma característica específica do tumor ou do doente, nomeadamente uma **biomarcador** como uma **mutação**, que o torne sensível a um determinado tratamento.

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled, cannot carry on any self-care, totally confined to bed or chair
5	Dead

Legível para realização do tratamento proposto.

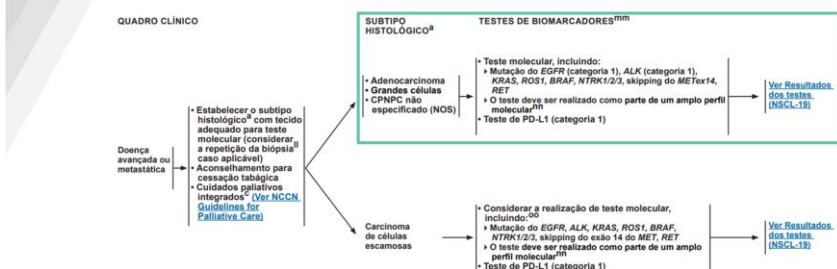
9

Decisão Farmacoterapêutica^[14]



10

Decisão Farmacoterapêutica^[14,15]



Os **Testes de Biomarcadores** são atualmente utilizados no tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas avançado/metastático, de modo a avaliar a elegibilidade para **terapias dirigidas** ou **imunoterapia**.
Uma **Terapêutica Dirigida** a esses biomarcadores demonstra maior eficácia quando comparada à quimioterapia convencional.

NCCN National Comprehensive Cancer Network

11

Decisão Farmacoterapêutica^[14,15]

RESULTADOS DOS TESTES^{ll,mm}

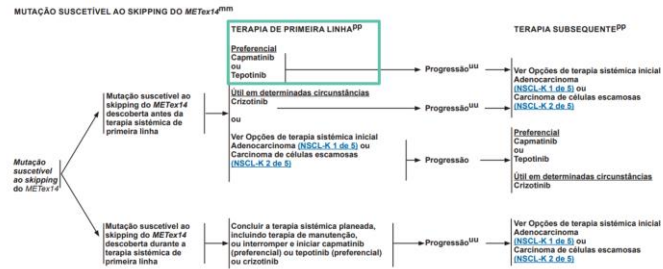
Mutação do EGFR positiva (por ex., deleção do exão 19 ou L858R)	NSCL-20
Mutação de inserção do exão 20 do EGFR positiva	NSCL-21
Mutação do KRAS G12C positiva	NSCL-24
Rearranjo do ALK positivo	NSCL-25
Rearranjo do ROS1 positivo	NSCL-28
Mutação V600E do BRAF positiva	NSCL-29
Fusão do gene NTRK1/2/3 positiva	NSCL-30
Mutação suscetível ao skipping do METex14 positiva	NSCL-31
Rearranjo do RET positivo	NSCL-32
PD-L1 ≥50% e negativo para os biomarcadores moleculares acionáveis acima referidos	NSCL-33
PD-L1 ≥1%–49% e negativo para os biomarcadores moleculares acionáveis acima referidos	NSCL-34
PD-L1 <1% e negativo para os marcadores moleculares acionáveis acima referidos	NSCL-35

As **mutações skipping no METex14** constituem o **biomarcador preditivo** mais bem definido para o tratamento com inibidores de tirosinases. Estas mutações ocorrem em cerca de 3 a 4% dos pacientes com **adenocarcinomas**.

NCCN National Comprehensive Cancer Network

12

Decisão Farmacoterapêutica^[14,15]

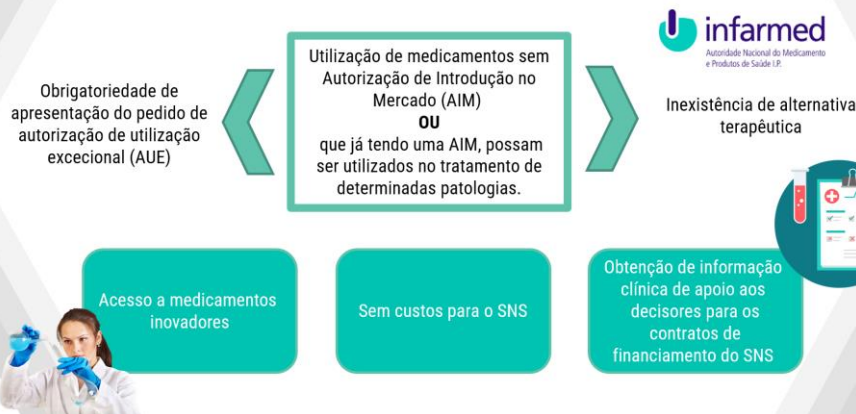


O **Capmatinib** e o **Tepotinib** são ambas terapêuticas de primeira linha considerados em pacientes com doença avançada. Constituem **inibidores das tirosinases** que impedem a ligação do ATP de forma a evitar a fosforilação/ativação do recetor.



13

Programa de Acesso Precoce (PAP)^[16,17]



14

Enquadramento do PAP disponível^[18]

Adenocarcinoma do pulmão no estágio IV, com PD-L1 1-5% e mutação skipping do exão14 do MET



Tepotinib
Capmatinib **PAP**

Nome do medicamento	Tepmetko
DCI	Tepotinib
Decisão sobre o PAP	Deferido
Data de decisão	23/03/2022
População alvo/Indicação terapêutica em que foi aprovado/indeferido o PAP	Tepmetko em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com alterações que resultam em skipping no exão 14 do gene do fator de transição epitélio-mesênquima (METex14), que necessitem de tratamento sistémico após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia contendo platina, nos doentes que não são elegíveis para tratamento com outros medicamentos contendo imunoterapia e quimioterapia contendo platina
N.º de doentes incluídos	15
Condições/Observações	PAP ativo sem custos

15

Enquadramento do PAP disponível^[19]

Informação Geral	
Substância Ativa/DCI: Tepotinib	Forma Farmacéutica: Comprimido revestido por película
Nome do Medicamento: Tepmetko	Dosagem: 225 mg
Titular de AIM: Merck Europe B.V.	Genérico: Não
Via(s) de Administração: Via oral	Grupo de Produto: Nova substância activa - indicações obrigatórias
Número de Processo: EMEA/H/C/5524	Margem Terapêutica Estreita: Não
Estado	
AIM: Autorizado	Data: 16/02/2022
Classificação	
Classificação Quanto à Dispensa: MSRM restrita	Classificação Estupefaciente: Não se aplica
Classificação ATC: L01 - ANTINEOPLASTIC AGENTS	Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8 - Inibidores das tirosinases
Duração do Tratamento: Longa Duração	

16

Enquadramento do PAP disponível^[20]

Informação Geral	
Substância Ativa/DCI: Capmatinib	Forma Farmacéutica: Comprimido revestido por película
Nome do Medicamento: Tabrecta	Dosagem: 150 mg
Titular de AIM: Novartis Europharm Limited	Genérico: Não
Via(s) de Administração: Via oral	Grupo de Produto: Nova substância activa - indicações obrigatórias
Número de Processo: EMEA/H/C/4845	Margem Terapêutica Estreita: Não
Estado	
AIM: Autorizado	Data: 20/06/2022
Classificação	
Classificação Quanto à Dispensa: MSRM restrita	Classificação Estupefaciente: Não se aplica
Classificação ATC: L01EX17 - capmatinib	Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8 - Inibidores das tirosinases
Duração do Tratamento: Longa Duração	

17

Enquadramento do PAP disponível

Posologia^[21,22,23]

Tepmetko®
(Tepotinib 225 mg)

2 comprimidos
1 vez por dia



Maior adesão
à terapêutica

Tabrecta®
(Capmatinib 200 mg)

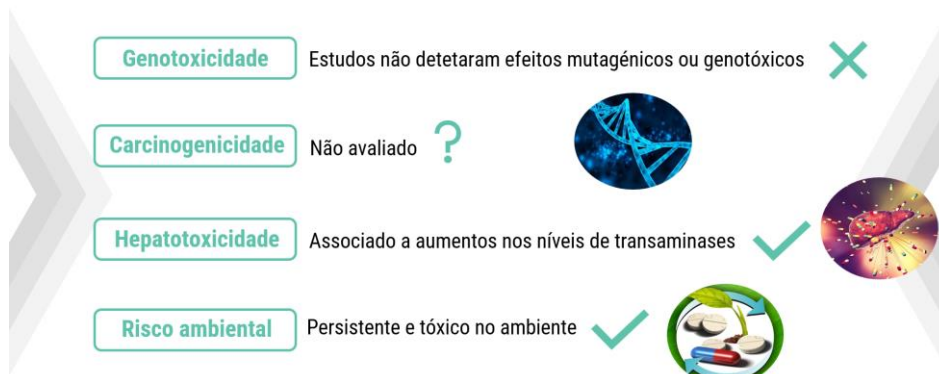
2 comprimidos
2 vezes por dia



18

Toxicidade [21,24]

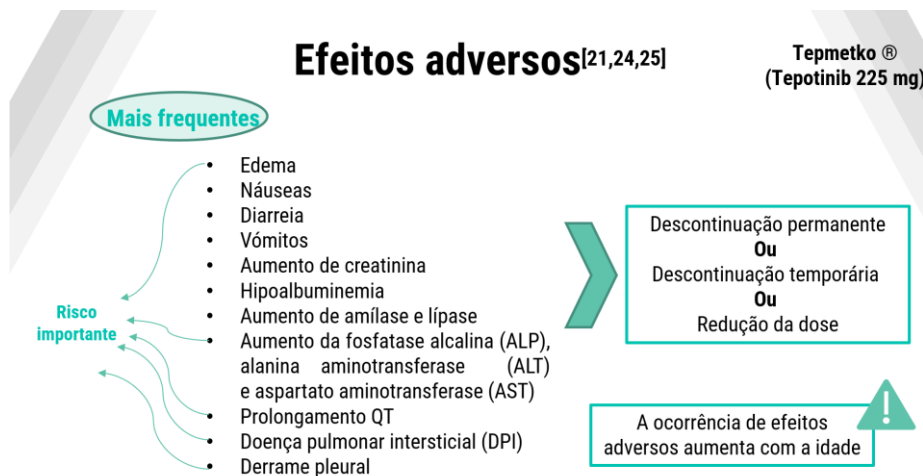
Tepmetko[®]
(Tepotinib 225 mg)



19

Efeitos adversos [21,24,25]

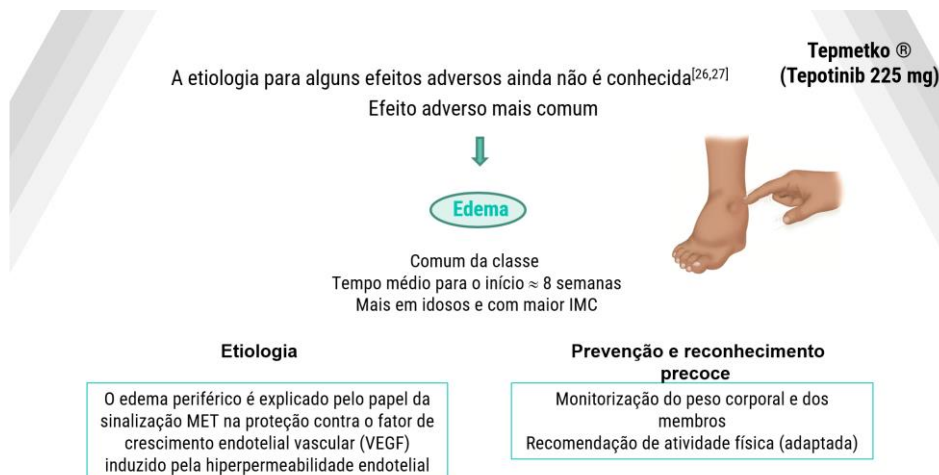
Tepmetko[®]
(Tepotinib 225 mg)



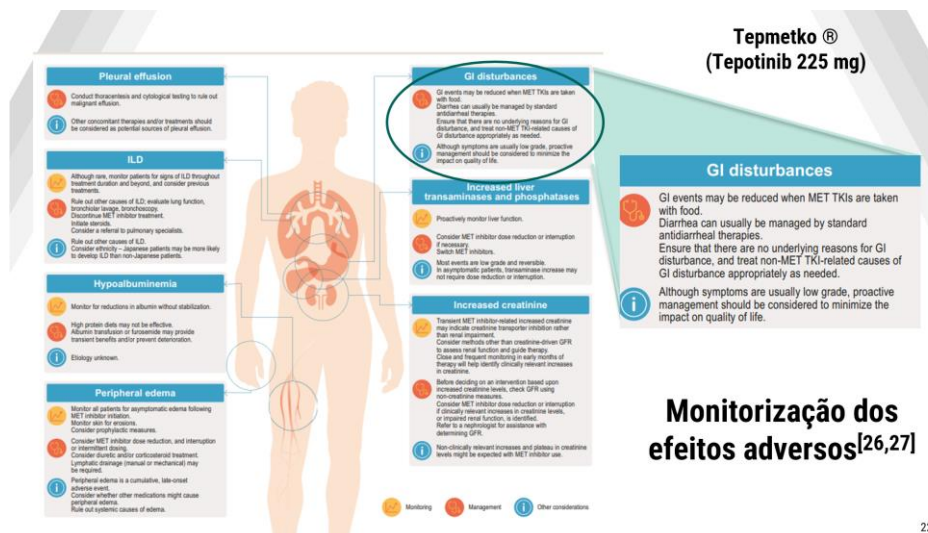
20

A etiologia para alguns efeitos adversos ainda não é conhecida [26,27]

Tepmetko[®]
(Tepotinib 225 mg)



21



22

Interações associadas ao fármaco^[28]

Fármaco - Alimento

Os alimentos ajudam na **absorção** do tepotinib na corrente sanguínea

Aumenta a AUC cerca de 1,6 vezes e a C_{max} para o dobro

Tomar com alimentos

Fármaco - Doença

DPI
Disfunção hepática
Disfunção renal

Não apresentadas pelo doente



**Tepmetko®
(Tepotinib 225 mg)**

23

Fármaco - Fármaco^[21,26]

Na distribuição - tepotinib é substrato da glicoproteína P (gp-P)

Indutores das CYP e da gp-P – evitar
(carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericoína)
Diminuem a exposição ao tepotinib

Inibidores potentes da CYP3A e inibidores da gp-P – evitar

(itraconazol, cetoconazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir)
Aumentam a exposição ao tepotinib
Aumenta a incidência e a intensidade de reações adversas

Inibidores da gp-P que não são inibidores potentes da CYP3A
(quinidina, verapamilo)

Na biotransformação - tepotinib e o seu metabolito inibem a gp-P, a BCRP, o OCT1 e 2 e o MATE1 e 2

Substratos da gp-P – ajustar dose
(dabigatran etexilato, digoxina, aliscireno, everolimus, sirolimus)
Aumenta AUC e C_{max} do fármaco sensível à gp-P

Substratos da BCRP (proteína de resistência ao cancro da mama)
(rosuvastatina, metotrexato, topotecano)
Inibição do transporte de substratos da BCRP

Substrato dos OCT e dos MATE
(metformina)
Altera a exposição de substratos dos transportadores OCT1 e 2 e MATE1 e 2

Monitorização das reações adversas

24

Referências bibliográficas (estilo APA)

1. Clark, S., & Alsabait, S. (2022). *Non Small Cell Lung Cancer*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562307/> (acedido a 27 de junho de 2022)
2. Siddiqui, F., Vaqar, S., Siddiqui, A.H. (2022). *Lung Cancer*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> (acedido a 27 de junho de 2022)
3. Myers DJ, Wallen JM. (2021). *Lung Adenocarcinoma*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/> (acedido a 27 de junho de 2022)
4. Travis, W. D., et al. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 6(2), 244–285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252716/> (acedido a 27 de junho de 2022)
5. Aréchaga-Ocampo, E., et al. (2013). Biomarkers in Lung Cancer: Integration with Radiogenomics Data. In C. López-Camarillo, & E. Aréchaga-Ocampo (Eds.), *Oncogenomics and Cancer Proteomics - Novel Approaches in Biomarkers Discovery and Therapeutic Targets in Cancer*. IntechOpen. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/43634> (acedido a 28 de junho de 2022)
6. Jain, A., Prasad, A., Pradeep, S., Dharmashekar, C., Achar, R., & Silina, E. et al. (2021). Everything Old Is New Again: Drug Repurposing Approach for Non-Small Cell Lung Cancer Targeting MAPK Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*, 11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8526962/> (acedido a 28 de junho de 2022)
7. Frampton, G., Ali, S., Rosenzweig, M., Chmielecki, J., Lu, X., & Bauer, T. et al. (2015). Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. *Cancer Discovery*, 5(8), 850–859. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971938/> (acedido em 27 de junho de 2022)

Referências bibliográficas (estilo APA)

8. Look at met.(2022). Alterações MET. Disponível em: <https://www.lookatmet.net/pt/home/met-alterations.html> (acedido a 27 de junho de 2022)
9. AbbVie Oncology.(2022). c-Met Proto-oncogene. Disponível em: <https://www.abbvie.com/oncology/biomarker-pathways/c-met>. (acedido a 27 de junho de 2022)
10. SNS24.(2022). Quimioterapia. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancer/quimioterapia/> (acedido a 28 de Junho de 2022)
11. SNS24.(2022).Terapêutica alvo. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancer/terapeutica-alvo/> (acedido a 29 de Junho de 2022)
12. Azam, F., Latif, M. F., Farooq, A., Tirmazy, S. H., AlShahrani, S., Bashir, S., & Bukhari, N. (2019). Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case reports in oncology*, 12(3), 728–736. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6792426/> (acedido a 29 de Junho de 2022)
13. ECOG Performance Status Scale – ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Disponível em: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> (acedido a 29 de Junho de 2022)
14. NCCN Guidelines Versão 7.2021 Câncer do Pulmão de Não-Pequenas Células
15. Drusbosky, L. M., Dawar, R., Rodríguez, E., & Ikpeazu, C. V. (2021). Therapeutic strategies in METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 129. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8381548/#CR4> (acedido a 1 de Julho de 2022)
16. Deliberação 139/CD/2014 do Infarmed. (2014)
17. Furtado, C. (2015). Programa de Acesso Precoce e Partilha de Risco - Perspectiva do Regulador. 9^{as} Jornadas de Farmácia Hospitalar: Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/claudia_furtado_20240178775a9d78ed7c8d9.pdf (acedido a 26 de junho de 2022)

Referências bibliográficas (estilo APA)

18. Infarmed.(2021). Lista de PAP. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos> (acedido a 25 de junho de 2022)
19. Infarmed.(2021). Tepotinib. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 26 de junho de 2022)
20. Infarmed.(2021). Capmatinib. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 26 de junho de 2022)
21. Infarmed.(2021). *Resumo das características do medicamento Tepmetko*. Disponível em: [TEPMETKO, INN - tepotinib \(europa.eu\)](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos/tepmetko-inn-tepotinib-europa.eu) (acedido a 27 de junho de 2022)
22. Novartis Oncology for Health Care Professionals (2022). *Dosing & Administration | TABRECTA® (capmatinib) tablets*. Disponível em: <https://www.hcp.novartis.com/products/tabrecta/met-exon-14-skipping-mutation-nscl/dosing-administration/#dosing> (acedido a 25 de junho de 2022)
23. Drugs.com.(2021). Capmatinib Dosage. Disponível em: <https://www.drugs.com/dosage/capmatinib.html> (acedido a 27 de junho de 2022)
24. European Medicines Agency. *Summary of the Risk Management Plan for TEPMETKO (tepotinib)*. Disponível em: [tepmetko-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/summary-risk-management-plan-summary_en.pdf) (acedido a 27 de junho de 2022)
25. Takamori, S., Matsubara, T., Fujishita, T., Ito, K., Toyozawa, R., Seto, T., Yamaguchi, M., & Okamoto, T. (2021). Dramatic intracranial response to tepotinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring MET exon 14 skipping mutation. *Thoracic cancer*, 12(6), 978–980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33533182/> (acedido a 26 junho 2022)
26. Cortot, A., Le, X., Smit, E., Viteri, S., Kato, T., Sakai, H., Park, K., Camidge, D. R., Berghoff, K., Vlassak, S., & Paik, P. K. (2022). Safety of MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With MET Exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Review. *Clinical lung cancer*, 23(3), 195–207. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272955/> (acedido a 27 junho de 2022)

Referências bibliográficas (estilo APA)

27. Veillon, R., Sakai, H., Le, X., Felip, E., Cortot, A. B., Smit, E. F., Park, K., Griesinger, F., Britschgi, C., Wu, Y. L., Melosky, B., Bajjal, S., Jr, G. C., Sedova, M., Berghoff, K., Otto, G., & Paik, P. K. (2022). Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management. *Clinical lung cancer*, 23(4), 320–332. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35466070/> (acedido a 27 junho de 2022)
28. Drugs.com.(2021). *Tepotinib. Uses, Side Effects and Warnings*. Disponível em: [Tepotinib Uses, Side Effects & Warnings - Drugs.com](https://www.drugs.com/tepotinib-uses-side-effects-warnings.html) (acedido a 27 de junho de 2022)

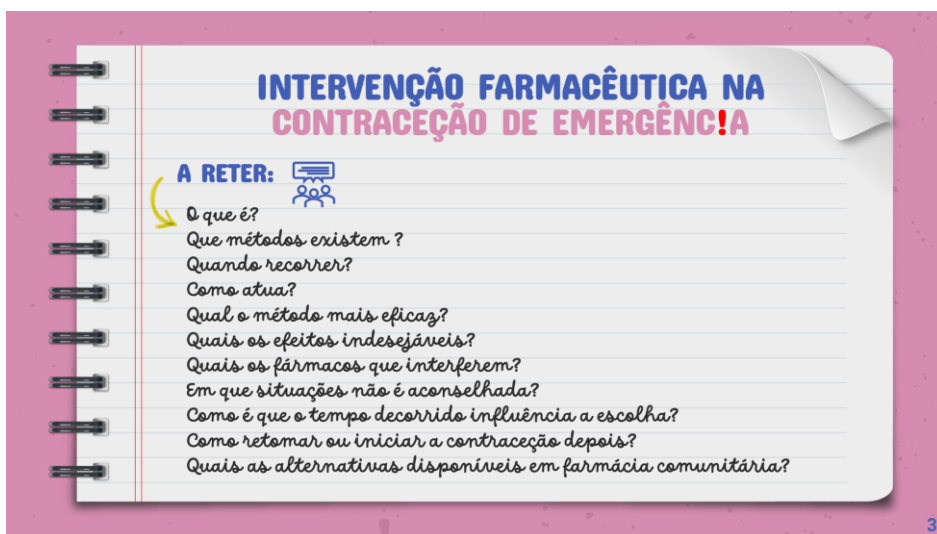
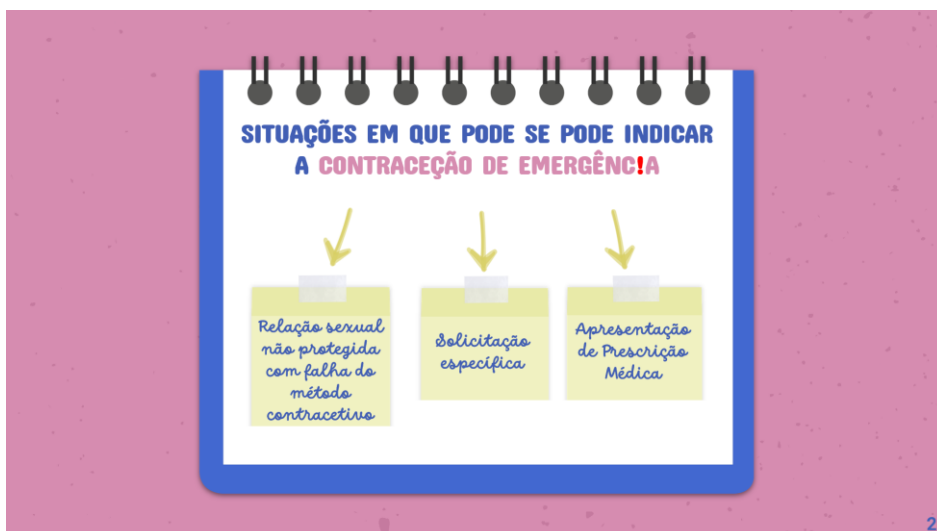
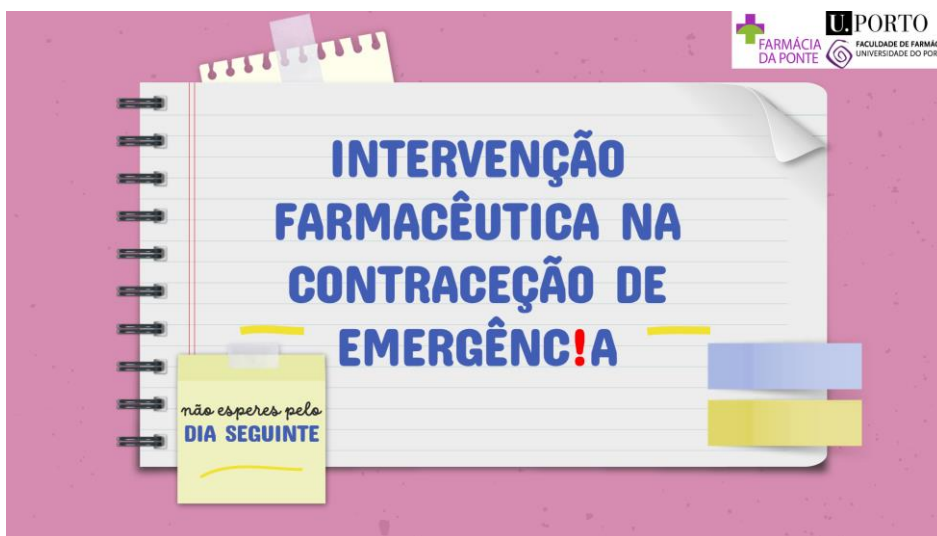
Obrigada pela atenção!

No âmbito do estágio em Farmácia Hospitalar nos
Serviços Farmacêuticos do CHUPorto



Ana Rodrigues | Inês Santos | Sofia Sanroque | Tatiana Gonçalves
Maio - Junho 2022

Anexo VI. Formação Interna à Equipa da FP: “Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência”



CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA!

CONTEXTUALIZAÇÃO

O que é?

A **contraceção de emergência (CE)**, não é método abortivo, é um método contraceptivo farmacológico, que tem como objetivo reduzir o risco de gravidez, após uma relação sexual não protegida ou inadequadamente protegida.

A CE **não** promove a interrupção da gravidez caso esta já tenha ocorrido, **não** impede uma futura gravidez, **nem** é responsável por efeitos teratogénicos.

Não substitui o uso regular de um método contraceptivo!



4

MÉTODOS

Que tipos existem?

Em Portugal, existem **3 formas de CE**, sendo que só 2 métodos estão disponíveis na **farmácia comunitária**, em formulação oral sólida.

- **Levonorgestrel (1,5 mg)**
- **Acetato de Ulipristal (30 mg)**

O outro método, apenas está disponível em Unidades de Saúde Assistencial.

- **Dispositivo Intrauterino de Cobre**

	Dose/Via	Intervalo de eficácia
DIU cobre	Intrauterino	Nas 120 horas após a RSNP* ou nos 5 dias após o dia da ovulação.
AUP	30 mg - via oral Toma única	Nas 120 horas após a RSNP*.
LNG	1,5 mg - via oral Toma única	Nas 72 horas após a RSNP*.

* Relações Sexuais Não Protegidas

5

INDICAÇÃO

Quando recorrer?

FALHA DO MÉTODO CONTRACEPTIVO

PRESERVATIVO

- Não utilizado desde o **1º contacto**.
- Rotura.
- Retenção na vagina.

PROGESTATIVO INJETÁVEL

- Atraso por um período $\geq$ **4 semanas** na realização da injeção.

DIU/SIU

- Relações sexuais desprotegidas **7 dias** após a colocação do SIU (se colocação após os primeiros dias do ciclo).
- Remoção/expulsão de DIU/SIU sem introdução de um novo ou início de outro contraceptivo.

CONTRACEPTIVO ORAL COM PROGESTATIVO

- Esquecimento/omissão por um período $\geq$ **36 h**.

CONTRACEPTIVO HORMONAL COMBINADO

- Esquecimento/atraso por um período $\geq$ **2 dias**.

IMPLANTE

- Atraso na remoção.



Na utilização de **fármacos interferentes** com a eficácia da **Contraceção Hormonal**:

- Sem método de barreira
- 28 dias após suspensão do tratamento

SLIDE 12

6

MECANISMO DE AÇÃO

Como atua?

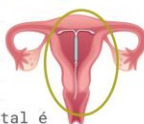
O modo como a CE atua depende do método utilizado.

A evidência científica sugere que a eficácia da CE se deve ao **bloqueio temporário da ovulação**, através da supressão do aumento da **hormona luteinizante (LH)**.

7

MECANISMOS DE AÇÃO

DIU COBRE



É um pequeno dispositivo em forma de T que possui um fio de cobre. Este metal é fundamental para imobilizar os espermatozoides de modo a impedir a **fertilização** do óvulo. Caso algum espermatozoide consiga passar, este interfere também no processo de **nidação** impedindo a criação de condições favoráveis no endométrio para a **implantação** do ovo. Atua na fase **pré-ovulatória**, **ovulatória** e **pós-ovulatória**.

LEVONORGESTREL (LNG)

É uma **progesterona sintética** que atua a nível da hipófise, por bloqueio do pico de LH. Inibe ou atrasa a **ovulação** até 5 dias no máximo, de acordo com a fase ciclo e com o tempo decorrido desde a RSNP. Atua apenas na fase **pré-ovulatória precoce**. Se já se tiver iniciado o aumento de LH ou se já tiver ocorrido o dia do pico de LH, não tem qualquer efeito.

A quantidade de **LEVONORGESTREL** utilizada na CE é cerca de 10x superior a presente num contraceptivo regular.

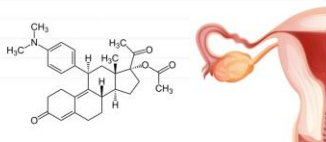


8

MECANISMOS DE AÇÃO

ACETATO DE ULIPRISTAL (AUP)

É um **modulador sintético dos recetores da progesterona**. Atua na fase **pré-ovulatória precoce** e **tardia**, pois atua antes do aumento de LH e até se atingir o seu pico. Parece ter efeito direto na via de regulação dos recetores de progesterona impedindo a rotura do folículo.



Ao contrário do LNG, este atua numa fase em que o aumento de LH já se iniciou, ou seja para além da fase **pré-ovulatória precoce**. Permite atrasar a ovulação por um período de **5 dias** – tempo médio de vida dos espermatozoides no trato genital.

	LNG	AUP	DIU COBRE
OVULAÇÃO	Inibe/atrasa 5 dias	Inibe/atrasa 5 dias	X
FERTILIZAÇÃO	X	X	Impede
IMPLANTAÇÃO	X	X	Interfere
GRAVIDEZ	X	X	X

9

EFICÁCIA

Qual o método mais eficaz?

A **eficácia** está dependente da fase do **ciclo menstrual**, bem como da **precocidade** da toma da CE após a relação sexual.

	LNG	AUP	DIU COBRE
Taxa de Eficácia / Intervalo de Utilização	95% (< 24h) 85% (24 - 48h) 58% (49 - 72h)	96% (5 dias após RSNP)	> 99% (5 dias após RSNP)
Nº de mulheres que engravidam em 100 mulheres que utilizam esta CE	1 x 	5 x 	10 x 

10

EFEITOS ADVERSOS

Quais os efeitos indesejáveis?

NÁUSEAS E VÔMITOS



Se ocorrerem nas **primeiras 3 horas** após a toma:

- Repetir a toma, administrando um **antiemético** 30 minutos antes da CE
- Optar pelo **DIU**

TONTURAS



DORES ABDOMINAIS



CEFALEIAS



PERDA DE SANGUE VAGINAL (SPOTTING)



ALTERAÇÃO DO CICLO



LNG: antecipação ou atraso em 2 dias
AUP: atraso de 2 dias

- A menstruação deve aparecer **até 21 dias** após o uso da CE, caso não ocorra deve ser feito um teste de gravidez.

11

INTERAÇÕES

Que fármacos interferem?

Os fármacos **indutores da via do citocromo P450** interferem com a eficácia da CE hormonal, podendo **reduzir a sua eficácia**.

ANTIBIÓTICOS	ANTICONVULSIVANTES	ANTIRETROVÍRICOS	OUTROS
Rifampicina Rifabutina	Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Primidona Fenobarbital Lamotrigine Topiramato	Inibidores da Protease: Lopinavir Ritonavir Saquinavir Nelfinavir Atazanavir Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa: Efavirenz Nevirapina Etravirina Ralpivirina	Griseofulvina Erva De São João ou Hiperício

12

CONTRAINDICAÇÕES ⚠

Em que situações não é aconselhada?

As **contraindicações** presentes nos contraceptivos orais combinados não se aplicam à CE.

Não há restrições médicas no uso de **LNG**, embora deva ser utilizado com precaução nas mulheres com hipersensibilidade.

Relativamente ao **AUP**, deve ser usado com precaução nas mulheres com asma não controlada e/ou com hipersensibilidade.

O uso do **DIU** deve seguir os critérios de elegibilidade da OMS.

Na amamentação:

O **LNG** refere que esta deve ser suspensa por 8h.
O **AUP** refere que esta deve ser suspensa por 36h.

13

ESCOLHA

Como é que o tempo decorrido influencia a escolha?



< 72H	72-120H	>120H
DIU	DIU	DIU
AUP	AUP	~~AUP~~
LNG	~~LNG~~	~~LNG~~

> 1 EPISÓDIO DE RSNP

DIU

LNG

Pode ser repetido no mesmo ciclo.

AUP

Não deve ser repetido no mesmo ciclo.

NOTA

A escolha baseia-se:

Tempo
Eficácia
Preferência

14

INÍCIO DA CONTRACEÇÃO



Como retomar ou iniciar a contração depois?

Contraceção Hormonal (CHC: oral, anel, adesivo) e COP

Iniciar no dia da CE - Deve ser utilizado **preservativo** durante:

7 dias, se uso de LNG (2 dias se iniciado um COP)

14 dias, se uso de AUP (9 dias se iniciado um COP)

Iniciar no 1º dia da período menstruação, mantendo o uso de **preservativo** até lá.

Acetato de Medroxiprogesterona, Implante, SIU:

Iniciar no período menstrual seguinte, usando **preservativo** nesse intervalo de tempo.

Métodos de barreira:

Usar em **todas as relações sexuais** após a utilização da CE.

Laqueação de Trompas:

Usar um método contraceptivo até ao procedimento.



Não necessita de proteção adicional, **eficácia de 10 anos**.

15

OPÇÕES

Quais as alternativas disponíveis em farmácia comunitária?

AUP



LNG



16

POSTINOR® ODIS - NOVA CE

Autorizado pela Infarmed em
Junho de 2021

POSTINOR® ODIS
1500 microgramas
COMPRIMIDO ORODISPERSIVEL
levonorgestrel

Nova forma farmacêutica: 

- Maior adesão à terapêutica
- Rápida absorção do princípio ativo
- Despende a ingestão de líquidos

Contraceção de emergência
Após falha ou interrupção da contraceção habitual
de emergência

17

FIM

Obrigada pela atenção!

18

BIBLIOGRAFIA

Sociedade Portuguesa da Contraceção. (2015). Recomendações sobre Contraceção de Emergência. Acesso online em <https://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf>

Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. (2020). Consenso sobre contraceção. Acesso online em <https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_novo_21julho2021_digital_book_website.pdf>

Sociedade Portuguesa da Contraceção. (n.d.). Guia prático Contraceção de Emergência (CE). Acesso online em: <https://www.spdc.pt/files/CE_Guia_prtico_final.pdf>

Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. Acesso online em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf>

Organização Mundial de Saúde (2016). Selective practice recommendations for contraceptive use, 3ª Edição. Acesso online em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252267/9789241565400-eng.pdf?sequence=1>>

Anexo VII. Fluxograma para disponibilizar na FP: “Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência”



CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA

Fluxograma – Intervenção Farmacêutica

Solicitação Específica de um Contraceptivo de Emergência

Reporte/Deteção de uma Relação Sexual Não/Inadequadamente Protegida

IDENTIFICAÇÃO DO UTENTE/SITUAÇÃO:

- RSNP > 5 dias?
- Já utilizou algum contraceptivo oral de emergência durante o ciclo menstrual?
- Amenorreia > 4 semanas / É possível estar grávida?
- Histórico de gravidez ectópica?
- Asma grave tratada com glucocorticoide oral e relação não protegida há mais de 72h?
- Doença hepática grave?
- Síndrome de má absorção graves?
- Distúrbios da coagulação?
- Medicação anterior? (Ex: antiepiléticos – carbamazepina, fenitoína, fenobarbital; antirretrovirais – efavirenz, nevirapina, ritonavir; antituberculosos – rifampicina; medicamentos/suplementos com hipericão;))

SIM

NÃO

1



DISPENSA

RSNP < 72H
(3 DIAS)

LEVONORGESTREL
1 comprimido de
1,5 mg

**ACETATO DE
ULIPRISTAL**

1 comprimido de
30 mg

RSNP < 120H
(5 DIAS)

**ACETATO DE
ULIPRISTAL**
1 comprimido de
30 mg

2



ACONSELHAMENTO/
INFORMAÇÕES
ADICIONAIS

- **Início rápido** do tratamento, aumenta a eficácia;
- **Não substitui** o uso de um método de contraceptivo regular;
- **Pode continuar** a utilizar o seu método contraceptivo regular (no caso do AUP só deve ser retomada 5 dias após esta toma);
- **Adicionar um método contraceptivo barreira** fiável até à menstruação seguinte;
- **Não deve ser usada** mais do que uma vez no mesmo ciclo;
- **Efeitos adversos comuns**: náuseas, vômitos, tensão mamária, cefaleias, dor abdominal e alterações do ciclo menstrual;
- **Não é efetiva** em relações sexuais posteriores;
- **Não previne** as doenças sexualmente transmissíveis;
- **Informar** sobre métodos contraceptivos regulares, a sua efetividade e segurança;

3



MONITORIZAÇÃO

- A menstruação pode ocorrer alguns dias **antes ou depois** do esperado.
- Caso o atraso seja superior a **5-7 dias**, deve ser realizado um teste de gravidez.

- Se:
- Teste de gravidez positivo.
 - Hemorragia/spotting > 1 semana.
 - Dor abdominal intensa, 3-5 semanas após a toma.

REFERÊNCIA
MÉDICA



*1 RSNP – Relação Sexual Não Protegida

*2 AUP – Acetato de Ulipristal

Anexo VIII. Publicação sobre Métodos Preventivos – Medicamentos Contendo Lisados Bacterianos

MAIS VALE PREVENIR DO QUE REMEDIAR!

A **COVID-19** trouxe uma nova preocupação relativa ao controlo das infeções respiratórias associadas ao **Outono/Inverno**.

Para tal, é essencial **proteger as pessoas de maior risco**, saber quais as **infeções em causa** e adotar **medidas preventivas**.

PESSOAS DE MAIOR RISCO?
Crianças, idosos, pessoas com imunodeficiências, com cancro, com doenças crónicas;

INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS PREDOMINANTES NO PERÍODO MAIS FRIO DO ANO?
Infeções do trato respiratório superior, viroses, bronquites, agudizações infecciosas da DPOC, pneumonias, gripe e atualmente a COVID-19;

COMO NOS PODEMOS PROTEGER?
Medicamentos, vacinas e medidas físicas;

MEDIDAS FÍSICAS: distanciamento físico, uso de máscara, etiqueta respiratória e higiene das mãos;

VACINAS:

- ANTIGRIPEAL – GRIPE:** indicada para os grupos de risco mencionados anteriormente, pessoas internadas ou institucionalizadas, profissionais de saúde, grávidas e cuidadores de risco;
- ANTIPNEUMOCÓCICA – PNEUMONIA:** indicada para crianças (PNV) e população com idade superior a 65 anos;

OUTRO MÉTODO PARA A PREVENÇÃO DE INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS:

MEDICAMENTOS IMUNOMODELADORES

São fármacos com capacidade de estimular células do **sistema imunitário**.
São medicamentos à base de **lisados bacterianos**, constituídos por fragmentos de bactérias frequentemente implicadas nas infeções respiratórias.
São indicados em **crianças**, doentes com **infeções respiratórias de repetição** e com **doenças respiratórias crónicas**.

Mais dúvidas ou questões fale com o seu médico ou farmacêutico!

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

FARMÁCIA DA PONTE

**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**
2021 - 2022

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