U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Rodrigo Almeida Mendes

M

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Rodrigo Almeida Mendes

Farmácia Maia

janeiro de 2022 a julho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia comunitária: Drª. Maria Adoração Maia

Setembro de 2022

ÍNDICE

Declaração de Integridade vi
Agradecimentos vii
Resumo viii
Parte 1 1
Contextualização do Estágio em Farmácia Comunitária 1
Cronograma de Atividades 1
Atividades em Farmácia Comunitária 5
Atividade 1 – Revisão da Terapêutica de Utente 5
Atividade 2 – Atendimento a utente “acelerado” 5
Atividade 3 – Sensibilização para a Diarreia Aguda 6
Atividade 4 – Funcionamento do Programa de Troca de Seringas 7
Atividade 5 – Utente com Queimadura Solar 8
Parte 2: 9
Projeto 1: Estetrol e a Drovelis 9
Drospirenona 9
Estetrol 10
Estetrol e o fígado 11
Estetrol no tecido ósseo 11
Estetrol e o tecido mamário 12
Estetrol e o risco de tromboembolismo venoso 13
Segurança e eficácia da Drovelis 14
Efeitos da Drovelis no sistema endócrino e estado metabólico 15
Notas finais 16
Projeto 2: Plenvu 17
Epidemiologia e diagnóstico do cancro colorretal 17
Composição do Plenvu 17
Efeitos adversos na toma de Plenvu 18
Regime posológico do Plenvu 19
Comparação entre Plenvu e as alternativas no mercado 19
Notas Finais 20
Projeto 3: Fexofenadina 21
Processos alérgicos e a histamina 21
Anti-histamínicos H1 e a fexofenadina 22
Farmacologia da fexofenadina 22

Farmacocinética e a quiralidade da fexofenadina 23
Indicações terapêuticas convencionais e promissoras da fexofenadina 24
Gravidez, Contraindicações e Interações associadas à fexofenadina 25
Notas finais 26
Conclusão Geral 27
Referências Bibliográficas 28

Índice de anexos

Anexo 1 – Apresentação sobre Diarreia Aguda realizada a 01/07/2022……36

Anexo 2 – Apresentação sobre “Estetrol e a Drovelis” realizada a 12/07/2022……41

Índice de tabelas

Tabela 1 – Distribuição temporal das atividades...……2

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia de mês de 2022

Rodrigo Almeida Mendes

AGRADECIMENTOS

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi uma jornada que deixou em mim memórias e vivências, assim como uma preparação para o mundo do trabalho. Todas as ferramentas e qualidades que adquiri enquanto aqui cresci merecem o agradecimento de várias pessoas e entidades:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto na qualidade de instituição que me acolheu desde o início.

Ao pessoal docente na qualidade do ensino, e no acompanhamento feito durante os cinco anos, assim como ao pessoal não docente pelo carinho e boa disposição mostrado ao longo do meu percurso.

Na pessoa da Subdiretora Susana Casal, pela paciência e entrega aos alunos, especialmente quando se mostrava sempre disponível aquando dos meus papéis nas associações onde me inseri.

À Associação de Estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, nas pessoas que me acompanharam durante esses dois anos, por terem contribuído para o meu crescimento em valências que certamente me ajudarão no futuro.

À Tuna de Farmácia do Porto, pela segunda casa que me acolheu desde o primeiro ensaio, sendo uma parte fulcral no meu percurso. Fica um agradecimento pelos momentos, memórias, amigos tanto da tuna como os feitos dentro desse mundo, pelo crescimento pessoal e profissional e por me ter dado algo maior na qual me senti como um contribuinte para o seu contínuo crescimento. Alucinadamente, TFP!

Aos meus amigos, pelas memórias criadas durante estes cinco anos, pelas dificuldades partilhadas e por terem contribuído para que pudesse ver o mundo por outras perspetivas.

Por fim, à minha família, por terem sempre contribuído para que pudesse ter tudo o que precisava para viver este percurso da melhor maneira, pela paciência nas alturas em que estava menos presente, pelo carinho, pela motivação e por estarem sempre presentes em qualquer etapa.

RESUMO

O presente relatório de estágio profissionalizante tem como objetivo apresentar o resultado do trabalho desenvolvido durante o estágio curricular na Farmácia Maia. Assim, o documento encontra-se dividido em duas grandes partes: a Parte 1 centra-se no trabalho desenvolvido no dia a dia como estagiário na Farmácia Maia, com uma descrição dos serviços da farmácia e as atividades diárias realizadas por mim, assim como uma descrição das atividades que envolveram um papel mais relevante como farmacêutico. Na Parte 2 destaco os projetos que desenvolvi durante o estágio, baseados em situações com que me deparei na Farmácia. O primeiro projeto baseia-se na introdução no mercado de uma nova pílula contracetiva, a Drovelis, com um estrogénio novo no mercado, o estetrol. O segundo projeto surgiu da rutura de stock do Plenvu, uma das soluções de preparação para colonoscopia mais prescritas, com um ênfase na justificação para que assim seja assim como na comparação com outras opções de mercado. Com a descoberta de que o Telfast a 180 mg já fora sujeito a receita médica e que de momento já não se encontra com essa classificação surgiu o tema do terceiro projeto, com o objetivo de perceber onde se inseria a fexofenadina no âmbito dos anti-histamínicos.

PARTE 1

CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

O meu estágio curricular realizou-se na Farmácia Maia, situada na Rua do Campo Alegre, n.º 192, no Porto. Teve a duração de 6 meses, tendo iniciado a 17 de janeiro de 2022 e tendo terminado a 15 de julho de 2022.

A Farmácia Maia tem uma localização central que permite receber tanto utentes habituais, como moradores ou trabalhadores assim como utentes de "passagem", com uma grande quantidade de turistas, tanto estrangeiros como portugueses. O atendimento aos utentes encontra-se distribuído por 4 balcões que permitem um atendimento cuidado e adequado. Este atendimento é realizado pelos funcionários da Farmácia Maia que conta com 3 farmacêuticos e 2 técnicos de farmácia. Durante o meu estágio, a Farmácia Maia contou também com 2 outros estagiários, também estudantes da FFUP. O cargo de Diretora Técnica cabe à Dra. Maria dos Anjos Adoração Maia.

A Farmácia Maia dispõe à população uma lista de serviços dos quais fazem parte:

- Medição dos níveis de colesterol, triglicerídeos e glucose no sangue;
- Medição da pressão arterial;
- Recolha de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica através da Valormed;
- Recolha de Radiografias (durante 1 mês);
- Administração de vacinas que não fazem parte do PNV;
- Consultas de nutrição semanais, concessionadas a uma empresa;
- Testes Rápidos de Antigénio à COVID-19;
- Troca de Seringas pelo Programa de Troca de Seringas para prevenção de transmissão de doenças associadas ao consumo de drogas injetáveis.

A atividade diária da Farmácia Maia decorre das 8:30h às 20h em dias úteis, e das 9h às 13h e das 14h às 19h aos sábados, estando encerrada aos domingos e feriados. O horário que eu realizei foi variável, com 7 horas diárias de segunda-feira a sexta-feira, exceto durante duas semanas no qual o horário foi adaptado para fazer as 35 horas semanais de segunda-feira a sábado.

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Nesta tabela encontra-se a distribuição temporal dos projetos, atividades e competências adquiridas ao longo do meu estágio curricular.

Tabela 1 - Distribuição temporal das atividades

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Armazenamento de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Receção de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Devolução a fornecedores		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Devolução para a Valormed		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inscrição, admissão e faturação de TRag COVID-19	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Troca de Seringas		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento a utentes com supervisão		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento a utentes sem supervisão			✓	✓	✓	✓	✓
Monitorização dos prazos de validade e stocks	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Reorganização do armazém de medicamentos				✓	✓	✓	✓
1º projeto			✓	✓	✓	✓	✓
2º projeto			✓	✓	✓	✓	✓
3º projeto						✓	✓

O meu estágio iniciou-se com uma introdução ao *back office* da farmácia, com ênfase na organização da mesma. Sempre acompanhado fui percebendo onde se arrumava, como se arrumava e que cuidados ter nesta arrumação.

Também fui introduzido ao *software* de faturação da farmácia, SoftPharm versão 5.42.5s da SoftReis, algo com o qual nunca tinha trabalhado. Assim, numa fase inicial, aprendi a dar entrada de encomendas e posteriormente a fazer devoluções tanto a fornecedores como à Valormed. Ao longo do meu estágio, este software sofreu várias atualizações sendo a mais relevante o sistema de encomendas que sofreu alterações no modo como registava e importava as encomendas que se faziam diariamente na farmácia. Juntamente com os funcionários, fui uma peça importante para uma rápida utilização otimizada deste sistema. Com a minha opinião sobre o seu funcionamento e a experiência dos profissionais, levantámos alguns problemas que necessitaram de

adaptações de toda a equipa à maneira como se dava entrada das encomendas. Posteriormente, por descobertas autónomas e por ajuda dos vários funcionários, fui posto a par de como realizar tudo o que é possível naquele software, o que me permitiu uma autonomia mais célere aquando do início dos atendimentos ao utente.

Também desde muito cedo no estágio pude ter um contacto com o público, dada a necessidade de inscrever, admitir e faturar os Testes Rápidos de Antigénio (TRag) à Covid-19. Janeiro, fevereiro e março foram meses de muita afluência à farmácia para a realização destes testes o que requereu de mim uma rápida adaptação e aprendizagem do sistema de forma a garantir um atendimento rápido e de confiança.

A farmácia está inserida no Programa de Troca de Seringas (PTS), fazendo a recolha de seringas previamente utilizadas em contentores próprios, com o qual entrei em contacto muito cedo recebendo as seringas que os utentes traziam e entregando-lhes um kit composto por: 2 seringas estéreis, 2 filtros, 2 toalhetes desinfetantes, 2 recipientes para uma preparação limpa da substância, 2 carteiras de ácido cítrico, que permitem a dissolução da heroína castanha, 2 ampolas de água destilada e 1 preservativo. Foi algo que sensibilizou para o consumo de drogas injetáveis, pois, num curto espaço de tempo, pude reparar que há uma quantidade grande de pessoas que recorrem à farmácia para fazer esta troca e poderem assim ter um consumo limpo, o que por sua vez reduz o risco de transmissão de doenças infeciosas.

Em fevereiro comecei a estar ao balcão, ao início simplesmente a ver como atendiam os funcionários da farmácia e posteriormente a atender supervisionado. Assim pude desenvolver principalmente quais os aspetos técnicos de um atendimento assim como deparar-me com situações que requerem a nossa atenção. Situações como o aviamento de receitas em papel ou eletrónicas, a atenção a utentes com seguros de saúde diferentes, encomendas e reservas de produtos fora de stock na farmácia. Sempre à vontade para questionar os farmacêuticos sobre qualquer aspeto do atendimento, tanto de foro científico como técnico, fui ganhando autonomia nos atendimentos, percebendo que perguntas perguntar e em que situações. Notei que existem sintomas recorrentes no que toca a utentes que se dirigem à farmácia e assim, tentei nos meus atendimentos dar informação ao utente que o fizesse perceber como evitar o reaparecimento, ou então o que fazer caso voltasse a aparecer e os cuidados a ter. Um dos sintomas de que falo, trata-se da diarreia aguda que motivou a realização de uma das atividades à frente descritas.

No decorrer do estágio houve a necessidade de reorganizar o armazém de forma a tornar mais eficaz a sua utilização e assim poder aumentar os stocks totais da farmácia. Assim,

como membro ativo na farmácia fui chamado a dar a minha opinião sobre a melhor maneira para organizar, que foi tida em conta juntamente com as dos outros estagiários e funcionários. Após a reorganização, tornou-se necessário alterar a localização dos produtos no software de atendimento para que estivesse tudo em conformidade. Trabalho muito logístico, mas que mostrou ser muito proveitoso para o aumento da capacidade de armazenamento da farmácia. Ao mesmo tempo, estava a ser estudado também por uma colaboradora da farmácia a lista de medicamentos e de quais laboratórios haveriam de ser trabalhados nos atendimentos diários. Aí, também contribuí para que após o estudo, os resultados fossem aplicados ao software de forma que cada funcionário soubesse qual o laboratório a trabalhar mediante qualquer atendimento, sem nunca se sobrepor à vontade do utente.

Atividades em Farmácia Comunitária

Atividade 1 – Revisão da Terapêutica de Utente

No mês de março de 2022, deparei-me com um utente que se dirigia à farmácia para levantar uma longa lista de medicamentos para as várias patologias que apresentava. Dada a extensão da lista questionei o utente se poderia fazer uma revisão da sua medicação. Após resposta positiva do utente, informou-me que voltaria num futuro breve e que essa seria a altura ideal para lhe transmitir o que tinha encontrado.

Todos os medicamentos e/ou suplementos que o utente tomava constavam no guia para aviamento e, com base nisso, fiz uma revisão da terapêutica baseada nos Resumos das Características dos Medicamentos dos medicamentos do guia de aviamento, e com recurso ao site *Drugs.com* para averiguar a existência de interações medicamentosas. [1-12] Esta revelou uma ausência de interações medicamentosas levantando-se apenas uma questão relativa a uma potenciação do efeito hipotensor de vários fármacos presentes na lista. Quando retornou à farmácia questionei se sentia ou sentiu algum sintoma característico da hipotensão como tonturas, falta de equilíbrio, fraqueza ou sonolência. O utente respondeu negativamente, realçando que caía algumas vezes por dia. Estando a par dos seus valores de tensão arterial e relatando-os como "normais", concluiu-se que as quedas poderiam ser resultado de uma hipotensão ortostática ou das suas patologias.

Esta revisão de terapêutica levou a uma maior segurança e confiança, por parte do utente, na sua medicação crónica que resultará numa maior adesão e sucesso da mesma.

Atividade 2 – Atendimento a utente "acelerado"

No mês de maio de 2022, um utente apresentou-se na farmácia a sentir-se "acelerado" e com palpitações a pedir uma medição da pressão arterial.

Após dupla medição da pressão arterial, confirmei que os valores se encontravam muito elevados acompanhados de um batimento cardíaco normal. Mantive uma conversa calma e controlada com o utente, de forma a perceber os seus valores basais de pressão arterial, perceber que outros sintomas existiam e também acalmar por forma a evitar uma ida ao hospital. O utente revelou que não era a primeira vez que sentia as palpitações, mas não eram acompanhadas de uma pressão arterial elevada. Informou também que fazia uma hora que tinha almoçado, dando alguma justificação para a subida de pressão arterial neste período pós-prandial. Após 20 minutos medi a pressão arterial, que havia descido consideravelmente, com os batimentos cardíacos mantendo-se nos mesmos valores. Questionei o utente se tomava alguma coisa para estes episódios ou para o

coração. O utente informou que tomava Ritmonorm (cloridrato de propafenona), sendo que em situações passadas, por indicação médica, tomava dois comprimidos em SOS. Após alguma pesquisa no Resumo das Características do Medicamento do Ritmonorm e o relato da similaridade de sintomas para situações passadas, o utente tomou dois comprimidos tendo ficado algum tempo posterior na farmácia até começar a sentir melhoria.[13] Trinta minutos depois fiz uma medição novamente à pressão arterial, tendo baixado e sem alteração nos batimentos cardíacos.

O utente conseguiu na farmácia o apoio para uma situação que apresentava sintomas exacerbados evitando uma ida ao hospital. Deixei, no entanto, a recomendação de ir a um médico caso a sua situação voltasse a acontecer.

ATIVIDADE 3 – SENSIBILIZAÇÃO PARA A DIARREIA AGUDA

Dada a grande quantidade de utentes que se dirigiam à farmácia com queixas de diarreia houve a necessidade de aumentar a informação relativamente a este sintoma.

A diarreia é uma alteração no volume das fezes e na sua consistência, caracterizando-se como aguda as de duração inferior a 2 semanas e que são facilmente tratadas, geralmente autolimitadas, e crónica as de duração superior a 4 semanas. Podem ter várias causas sendo as mais comuns a ingestão de alimentos ou água contaminada. Outra causa muito comum nos pacientes que se dirigiam à farmácia era a toma de antibióticos. [14]

Assim, a cada utente com queixas de diarreia, questionava que tipo de sintomas sentiam para além da mudança na consistência das fezes com o intuito de perceber se havia algum sinal ou sintoma que me indicasse que era necessário remeter o utente para o hospital, sinais como febre, dor abdominal, sangue nas fezes, algum sintoma proveniente da desidratação. Nunca houve a necessidade de dirigir alguém ao médico pelos sintomas descritos. Com o aproximar do verão e das viagens para o estrangeiro, foi pedido também informações sobre o que levar para prevenir ou tratar a diarreia do viajante, sendo também um tópico importante a explicar à população.

Assim sendo, e tendo em atenção a aproximação de meses mais quentes e secos, onde os sintomas de desidratação podem ficar mais exacerbados, procedi à realização de um vídeo informativo, que se encontra em anexo (Anexo 1) [14-17], sobre a diarreia aguda que passa na televisão existente na farmácia, onde os utentes poderão ler de forma simples e clara sobre esta patologia.

ATIVIDADE 4 – FUNCIONAMENTO DO PROGRAMA DE TROCA DE SERINGAS

Durante o estágio, foi muitas vezes necessário proceder à troca de seringas já utilizadas por certos utentes consumidores por kits com seringas limpas. Com o objetivo de saber um pouco mais sobre o objetivo do Plano de Troca de Seringas e do conteúdo de cada kit fiz um estudo do manual de procedimentos deste plano.

Este é um manual que relata todo o mundo que deriva do consumo de drogas ilícitas, desde os perigos das substâncias injetadas, doenças que derivam de todo o processo de consumo deste tipo de drogas, como fazer uma recolha segura do material utilizado pelo utente. O papel do farmacêutico e da farmácia comunitária neste mundo e como formar pessoas que lidem com estas situações são também apontados no documento.

Com esta atividade aprendi que o papel do farmacêutico na redução dos riscos associados ao consumo de drogas ilícitas é muito importante enquanto agente participativo neste programa pois a sua ação não se limita à receção de seringas utilizadas e entrega de seringas estéreis. Cabe ao farmacêutico transmitir informações sobre como reduzir os problemas que advenham da obtenção de drogas ilícitas, como a falta de pureza, a contaminação e incerteza nas dosagens administradas, sobre os riscos associados ao estado de intoxicação como uma menor perceção dos riscos associados a uma maior desinibição, assim como maior probabilidade de envolvimento em episódios de violência, e a mais importante e mais impactante, sobre os riscos de um consumo inadequado com fracas condições de saúde e segurança assim como de como os utentes podem fazer um consumo seguro.

Para um consumo seguro, o Utilizador de Drogas Injetáveis (UDI) deve garantir um local limpo, sem possíveis interrupções num ambiente controlado e abrigado e com tempo. As mãos devem ser limpas assim como o lugar onde pousará os materiais para o consumo, devendo evitar locais previamente utilizados por outros UDI's. O recipiente de preparação da substância deverá ser o fornecido no kit, e todo o manuseamento deve ser cuidadoso para evitar contaminações. O estado da substância a injetar deve ser o mais triturado possível de forma a facilitar a dissolução. Assim, deve ser adicionado ao recipiente de preparação a substância a injetar junto com a água e o ácido cítrico (facilitar a dissolução da heroína castanha), ambos fornecidos no kit também, com auxílio de aquecimento se for necessário. Com a ajuda do filtro, fornecido no kit, transferir para a seringa, garantindo a eliminação do ar dentro da seringa de forma a impedir uma embolia. Deve ser sempre feita uma preparação individualizada para cada UDI com utensílios diferentes para evitar contaminações. Relativamente à injeção, nesta deve ser dada preferência ao braço e deve ser sempre desinfetado o local de injeção.

Também no kit está incluído um preservativo, para prevenção de transmissão sexual de doenças infeciosas. As doenças infeciosas são comuns entre UDI's, com especial importância para as infeções pelos vírus da hepatite B e C, VIH e por *Mycobacterium tuberculosis.* [18]

ATIVIDADE 5 – UTENTE COM QUEIMADURA SOLAR

Com a chegada dos dias de maior calor, com temperaturas acima dos 30º C, houve um aumento na afluência de utentes com necessidade de comprar proteção solar ou, em casos nos quais a prevenção já não era suficiente, produtos que promovessem a reparação cutânea assim como diminuíssem os sintomas associados à insolação.

No início de julho, um utente com um tipo de pele II, segundo a escala de Fitzpatrick, dirigiu-se à farmácia com uma queimadura solar que se caracterizava por pele muito vermelha, aparecimento de 2 zonas com bolhas com exsudado e uma dor generalizada no corpo. Este utente informou que já tinha comprado pós-solares e cremes hidratantes necessitando de algo para as bolhas. Assim aconselhei que evitasse tocar naquelas zonas, para evitar o rebentamento e posterior infeção das mesmas. Para este tipo de situações os apósitos hidrocolóides são o mais indicado pois vão cobrir estas lesões, isolando-as, promovendo uma absorção do exsudado, caso haja, e acelerando a epitelização. Isto é possível pelo ambiente húmido gerado pela camada de gel existente na parte interna do apósito. O utente questionou se poderia tomar algo para as dores que sentia no corpo sendo que para estas situações estão indicados anti-inflamatórios não esteroides de venda livre, dos quais recomendei ibuprofeno a 400mg de 8 em 8 horas enquanto houver dor até um máximo de 5 dias, dado o utente não estar a tomar outra medicação. Após isso dei algumas recomendações dada a situação. O consumo de álcool teria de ser nulo, ou muito reduzido nos dias que se seguiam, ao que o utente revelou alguma hesitação. Os banhos teriam de ser rápidos e de preferência de água morna ou fria para não secar a pele.[19] A aplicação de cremes hidratantes teria de ser abundante assim como de protetor solar com um alto SPF, assim como evitar a exposição solar, principalmente das 12 horas às 16 horas. Caso alguma das bolhas rebentasse e dali ficasse com inflamação, avermelhada, com exsudado e inchado, recomendei que fosse ao médico pois poderia indicar uma possível infeção que requeresse pomada com antibiótico.

PARTE 2:

PROJETO 1: ESTETROL E A DROVELIS

As gravidezes indesejadas estão diretamente relacionadas com maior mortalidade e morbilidade assim como aumento no risco de comportamentos pré-natais que podem ser prejudiciais como tabagismo e alcoolismo. A criação da primeira pílula veio revolucionar o mundo do planeamento familiar dando às mulheres a possibilidade de um controlo da sua própria fertilidade.[20]

Com o evoluir do tempo, também os princípios ativos da pílula foram evoluindo. Sabe-se, hoje em dia, que a eficácia contracetiva se deve ao progestagénio, havendo até algumas pílulas exclusivamente compostas pelo progestagénio.[21] Nos contracetivos orais combinados, além do progestagénio, inclui-se também um estrogénio com a função de aumentar o controlo do ciclo e a ação da progesterona.[22] A progesterona nos contracetivos orais combinados tem como função de inibir o pico de Hormona Luteinizante (LH) pela pituitária por um mecanismo de feedback negativo relativamente à Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH), impedindo assim a maturação do folículo dominante e impedindo a ovulação. Secundariamente, irá levar a um espessamento e perda de elasticidade do muco cervical.[23]

DROSPIRENONA

A drospirenona é o progestagénio utilizado na Drovelis, com uma dosagem de 3 mg por comprimido. Produzido a partir de um análogo da espironolactona, a drospirenona apresenta uma potência de inibição da ovulação 3 a 10 vezes superior à da progesterona natural. O mecanismo de ação dos progestagénios como contracetivos deve-se ao facto de inibirem a proliferação folicular e, consequentemente, a ovulação.[23] Isto dá-se por um processo de feedback negativo sobre o hipotálamo, inibindo a produção de GnRH e consequentemente a produção e libertação de hormona folículo-estimulante (FSH) e LH. A FSH é responsável pela proliferação de vários folículos no ovário e a LH é responsável pela libertação do oócito maduro do ovário.

A drospirenona, por ser sintetizada a partir de um análogo da espironolactona, apresenta atividade antimineralocorticóide e antiandrogénica. O efeito antimineralocorticóide dá-se pelo facto da drospirenona se comportar como um antagonista nos recetores da aldosterona.[24] Isto irá levar a que a aldosterona não possa fazer o seu efeito, levando a uma maior excreção de sódio e consequentemente de água, mantendo os níveis de potássio inalterados. Esta característica ganha especial relevância em utentes que

sofram de quadros de hipertensão e em situações que promovam alterações dos níveis séricos de potássio.[25] Os efeitos mineralocorticóides da aldosterona podem ser observados na vasculatura, no miocárdio e no sistema nervoso central e estão relacionados com o aumento da tensão arterial, processos fibróticos e stress oxidativo. O efeito antimineralocorticóide da drospirenona contribui para uma diminuição de problemas cardiovasculares.[26]

Outro dos efeitos da drospirenona deve-se ao seu antagonismo para os recetores de androgénios. Este efeito antiandrogénico permite uma redução dos sintomas associados a um excesso de androgénios na mulher como o acne, o hirsutismo e possíveis quadros clínicos mais graves como a síndrome do ovário poliquístico.[27] Estas situações são decisivas no que toca à escolha e à continuação do contracetivo a tomar.

ESTETROL

O estrogénio apenas existe nos contracetivos orais combinados, com a principal função de permitir um maior controlo do ciclo. O etinilestradiol é o estrogénio mais amplamente utilizado sendo esse um derivado do estradiol ou 17β-estradiol, com um grupo etinil no carbono 17. Este grupo etinil veio prevenir a metabolização rápida do estradiol, levando a um aumento no seu tempo de semi-vida, podendo assim ser considerado para administração oral na contraceção.[28] O estrogénio inserido no contracetivo oral combinado permite um maior controlo do ciclo menstrual, tendo como principal função a estabilização e proliferação do endométrio. Esta ação ao nível do útero dá-se pela ligação do estrogénio ao recetor alfa de estrogénios. Este dimeriza e sofre uma translocação para o núcleo, ativando a transcrição de genes responsáveis pelo crescimento das células do estroma e de células epiteliais do endométrio. Secundariamente, os níveis constantes de estrogénio ao longo do ciclo contribuem para impedir a libertação da GnRH e consequentemente das hormonas pituitárias, FSH e LH.[29]

O estetrol é um estrogénio que apenas se encontra na mulher durante a gravidez. Isto porque é exclusivamente produzido pelo fígado fetal, atravessando a placenta, podendo estar presente no plasma materno e fetal. A partir da nona semana de gestação é possível detetar o estetrol na urina materna.[30]

Descoberto em 1965, o estetrol tem sido estudado a fim de perceber as suas funções fisiológicas e possíveis aplicações clínicas. Sendo um estrogénio uma das aplicações clínicas mais estudada foi a contraceção hormonal e sua inclusão nos contracetivos hormonais combinados.[30] O estetrol tem um tempo de semi-vida compreendido entre 28 e 32 horas, muito parecido com o tempo de semi-vida da drospirenona (34 horas).[31]

A atividade estrogénica do estetrol deve-se à sua ligação seletiva aos recetores de estrogénios alfa e beta. No entanto a ação nos recetores de estrogénio alfa é a que mais importância revela neste contexto.[32] O fator inovador do estetrol é a sua seletividade para determinados recetores alfa de núcleo e de membrana, assim como uma atividade tecido-dependente, revelando antagonismo na via membranar dos recetores alfa de estrogénio no endotélio e agonismo em células mamárias cancerígenas. No que toca aos recetores alfa de núcleo, o estetrol origina respostas pela via nuclear. Ao ligar-se à forma nuclear do recetor de estrogénios alfa provoca um aumento da produção dos recetores de progesterona, do recetor de estrogénios responsável pelo regulador do crescimento e do *trefoil factor* 1. As ações a nível nuclear promovem a estabilização e proliferação do endométrio, função que permite um maior controlo do ciclo menstrual, e também a prevenção da aterosclerose, da hipertensão mediada pela angiotensina II, da hiperplasia neo-intimal e a remodelação arteriolar. Na presença de estradiol, o estetrol apresenta uma ação antagonista nos recetores de estrogénio alfa de membrana. A ação do recetor de estrogénio membranar dá-se pelo *membrane-initiated steroid signaling* (MISS). O MISS ativa cascatas de sinalização intracelular que permitem ativar mecanismos de ação rápida de libertação de óxido nitroso (NO) e de reendotelização.[33,34]

ESTETROL E O FÍGADO

O estetrol, ao contrário do etinilestradiol, sofre uma metabolização hepática de fase 2 por conjugações com glucoronídeos ou sulfatos, recorrendo à UDP-glucoronosiltransferase 2B7 e à sulfotransferase dos estrogénios respetivamente.[35] Os estrogénios provenientes desta metabolização são inativos, impedindo assim possível contaminação de ecossistemas aquando da excreção urinária destes. Este tipo de metabolização permite a toma concomitante com outros fármacos que sejam metabolizados pelas enzimas da família do citocromo P450, sem esquecer que a drospirenona sofre metabolização pela CYP3A4, ainda que não tão relevante como as outra vias.[36]

ESTETROL NO TECIDO ÓSSEO

É de conhecimento comum que os estrogénios têm um efeito benéfico na formação óssea e na prevenção da osteoporose.[37] Existem vários mecanismos pelo qual os estrogénios apresentam esta atividade sendo o mais importante a redução da proliferação dos osteoclastos. Esta ação dá-se pela inibição da produção do RANKL das células mesenquimais osteoprogenitoras assim como um aumento dos níveis de osteoprotegerina (OPG). Este OPG compete ativamente com o *receptor activator of nuclear factor kappa beta* (RANKL) presente na membrana dos precursores dos osteoclastos impedindo assim a sua maturação. O estrogénio também impede a

produção de citocinas pró-osteoclásticas como a Interleucina-1, interleucina-6, interleucina-7 e de fator de necrose tumoral nas células T e nos osteoblastos.[38] Um terceiro mecanismo de proteção óssea do estrogénio remete para a estimulação da produção do ligando Fas, que quando é clivado se torna solúvel e induz a apoptose dos osteoclastos. Juntando-se a estas ações anti-osteoclásticas, os estrogénios têm também uma ação antiapoptótica dos osteoblastos, assim como promotora da formação de matriz óssea.[37] Esta informação ganha uma importância acrescida quando se trata de mulheres pós-menopáusicas, que devido a uma redução drástica dos níveis de estrogénios, têm o risco de osteopenia e osteoporose aumentado.[30] Estudos já mostraram que os recetores de estrogénio alfa no osso conseguem ter o efeito desejado no que toca à prevenção da perda de massa óssea, comparativamente com os recetores de estrogénio beta, podendo levar a um maior interesse do estetrol no que toca a esta patologia.[38] Assim sendo, apesar de uma menor potência, o estetrol é capaz de um efeito protetor do osso.

ESTETROL E O TECIDO MAMÁRIO

No tecido mamário, os estrogénios são conhecidos por estimularem a proliferação das células do tecido mamário. Tal como o estradiol, também o estetrol é capaz de promover esta proliferação, no entanto com uma extensão até 100 vezes menor. Os recetores de estrogénio alfa são os responsáveis por esta proliferação e fazem-no de igual forma para o estradiol e para o estetrol com o recrutamento dos mesmos cofatores.[33] Em células cancerígenas do tecido mamário, o estetrol é um agonista tanto dos recetores de estrogénio alfa nucleares como dos de membrana, no entanto na presença de estradiol, in vitro, o estetrol parece inibir a via MISS.[33,39]

Quando se fala de células do cancro mamário positivas para recetores de estrogénio e sensíveis a hormonas, o estetrol revelou efeitos proliferativos, anti-apoptóticos e pró-migratórios das células cancerígenas, ainda que com uma potência menor que o estradiol. Os resultados demonstrados neste estudo surgiram da utilização de concentrações superiores àquelas presentes no contracetivo Drovelis (15mg), sendo essas quantidades de 20, 40 e 60 mg.[40] No que toca a células cancerígenas do epitélio mamário resistentes a hormonas, a via de sinalização do estetrol passa pela transcrição de genes promotores de apoptose, inibidores de chaperões importantes na sobrevivência da célula e stress no desdobramento de proteínas.

Assim sendo, à luz da informação até hoje descrita em modelos in vitro e in vivo de células cancerígenas do tecido mamário, na dosagem de 15 mg e associado à drospirenona, o estetrol parece ter um impacto muito reduzido ou até neutro nas células epiteliais do tecido mamário, e em células cancerígenas do tecido mamário. Na presença

de estradiol há uma inibição da via membranar dos recetores de estrogénio alfa ativada pelo mesmo, com uma redução da sua atividade também provocada pelo aumento dos níveis de *Sex hormone-binding globulin* (SHGB), para o qual o estetrol não apresenta afinidade, levando a uma redução da atividade estrogénica neste tecido.[39,40]

ESTETROL E O RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Uma das maiores preocupações que se levanta quando se trata de contraceção oral combinada é o risco de tromboembolismo venoso. De facto, a cascata de coagulação e todos os processos envolvidos na hemóstase são diversos e complexos e é necessário um equilíbrio entre todos os intervenientes para que este processo não resulte em formação de trombos ou hipocoagulação do sangue.[41]

Num estudo com cerca de 100 mulheres, foi feita uma comparação entre o aumento do risco de tromboembolismo venoso da combinação de estetrol com drospirenona, etinilestradiol com levonorgestrel e etinilestradiol com drospirenona. Aos meses 0, 3 e 6 foram medidas as concentrações de várias proteínas e fatores envolvidos na hemóstase para perceber com que dimensão se davam estas alterações e qual o estrogénio que combinado com a drospirenona origina as maiores alterações. No que toca às proteínas coagulantes como o fibrinogénio, a protrombina, o fator VII, VIII e de von Wiellebrand, a combinação de etinilestradiol com drospirenona provocou as alterações mais significativas, sendo que o estetrol com drospirenona e o etinilestradiol com levonorgestrel tiveram alterações similares. Relativamente aos fatores anticoagulantes como a antitrombina, a proteína C e a proteína S livre, mais uma vez o etinilestradiol combinado com a drospirenona levou à maior alteração das concentrações destes fatores, com as restantes combinações a revelarem alterações semelhantes. No que concerne aos fatores fibrinolíticos como o plasminogénio e o ativador do plasminogénio tecidual, as alterações dos níveis de plasminogénio da combinação de estetrol com drospirenona foi mínima comparada com as outras duas combinações. Assim podemos ver que, comparando com estas combinações, apesar de se verificarem alterações nas concentrações destes fatores, não são tão acentuadas para formulações com estetrol como são para combinações de etinilestradiol.[42]

Outro fator que determina o risco de tromboembolismo venoso nas mulheres que tomam contraceção oral combinada é a resistência à proteína C ativada. Esta resistência dá-se pela diminuição dos níveis de proteína S, que leva a uma ativação tardia da proteína C e que permitirá uma maior duração de ação dos fatores V e VIII e da trombina.[43] A estrogenicidade do estrogénio presente na combinação do contracetivo determina a extensão da resistência à Proteína C ativada. O estetrol, com um poder estrogénico

menor que o do estradiol e que do etinilestradiol origina uma menor resistência à proteína C ativada por uma menor alteração dos níveis de proteína S livre e da sua atividade.[44,45]

SEGURANÇA E EFICÁCIA DA DROVELIS

Até ao momento são poucos os ensaios clínicos de fase III realizados, sendo que a maioria deles são patrocinados por empresas com interesses comercias. Assim sendo, existem dois grandes estudos realizados, um na Europa e Rússia e outro nos Estados Unidos e Canadá.

Na Europa e na Rússia, o estudo incluiu 1553 mulheres dos 18 aos 50 anos de idade sexualmente ativas heterossexuais, com um índice de massa corporal abaixo dos 35 kg/m2. O estudo teve a duração de 13 ciclos menstruais. Durante o estudo (12 meses), houve um total de 5 gravidezes em mulheres sob o tratamento num total de 14759 ciclos de risco, caracterizados pela ausência de qualquer outro método contracetivo nem contraceção de emergência. Das 5 gravidezes que ocorreram, 3 devem-se a casos de falha no uso da pílula contracetiva ou de usos de medicamentos que comprometem a eficácia contracetiva da pílula. Outro dos objetivos deste estudo era comparar o impacto da combinação de estetrol a 15 mg com drospirenona a 3 mg no sangramento. Em cada ciclo, a eficácia de hemorragia normal foi de 91,9% a 94,4%, com uma duração de 4 a 5 dias. Depois do 2º ciclo, a percentagem de mulheres com sangramento não programado e/ou spotting era de 19,2%, que diminuiu até aos 12,8% no 11º ciclo. Destas mulheres com episódios de hemorragia não programada e/ou spotting, 71,8% sofreram apenas de spotting. O spotting foi o efeito adverso relativo ao sangramento mais sentido, sendo de 18,3% após o primeiro ciclo e de cerca de 10% após o 6º e o 12º ciclo. Outro parâmetro incluído neste estudo de fase III foram as reações adversas. Das reações adversas relacionadas com o tratamento relatadas por mais de 2% das mulheres estão a metrorragia, a acne, a dor de cabeça, a dor na mama, um decréscimo da libido e a dismenorreia. Destes, a metrorragia, a acne e o decréscimo da libido levaram à descontinuação do tratamento. Houve apenas 1 caso de reação adversa grave, um caso de tromboembolismo venoso numa mulher que tomava concomitantemente escitalopram há 3 anos.[46]

Outro estudo, desta vez norte-americano, juntou 1864 mulheres dos 16 aos 50 anos para o estudo da eficácia e segurança da mesma combinação contracetiva. Em mulheres dos 16 aos 35 anos, num total de 1524 mulheres e de 12763 ciclos de risco ocorreram 26 gravidezes, 1 delas com a descontinuação do tratamento. Das 25 restantes, 11 deveram-se a uma pobre adesão dos participantes do estudo, 1 por toma de um suplemento não permitido durante o estudo (Erva de são joão) e 14 por falha no método. A percentagem

de casos com hemorragia não programada e/ou spotting foi de 30,3% depois do 1º ciclo e manteve-se nos 15-20% do 5º ciclo para a frente. A duração das hemorragias programadas foi de 4 a 5 dias. As reações adversas relacionadas com o tratamento mais relatadas pelas participantes foram metrorragia, dor de cabeça, acne, dismenorreia, mastalgia, aumento de peso e náuseas sendo que a metrorragia, a menorragia e o aumento de peso levaram a descontinuação de tratamento para algumas mulheres.[47]

Com estes dois estudos de fase 3, realizados em partes diferentes do globo, podemos ver algumas semelhanças e diferenças no que toca à eficácia e segurança. No que toca à eficácia houve uma discrepância no número de gestações, o que afetou o índice de pearl. O índice de Pearl mede a eficácia contracetiva de um método contracetivo, revelando o número de gestações por 100 mulheres por ano.[48] De facto, o estudo na Europa e Rússia revelou um índice de Pearl de 0,47, um número que remete para uma alta eficácia de contraceção, comparativa a muitas outras pílulas no mercado, até as compostas apenas por drospirenona. No estudo realizado nos Estados Unidos e no Canadá o índice de Pearl foi de 2,65, um aumento substancial no índice de Pearl mas que no entanto se mantém abaixo do índice de Pearl real para os contracetivos orais no valor de 7. Nota-se um aumento da percentagem de mulheres com sangramento não programado e/ou spotting ao longo dos ciclos, no entanto, em estudos comparativos com outras combinações de pílulas contracetivas, estes números revelam-se favoráveis à combinação de estetrol com drospirenona.[47,48]

EFEITOS DA DROVELIS NO SISTEMA ENDÓCRINO E ESTADO METABÓLICO

Poucos são os estudos que têm uma análise comparativa dos parâmetros metabólicos e fisiológicos que sofrem alteração durante a toma do estetrol a 15 mg combinado com drospirenona a 3 mg. Num estudo comparativo entre uma amostragem baixa de 98 mulheres que tomavam estetrol e drospirenona, etinilestradiol e levonorgestrel e etinilestradiol e drospirenona, foi possível verificar as alterações aos parâmetros previamente referidos. Tanto o estradiol como a progesterona não sofreram alterações relevantes em nenhuma das amostragens. Relativamente ao nível de LH, a combinação com estetrol teve o menor decréscimo e foi a única que apresentou um aumento na FSH, um parâmetro desfavorável comparado com os outros contracetivos. Esta combinação teve o menor aumento nos níveis de colesterol. Como seria de esperar, as formulações com drospirenona foram as que revelaram um aumento nos níveis de aldosterona. Relativamente às proteínas produzidas no fígado, a combinação estetrol/drospirenona foi a que induziu a menor alteração nos seus níveis, tanto ao ciclo 3 como ao ciclo 6. No que toca ao perfil lipídico, mais uma vez as alterações sentidas no colesterol, no rácio HDL-C/LDL-C, nas lipoproteínas, apolipoproteínas e nos triglicerídeos foram semelhantes ou

as menores, revelando um impacto mais favorável nestes marcadores. No que toca ao metabolismo dos hidratos de carbono, o impacto das 3 combinações foi semelhante no que toca a níveis de insulina e glucose em jejum e hemoglobina glicada. Apesar da amostragem pequena e da curta duração do estudo, podemos observar que o impacto da combinação com estetrol se assemelha, e por vezes até é menor, que de outras combinações ou de outros estrogénios envolvidos na contraceção oral combinada. Apesar de um poder estrogénico menor por parte do estetrol, vários estudos confirmam que na dosagem de 15 mg, este apresenta um poder supressor das hormonas ováricas assim como das hormonas hipofisárias, revelando um poder contracetivo tão eficaz como o do etinilestradiol e do valerato de estradiol.[49]

NOTAS FINAIS

Sendo uma pílula contracetiva que apenas entrou no mercado em 2021, e tendo apenas vendido 1 exemplar durante os 6 meses de estágio em farmácia comunitária, a Drovelis é ainda desconhecida do mundo geral, com muitos estudos ainda por realizar sobre esta temática. De momento, não existem estudos de fase IV publicados nem em desenvolvimento, o que coloca sobre o farmacêutico uma responsabilidade de educação à população, assim como de sensibilização para o aparecimento de reações adversas, as quais devem ser comunicadas ao farmacêutico ou então diretamente no portal das Reações Adversas ao Medicamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Assim a Drovelis, enquanto pílula contracetiva revela-se promissora, com um poder contracetivo comparável ao de outros contracetivos orais combinados já no mercado, com um impacto metabólico semelhante ou menor, com as vantagens que o estrogénio apresenta nestas formulações e com um impacto menor no risco de tromboembolismo venoso e na proliferação do tecido mamário.

PROJETO 2: PLENVU

Durante os primeiros 3 meses do meu estágio em farmácia comunitária foram vários os pedidos por uma preparação de limpeza intestinal de nome Plenvu que se encontrava esgotado. Adicionando a isto, março foi o mês de sensibilização para o cancro colorretal. Assim, com o objetivo de saber o porquê da preferência por esta preparação em detrimento das outras, decidi investigar sobre o Plenvu.

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DO CANCRO COLORRETAL

O cancro colorretal é uma patologia que tem crescido a passos largos nos últimos anos. Em Portugal, é o segundo cancro mais frequente e apresenta uma incidência de mais de 7000 novos casos por ano. Mundialmente, este número passa a 2 milhões e revela-se o segundo cancro mais letal.[50,51] Assim a preocupação por fazer rastreios e consequentemente diagnósticos mais precoces aumenta. O recomendado atualmente é a realização de uma colonoscopia aos 50 anos, com a realização de exames para deteção de sangue oculto nas fezes de 2 em 2 anos.[50] A colonoscopia é um exame médico realizado através da inserção de um colonoscópio no ânus do paciente, que transmite imagens em direto do intestino grosso e em alguns exames, da parte final do intestino delgado. Este exame tem o objetivo de verificar o estado do intestino grosso, com a principal função de rastrear e diagnosticar o cancro do cólon e do reto, assim como poder remover preventivamente pólipos.[52,53] Para que se possa fazer uma observação adequada e precisa do intestino, é necessária uma limpeza completa. Uma boa limpeza não só permitirá uma otimização do diagnóstico, dada a clareza com que se pode observar a mucosa intestinal, como previne um gasto de tempo e dinheiro tanto ao examinador como ao paciente, pois reduz a duração do exame e até uma possível repetição do exame no futuro.[53] A solução atual para a limpeza intestinal reside nas preparações colonoscópicas, que geralmente se caracterizam por pós que se dissolvem numa grande quantidade de líquidos, constituídas por um laxante em dose elevada, e eletrólitos.

COMPOSIÇÃO DO PLENVU

No Plenvu, a composição encontra-se divida em duas doses. A primeira dose, com apenas uma saqueta, é composta por macrogol 3350, sulfato de sódio anidro, cloreto de sódio e cloreto de potássio. A segunda dose contém duas saquetas. A saqueta A tem macrogol 3350, cloreto de sódio e cloreto de potássio, ao passo que a saqueta B contém ácido ascórbico e ascorbato de sódio. A molécula com propriedades laxativas é o polietileno glicol (PEG) 3350.[54] O PEG 3350 é um laxante osmótico e adquire a sua

função pela capacidade de formar pontes de hidrogénio com a água presente nos intestinos, impedindo assim a sua reabsorção pelo intestino, amolecendo as fezes.[55] Outro dos componentes é o sulfato de sódio anidro.[54] Este atua como um eletrólito com efeito catártico, utilizado impedir a saída de água e eletrólitos do organismo, utilizando os iões sulfato fracamente absorvidos para criar uma pressão osmótica no intestino. O cloreto de sódio e o cloreto de potássio têm a função de manter o equilíbrio hidroeletrolítico do organismo e impedir a hipocalemia e a hipocloremia. Sendo o sódio um catião envolvido em muitos processos como a manutenção do volume extracelular, participa na manutenção do potencial de membrana celular, assim como participa, junto com o potássio, nos processos de transporte ativo pela bomba de sódio/potássio. A hiponatremia (níveis de sódio abaixo dos 135 mmol/L) tem sintomas principalmente neurológicos como dores de cabeça, confusão, náuseas e outros como fraqueza e espasmos muculares. Os sintomas mais comuns de hipocalemia são principalmente eventos cardíacos, como arritmias. A hipocloremia pode levar a eventos como vómitos ou em casos mais graves, de insuficiência cardíaca congestiva.[56] Estes são os componentes incluídos na saqueta de pó que se ingere no início do tratamento. A segunda parte do tratamento é caracterizada por uma saqueta com o PEG 3350 em menor dosagem, cloreto de sódio e cloreto de potássio e uma segunda saqueta com ascorbato de sódio e ácido ascórbico.[54] Aqui o ácido ascórbico e o ascorbato de sódio atuam como catárticos, pois é uma substância que quando satura os seus transportadores no intestino, cria uma pressão osmótica dentro do intestino. Além disso, também permite uma melhoria no sabor, fator importante para uma toma correta.[58]

EFEITOS ADVERSOS NA TOMA DE PLENVU

O macrogol 3350 é uma molécula já conhecida, extensamente estudada e largamente utilizada, como substância ativa para tratamentos de obstipação ou em soluções para preparação de colonoscopia e como excipiente em muitas outras formulações como géis, formulações PEGiladas, etc. Os efeitos adversos que podem surgir são raros, já que, devido ao seu alto peso molecular, o PEG 3350 é muito fracamente absorvido pelo intestino. Desses efeitos adversos sentidos sobressai a flatulência, razão pela qual é acompanhado de um silicone em várias formulações, como o simeticone, náuseas e vómitos.[59,60] Como efeitos adversos muito raros, já foram referenciadas reações anafiláticas ao PEG 3350 assim como o aparecimento de urticária, o que reflete que a absorção mínima deste composto pode gerar situações clínicas graves em pacientes com hipersensibilidade.[61,62,63]

Regime posológico do Plenvu

Existem vários regimes posológicos de soluções de preparação de colonoscopias, mas o Plenvu veio resolver um problema que muitos pacientes referiam, a quantidade de líquidos a ingerir durante todo o tratamento. Antes de o Plenvu entrar no mercado, o volume de líquidos padrão durante o tratamento era de 2 a 4 litros, com uma ingestão adicional de líquidos entre os regimes. Isto dificultava a toma correta da preparação o que resultava num maior risco de uma limpeza incompleta do intestino, que poderia levar a todos os problemas acima referidos. Com a toma do Plenvu, este volume veio diminuir para 1 litro total, acrescentando a ingestão padrão de líquidos extra.[65]

Assim, para o Plenvu existem 3 possibilidades de posologia da qual o médico pode prescrever, adaptando de acordo com a hora do exame, o estilo de vida e as preferências do paciente. A primeira centra-se num regime dividido em duas tomas tomadas em dois dias diferentes, geralmente na noite anterior ao exame e a outra na manhã do exame, 12 horas após a toma anterior. A segunda confina as duas tomas no dia anterior ao exame, separadas por 2 horas. A terceira acontece da mesma forma, mas desta vez no próprio dia do exame.[54,64] O regime partilhado por 2 dias revelou, em estudos comparativos entre várias formulações para esvaziamento intestinal, a maior eficácia.[64,65]

Existem vários elementos preditivos de uma limpeza intestinal eficaz e de alta qualidade. A idade, a ausência de diabetes, uma limpeza anterior eficaz para uma colonoscopia, uma dieta pobre em fibra nos 3 dias antecedentes do exame e a realização da colonoscopia até 5 horas após a última toma da preparação são, independentemente, preditivos de uma qualidade superior de limpeza. Além disso, o Plenvu revelou ter uma eficácia de limpeza superior quando comparado com as soluções de 2 litros, como o MoviPrep e o Clensia, e a solução de 4 litros como o Selgesse. Todas estas preparações são preparações à base de PEG, com diferenças apenas na quantidade de eletrólitos e na presença de ácido ascórbico ou ascorbato de sódio.[65]

Comparação entre Plenvu e as alternativas no mercado

O Plenvu insere-se num conjunto de laxantes denominados por isotónicos, dado o principal efeito laxante vir do PEG 3350. A adição de outras substâncias com propriedades laxantes veio permitir uma redução do volume de líquidos a ingerir. As preparações anteriores requeriam a ingestão de 2 litros ou de 4 litros de líquidos transparentes. Num estudo que comparou o Plenvu com o MoviPrep, uma das preparações mais recomendadas como alternativa ao Plenvu, tendo também entrado em rutura de stock durante o meu estágio, com o Clensia e com o Selgesse, que não é comercializado em Portugal, foi possível observar diferenças significativas. Neste estudo,

foram avaliadas as eficácias de limpeza intestinal, a segurança e a tolerabilidade das preparações em grupos homogéneos, com 37,5% dos pacientes a seguir um regime repartido por 2 dias e 62,5% dos pacientes num regime cingido à tarde do dia anterior ao exame. De acordo com o BBPS, o Plenvu teve uma eficácia de limpeza de 7,3 comparada com 6,5 e 6,1 para as preparações de 4 litros e de 2 litros, respetivamente. A escala de BBPS estabelece o 9 o valor máximo, correspondente a uma limpeza excelente do intestino, pelo que há uma diferença considerável entre as várias preparações.[66] No que toca a limpezas do cólon de sucesso, o Plenvu distancia-se com uma diferença de mais de 15 pontos percentuais, ultrapassando a barreira dos 90%. Quando dividido por tipos de regimes posológicos, diferenças significativas só podem ser atribuídas ao regime de apenas um dia, com uma percentagem de 83,3% para o Plenvu, de 68,1% para a preparação de 4 litros e 65,6% para a preparação de 2 litros. Aqui podemos ver que a eficácia do Plenvu é superior às preparações de PEG que requerem ingestões maiores de líquidos em qualquer regime, e que o regime repartido se traduz numa maior eficácia de limpeza intestinal.[65]

Relativamente à adesão à terapêutica, apenas se fizeram sentir diferenças significativas no tipo de regime posológico, com uma preferência pelo repartido. Relativamente à tolerabilidade, também esta foi maior para o Plenvu assim como para o regime bipartido. Relativamente à segurança, os valores para a notificação de reações adversas não traduziam uma diferença significativa, com náuseas a ganhar o lugar de destaque como a mais comum com 6,7%, 5,7% e 3,9% para as preparações de 4, 2 e 1 litro respetivamente. Vómitos, dor abdominal e desidratação foram outras das reações adversas comunicadas com vómitos sendo a prevalente na população tratada com Plenvu.[65]

NOTAS FINAIS

O Plenvu é uma das preparações para colonoscopia mais prescrita. Ao longo do meu estágio curricular foram vários utentes com prescrição para Plenvu. Com este projeto pude aprender sobre as várias alternativas que existem neste mercado. Pude verificar que existe uma preferência da parte dos médicos prescritores para algumas preparações. O Plenvu, pelo histórico de vendas da farmácia, é a preparação mais vendida. Por conversa com alguns dos utentes que se dirigiam à farmácia para adquirir o Plenvu para uma colonoscopia, pude perceber que a ingestão de uma quantidade menor de líquidos é um fator muito importante e que facilitou muito a toma deste tipo de preparações, principalmente em pessoas que repetem colonoscopias.

PROJETO 3: FEXOFENADINA

Este projeto foi motivado pela alteração do estatuto do Telfast a 180 mg de medicamento sujeito a receita médica para medicamento não sujeito a receita médica. Como um dos anti-histamínicos mais vendidos na farmácia durante o meu estágio decidi pesquisar sobre a fexofenadina.

PROCESSOS ALÉRGICOS E A HISTAMINA

Os processos alérgicos são processos inflamatórios desenvolvidos pelo corpo como resposta a substâncias estranhas ao nosso organismo. A histamina é um dos mediadores mais importantes nestes processos sendo responsável por muitas respostas do nosso organismo quando enfrentadas por estas situações. Para tal, a histamina apresenta vários locais de ligação, cada um com a sua função e resposta. Os recetores H1 estão relacionados com as reações mais comuns quando observamos um processo alérgico como o aumento da permeabilidade vascular, a alteração da fluidez da matriz extracelular, alteração das proteínas de adesão, migração de componentes adjuvantes à resposta inflamatória, etc. Os recetores H2 são recetores de histamina responsáveis por regular a produção de ácido gástrico e também, por vezes, na alteração para um fenótipo mais agressivo das células imunes. Apesar destas respostas inflamatórias clássicas, estes recetores apenas apresentam atividade quando a histamina se encontra em concentrações muito elevadas, devido a uma menor afinidade da histamina a estes recetores.[67] Ao nível do Sistema Nervoso Central encontramos os recetores H3 nos neurónios histaminérgicos. Estes recetores são responsáveis pela regulação da histamina neuronal e participam em processos mediadores das funções cognitivas e neuronais, com funções adicionais de modulação da libertação de outros neurotransmissores.[67,68] Já os recetores H4, com uma afinidade maior para a histamina, despoletam respostas inflamatórias com a presença de uma menor quantidade de histamina.[67] São essas respostas a indução da quimiotaxia para chamada de células mediadoras do processo inflamatório, a alteração do fenótipo de células imunes para um fenótipo mais agressivo e estão associados muitas vezes a patologias na pele.

Os sinais cardiais da inflamação como a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular e o edema são respostas mediadas pela histamina quando o organismo se depara com um corpo estranho.[67] Os espirros são também mediados pela histamina, com uma libertação da mesma pelos mastócitos das vias aéreas desencadeando uma resposta articulada que tem o objetivo de expulsar o corpo estranho que gerou esta resposta. Também a histamina está associada à produção de muco nas glândulas

provocando rinorreia, ou restrição da entrada de ar nas vias aéreas inferiores por constrição dos brônquios.[69] Ao nível do sistema nervoso central, a histamina atua na indução de um estado de alerta e na regulação do aporte de nutrientes, focando o organismo no ataque ao corpo estranho e impedindo assim uma possível entrada adicional do mesmo.[68]

ANTI-HISTAMÍNICOS H1 E A FEXOFENADINA

A partir da década de 40 começaram a surgir os primeiros anti-histamínicos antagonistas dos recetores H1 com o objetivo de reduzir todos os sintomas da inflamação e alergias. Estes fármacos da primeira geração eram marcados por uma forte resposta ao nível do SNC. Assim, além de uma atividade inibidora dos sinais inflamatórios, promoviam uma forte indução do sono por impedirem o corpo de induzir um estado de alerta. A possibilidade de passarem a barreira hematoencefálica era uma característica que era essencial remover do arsenal de cada fármaco, surgindo assim os anti-histamínicos de segunda geração. Estes, devido a alterações na sua conformação e propriedades físico-químicas, eram sujeitos a ações das bombas de efluxo na barreira hematoencefálica e levavam assim a um aumento marcado dos efeitos periféricos com uma redução dos efeitos centrais.[70,71]

A fexofenadina é um fármaco anti-histamínico de segunda geração, juntamente com alguns dos fármacos mais vendidos em farmácia comunitária como a cetirizina, a desloratadina e a loratadina. A fexofenadina é um derivado da piperidina, assim como a bilastina e a ebastina, caracterizados por possuírem um anel hetrocíclico de 5 carbonos e uma amina.[72] Existe no mercado sob 3 dosagens, 30 mg (não comercializada em Portugal), 120 e 180 mg. Para a dosagem de 30 mg a indicação é de alívio dos sintomas da rinite alérgica sazonal para crianças dos 6 aos 11 anos de idade assim como para a de 120 mg, esta última para adultos. Já a dosagem de 180 mg está indicada para o alívio dos sintomas da urticária idiopática crónica.[73,74]

FARMACOLOGIA DA FEXOFENADINA

Como antagonista seletivo dos recetores de histamina H1, a fexofenadina liga-se impedindo assim a sua ligação à histamina, impedindo sintomas como comichão, inchaço, rinorreia, congestão nasal, etc. Desta forma, inibe os sintomas associados à rinite alérgica sazonal.[69,71] A urticária crónica idiopática caracteriza-se por uma desgranulação crónica dos mastócitos, que resultará numa libertação desregulada de histamina. Pelo mesmo mecanismo, mas com uma dosagem maior, é possível prevenir os efeitos desta libertação exagerada de histamina. [75,76]

A fexofenadina apresenta também ações a outros níveis que não são histaminérgicos. É o caso da inibição da fosfolipase A2 pela inibição da atividade do *Tumor Necrosis Factor alfa.* A fexofenadina liga-se à fosfolipase A2 citosólica, ligando-se no domínio catalítico 2, impedindo a fosforilação da mesma na Serina-505. Esta fosforilação tem a função de permitir a translocação da fosfolipase A2 para o citosol para iniciar a hidrólise de fosfolípidos e produzir ácido araquidónico. Por sua vez, este ácido araquidónico ativaria o complexo NF-kB, que, no núcleo, iria ativar a expressão de várias citocinas inflamatórias como a interleucina-1β, a interleucina-6. Assim, a fexofenadina tem também ação a nível da via TNF/cPLA2/NF-κB.[77]

FARMACOCINÉTICA E A QUIRALIDADE DA FEXOFENADINA

A comercialização da fexofenadina faz-se como uma mistura racémica, com a presença dos dois enantiómeros, a R(+)-fexofenadina e a S(-)-fexofenadina. Ambos os enantiómeros são importantes e têm relevância clínica, havendo de momento estudos que sugerem uma maior importância terapêutica à S(-)-fexofenadina, graças a uma maior afinidade deste enantiómero ao recetor H1.[78] A fexofenadina é substrato de vários transportadores, sendo eles a glicoproteína-P, o polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATP) e a *multidrug resistance-associated protein (MRP) 2*. O efeito de efluxo intestinal é maioritariamente assegurado pela glicoproteína-P enquanto que o efluxo hepático consiste, também maioritariamente, pela MRP 2 e pela OATP.[79,80] A glicoproteína-P apresenta uma discriminação quiral, tendo maior afinidade para o enantiómero S(-). Isto reflete-se numa concentração plasmática maior para o enantiómero R(+), e uma clearance renal e oral maior para o enantiómero S(-). Na presença de rifampicina, um indutor da glicoproteína-P e inibidor da OATP no fígado, a concentração plasmática de ambos os enantiómeros aumentou, revelando uma maior importância da OATP no efluxo deste fármaco do que a glicoproteína-P.[81] Os transportadores OATP são também responsáveis por fazer a absorção de vários fármacos, tendo um papel importantíssimo na entrada ou reentrada da fexofenadina no organismo. Vários sumos de fruta, nomeadamente de maçã e toranja, são conhecidos inibidores do transportador hepático OATP2B1, situado no intestino, afetando assim a extensão da absorção de fexofenadina.[82] De facto, após a ingestão única de sumo de maçã, o tempo até à obtenção da concentração máxima de ambos os enantiómeros aumenta, com uma alteração da área sob a curva de 24 horas de 49% para a R(+) - fexofenadina e de 59% para a S(-) – fexofenadina.[82] Outro estudo revelou que a ingestão repetida deste sumo afetou a absorção da fexofenadina até 70%.

Ao nível dos transportadores, cada pessoa pode possuir polimorfismos que aumentam ou diminuem a capacidade de interação entre esses transportadores e os seus substratos. É

o caso de polimorfismos ao nível do transportador OATP. Um polimorfismo em específico, chamado de SLCO2B1, que em combinação com outros polimorfismos ao nível dos transportadores ABC, resulta numa diminuição da área sob a curva do enantiómero S(-) da fexofenadina sem uma alteração da área sob a curva da R(+) – fexofenadina.[83]

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS CONVENCIONAIS E PROMISSORAS DA FEXOFENADINA

A rinite alérgica é uma das indicações terapêuticas que consta no Resumo das Características do Medicamento da fexofenadina. É uma patologia caracterizada pela reação do organismo a um alergénio. A entrada desse alergénio é geralmente feita pelo epitélio nasal, onde se inicia então um processo inflamatório. Os macrófagos são as células responsáveis pela digestão do alergénio assim como apresentação do mesmo ao complexo de histocompatibilidade, juntamente com outras moléculas do sistema desencadeador do processo inflamatório. Este complexo ativa assim linfócitos T e B, estes últimos responsáveis pela produção de imunoglobulinas E específicas, que se ligarão à superfície de mastócitos e basófilos circulantes. São estas células que terão um papel importante de iniciarem o processo inflamatório com a desgranulação e libertação de histamina e de outros mediadores. Por impedimento da ação da histamina nos recetores H1, não há indução, ou se já estiverem instalados, há diminuição da intensidade dos sintomas como rinorreia, prurido, congestão nasal e consequentemente dores de cabeça, etc.[69] São muitos os alergénios que podem causar rinite alérgica, como o pelo animal, bolores, poeiras e pólens, sendo estes últimos os mais conhecidos.

Outra indicação terapêutica indicada no Resumo das Características do Medicamento da fexofenadina para a dosagem de 180 mg é a urticária crónica idiopática.[74] Esta doença dermatológica caracteriza-se por um aparecimento de pápulas, associadas ou não a angioedema, com uma duração de 6 meses. A urticária crónica idiopática, ou espontânea, identifica-se pela ausência de um fator propulsor da doença identificável, representando 2 terços dos pacientes com urticária crónica. A inflamação crónica desta patologia deve-se a uma constante ativação e desgranulação dos mastócitos e basófilos, com libertação desmesurada de histamina, protéases e citocinas. A geração do fator ativador das plaquetas e de metabolitos do ácido araquidónico levam ao aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e estimulação do nervo sensorial resultando em edema, vermelhidão e prurido. Os mastócitos da pele dividem-se em dois tipos, os mastócitos tripstase positiva e quimase negativos, que existem em menor quantidade, e os mastócitos triptase e quimase positivos que predominam na pele, e ambos são dependentes de ativação pela imunoglobulina E. Aqui, os mastócitos com ambas as enzimas também podem expressar o gene X2, que expressa para um recetor do tipo

proteína G, que pode ativar os mastócitos independentemente da IgE. Estes mastócitos estão em maior quantidade na pele em pacientes com urticária crónica do que em pessoas saudáveis. Os basófilos também têm um papel fundamental na instalação da doença, com o desenvolvimento de basopenias associados à severidade da doença. Existem 3 tipos de fenótipos dos basófilos, um que reage à IgE com uma libertação de mais de 10% do conteúdo de histamina e outro que reage fracamente, com uma libertação de menos de 10% do conteúdo de histamina. O terceiro fenótipo está associado a uma maior basopenia e está associado a reações autoimunes, com um aumento do número de autoanticorpos contra a peroxidase tiroideia.[75,76]

Assim, para um tratamento eficaz da urticária crónica espontânea, as mais recentes guidelines indicam o uso de antihistamínicos H1 de segunda geração, na dosagem de uma vez por dia, como primeira linha de tratamento dos sintomas, como a fexofenadina. Caso a doença seja não responsiva após 2 a 4 semanas de tratamento, deve-se aumentar a dose do anti-histamínico. De notar que, dada a grande complexidade desta doença, muitas vezes a dose comum do anti-histamínico não é suficiente, podendo à vezes nem ter efeito nos sintomas da doença. Aí, as guidelines referem um avanço da terapêutica para fármacos biossimilares, como por exemplo o omalizumab, deixando os imunossupressores para quando este não tem efeito.[76]

Devido à ação da fexofenadina sobre a fosfolipase A2, inibindo a formação de ácido araquidónico, impedindo assim a sua ação ao nível da ativação do NF-kB e impedindo a formação dos seus metabolitos, uma utilização promissora para a fexofenadina envolve a sua utilização na artrite inflamatória, especialmente porque a fosfolipase A2 está envolvida em processos de destruição de articulações e de sinovite, um processo inflamatório associado à membrana sinovial. Atividade contra a polarização dos macrófagos e diferenciação das células T mediadas pelo TNF-α e, por outro lado, um aumento do número de macrófagos anti-inflamatórios M2, fazem da fexofenadina uma molécula de estudo para doenças de carácter autoimune.[77] Mais estudos serão necessários, estando em preparação um estudo para avaliar a eficácia da fexofenadina em pacientes com artrite reumatoide ativa.

GRAVIDEZ, CONTRAINDICAÇÕES E INTERAÇÕES ASSOCIADAS À FEXOFENADINA

O uso de anti-histamínicos na gravidez é algo que suscita dúvidas nos utentes que se dirigem à farmácia em busca de alívio para a rinite alérgica sazonal. De momento, a cetirizina e a loratadina são os anti-histamínicos H1 recomendados para uso durante a gravidez. Estudos indicam que os anti-histamínicos de segunda geração H1 não apresentam uma relação que indique que a toma destes fármacos aumente o risco de

malformações e de abortos espontâneos. A fexofenadina, quando comparada com a cetirizina e a loratadina, não apresenta diferenças significativas que indiquem uma inferioridade terapêutica.[84,85]

Como a fexofenadina não sofre metabolização hepática, tem especial interesse em pessoas com comprometimentos hepáticos. Assim, tem um reduzido potencial de interação medicamentosa com fármacos metabolizados pelas enzimas hepáticas. Por outro lado, é necessária caução para evitar a administração concomitante com fármacos que afetem os transportadores, tanto a glicoproteína-P como os OATP e o MRD2. A eritromicina e o cetoconazol resultam num aumento da concentração plasmática até 2 vezes da fexofenadina, por inibição do efluxo causado pela glicoproteína-P intestinal.[81]

NOTAS FINAIS

A fexofenadina é um antihistamínico de segunda geração, antagonista do recetor H1 que tem um perfil de segurança e eficácia elevado, fazendo parte de um arsenal terapêutico para a rinite alérgica sazonal e para a urticária crónica idiopática. Com a alteração do estatuto, o farmacêutico ganha um papel mais importante na dispensação deste fármaco devendo estar mais informado quanto à sua ação e às suas interações. A fexofenadina parece dirigir-se para uma avaliação de possíveis utilizações alternativas, nomeadamente no mundo das doenças autoimunes. Quem sabe até se não será alvo de modificação molecular para criação de moléculas mais seletivas ou mais potentes para estas patologias.

Com este projeto percebi que fármacos utilizados em patologias comuns podem ter uma importância acrescida noutras patologias e que até mesmo os fármacos mais comuns não sujeitos a receita médica necessitam de atenção acrescida por parte daqueles que o dispensam.

CONCLUSÃO GERAL

Com a realização deste estágio continuo assim a minha jornada na formação de um farmacêutico com vontade de ter um papel importante no mundo, para contribuir para uma melhoria na saúde dos utentes, independentemente da área que irei exercer. Com as atividades exercidas neste estágio adquiri conhecimento que se provou importante no âmbito da farmácia comunitária, tendo contribuído também para a transmissão deste conhecimento para os profissionais que partilharam comigo este estágio.

Parto assim com o desejo de continuar a qualidade de profissional de saúde, com o utente sempre em primeiro lugar adquirido neste estágio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Farmoz: Clopidogrel, 75 mg [Internet].
2. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Merck: Concor, 5 mg [Internet].
3. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Mylan: Lercanidipina, 5 mg [Internet].
4. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Kowa Pharmaceutical Europe GmbH: Livazo, 1 mg [Internet].
5. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Boehringer Ingelheim: Jardiance, 10 mg [Internet].
6. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Astellas Farma, Lda: Omnic, 0,4 mg [Internet].
7. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Sanofi: Triatec composto, 2,5+12,5 mg [Internet].
8. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Zentiva: Rabeprazol, 20 mg [Internet].
9. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Roche: Madopar, 100+25 mg [Internet].
10. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Laboratórios Basi: Parkadina, 100 mg [Internet].
11. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Generis: Rivastigmina, 9,5 mg/24h Adesivos transdérmicos [Internet].
12. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Organon Portugal: Sinemet, 25+100 mg [Internet].
13. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: BGP Products: Ritmonorm, 150 mg [Internet].
14. Serviço Nacional de Saúde 24; Tema – Sintomas; Diarreia [Internet]; Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/ Acedido a: 28/06/2022
15. Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute diarrhea: a practical review. The American Journal of Medicine 1999;106(6):670–6. Disponível em: 10.1016/S0002-9343(99)00128-X
16. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Johnson & Johnson, Lda: Imodium, 2 mg [Internet].
17. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Biocodex: UL-250, 250 mg [Internet].

18. Ministério da Saúde; Manual de procedimentos: Programa de troca de seringas [Internet]. Disponível em: https://www.pnvihsida.dgs.pt/programatrocaseringas/manual-de-procedimentos-dwwpts/manual-de-procedimentos-do-programa-de-troca-de-seringas1.aspx Acedido a: 14/04/2022
19. Hospital da luz; Tema – Doenças e sintomas; Apanhei um escaldão e agora [Internet]. Disponível em: https://www.hospitaldaluz.pt/pt/saude-e-bem-estar/apanhei-um-escaldao-e-agora
20. Trussell J. The cost of unintended pregnancy in the United States. Contraception [Internet] 2007;75(3):168-170. Disponível em: doi:10.1016/j.contraception.2006.11.009
21. Szarewski A, Mansour D, Shulman LP. 50 years of "The Pill": celebrating a golden anniversary. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care [Internet] 2010;36(4):231–8. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1783/147118910793048665
22. Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. Contraception. 2010;81(1):8-15. Disponível em: doi:10.1016/j.contraception.2009.08.010
23. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Exeltis Healthcare: Slinda, 4 mg [Internet].
24. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. Mol Cell Endocrinol. 2004;217(1-2):255-261. Disponível em: doi:10.1016/j.mce.2003.10.030
25. Wagner CA. Effect of Mineralocorticoids on Acid-Base Balance. Nephron Physiology [Internet] 2014;128(1-2):26–34. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1159/000368266
26. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. Journal of Cardiovascular Development and Disease [Internet] 2019;6(2):14. Disponível em: https://dx.doi.org/10.3390/jcdd6020014
27. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with Antiandrogenic Properties. Drugs 2003;63(5):463–92. Disponível em: https://doi.org/10.2165/00003495-200363050-00003
28. Szarewski A, Mansour D, Shulman LP. 50 years of "The Pill": celebrating a golden anniversary. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care [Internet] 2010;36(4):231–8. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1783/147118910793048665

29. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17β-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. Contraception. 2013;87(6):706-727. Disponível em: doi:10.1016/j.contraception.2012.12.011
30. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart JM, Gemzell-Danielsson K. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. Menopause. 2017;24(6):677-685. Disponível em: doi:10.1097/GME.0000000000000823
31. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Gedeon Richter – Drovelis [Internet].
32. Arnal JF, Lenfant F, Metivier R, et al. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. Physiol Rev. 2017;97(3):1045-1087. Disponível em: doi:10.1152/physrev.00024.2016
33. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart J-M, Péqueux C. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes?. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia 2021;26(3):297–308. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10911-021-09497-0
34. Abot A, Fontaine C, Buscato M, Solinhac R, Flouriot G, Fabre A, et al.. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. EMBO Molecular Medicine [Internet] 2014;6(10):1328–46. Disponível em: https://dx.doi.org/10.15252/emmm.201404112
35. Visser M, Coelingh Bennink HJT. Clinical applications for estetrol. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology [Internet] 2009;114(1-2):85–9. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.12.013
36. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000;62(1):29-38. Disponível em: doi:10.1016/s0010-7824(00)00133-5
37. Khalid AB, Krum SA. Estrogen receptors alpha and beta in bone. Bone [Internet] 2016;87:130–5. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.03.016
38. Bonnelye E, Kung V, Laplace C, Galson DL, Aubin JE. Estrogen Receptor-Related Receptor α Impinges on the Estrogen Axis in Bone: Potential Function in Osteoporosis. Endocrinology [Internet] 2002;143(9):3658–70. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1210/en.2002-220095
39. Gérard C, Blacher S, Communal L, Courtin A, Tskitishvili E, Mestdagt M, et al.. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland

proliferation. Journal of Endocrinology 2015;224(1):85–95. Disponível em: https://doi.org/10.1530/JOE-14-0549

40. Singer CF, Bennink HJTC, Natter C, Steurer S, Rudas M, Moinfar F, et al.. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. Carcinogenesis 2014;35(11):2447–51. Disponível em: https://doi.org/10.1093/carcin/bgu144
41. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515-523. Disponível em: doi:10.4103/0019-5049.144643
42. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception. 2020;102(6):396-402. Disponível em: doi:10.1016/j.contraception.2020.08.015
43. de Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. Blood. 1999;93(4):1271-1276. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9949170/
44. Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, Thomassen MCLGD, Van Oerle R, Van Derploeg PMEN, et al.. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. British Journal of Haematology 1997;97(1):233–8. Disponível em: 10.1046/j.1365-2141.1997.192707.x
45. Olivieri O, Friso S, Manzato F, et al. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. Br J Haematol. 1995;91(2):465-470. Disponível em: doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb05323.x
46. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al.. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2022;129(1):63–71. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1471-0528.16840
47. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al.. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. Contraception 2021;104(3):222–8. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.05.002
48. Drugs.com; Birth control failure rates - the Pearl Index explained [Internet]. Disponível em: https://www.drugs.com/medical-answers/birth-control-failure-rates-pearl-index-explained-3554953/ Acedido a: 26/06/2022

49. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al.. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception 2021;103(4):213–21. Disponível em: 10.1016/j.contraception.2021.01.001
50. Fundação Champalimaud; Em apenas 10 anos, houve uma duplicação dos casos de cancro do cólon e recto em pessoas com menos de 50 anos [Internet] Disponível em: https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/news/em-10-anos-houve-duplicacao-casos-cancro-colon-recto-pessoas-com-menos-50-anos
51. Baidoun F, Elshiwy K, Elkeraie Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. Curr Drug Targets. 2021;22(9):998-1009. Disponível em: doi:10.2174/1389450121999201117115717
52. Hospital da Luz: Colonoscopia: o que é [Internet] Disponível em: https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/colonoscopia-o-que-e Acedido a: 04/06/2022
53. Martens P, Bisschops R. Bowel preparation for colonoscopy: efficacy, tolerability and safety. Acta Gastroenterol Belg. 2014;77(2):249-255. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25090824/
54. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Norgine: Plenvu [Internet].
55. Koppen IJN, Broekaert IJ, Wilschanski M, et al. Role of Polyethylene Glycol in the Treatment of Functional Constipation in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):361-363. Disponível em: doi:10.1097/MPG.0000000000001704
56. Shrimanker I, Bhattarai S.; StatPearls Electrolytes: [Internet]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541123/ Acedido a: 04/06/2022
57. PubChem; Sodium sulfate (Compound) [Internet]. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-sulfate#section=Evaluations-of-the-Joint-FAO-WHO-Expert-Committee-on-Food-Additives---JECFA Acedido a: 06/06/2022
58. 1. Parente F, Marino B, Crosta C. Bowel preparation before colonoscopy in the era of mass screening for colo-rectal cancer: A practical approach. Digestive and Liver Disease 2009;41(2):87–95. Disponível em: 10.1016/j.dld.2008.06.005
59. DiPalma JA, Cleveland MB, McGowan J, Herrera JL. A comparison of polyethylene glycol laxative and placebo for relief of constipation from constipating medications. South Med J. 2007;100(11):1085-1090. Disponível em: doi:10.1097/SMJ.0b013e318157ec8f

60. Di Nardo G, Aloi M, Cucchiara S, Spada C, Hassan C, Civitelli F, et al.. Bowel Preparations for Colonoscopy: An RCT. Pediatrics 2014;134(2):249–56. Disponível em: 10.1542/peds.2014-0131
61. Stone CA, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al.. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2019;7(5):1533–40.e8. Disponível em: 10.1016/j.jaip.2018.12.003
62. Zhang H, Henry WA, Chen LA, Khashab MA. Urticaria due to polyethylene glycol-3350 and electrolytes for oral solution in a patient with jejunal nodular lymphoid hyperplasia. Ann Gastroenterol. 2015;28(1):148-150. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289993/
63. Sari Gökay S. Urticaria as a Rare Side Effect of Polyethylene Glycol-3350 in a Child: Case Report. Acta Clinica Croatica 2018;57(1):187–9. Disponível em: 10.20471/acc.2018.57.01.26
64. Baile-Maxia S, Amlani B, Martínez RJ. Bowel-cleansing efficacy of the 1L polyethylene glycol-based bowel preparation NER1006 (PLENVU) in patient subgroups in two phase III trials. Therapeutic Advances in Gastroenterology 2021;14:175628482110202. Disponível em: 10.1177/17562848211020286
65. Maida M, Sinagra E, Morreale GC, Sferrazza S, Scalisi G, Schillaci D, et al.. Effectiveness of very low-volume preparation for colonoscopy: A prospective, multicenter observational study. World Journal of Gastroenterology 2020;26(16):1950–61. Disponível em: 10.3748/wjg.v26.i16.1950
66. Millien VO, Mansour NM. Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future. Current Gastroenterology Reports 2020;22(6). Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11894-020-00764-4
67. Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. Mediators Inflamm. 2018;2018:9524075. Published 2018 Aug 27. Disponível em: doi:10.1155/2018/9524075
68. Nieto-Alamilla G, Márquez-Gómez R, García-Gálvez A-M, Morales-Figueroa G-E, Arias-Montaño J-A. The Histamine H3 Receptor: Structure, Pharmacology, and Function. Molecular Pharmacology [Internet] 2016;90(5):649–73. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1124/mol.116.104752
69. Wheatley LM, Togias A. Allergic Rhinitis. New England Journal of Medicine 2015;372(5):456–63. Disponível em: 10.1056/NEJMcp1412282
70. Huang C-Z, Jiang Z-H, Wang J, Luo Y, Peng H. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled

trials. BMC Pharmacology and Toxicology 2019;20(1). Disponível em: 10.1186/s40360-019-0363-1

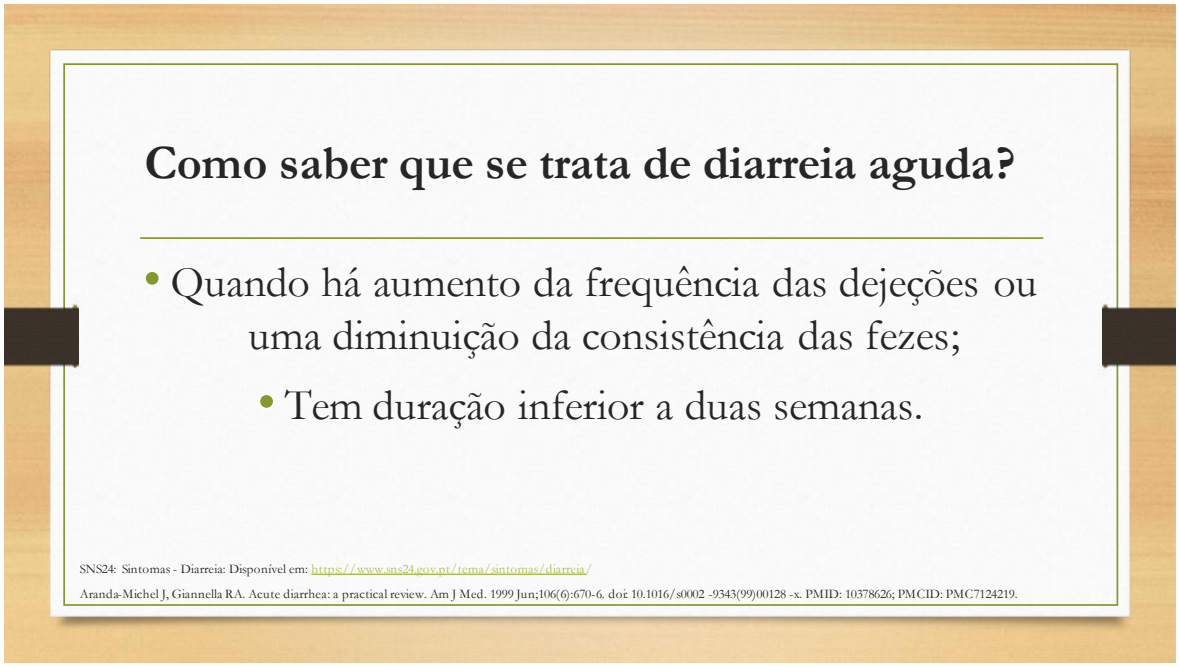
71. Kawauchi H, Yanai K, Wang D-Y, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. International Journal of Molecular Sciences [Internet] 2019;20(1):213. Disponível em: https://dx.doi.org/10.3390/ijms20010213
72. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Desloratadine, Fexofenadine and Levocetirizine. Clinical Pharmacokinetics 2008;47(4):217–30. Disponível em: 10.2165/00003088-200847040-00001.
73. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Opella Healthcare Portugal: Telfast 120 mg [Internet].
74. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Opella Healthcare Portugal: Telfast 180 mg [Internet].
75. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2020;125(4):380–7. Disponível em: 10.1016/j.anai.2019.08.465
76. He L, Yi W, Huang X, Long H, Lu Q. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management. Clinical Reviews in Allergy & Immunology 2021;61(3):424–48. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12016-021-08886-x
77. Liu R, Chen Y, Fu W, et al. Fexofenadine inhibits TNF signaling through targeting to cytosolic phospholipase A2 and is therapeutic against inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2019;78(11):1524-1535. Disponível em: doi:10.1136/annrheumdis-2019-215543
78. Miura M, Uno T, Tateishi T, Suzuki T. Pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers in healthy subjects. Chirality. 2007;19(3):223-227. doi:10.1002/chir.20370
79. Akamine Y. Determinants of the Stereoselective Pharmacokinetics of Fexofenadine. YAKUGAKU ZASSHI [Internet] 2015;135(3):473–81. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1248/yakushi.14-00218
80. Li F, Howard KD, Myers MJ. Influence of P-glycoprotein on the disposition of fexofenadine and its enantiomers. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2017;69(3):274–84. Disponível em: 10.1111/jphp.12687
81. Akamine Y, Miura M. An update on the clinical pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(4):429-434. Disponível em: doi:10.1080/17425255.2018.1459565

82. Akamine Y, Miura M, Komori H, Saito S, Kusuhara H, Tamai I, et al.. Effects of one-time apple juice ingestion on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. European Journal of Clinical Pharmacology 2014;70(9):1087–95. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00228-014-1705-y
83. Akamine Y, Miura M, Sunagawa S, Kagaya H, Yasui-Furukori N, Uno T. Influence of drug-transporter polymorphisms on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. Xenobiotica. 2010;40(11):782-789. Disponível em: doi:10.3109/00498254.2010.515318
84. Andersson NW, Torp-Pedersen C, Andersen JT. Association Between Fexofenadine Use During Pregnancy and Fetal Outcomes. JAMA Pediatrics 2020;174(8):e201316. Disponível em: 10.1001/jamapediatrics.2020.1316
85. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Safety 2017;40(2):121–32. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40264-016-0479-9

Anexos

Anexo 1: Apresentação sobre Diarreia Aguda realizada a 01/07/2022





Sinais e sintomas

- Fezes mais líquidas
- Aumento da urgência para ir à casa de banho
- Desconforto abdominal
- Febre
- Fezes com sangue
- Desidratação

SNS24: Sintomas - Diarreia: Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/

Causas



GERALMENTE DE CAUSA INFECIOSA, POR INGESTÃO DE BEBIDA OU COMIDA CONTAMINADA;



ASSOCIADA À TOMA DE ANTIBIÓTICOS OU OUTROS MEDICAMENTOS/SUPLEMENTOS;



EXCESSO DE CERTOS ALIMENTOS, ESPECIALMENTE OS RICOS EM FIBRAS;



EXCESSO DE ÁLCOOL.

Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute diarrhea: a practical review. Am J Med. 1999 Jun;106(6):670-6. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00128- x. PMID: 10378626; PMCID: PMC7124219.
SNS24: Sintomas - Diarreia: Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/

Quando ir ao médico se estiver com diarreia?

- Febre
- Dores de cabeça;
- Tonturas;
- Boca seca;
- Pele seca e pouco elástica;
- Urina escura e reduzida;
- Cansaço excessivo.

Sinais de desidratação

- Sangue nas fezes
- Duração maior que 2 semanas

SNS24: Sintomas - Diarreia: Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/

O que fazer em casos de diarreia aguda?

- Repor fluidos com soluções ou sopas ricas em eletrólitos;
- Em casos de náuseas ou vómitos, evitar alimentos sólidos;
- Evitar alimentos ricos em fibra e que estimulem o trânsito intestinal, gorduras e picantes;
- Evitar leite e produtos derivados.

SNS24: Sintomas - Diarreia: Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/

Tratamento farmacológico

Loperamida 2mg

- 2 comprimidos na 1ª toma
- 1 comprimido após cada dejeção
- Máximo 8 comprimidos/dia

Racecadotril

- Sujeito a receita médica

Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute diarrhea: a practical review. Am J Med. 1999 Jun;106(6):670-6. doi: 10.1016/s0002 -9343(99)00128 -x. PMID: 10378626; PMCID: PMC7124219.
Johnson & Johnson,Lda. Imodium Rapid 2mg: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 21/04/2016 pelo INFARMED).

Prebióticos e probióticos

Ajudam a regularizar a flor
muitas vezes afetada
ções;

casos de diarreia
iente da antibioterapia;

Preferencial na gravidez

Biocodex: UL.250: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 30/11/2018 pelo INFARMED).

Diarreia do viajante

- Mais comum em viagens para países em desenvolvimento;
- Beber apenas água engarrafada;
- Ter uma higiene cuidada;
- Não comer fruta e vegetais com casca;
- Ir ao médico caso se verifiquem os sintomas anteriores;



SNS24: Sintomas - Diarreia: Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/
Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute diarrhea: a practical review. Am J Med. 1999 Jun;106(6):670-6. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00128- x. PMID: 10378626; PMCID: PMC7124219.

- Para mais dúvidas contacte o seu médico ou farmacêutico

Anexo 2 – Apresentação sobre “Estetrol e a Drovelis” realizada a 12/07/2022

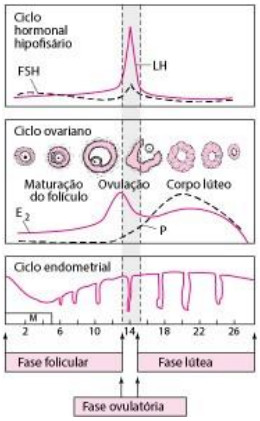
ESTETROL E A DROVELIS

RODRIGO MENDES



COMO FUNCIONAM OS COC'S?

- Progestagénio → Inibir a ovulação
  - Inibir a ovulação
  - Aumento do espessamento do muco cervical
- Estrogénio → Proliferação e estabilização do endométrio



DROSPIRENONA

- Perfil farmacológico idêntico à progesterona natural;
- Tempo de semi-vida de 34 horas;
- Inibição da estimulação folicular e posterior ovulação, com uma potência 3 a 10 vezes da progesterona natural;
- Efeitos antimineralocorticóides com supressão dos recetores de aldosterona, impedindo a retenção de sódio e consequentemente de água, e sem alterar os níveis de potássio;
- Efeito antiandrogénico, modulando a resposta da testosterona.

Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins . *Maturitas*. 2008;61(1 -2):171 -180. doi:10.1016/j.maturitas.2008.11.013

ESTROGÉNIOS

- Etinilestradiol
- Estrogénio mais conhecido e utilizado;
- Grupo etinil para impedir a sua degradação;
- Extensa metabolização hepática;
- Excreção urinária de metabolitos ativos

- Estetrol
- Produzido exclusivamente no fígado fetal;
- Tempo de semi-vida de 28-32 horas;
- Metabolização hepática menor que do EE;
- Sem metabolitos ativos;

Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart JM, Péqueux C. Estetrol and Mammary Gland : Friends or Foes?. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* . 2021;26(3):297308. doi:10.1007/s10911021-09497-0

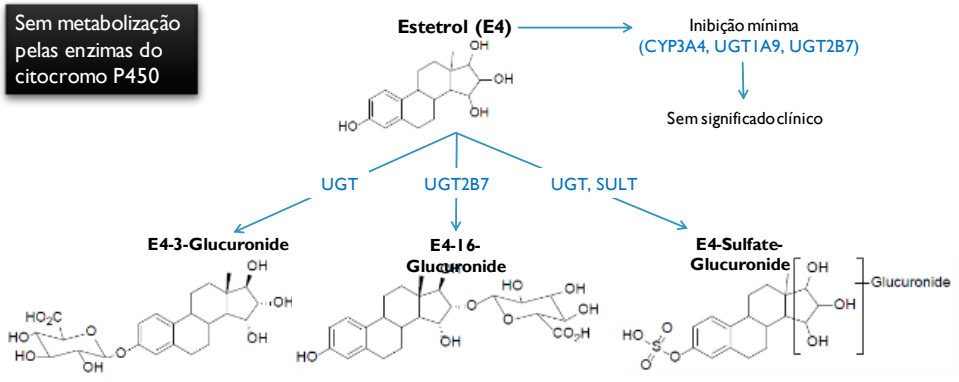
ESTETROL

- Agonista para recetores de estrogénios alfa do núcleo
- Proliferação e estabilização do endométrio;
- Ação vasculoprotetora de longo prazo:
  - Prevenção da hipotensão (Angiotensina II);
  - Prevenção da hiperplasia neo-intimal;
  - Remodelação arteriolar.
- Antagonista de recetores alfa de estrogénios da membrana
- Impede a ovulação;
- Redução das respostas a curto prazo da proteção arterial como a produção de NO e migração endotelial;

Guivarc'h E, Buscato M, Guihot AL, et al. Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor α in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor α Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):e008950Published 2018 Jun 29. doi:10.1161/JAHA.118.008950

ESTETROL NO FÍGADO

Sem metabolização pelas enzimas do citocromo P450



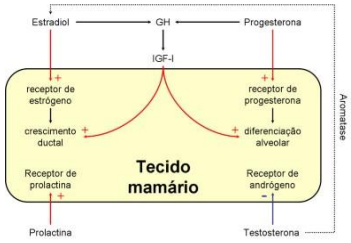
E2, estradiol; E4, estetrol; SULT, sulfotransferase; UGT, uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase

1. Visser M, et al. Climacteric 2008;11(Suppl.1):64–68

ESTETROL E O TECIDO MAMÁRIO

- Atividade estrogénica < que a do EE;
- Aumento da [SHGB] - < biodisponibilidade do EE mas não do estetrol;
- Atividade antagonista na presença de EE:

Reduzida estimulação do tecido mamário



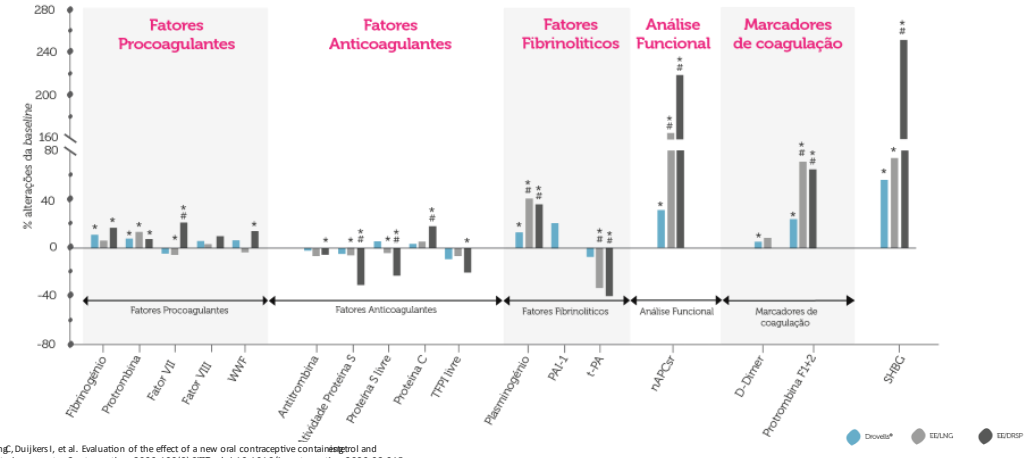
Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose -limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(6):1835-1842. doi:10.1007/s00432-020-03472-8
Christian F. Singer, Herjan J.T.Coelingh Bennink, Camil la Natter, Stefan Steurer, Margaretha Rudas, Farid Moinfar, Nicole Appels, Monique Vis ser, Ernst Kubista, Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer, *Carcinogenesis*, Volume 35, Issue11, November 2014, Pages 2447–2451, https://doi.org/10.1093/carcin/bgu144.

ESTETROL E O TROMBOEMBOLISMO VENOSO

- O risco de tromboembolismo venoso está muitas vezes associado à resistência à Proteína C ativada;
- O uso de COC's reduz os níveis de Proteína S, promovendo a resistência à Proteína C ativada;
- Maior duração de ação dos fatores de coagulação V e VIII;
- Maior duração de ação da trombina;
- Apesar de alguma contribuição da progesterona, o estrogénio dita o impacto no risco de tromboembolismo venoso;
- Estrogénios "mais fortes" = risco aumentado

Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception* . 2020;102(6):396 -402. doi:10.1016/j.contraception.2020.08.015

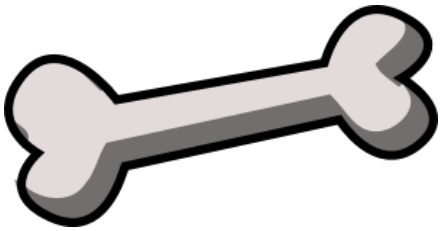
ESTETROL E O TROMBOEMBOLISMOVENOSO



Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):382. doi:10.1016/j.contraception.2020.08.015

ESTETROL E O TECIDO ÓSSEO

- Em estudos pré-clínicos:
  - Impede a reabsorção óssea;
  - Aumentou a densidade óssea, o conteúdo mineral do osso e a sua força;
  - Estimulação da formação óssea em mulheres pós-menopausicas;



OUTRAS CARACTERÍSTICAS DO ESTETROL

- Efeito neutro nos níveis de glicose e de hemoglobina glicada, e consequentemente nos níveis de insulina;
- Alteração semelhante a outros COC's em relação aos níveis de triglicerídeos;
- Impacto ligeiro no colesterol com ligeiro aumento do HDL e do LDL, com maior aumento do HDL;
- Mostra sinais promissores na atenuação de sintomas pós-menopausicos (atrofia vaginal, disfunções cognitivas, ondas de calor, diabetesmellitus 2)

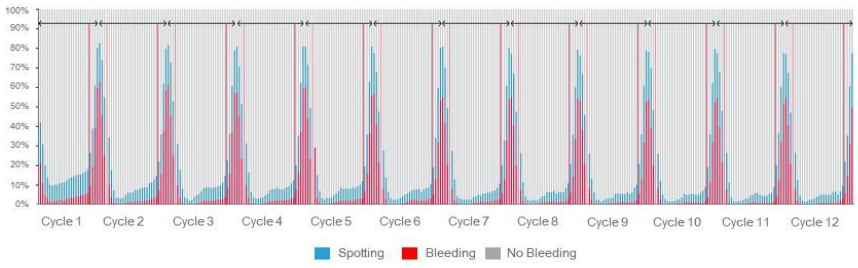




Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart JM, Péqueux C. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes?. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. doi:10.1007/s10911-021-09497-0

ESTUDO DE FASE 3

- 1577 mulheres na Europa/Rússia e 2148 mulheres nos EUA/Canadá;
- Em 14759 ciclos houve 5 gravidezes (relacionados com falhas no uso e no método);



Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive : a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022;129(1):63 -71. doi:10.1111/1471 -0528.16840

EFICÁCIA, SEGURANÇA E PADRÃO MENSTRUAL

- De todas as mulheres, 92% tiveram perdas sanguíneas programadas;
- 66-78% das hemorragias não programadas foram spotting;
- Com o avançar dos ciclos, a incidência de hemorragias não programadas ou de spotting ou de ambos diminuiu consideravelmente;
- Hemorragias não programadas ocurreram em menos de 2 ciclos a 75% das mulheres;
- Metrorragias e hemorragia vaginal foram os efeitos adversos relacionados com o tratamento mais comunicados, em 5% e 4,3% das mulheres, respetivamente.

Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive : a clinical study of contraceptive efficacy , bleeding pattern and safety in Europe and Russia . *BJOG*. 2022;129(1):63 -71. doi:10.1111/1471 -0528.16840

A DROVELIS É RECENTE

- Sem estudos de fase 4 (pouco tempo de AIM)
- Farmacêutico é muito importante:
  - Recolher qualquer reação adversa que possa surgir da toma da Drovelis;
  - Promover a atenção dos utentes que tomam a Drovelis para reações que possam sentir durante a toma.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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