U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Cátia Sofia Fonseca Silva

M

2021-2022

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Cátia Sofia Fonseca Silva

Farmácia Romy

março a julho de 2022

Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E.

– Santa Maria da Feira

janeiro a fevereiro de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr.ª Maria Lúcia Marques Ferreira de Sousa Saraiva

Monitor Farmácia comunitária: Dr.ª Rosa Maria Santos Couto

Monitor Farmácia hospitalar: Dr.ª Márcia Nunes Loureiro

Setembro de 2022

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação 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, 01 de setembro de 2022

Cátia Sofia Fonseca Silva

AGRADECIMENTOS

Em 2017, com a realização da primeira matrícula na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, iniciava esta caminhada, de caráter académico e pessoal, que termino com o culminar de cinco anos. Assim sendo, agradeço a todos aqueles que cruzaram este percurso, repleto de peripécias e conquistas, e, de alguma forma, direta ou indiretamente, fizeram parte dele, contribuindo para o seu rumo e sentido de direção.

Primeiramente, a todos os docentes, por tudo o que me ensinaram, pela disponibilidade e paixão transmitida sobre as Ciências Farmacêuticas. Particularmente, à Professora Maria Lúcia Marques Ferreira de Sousa Saraiva, orientadora do meu Estágio Curricular, por toda a disponibilidade demonstrada e por todas as sugestões críticas sobre o desenvolvimento das temáticas apresentadas.

Agradeço ao Serviço Farmacêutico do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, em particular à Dr.ª Márcia Nunes Loureiro, por me ter concedido a oportunidade da realização deste Estágio, pelo acolhimento, integração e inclusão nas atividades e tarefas desempenhadas diariamente no Serviço. A toda a equipa, por toda a disponibilidade demonstrada e pelos conselhos que atenciosamente levarei comigo.

À Farmácia Romy, o meu agradecimento por todo o carinho com que me receberam, pela disponibilidade, pela compreensão e apoio. À Dr.ª Ana, Dr.ª Cecília, Cristina e ao André, pela companhia, por terem confiado em mim, encorajando-me em todos os momentos. Agradeço, ainda, à Dr.ª Rosa Maria, por todo o acompanhamento, por todas as palavras e por acreditar incansavelmente nas minhas capacidades.

A todos aqueles que conheci durante esta caminhada, pelo contributo para que cada dificuldade se tornasse menor. À Helena, por todos os momentos e vivências partilhadas, por toda a ajuda e confiança transmitida em cada obstáculo.

Aos corações especiais, companheiros de todas as horas, que, embora à distância, foram um grande suporte para cada situação de ansiedade. À Mariana, à Cristiana, à Gisela e ao Pedro, por todo o carinho, distrações, conselhos e aprendizagens. Agradeço por nunca me deixarem desistir, ouvirem sobre as minhas dificuldades e celebrarem, conjuntamente, cada conquista.

Por último, à minha família: primos e tios, pelo interesse demonstrado pelo meu percurso académico e pelo incentivo pelo sucesso. Aos meus padrinhos e avó, por toda a confiança e motivação para alcançar sempre os meus objetivos. Em especial, aos meus pais e irmã, por serem os verdadeiros pilares de cada direção tomada. Foram o verdadeiro apoio em situações de maior dificuldade, demonstrando-me o caminho para contrariar cada uma das minhas limitações.

A todos eles, sou eternamente grata.

RESUMO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culmina na realização do Estágio Curricular, de duração mínima de seis meses em Farmácia Comunitária e/ou Hospitalar. Nesse sentido, realizei Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar, no Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, em Santa Maria da Feira, por um período de sete semanas, seguido de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, na Farmácia Romy, Caldas de São Jorge, Santa Maria da Feira, totalizando, desse modo, o período mínimo correspondente a seis meses.

Este relatório, dividindo-se essencialmente em duas partes, procura demonstrar algumas aprendizagens adquiridas no contexto de Estágio, evidenciando alguns desafios sentidos no âmbito da prática farmacêutica. A primeira parte, subdividindo-se respetivamente em conteúdo relativo a Farmácia Comunitária e Hospitalar, consiste na contextualização do Estágio Curricular, relativamente ao seu local, período temporal, recursos humanos e serviços disponibilizados, bem como na apresentação do respetivo cronograma de atividades desenvolvidas em cada contexto, descrevendo-as de forma breve. Adicionalmente, inclui o desenvolvimento de algumas atividades que exigiram a realização de uma breve pesquisa de caráter científico no âmbito das Ciências Farmacêuticas.

Em contexto de Farmácia Comunitária, as atividades apresentadas procuram discutir sobre a administração concomitante dos fármacos levotiroxina e ácido alendrónico; explorar a indicação terapêutica e mecanismo de ação referentes ao medicamento Zafril^{MG}, justificando o seu local de armazenamento, e aprofundar o conhecimento sobre a utilização de anti-inflamatórios não esteroides em pessoas com asma. Por último, procedeu-se ao estudo aplicado sobre o tratamento da candidíase vulvovaginal em situações de período menstrual, explorando as opções disponíveis na farmácia. Em contexto de Farmácia Hospitalar, por outro lado, as atividades desenvolvidas incluem o estudo do uso *off label* de tansulosina em mulheres, além da clarificação sobre a dose do medicamento STELARA®, atentando ao peso corporal do doente, e o esclarecimento sobre a posologia do fármaco alectinib, em contexto de dispensa ao doente.

Na segunda parte do relatório, são desenvolvidos dois temas, de forte componente científica, integrados no Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, tendo surgido em contexto das necessidades percecionadas. Dessa forma, o primeiro tema "O papel do magnésio na enxaqueca - da teoria à prática: qual a evidência?" investiga o papel do magnésio na enxaqueca, procurando avaliar o papel da sua suplementação na patologia. O segundo tema "Acetato de Ulipristal ou Levonorgestrel: a intervenção do farmacêutico em farmácia comunitária", motivo de uma formação interna à equipa, compara o papel do Levonorgestrel e do Acetato de Ulipristal, na Contraceção de Emergência, aplicada ao âmbito de Farmácia Comunitária e aconselhamento ao utente.

ÍNDICE

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE III

AGRADECIMENTOS IV

RESUMO V

ÍNDICE DE TABELAS VIII

ÍNDICE DE ANEXOS VIII

LISTA DE ABREVIATURAS IX

PARTE 1. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR 1

SECÇÃO A. Farmácia Comunitária 1

1. Farmácia Romy 1

2. Cronograma de Atividades 2

3. Atividades Desenvolvidas 4

3.1. Atividade 1. Administração concomitante de Levotiroxina e Ácido Alendrónico 4

3.2. Atividade 2. Armazenamento do medicamento Zafril^{MG} 6

3.3. Atividade 3. Utilização de Anti-Inflamatórios Não Esteroides em pessoas asmáticas 7

3.4. Atividade 4. Tratamento da candidíase vulvovaginal e período menstrual 9

SECÇÃO B. Farmácia Hospitalar 11

1. Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E. 11

1.1. Serviço Farmacêutico do Hospital São Sebastião, E.P.E. 11

2. Cronograma de Atividades 12

3. Atividades Desenvolvidas 14

3.1. Atividade 1. Validação da Prescrição: Uso *off label* de tansulosina em mulheres 14

3.2. Atividade 2. Distribuição de medicamentos ao Hospital de Dia: Clarificação da dose do medicamento STELARA®, conforme o peso do doente 16

3.3. Atividade 3. Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório: Clarificação da posologia do Alectinib (ALECENSA®) 18

PARTE 2. TEMAS DE DESENVOLVIMENTO 20

Tema I. O papel do magnésio na enxaqueca - da teoria à prática: qual a evidência? 20

1. Introdução 20

2. Objetivos e métodos 21

3. Desenvolvimento 22

3.1. O papel do magnésio no organismo 22

3.2. A fisiopatologia da enxaqueca 22

3.3. O papel do magnésio na enxaqueca 24

3.4. Profilaxia e tratamento agudo com magnésio: há benefício? 25

4. Conclusão 28

Tema II. Acetato de ulipristal ou levonorgestrel: a intervenção do farmacêutico em farmácia comunitária 29

1. Introdução 29

2. Objetivos e métodos 30

3. Desenvolvimento 31

3.1. Mecanismo de ação 31

3.1.1. Levonorgestrel (LNG) 32

3.1.2. Acetato de ulipristal (AUP) 34

3.2. Eficácia: Levonorgestrel vs. Acetato de Ulipristal 37

3.3. Impacto da obesidade na farmacocinética: qual o risco? 38

3.4. Uso de contraceção hormonal após utilização de CE oral 39

3.5. Considerações gerais a ter em conta no momento de dispensa 40

CONCLUSÃO GLOBAL **41**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **42**

ANEXOS **54**

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Romy. 2

Tabela 2. Organização do período de Estágio no HSS. 12

Tabela 3. Administração da dose de indução com o medicamento STELARA®. 17

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I. Formação Interna do tema "Acetato de Ulipristal ou Levonorgestrel: A intervenção em Farmácia Comunitária" 54

LISTA DE ABREVIATURAS

AIA	Asma Induzida por Aspirina
AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
AKT	Proteína cinase B
ALK	Cinase do Linfoma Anaplásico
AMPc	Monofosfato Cíclico de Adenosina
ATP	Adenosina Trifosfato
AUC	Área Sob a Curva
AUP	Acetato de Ulipristal
CE	Concentração de Emergência
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CGRP	Péptido Relacionado ao Gene da Calcitonina
CHEDV	Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga
C_{max}	Concentração Máxima
COC	Contraceção Oral Combinada
COP	Contraceção Oral com Progestativo
COX	Cicloxigenase
CPNPC	Cancro do Pulmão das Não Pequenas Células
DAC	Depressão Alastrante Cortical
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DIU	Dispositivo Intrauterino
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FDA	U.S. Food and Drug Administration

FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
FSH	Hormona Estimuladora de Folículos
GMPc	Monofosfato Cíclico de Guanosina
HBP	Hiperplasia Benigna da Próstata
HSM	Hospital de São Miguel
HSS	Hospital de São Sebastião
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
LH	Hormona Luteinizante
LNG	Levonorgestrel
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
NMDA	*N*-metil-D-aspartato
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C Reativa
PI3K	Fosfatidilinositol 3-cinase
PTH	Paratormona
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SF	Serviço Farmacêutico
SHBG	Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais
SIU	Sistema Intrauterino
STAT 3	Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3
T3	L-triiodotironina

T4	Tiroxina
TH1	T *helper* 1
TH17	T *helper* 17
T_{MAX}	Tempo para atingir a concentração plasmática máxima
TRH	Hormona Libertadora de Tireotrofina
TSH	Hormona Estimulante da Tiroide

PARTE 1. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR

SECÇÃO A. FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. FARMÁCIA ROMY

O meu Estágio Curricular em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia Romy, localizada na Avenida da Igreja, Caldas de São Jorge, em Santa Maria da Feira, com início dia 7 de março e término no fim de julho, perfazendo quatro meses. Próxima às Termas São Jorge, ao Centro de Saúde e ao Centro de Dia, foi fundada em 1989 e é propriedade da Dr.ª Rosa Maria Santos Couto, a Diretora Técnica.

Esta instituição dispõe de diversos serviços destinados à promoção e prevenção de saúde, providenciados por uma equipa de três farmacêuticas, com inclusão da Diretora Técnica, e dois técnicos de farmácia. Através da dispensa de dispositivos médicos, Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Medicamentos de Uso Veterinário (MUV), promove a utilização racional dos medicamentos e a adesão à terapêutica. Adicionalmente, assegura que os utentes obtenham a indicação farmacêutica adequada relativa a vários produtos de saúde. Mais, disponibiliza o serviço de administração de injetáveis, por duas farmacêuticas qualificadas, e a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Apesar de tudo, não providencia do serviço de preparação de medicamentos manipulados. Em caso de necessidade, são encomendados à Farmácia Barreiros, no Porto.

Além disso, no seguimento do despacho n.º 4270-C/2020 [(1)], por motivos excecionais relacionados à pandemia COVID-19, facilita a dispensa de medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório, após solicitação dos utentes.

A farmácia está em funcionamento entre as 9:00 e as 20:00 horas, interruptamente, de segunda-feira a sexta-feira. Aos sábados, o horário de funcionamento é das 09:00 às 12:00, com pausa, e reabertura às 14:00, encerrando às 19:00. Aos domingos e feriados, por outro lado, o seu funcionamento decorre entre as 10:00 e as 12:00. Durante o meu período de Estágio, foi-me concedida a oportunidade de experimentar diferentes horários, nomeadamente, durante o sábado, de forma a compreender os padrões de movimento, contactando com diferentes perfis de utentes que, caracteristicamente, se deslocam à farmácia em horários ou momentos mais específicos.

A Farmácia Romy apresenta quatro balcões de atendimento ao utente, em frente às montras de exposição de produtos de dermocosmética, puericultura e suplementos alimentares. A parte interior divide-se nas zonas de armazenamento primário e secundário, na zona de receção de encomendas, no gabinete de atendimento personalizado, no gabinete da Diretora Técnica e, por último, no laboratório.

2. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

O cronograma das atividades desenvolvidas durante o período de Estágio está explícito na Tabela 1.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Romy.

	março	**abril**	**maio**	**junho**	**julho**
	07.03 a 31.03	01.04 a 05.04 e 11.04 a 30.04	01.05 a 31.05	01.06 a 30.06	01.07 a 30.07
Receção e confirmação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de produtos farmacêuticos	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de Validade	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de stocks	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de reservas			✓	✓	✓
Gestão de devoluções	✓			✓	✓
Organização e conferência do receituário			✓		
Observação do atendimento	✓				
Atendimento supervisionado	✓	✓			
Atendimento autónomo		✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		✓	✓	✓	✓

Em Farmácia Comunitária, as minhas primeiras atividades passaram pela gestão de stocks e prazos de validade, conciliando com o armazenamento de produtos farmacêuticos e receção e verificação de encomendas. Estas atividades, inicialmente supervisionadas, mas que se tornaram autónomas com o tempo, proporcionaram-me o primeiro contacto com as funções farmacêuticas e garantiram-me a capacidade de conhecer a farmácia e os respetivos locais de armazenamento dos produtos farmacêuticos.

Em conformidade, foi-me delegada a função da determinação e aplicação de sinalética aos produtos sem rotação ou com prazo de validade mais curto. Aqueles sem condições para venda eram devidamente separados do local de armazenamento, de forma a proceder à sua devolução. Consequentemente, procedi à regularização de vários produtos previamente devolvidos.

Em simultâneo, iniciei a observação do atendimento ao utente, tendo tido a oportunidade de auxiliar tecnicamente em algumas etapas do mesmo. Esta atividade foi fundamental para me familiarizar e me ajudar a preparar para os atendimentos autónomos, tendo aproveitado para colocar questões e esclarecer dúvidas que foram surgindo. Além disso, foram-me apresentados alguns produtos disponíveis na farmácia, através de uma breve explicação relativa à sua utilização, aplicação e modo de administração.

De forma progressiva, iniciei o atendimento autónomo, no final do mês de abril, sendo que, sempre que não consegui resolver uma questão de forma autónoma com o recurso às fontes disponíveis, procedi ao esclarecimento das dúvidas juntamente aos membros da equipa. De facto, a situação mais recorrente remetia à dispensa de MSRM com prescrição eletrónica desmaterializada, seguida da prescrição manual e, em menor número, da prescrição eletrónica materializada. O maior desafio prendeu-se com a indicação farmacêutica, que requereu algum estudo individual, de forma a proceder a este processo de forma mais confiante. Ainda, apesar da Farmácia não disponibilizar muitos medicamentos homeopáticos, sendo a sua dispensa não muito comum, tive oportunidade de estudar os seus usos.

Adicionalmente, foi também durante esse período que iniciei o procedimento de medição da pressão arterial. Este foi o parâmetro que mais determinei, esclarecendo as dúvidas dos utentes sobre os seus valores e importância, com consequente aconselhamento. A determinação de outros parâmetros não foi tão comum, sendo maioritariamente determinados ao início do dia e, por isso, incompatíveis com o horário que desempenhei geralmente.

O esclarecimento de dúvidas e questões, ao telefone, ocorreu de forma extremamente comum, gerando situações de necessidade de resposta científica ou técnica, que exigiram o recurso a fontes de informação, de forma a esclarecer ou tranquilizar o utente ou, por vezes, o seu cuidador. Ainda mais, algumas situações exigiram uma resposta de caracter interpessoal, com especial importância da empatia e assertividade emocional.

Adicionalmente, tive oportunidade de dispensar e rececionar, com auxílio, alguns medicamentos dispensados em regime de ambulatório em farmácia hospitalar, no âmbito do acesso de proximidade referido no despacho n.º 4270-C/2020 [(1)].

Por último, sendo indispensável a realização rotineira de encomendas instantâneas, por indisponibilidade do medicamento ou do produto solicitado, também procedi, por algumas vezes, ao auxílio da realização da encomenda diária, de forma a sustentar as necessidades.

A Farmácia Romy não desempenha a preparação de manipulados.

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

3.1. **Atividade 1.** Administração concomitante de Levotiroxina e Ácido Alendrónico

3.1.1. Contextualização

O ácido alendrónico, um análogo do pirofosfato com uma ligação P-C-P, é um bifosfonato de segunda geração. Inibindo a reabsorção osteoclástica óssea e reduzindo o *turnover* ósseo, não interfere diretamente com a formação óssea [2, 3]. Os bifosfonatos ligam-se ao local de ligação da hidroxiapatite na superfície do osso. Assim, quando os osteoclastos começam a reabsorver o osso impregnado com bifosfonato, este é libertado durante o processo e prejudica a capacidade osteoclástica [3]. Este fármaco é indicado para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica [4], podendo surgir em combinação com o colecalciferol, em situações associadas a risco de insuficiência de vitamina D.

Em adição, a levotiroxina sintética apresenta um efeito idêntico à hormona natural sintetizada pela tiroide [5]. Normalmente, o hipotálamo secreta a Hormona Libertadora de Tireotrofina (TRH), que estimula o lobo anterior da hipófise a libertar a Hormona Estimulante da Tiroide (TSH), que consequentemente liberta essencialmente tiroxina (T4). Cerca de metade desta é posteriormente convertida em L-triiodotironina (T3), o metabolito ativo [6]. O mesmo acontece com a levotiroxina sintética, que é convertida em T3, nos órgãos periféricos e desenvolve os seus efeitos a nível dos recetores alvo da T3, que são recetores nucleares [5]. Uma vez no núcleo, as hormonas tiroideias influenciam diretamente a transcrição de DNA, aumentando a gliconeogénese, a síntese proteica e a mobilização do armazenamento de glicogénio, entre outras funções [6].

Assim sendo, a sua utilização depende da respetiva dosagem requerida (25 a 200 µg), podendo ser utilizada no tratamento do bócio eutiroideu benigno, na profilaxia da recaída após cirurgia ao bócio eutiroideu, na terapêutica de substituição do hipotiroidismo e na terapêutica de supressão no cancro da tiroide; como suplemento concomitante durante o tratamento do hipertiroidismo com medicação antitiroideia e, por último, como auxiliar do diagnóstico no teste de supressão da tiroide [5].

Considerando a relevância da terapêutica adequada com os dois fármacos, o desenvolvimento desta atividade surgiu após a exposição de uma dúvida, por parte de uma cuidadora, sobre o esquema posológico dos dois fármacos em conjunto. Atendendo tratar-se do início da terapêutica com ácido alendrónico, e ter sido previamente informada sobre a importância de ambos serem administrados em jejum, atentando à dificuldade do esquema posológico, procurou-se a melhor forma de aconselhamento à situação descrita, esclarecendo sobre qual dos medicamentos deveria ser administrado primeiramente, o tempo de administração entre ambos e, adicionalmente, entre outros medicamentos ou os primeiros alimentos do dia.

3.1.2. Desenvolvimento e Intervenção

Geralmente sob a forma de sal (alendronado de sódio tri-hidratado), as formulações comercializadas contêm o equivalente à dosagem de 70 mg de ácido alendrónico. Sendo administrado semanalmente, é recomendado que ocorra com água não mineral, pelo menos meia hora antes da ingestão dos primeiros alimentos, bebidas ou medicamentos. É ainda importante que o indivíduo não se deite durante esse período, de forma a evitar irritação esofágica [4]. A sua biodisponibilidade oral, em mulheres pós-menopausa, ronda somente os 0,74% da dose oral, sendo que a sua administração concomitante com a refeição, ou duas horas após o pequeno-almoço, reduz a biodisponibilidade em cerca de 85 a 90%. A administração concomitante com café ou sumo de laranja reduz a sua biodisponibilidade em 60%. Dessa forma, ocorre uma absorção insignificante quando administrado com alimentos. A administração do fármaco após jejum noturno e antes 30 minutos do pequeno-almoço demonstra-se eficaz nos estudos de osteoporose [7].

Por outro lado, a levotiroxina deve ser administrada em jejum, meia hora antes da ingestão de alimentos, de forma a prevenir a interferência com a absorção intestinal, quer por alimentos ou outros medicamentos. A sua absorção reduz cerca de 20% quando administrados com alimentos (absorção de 80% em jejum e 60% com alimentos) [8]. De facto, um estudo, em que os participantes recebiam tratamento com este fármaco, para o hipotiroidismo ou cancro da tiroide, determinou que os níveis de TSH, quando administrado com alimentos, eram significativamente superiores comparativamente aos valores verificados em jejum [9].

Considerando a informação descrita, de forma geral, as recomendações sugerem que o alendronato seja administrado primeiramente. Assim sendo, passada meia hora, ocorreria a administração da levotiroxina e, após um período igual, os primeiros medicamentos ou alimentos do dia [10]. De facto, estudos em indivíduos saudáveis demonstraram que a biodisponibilidade oral do alendronato diminui quando administrado junto de uma elevada dose de levotiroxina (600 µg), sugerida pela redução da Área sob a curva (AUC) em 7% e da Concentração plasmática máxima (C_{max}) em 9%. A biodisponibilidade da levotiroxina não foi afetada [11].

Apesar de tudo, os autores sugeriram que os resultados não se mostraram clinicamente significantes, considerando que a administração concomitante dos dois fármacos não resulta em alterações farmacocinéticas relevantes [12]. Dessa forma, é sugerido que os dois podem ser administrados concomitantemente, de forma a facilitar o esquema posológico e, consequentemente, a adesão à terapêutica [12, 13].

3.1.3. Conclusão

No entanto, e na ausência de informação mais robusta, deve ser incentivada a flexibilidade do doente em administrar primeiramente o alendronato, semanalmente, seguido, nesses dias, meia hora depois, da levotiroxina. Dessa forma, reconhecendo limitações e lacunas na informação, é possível prevenir eventuais interações farmacocinéticas entre os fármacos.

3.2. **Atividade 2.** Armazenamento do medicamento Zafril[MG]

3.2.1. Contextualização

Os progestagénios procuram mimetizar a ação da progesterona, sendo maioritariamente utilizados na contraceção, isoladamente ou em combinação com estrogénios. Podem, ainda, ser recurso no tratamento e controlo de outras patologias, como a dismenorreia e a dor associada à endometriose, bem como, em combinação, na terapêutica hormonal de substituição [(14)]. Atentando à aplicação diversa deste classe, fui questionada sobre o local adequado para armazenar o medicamento Zafril[MG] (comprimido com 2 mg de dienogest, um progestagénio), considerando que, na Farmácia Romy, os contracetivos orais e contracetivos orais de emergência encontram-se separadamente aos restantes medicamentos de forma farmacêutica sólida. É importante que, desse modo, o armazenamento de medicamentos garanta a identificação de cada zona e a separação de cada produto, de forma a minimizar equívocos [(15)].

Para responder o requisitado, procurei compreender a sua indicação terapêutica, o seu mecanismo de ação e a possibilidade de exercer atividade contracetiva.

3.2.2. Desenvolvimento e Intervenção

O dienogest integra a composição de vários contracetivos orais combinados com etinilestradiol e valerato de estradiol. Isoladamente, está indicado no tratamento da endometriose [(16)], uma condição ginecológica crónica, caraterizada pelo desenvolvimento de elementos histológicos em posições anatómicas e órgãos exteriores à cavidade uterina. O tratamento medicamentoso desta patologia propõe o alívio dos sintomas associados, como a dor pélvica [(17)].

Sendo um derivado da nortestosterona e ligando-se diretamente aos recetores de progesterona no endométrio humano, diminui a produção endógena de estradiol [(16)] e causa inicialmente decidualização do tecido do endométrio, seguida de atrofia das lesões endometrióticas, podendo, adicionalmente, reduzir a inflamação peritoneal [(17)].

Contudo, e apesar de alguns estudos demonstrarem que o dienogest, em monoterapia, inibe efetivamente a ovulação, especialmente, em doses iguais ou superiores a 2 mg, com efeito rapidamente reversível após cessação, este não está aprovado como contracetivo [(18)]. Inclusive, é sugerida a utilização de um método barreira durante o tratamento [(16)].

3.2.3. Conclusão

Compreendendo que o medicamento não apresenta indicação contracetiva, sendo unicamente utilizado no alívio dos sintomas associados à endometriose, este foi armazenado junto às restantes formas farmacêuticas sólidas. Desse modo, atendendo à sua indicação terapêutica, garante-se o armazenamento apropriado e, assim, a otimização do processo de recolha do medicamento, além de um melhor acompanhamento durante a sua dispensa.

3.3. **Atividade 3.** Utilização de Anti-Inflamatórios Não Esteroides em pessoas asmáticas

3.3.1. Contextualização

Os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) são um grupo de fármacos que incluem o ácido acetilsalicílico, derivados do ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno), derivados do ácido acético (indometacina), derivados de ácidos enólicos (piroxicam) e, ainda, pirazol diaril-substituído (celecoxib). Inibindo a cicloxigenase (COX), inibem diretamente a síntese de prostaglandinas, a partir do ácido araquidónico [19].

A procura por estes fármacos, em particular pelo ibuprofeno (200 e 400 mg) e ácido acetilsalicílico (500 e 1000 mg), para o alívio analgésico e antipirético de situações agudas é extensa em Farmácia Comunitária. Recolhendo a informação necessária à sua dispensa, constatei um elevado número de requisições por pessoas com asma, uma doença inflamatória crónica das vias aéreas. De acordo, os protocolos de dispensa destes fármacos alertam para a sua precaução nesta população de doentes [20]. O desenvolvimento desta atividade surge com a finalidade de garantir um aconselhamento mais personalizado, evitando situações potencialmente prejudiciais ao doente.

3.3.2. Desenvolvimento e Intervenção

De forma geral, esta classe medicamentosa deve ser administrada com precaução especial em doentes asmáticos ou com outras patologias respiratórias. Adicionalmente, é contraindicada em pessoas que tenham desenvolvido quadros de asma ou reações do tipo alérgico após a sua administração [21, 22, 23, 24]. De facto, o quadro de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, que ocorre em aproximadamente 10% da população asmática, surge 1-3 horas após a administração do fármaco, sendo caracterizado por rinorreia, edema periorbital, infeção da conjuntiva e, ocasionalmente, vómitos e diarreia. Em casos graves, a ocorrência de broncoconstrição pode ser severa e requer admissão hospitalar. Designando-se de "asma analgésica" ou Asma Induzida pela Aspirina (AIA), porém, ocorrem frequentemente situações de reação cruzada a outros AINEs, considerando apresentar um mecanismo de ação semelhante [19].

O mecanismo de hipersensibilidade aos AINEs em doentes asmáticos parece estar relacionado com as propriedades farmacológicas desta classe, através da inibição, especialmente, da COX-1 [19]. Esta teoria surge sustentada pelo facto de alguns indivíduos tolerarem melhor outros analgésicos, como a nimesulida, que inibe preferencialmente a COX-2, com apenas ação residual na COX-1 [25]. Dessa forma, surgiu o interesse em utilizar inibidores seletivos da COX-2 nestas situações. Apesar da falta de dados relativos à sua segurança e reação cruzada, foram reportados alguns casos de reações respiratórias após o seu uso, em doentes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico [19].

É sugerido que a AIA resulte da deficiência de prostaglandinas protetoras da broncodilatação e no excesso de produtos que resultam da via 5-lipoxigenase, nomeadamente, leucotrienos pró-inflamatórios e broncoconstritores, que induzem, adicionalmente, a hipersecreção do muco. Os leucotrienos implicados nesta situação são, especialmente, os cisteinil-leucotrienos, sendo sugerido que ativam os mastócitos [25].

Uma opção para a sua utilização nesta população especial de doentes remete à introdução gradual de doses superiores de ácido acetilsalicílico, até verificação de tolerabilidade de 450 a 600 mg diárias. Para manutenção da tolerância, contudo, é requerido que se proceda à administração de uma dose elevada de ácido acetilsalicílico, de forma diária, sendo que esta apenas é mantida até 2-5 dias após descontinuação. Considerando os riscos óbvios deste processo, este deve ser apenas levado a cabo em meio hospitalar, sob vigilância de uma equipa competente [19].

Por isso mesmo, em pessoas asmáticas sem exposição prévia a AINEs, é impossível prever uma resposta definitiva e a sua administração deve ser feita com cautela. No entanto, é provável que 80-90% da população asmática apresente tolerância a esta classe de fármacos [19]. Adicionalmente, o risco de desenvolvimento de AIA é superior em pessoas a partir da terceira década de vida, com asma severa e acompanhada por congestão nasal crónica e rinorreia, história de pólipos nasais e ataques severos de asma que requerem admissão numa unidade de cuidados intensivos. Apesar disso, é importante reconhecer que as reações severas aos AINEs podem ocorrer mesmo em pessoas sem nenhuma das situações clínicas descritas, dificultando a identificação dos indivíduos asmáticos em que é segura a administração de AINEs [25].

Apesar disso, mesmo em pessoas com conhecida tolerância a esta classe de fármacos, deve ser referido o potencial risco de desenvolvimento de AIA mais tardiamente na vida [19].

3.3.3. Conclusão

O desenvolvimento desta atividade proporcionou um maior conhecimento sobre as precauções e reações adversas inerentes ao uso de AINEs em adultos com asma. O farmacêutico consegue orientar e fornecer informação ao doente asmático e, em especial, ao doente com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico e outros AINEs.

Nestes últimos, o uso desta classe farmacológica deve ser evitado, sendo que, em caso de forte necessidade, e sob orientação médica, pode recorrer-se a inibidores preferenciais ou seletivos da COX-2 ou, alternativamente, à dessensibilização destes fármacos. Nomeadamente, em casos que, por motivos de condições reumáticas ou prevenção de eventos cardiovasculares, o doente não possa dispensar da terapêutica com esta classe de fármacos deve ser considerado este processo, de modo a induzir tolerância ao fármaco e reduzir os sintomas inflamatórios das mucosas e a gravidade da asma [25].

3.4. **Atividade 4.** Tratamento da candidíase vulvovaginal e período menstrual

3.4.1. Contextualização

A candidíase vulvovaginal é responsável por um terço de todos os casos de vulvovaginite em mulheres de idade fértil. Caracterizando-se por alterações inflamatórias no epitélio vaginal e vulvar, o agente responsável mais comum é a *Candida albicans* (cerca de 90% dos casos), sendo a maioria dos restantes causada por *Candida glabrata*. As células inflamatórias predominantes são, tipicamente, as células polimorfonucleares e os macrófagos [26].

Assim sendo, existindo normalmente no trato gastrointestinal, pele e vagina, em condições oportunas, a levedura *Candida albicans* pode desencadear infeção. Os fatores de risco para esta situação incluem a utilização de estrogénios ou excesso de estrogénios endógenos (obesidade ou gravidez), diabetes mellitus, imunossupressão e uso de antibióticos de largo espetro. Os sintomas podem incluir corrimento vaginal esbranquiçado, tipicamente espesso, acompanhado de prurido vaginal [27]. É possível manifestarem-se sinais de edema e fissuras vulvares [28]. Adicionalmente, é comum ocorrer exacerbação dos sintomas previamente à menstruação, possivelmente considerando o aumento dos níveis de colonização, resultando na irritação da mucosa, e alterações na regulação imunológica [27].

Durante o atendimento de uma situação sugestiva, fui questionada sobre a possibilidade de proceder ou iniciar o tratamento durante o período menstrual.

3.4.2. Desenvolvimento e Intervenção

O tratamento agudo da candidíase vulvovaginal não complicada é realizado, maioritariamente, com recurso a produtos tópicos com ação antifúngica, sendo que não parece existir superioridade entre os diferentes fármacos [29]. Algumas opções, passíveis de serem dispensadas em Farmácia Comunitária, disponíveis na Farmácia Romy, tratando-se de MNSRM e MNSRM-EF, contém clotrimazol (Candiset® e Gino-Canesten®), econazol (Gyno-Pevaryl®) e fenticonazol (Lomexin®). Em alternativa, pode ser opcionada a administração oral de uma dose única de 150 mg de fluconazol, requerendo, para isso, prescrição médica [29].

O tratamento com Candiset®, 10 mg/g, Creme vaginal é recomendado durante o período de 7 dias consecutivos, devendo ocorrer a sua aplicação profunda, ao deitar [30]. Alternativamente, Gino-Canesten®, 100 mg, Comprimidos vaginais e Gino-Canesten®, 10 mg/g, Creme vaginal apresentam uma duração de tratamento correspondente a apenas 6 dias, sendo que Gino-Canesten®, 500 mg, Cápsula Mole vaginal é de aplicação única [31].

Para estes, independentemente da forma farmacêutica, é recomendado que o tratamento não se efetue durante o período menstrual, não se iniciando durante este período e devendo estar concluído antes do seu início, sob pena de perda de efetividade [31].

Por outro lado, Gyno-Pevaryl®, 50 mg, Óvulos e Gyno-Pevaryl® Combipack (10 mg/g) + (150 mg) Creme vaginal + Óvulo requerem um tratamento de apenas 3 dias e não apresentam a mesma contraindicação, podendo ser utilizados durante o período menstrual. No entanto, sendo uma situação que surge, geralmente, antes ou após este período, é provável que ocorra o alívio sintomático e, porventura, a sua resolução. O tratamento externo com Gyno-Pevaryl® Creme pode ser opcionado [32].

Por último, o MNSRM-EF, Lomexin®, 200 mg, Óvulos, está indicado para aplicação consecutiva pelo período de 6 dias, em adolescentes com idade superior a 16 anos e adultas com idade inferior a 60 anos. O protocolo de dispensa exclusiva em farmácia (EF), reporta que, considerando não existir contraindicação durante o período menstrual, deve ser respeitada a vontade e valores da mulher. De acordo, também é mencionado que durante este período, tendencialmente, ocorre a melhoria dos sintomas associados, não necessitando de tratamento [28].

3.4.3. Conclusão

Considerando a informação obtida, procurei averiguar junto da utente sobre a urgência do início do tratamento, avaliando a intensidade e frequência dos sintomas. Apesar de lhe ter sido explicado sobre o possível alívio dos sintomas durante o período menstrual e, possivelmente, a sua resolução, não requerendo tratamento imediato, em caso de necessidade, considerando o incómodo para a própria, foi equacionada qual a melhor opção a dispensar, atendendo àquelas mencionadas.

Para o efeito, considerando as opções disponíveis para serem utilizadas durante o período menstrual, Gyno-Pevaryl® e Lomexin®, é importante procurar, junto da utilizadora, a sua preferência, considerando, de igual forma, a duração do tratamento e a forma farmacêutica. Relativamente à opção escolhida, deve ser explicado detalhadamente o seu modo de aplicação correto. Assim sendo, em caso de dispensa de óvulos, a mesma é aconselhada a proceder à sua introdução o mais profundamente na vagina, ao deitar, durante o período de tratamento, sendo que a melhor posição para o fazer é reclinada. Alternativamente, caso a escolha remeta ao medicamento Gyno-Pevaryl® Combipack deve combinar com uma fina camada de creme nas áreas vulvar e anal, uma vez por dia, durante o período de 3 dias consecutivos [33, 34]

Adicionalmente, no momento de aconselhamento, é importante relembrar para não utilizar contracetivos feitos de latex, devido a possível dano causado pelos excipientes dos óvulos, nem espermicidas, tendo em conta que pode ocorrer a sua inativação [27]. Não obstante, o mais recomendado seria a evicção de relações sexuais durante o período de tratamento [28]. As lavagens intravaginais são totalmente contraindicadas [27].

SECÇÃO B. FARMÁCIA HOSPITALAR

1. CENTRO HOSPITALAR DE ENTRE O DOURO E VOUGA, E.P.E.

O Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E. (CHEDV), uma pessoa coletiva de direito público, foi criado na sequência do Decreto-Lei nº 27/2009 [35, 36]. Sediado em Santa Maria da Feira, é constituído pelo agrupamento estabelecido entre o Hospital São Sebastião (HSS), em Santa Maria da Feira, o Hospital de São Miguel (HSM), em Oliveira de Azeméis e o Hospital de São João da Madeira [36].

Prestando cuidados de saúde especializados a doentes de um conjunto de sete concelhos, procura fazê-lo em tempo adequado, assegurando eficiência, qualidade e equidade, através da articulação com os hospitais integrantes do Serviço Nacional de Saúde, a Rede de Cuidados de Saúde Primários e a Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados, impactando positivamente a comunidade [36].

1.1. Serviço Farmacêutico do Hospital São Sebastião, E.P.E.

O meu Estágio Curricular decorreu no Serviço Farmacêutico (SF) do HSS, com início no dia 10 de janeiro e término a 28 de fevereiro de 2022. Este serviço desempenha a sua atividade com autonomia técnica e científica, visando garantir adequadamente a terapêutica medicamentosa a toda a estrutura do CHEDV. Assentando em critérios de qualidade, segurança e eficiência, integra as equipas prestadoras de cuidados de saúde, fornecendo suporte ao processo assistencial do doente [36].

Para o garantir, é responsável pela gestão, distribuição e dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos, promovendo o seu uso racional e a melhoria da qualidade e segurança do circuito do medicamento, cumprindo as exigências legais relativamente aos medicamentos sujeitos a legislação própria. Adicionalmente, é da sua competência fornecer informação, suportada por evidência, sobre os medicamentos e produtos farmacêuticos junto dos médicos prescritores. É também da sua responsabilidade o desenvolvimento de atividades relacionadas com a terapêutica farmacológica e a preparação de medicamentos manipulados. Este serviço integra Comissões Técnicas e Multidisciplinares [36].

O horário de funcionamento, em dias úteis, decorre entre as 09:00 e as 24:00, sendo que, entre as restantes horas, um farmacêutico deve permanecer contactável em caso de necessidade. A equipa é constituída por Farmacêuticos, que incluiu a Diretora de Serviço, Dr.ª Márcia Loureiro, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Operacionais e Assistentes Técnicas. Assim sendo, este divide-se nas seguintes áreas: Distribuição Clássica; Distribuição em Dose Unitária; Distribuição de Estupefacientes e Psicotrópicos e Distribuição de Hemoderivados; Distribuição em regime de ambulatório; Ensaios Clínicos; Reembalagem de medicamentos; Validação de Prescrições; Produção e Manipulação e, ainda, Oncologia.

2. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Durante o primeiro dia de Estágio, a Diretora de Serviço procedeu à apresentação do espaço físico do SF, descrevendo e desenvolvendo a importância e atividades gerais desempenhadas por cada uma das áreas integradas no SF.

Posteriormente, a cada semana, foi-me designada uma área farmacêutica, que pude acompanhar de perto e participar junto do farmacêutico responsável. Com o passar do tempo de Estágio, e consequentemente, com maior capacidade autónoma, especialmente na distribuição em regime de ambulatório, hemoderivados e estupefacientes e psicotrópicos, assim como no processo aderente à reembalagem de medicamentos, foi possível começar a integrar várias áreas de atividades em simultâneo, conforme exequível e necessário, como é possível concluir através da análise da Tabela 2.

Tabela 2. Organização do período de Estágio no HSS.

	Semana 1	**Semana 2**	**Semana 3**	**Semana 4**	**Semana 5**	**Semana 6**	**Semana 7**
	10.01 a 14.01	17.01 a 21.01	24.01 a 28.01	31.01 a 04.02	07.02 a 11.02	14.02 a 18.02	21.02 a 25.02 + 28.02
Ambulatório Supervisionado		✓					
Ambulatório Autónomo			✓	✓	✓	✓	✓
Oncologia	✓			✓			
Distribuição em Dose Unitária							✓
Ensaios Clínicos			✓	✓		✓	
Estupefacientes e Psicotrópicos		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hemoderivados		✓				✓	✓
Produção estéril			✓	✓			✓
Manipulação não estéril							✓
Reembalagem de medicamentos	✓			✓			✓
Validação de Prescrições				✓		✓	✓

A distribuição de medicamentos em regime de ambulatório destina-se a doentes não internados e que realizam a terapêutica no domicílio ou, particularmente, no Hospital de Dia. A Unidade de Ambulatório foi aquela com a qual mais contactei, e com mais autonomia, quer na dispensa direta de medicamentos ao doente, ou cuidador, quer na sua distribuição ao Hospital de Dia. Igualmente, procedi à conferência da receção de encomendas neste âmbito.

Como valência, no HSS realiza-se a produção de preparações estéreis. Deste modo, foi-me concedida a oportunidade de acompanhar todo o processo relativo à preparação de bolsas de alimentação parentérica destinadas a recém-nascidos. Tendo-me sido explicados os cálculos imprescindíveis à sua preparação, posteriormente, participei em algumas etapas, como a limpeza da sala, onde se localiza a câmara de fluxo laminar horizontal, assim como à liberação do material estéril. Além de mais, foi-me permitido experimentar a medição dos micronutrientes. Não tive, no entanto, oportunidade de observar a preparação de colírios ou vacinas.

Relativamente à produção não estéril, não obstante ter observado todo o processo, desde o preenchimento dos protocolos à devida etiquetagem do manipulado, auxiliei tecnicamente na preparação de uma suspensão oral de Ácido Ursodesoxicólico 1,5%.

Adicionalmente, apesar de não ter concretizado o processo de validação de prescrições de forma autónoma, possibilitaram-se o estudo independente de vários casos de doentes. Mais, acompanhei, por várias vezes, a farmacêutica responsável aquando da validação das mesmas, auxiliando na realização de pesquisa baseada na evidência, em situações de dúvida.

Num dia da última semana de Estágio, foi-me possibilitado fazer o horário das 17:00 às 00:00, de forma a experienciar e auxiliar os procedimentos mais relevantes neste período. Entre eles, foi-me explicado a importância do registo das temperaturas diário das diferentes áreas do SF e auxiliei na Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU). Ainda, assisti à reconstituição urgente do medicamento Mitomicina medac^{MG} (40 mg/40 mL).

Apesar de a manipulação dos medicamentos citotóxicos não se realizar no HSS, foi-me possibilitada a oportunidade de passar um dia na Atrys Portugal – Medicina Molecular Braga, em Santa Maria da Feira, observando e auxiliando na manipulação e preparação destes medicamentos, em câmara de fluxo laminar vertical. Além disso, foi-me devidamente explicado e demonstrado o processo de validação da prescrição dos medicamentos citotóxicos.

Por fim, a Dr.ª Márcia Loureiro deu-me a conhecer sobre os procedimentos de aquisição de medicamentos. Explicou-me ainda as funções das Comissões Técnicas e Multidisciplinares, onde consta a participação farmacêutica. Adicionalmente, desenvolveu as funções da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), como órgão funcional, a respeito da fixação de regras e premissas para a utilização dos medicamentos. Respeitante a isto, tive a chance de proceder à realização da convocatória para a reunião da CFT, assim como ao envio das deliberações provenientes da reunião da CFT aos médicos.

Sobre a Distribuição Clássica, foi-me explicado o seu funcionamento e relevância.

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

3.1. **Atividade 1.** Validação da Prescrição: Uso *off label* de tansulosina em mulheres

3.1.1. Contextualização

O uso *off label* de medicamentos ocorre quando a) este é utilizado para uma doença ou condição médica para a qual não foi devidamente aprovado; b) a sua administração ocorre de forma diferente à aprovada – por exemplo, um medicamento aprovado na forma de cápsula é utilizado em forma de solução; ou, por último, c) em situações em que a dose administrada difere daquela que foi devidamente estudada e, consequentemente, aprovada [37]. Desse modo, e atentando que o processo de estudo e consequente validação de prescrições é exclusivo da atividade farmacêutica, é importante que o farmacêutico demonstre competência e discernimento para detetar e compreender situações em que a utilização de um medicamento ocorre neste contexto.

Durante o decorrer do meu período de Estágio, aquela que se apresentou mais recorrentemente remetia à utilização de tansulosina em mulheres. A considerar, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) menciona que este é unicamente utilizado no tratamento e alívio de sintomas do trato urinário inferior, associados à Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) [38], uma situação não maligna, em que ocorre o crescimento ou hiperplasia do tecido da próstata, através da proliferação das células do epitélio e do estroma. Assim sendo, é uma causa comum de sintomas do trato urinário inferior em homens, através da compressão da uretra e obstrução do fluxo da bexiga, podendo levar à retenção urinária e infeções, nomeadamente, devido ao esvaziamento incompleto da mesma [39].

A sua utilização não está recomendada em pessoas do sexo feminino [38]. No entanto, na prática, esta é utilizada em casos de necessidade. Assim sendo, durante o estudo de prescrições médicas previamente validadas pela farmacêutica competente, constatei um número razoável de prescrições com a indicação para a administração de um comprimido de libertação prolongada, de dosagem igual a 0,4 mg de tansulosina, a cada 24 horas, em pessoas do sexo feminino. Na sequência, foi-me sugerido que desenvolvesse um estudo sobre a pertinência da sua utilização nesta população, de forma a compreender as validações.

3.1.2. Desenvolvimento e Intervenção

De facto, o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) menciona o seu uso *off label* nas seguintes situações: como a) terapêutica médica expulsiva de cálculos ureterais; b) para melhorar o esvaziamento nas alterações funcionais da bexiga de causa neurogénica e c) para diminuir sintomas resultantes da presença de cateteres ureterais [40].

Este fármaco é uma benzenosulfonamida, com potente ação antagonista dos recetores adrenérgicos α_1 pós sinápticos [38, 41]. Ligando-se seletivamente e competitivamente a estes recetores, especialmente aos subtipos α_{1A} e α_{1D}, provoca o relaxamento da musculatura lisa da uretra [38]. Os recetores predominantes, quer na uretra feminina como masculina, são do subtipo α_{1A}. O músculo detrusor da bexiga e o colo da bexiga contêm essencialmente recetores do subtipo α_{1D}. Por isso mesmo, ao bloquear seletivamente ambos os subtipos de recetores, melhoram os sintomas relacionados com os esvaziamento e armazenamento de urina [41].

Os sintomas do trato urinário inferior são mais prevalentes nas mulheres do que nos homens. Aqueles relacionados com o armazenamento incluem aumento da frequência e urgência urinária, noctúria e incontinência. Os sintomas que remetem ao esvaziamento incluem jato urinário lento ou intermitente, esforço ou gotejamento final. Existe ainda uma terceira categoria de sintomas, que incluem esvaziamento incompleto e perda involuntária de urina. A utilização deste fármaco parece melhorar os parâmetros urodinâmicos, aumentando a taxa máxima de fluxo urinário e reduzindo o resíduo pós miccional [41].

De facto, devido às similaridades evidenciadas a nível dos recetores predominantes (α_{1A} e α_{1D}), os estudos demonstraram sinais positivos sobre a utilização de 0,4 mg de tansulosina em mulheres com sintomas do trato urinário inferior, especialmente, quando associados à retenção urinária. É, ainda, especulado que o subtipo α_{1D} possa mediar os sintomas de hiperatividade da bexiga, enquanto o subtipo α_{1A} medeia os sintomas obstrutivos, o que sugere outros mecanismos de ação além do alívio da obstrução [41].

Devidamente, a segurança deste fármaco em indivíduos do sexo feminino também foi estudada. A informação existente mostra que a sua utilização é segura, comparando com os efeitos adversos que se verificam nos homens, sendo maioritariamente bem tolerada e não demonstrando retenção urinária aguda ou reações adversas severas [42]. Os principais efeitos secundários registados incluem boca seca, obstipação, náuseas e hipotensão ortostática, razão pela qual o fármaco é contraindicado em indivíduos com história de hipotensão ortostática [42, 43].

3.1.3. Conclusão

Evidenciando a segurança e efetividade do uso *off label* de tansulosina em mulheres, na dose utilizada, esta pode revelar-se importante no alívio dos sintomas associados ao trato urinário inferior. Em resultado, parece haver uma melhoria significativa na qualidade de vida e do sono da mulher [41].

Dessa forma, compreendendo a relevância da sua utilização neste contexto, o conhecimento adquirido com o desenvolver da atividade permitiu realçar a necessidade e relevância da aplicação de critério no momento de validação farmacêutica da prescrição, evitando contactos desnecessários com a equipa médica.

3.2. **Atividade 2.** Distribuição de medicamentos ao Hospital de Dia: Clarificação da dose do medicamento STELARA®, conforme o peso do doente

3.2.1. Contextualização

O exercício de uma atividade competente na distribuição de medicamentos ao Hospital de Dia exige, após a receção da requisição de medicação, a confirmação da identidade do doente e da respetiva terapêutica requisitada, comparando-a, de forma devida e crítica, com a prescrição médica. Apenas dessa forma torna-se possível proceder à sua validação, sendo exequível, se aplicável, a contabilização da dose medicamentosa necessária e, consequentemente, do número de embalagens a distribuir ao serviço, na sua totalidade.

O desenvolvimento desta atividade surgiu na sequência da avaliação da prescrição do fármaco Ustecinumab, 130 mg, Via Intravenosa, Solução Injetável (medicamento STELARA® 130 mg, concentrado para solução para perfusão), após requisição por parte do Hospital de Dia. De facto, este medicamento está indicado para o tratamento da Doença de Crohn e Colite Ulcerosa, frequentemente referidas como doenças inflamatórias intestinais, envolvendo uma resposta exacerbada do sistema imunitário [44], em adultos com doença ativa moderada a grave, quando a resposta é inadequada, tendo deixado de responder ou apresentar intolerância à terapêutica convencional ou a um biológico. Ainda, pode ser utilizado em situações em que se verifica contraindicação médica para essas terapêuticas [45].

O seu princípio ativo, um anticorpo monoclonal IgG1κ humano, liga-se com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas IL-12 e IL-23. Inibindo as suas bioatividades, através do impedimento da ligação da p40 ao recetor proteico IL-12Rb1 expresso na superfície das células imunitárias, ocorre a redução da ativação da via T *helper* 17 (Th17) pela IL-23, assim como a redução da estimulação das células *Natural Killer* e da diferenciação das células T CD4+ no fenótipo T *helper* 1 (Th1), pela IL-12 [45]. Dessa forma, resulta a redução dos níveis de Proteína C reativa (PCR) e da calprotectina fecal, dois marcadores da inflamação, durante a fase de indução, mantendo-se durante a fase de manutenção [46].

3.2.2. Desenvolvimento e Intervenção

É importante considerar que a dose de indução, recorrendo à administração do medicamento STELARA® (130 mg/26 mL), para tratamento da Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa, depende do peso corporal do doente e deve ser administrada intravenosamente, em dose única, durante pelo menos uma hora. Posteriormente o período de 8 semanas à sua administração, é passível prosseguir com a dose de manutenção, através da administração subcutânea do medicamento STELARA® (90 mg/1 mL) [45].

Dessa forma, cada requisição, com prescrição médica, exigiu a confirmação da adequação da dose conforme o peso corporal do doente, verificado individualmente no pedido endereçado para deliberação da CFT. De acordo com a informação disponibilizada no RCM, e resumida na Tabela 3, a recomendação remete à administração da dose de 260 mg de ustecinumab, o correspondente a 2 frascos para injetáveis do medicamento STELARA® 130 mg, em pessoas cujo peso corporal não excede os 55 kg. Excedendo esse peso corporal, no entanto, sendo inferior ou igual a 85 kg, devem ser administrados 3 frascos de injetáveis do medicamento, o equivalente a 390 mg de fármaco. Por último, caso o peso corporal do doente seja superior ao supramencionado, é recomendada a administração intravenosa da dose equivalente a 520 mg, necessitando, para tal, de 4 frascos para injetáveis do medicamento STELARA® 130 mg.

De forma genérica, estabeleceu-se a necessidade de 6 mg de fármaco por kg de peso corporal [45].

Tabela 3. Administração da dose de indução com o medicamento STELARA®.

Peso corporal	Dose recomendada	Número de Frascos para injetáveis
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg e ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

3.2.3. Conclusão

A verificação e confirmação da prescrição, conforme as indicações, possibilitaram o reporte de um caso de inadequação de dose. Alertando a farmacêutica responsável, foi estabelecido contacto com o médico prescritor e, expondo a particularidade relacionada à adequação da dose conforme o peso corporal, foi possível proceder à alteração da prescrição, com redução da dose prescrita, de acordo com as recomendações descritas nas fontes de informação.

Desse modo, a avaliação criteriosa e atenta da prescrição tornou possível evitar possíveis riscos de inseguridade ou inefetividade relacionadas à dose administrada. De facto, a administração de uma dose superior à necessária poderia resultar em inseguridade quantitativa, requerendo a monitorização do doente relativamente a qualquer sinal ou sintoma de reação adversa, que iria exigir a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado [45]. No caso contrário, uma dose inferior de fármaco poderia resultar no tratamento insuficiente e inefetividade quantitativa de uma patologia crónica e altamente incapacitante, como são as mencionadas.

O controlo minucioso destas situações, das doses a administrar e do número de embalagens de medicamento a distribuir ao Hospital de Dia promove a saúde do doente e o seu bem-estar, reduzindo, simultaneamente, os custos associados ao uso de medicamentos em meio hospitalar.

3.3. **Atividade 3.** Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório: Clarificação da posologia do Alectinib (ALECENSA®)

3.3.1. Contextualização

O controlo das condições de disponibilização do medicamento tem impacto direto na redução dos riscos associados ao seu uso [46]. Atendendo a que alguns medicamentos possuem janelas terapêuticas estreitas, exigentes de monitorização frequente, além de apresentarem um elevado preço de custo, o acompanhamento a doentes a fazer estas terapêuticas permite assegurar a segurança, conforto e otimização durante a sua utilização [47].

O Farmacêutico Hospitalar é o responsável pelo processo de distribuição do medicamento em regime de ambulatório, garantindo a cedência correta do medicamento, nas condições adequadas, e fornecendo todas as informações necessárias inerentes ao seu uso correto, com o esclarecimento de dúvidas do doente. A fomentação da adesão à terapêutica e a deteção, com reporte, de possíveis reações adversas são, igualmente, atividades do profissional [48].

Durante o meu período de Estágio, procedi inúmeras vezes à distribuição em regime de ambulatório do medicamento Alecensa®, indicado, em monoterapia, na primeira linha do tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), em estadio avançado e positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) [49, 50]. Bloqueando o local de ligação de Adenosina Trifosfato (ATP) no domínio tirosina cinase da ALK, o alectinib interrompe o processo de fosforilação, não ocorrendo a ativação das vias de sinalização a jusante, nomeadamente, transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT 3) e fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K)/proteína cinase B (AKT), o que resulta na apoptose das células tumorais [49, 51]. O seu metabolito M4 parece ter potência e atividade *in vitro* semelhante [49].

Num desses momentos, procedendo à avaliação da prescrição médica, reconheci um caso irregular, relativo à posologia do medicamento, considerando diferir com as orientações e recomendações científicas existentes e relevantes para a terapêutica.

3.3.2. Desenvolvimento e Intervenção

De forma a confirmar a posologia recomendada do medicamento, consultei o respetivo RCM. De acordo, é recomendada a administração de 600 mg de fármaco, duas vezes ao dia com alimentos, totalizando a dose diária de 1200 mg. Considerando que cada cápsula do medicamento Alecensa® contém o equivalente a 150 mg de alectinib, seriam, por isso, necessárias 4 cápsulas, administradas a cada 12 horas. Particularmente, em doentes com compromisso hepático grave é recomendada a dose inicial de 450 mg (3 cápsulas do medicamento), duas vezes ao dia, totalizando 900 mg diárias. É de notar, ainda, que a sua administração deve ser continuada até progressão da doença ou toxicidade inaceitável [49].

Desse modo, constatando que a posologia prescrita diferia daquilo apresentado, procurei apurar sobre se se tratava de um início ou continuação da terapêutica. Tratando-se da segunda, a consulta de prescrições anteriores permitiu compreender a posologia prévia a ser realizada pelo mesmo doente e, dessa forma, concluir tratar-se de uma redução extrema da dose diária. Ponderando tratar-se de uma situação propositada, após a verificação do caso e dos textos clínicos introduzidos no sistema informático, investigando se existiria alguma indicação para a redução da dose, em complementaridade, procedi à consulta de fontes de informação que, nomeadamente, indicam que, na eventualidade de uma necessidade de redução de dose para ajuste posológico, esta deve ser realizada de forma gradual, nunca bruscamente e com base na tolerabilidade, com reduções de 150 mg, duas vezes ao dia. Assim sendo, a primeira redução corresponderia à administração de 450 mg, duas vezes por dia, enquanto uma segunda redução de dose corresponderia à administração de 300 mg em duas vezes diárias [49].

Unicamente, e caso não se verifique tolerabilidade a esta última, o fármaco deve ser descontinuado. Em caso de toxicidade grave e inaceitável, o medicamento deve ser interrompido imediatamente, permanentemente ou temporariamente até recuperação dos níveis iniciais [49].

3.3.3. Conclusão

A irregularidade, não enquadrada no descrito nas fontes de informação, detetada durante o período de Estágio remetia a uma redução extrema e repentina da dose administrada de medicamento. Abordando o médico prescritor, de forma a compreender o seu motivo e necessidade, a prescrição foi, devidamente, alterada de acordo com as recomendações.

Nesta situação, a intervenção farmacêutica e médica, trabalhando conjuntamente, conseguiram evitar aquilo que provavelmente poderia desencadear uma situação de inadequação da terapêutica, nomeadamente, por inefetividade quantitativa, com consequente risco de agravamento da patologia e prejuízo para o doente.

Uma vez esclarecido e a prescrição alterada, foram fornecidas informações ao doente, salientando a importância da adesão à terapêutica e da sua administração correta, juntamente com alimentos, de forma a aumentar a biodisponibilidade do medicamento.

PARTE 2. TEMAS DE DESENVOLVIMENTO

TEMA I. O PAPEL DO MAGNÉSIO NA ENXAQUECA - DA TEORIA À PRÁTICA: QUAL A EVIDÊNCIA?

1. INTRODUÇÃO

Uma das desordens neurológicas mais comuns são as cefaleias, uma designação genérica para referir uma dor localizada na cabeça ou na região superior do pescoço. Estas podem dividir-se em diferentes grupos, tipos, subtipos e subformas. De facto, podemos considerar a sua distinção em primárias ou secundárias. As cefaleias primárias incluem os grupos das enxaquecas, cefaleias de tensão e cefaleias trigeminoautonómicas, tratando-se de uma doença. As cefaleias secundárias decorrem como consequência de outros problemas de saúde [52].

Tratando-se de uma cefaleia primária, a enxaqueca foi classificada como a primeira causa de incapacidade em todo o mundo, em homens e mulheres, com idade inferior a 50 anos [53, 54]. Esta caracteriza-se por episódios, com duração variável entre 4 e 72 horas, de dor de cabeça moderada a forte, geralmente pulsátil e unilateral, que agrava com o movimento e a atividade física. Especialmente nas crianças e adolescentes, a dor pode apresentar-se bilateral. Além disso, é frequentemente acompanhada de náuseas e vómitos, fotofobia e fonofobia. Algumas pessoas denunciam, ainda, a sensibilidade aumentada aos cheiros [52].

A enxaqueca, episódica ou crónica, pode apresentar-se com ou sem aura, sendo que, em alguns casos, os doentes experienciam aquilo que se designa de fase premonitória e/ou de resolução de cefaleia, através de estados de hiperatividade ou hipoatividade, depressão, dor e rigidez da nuca, fadiga, desejos por determinados alimentos e bocejos numerosos e repetitivos [52]. Estas fases podem contribuir, adicionalmente, para o sentimento de incapacidade [55].

A aura é caracterizada por um complexo de sintomas neurológicos (visuais, sensitivos, de linguagem ou motores), com duração entre 5 e 60 minutos, que surge geralmente anteriormente ou durante o episódio de cefaleia. A aura visual (perceção de pontos luminosos, figuras geométricas ou em ziguezague brilhante) é a predominante. No entanto, os sintomas de aura podem ser múltiplos, geralmente, iniciando com a aura visual, seguida da sensitiva e afásica [52].

Globalmente, estima-se que cerca de 11% da população adulta sofra de enxaquecas [56]. Em Portugal, esta prevalência ronda os 18,1%, em todas as idades, afetando quase dois milhões de pessoas [55]. Além disso, a enxaqueca é duas a três vezes mais predominante nas mulheres do que nos homens [57, 58]. Inclusive, uma minoria de mulheres apresenta episódios intimamente relacionados ao ciclo menstrual, na sua maioria sem aura, mas que tendem a ser mais longos e associados a náuseas mais graves e intensas, comparativamente àqueles que surgem fora deste ciclo [52].

Assim sendo, em 2017, foi constatado que cerca de 80% dos portugueses que sofrem de enxaqueca sente-se limitado nas tarefas diárias durante um episódio, sendo que cerca de metade falta, em média, 3,8 dias por mês ao trabalho [59, 60]. As conclusões globais deste estudo reportaram que as relações pessoais são severamente afetadas, sendo que o doente com enxaqueca vive em isolamento ou na escuridão, em média, cerca de 32 horas por mês, incapaz de socializar durante esse período. A maioria dos inquiridos admitiu sentir-se incompreendido e referiu que a enxaqueca controla a sua vida e os seus planos. Apesar dos esforços, muitos sentem-se frustrados e a larga maioria sofre de dificuldades em dormir devido à enxaqueca. Cerca de 59% dos participantes admitem sofrer de ansiedade ou depressão [59,61].

2. OBJETIVOS E MÉTODOS

O desenvolvimento desta atividade tem por base o reconhecimento pelo sentimento de incapacidade e incompreensão que avassala muitas vezes os doentes com enxaqueca, como percecionado durante o momento de atendimento em farmácia comunitária. Inclusive, alguns admitiram mesmo "não saber mais o que fazer" para reduzir a sua frequência ou intensidade. Dessa forma, a atividade surgiu como uma tentativa de encontrar um modo acessível, possível de ser implementado, e com contributo para a melhoria da qualidade de vida do doente com enxaqueca, evitando o abuso de medicação. Acima de tudo, prendia-se com a importância da aquisição do conhecimento, de modo a esclarecer as possíveis dúvidas dos utentes. Por isso, a sua finalidade prende-se com a compreensão do papel do magnésio na fisiopatologia, profilaxia e/ou tratamento agudo da enxaqueca, com o propósito de auxiliar a capacidade de discernimento no momento de aconselhamento em farmácia comunitária.

Para a sua concretização, foi incluída informação confiável e de qualidade, abrangendo todo o conteúdo considerado de relevância. Primeiramente, para isso, procedi ao desenvolvimento da questão principal, à qual a atividade pretendia responder, recorrendo ao delineamento da estratégia PICO.

Assim, sendo **P (População)** as pessoas que sofrem de enxaqueca e **I (Intervenção de Interesse)** a administração de magnésio (oral ou intravenoso, recorrendo a diferentes sais); considerando que em **C (Intervenção comparadora)** não ocorre a administração de magnésio e, por isso, **O (Resultado)** corresponde à redução da frequência de episódios de enxaqueca, melhoria da sintomatologia da enxaqueca e/ou melhoria da qualidade de vida do doente com enxaqueca, coloca-se, finalmente, a questão final "Há evidência que a administração de magnésio contribua para a melhoria da qualidade de vida do doente com enxaqueca?".

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. O PAPEL DO MAGNÉSIO NO ORGANISMO

O magnésio (Mg^{2+}) é o segundo catião divalente intracelular mais abundante no organismo. É fundamental para o normal funcionamento do ATP e do metabolismo da glucose. A sua presença é requerida para que inúmeras enzimas desempenhem a sua função catalítica, nomeadamente as ATPases. Em adição, é essencial para estabilizar a estrutura da membrana celular, permitindo a inserção de proteínas e a formação dos fosfolípidos e contribui para a função do musculo esquelético e cardíaco [62].

Aproximadamente 99% do magnésio presente no organismo encontra-se intracelularmente ou armazenado na superfície dos cristais de hidroxiapatite, no osso [63]. Somente 1-2% situa-se extracelularmente. Assim sendo, a sua determinação sérica não corresponde, claramente, ao teor de magnésio existente no organismo [64].

A absorção do magnésio ocorre predominantemente no intestino delgado, através de canais existentes no epitélio intestinal. No rim, 80% do magnésio sérico é filtrado no glomérulo, sendo que mais de 95% é reabsorvido na porção ascendente da Hansa de Henle e no túbulo distal [63]. A sua homeostasia é mantida pelo recetor Ca^{2+}/Mg^{2+}, localizado nas células secretoras de Paratormona (PTH), na glândula paratiroide, que regula a absorção de ambos os catiões, através da deteção dos seus níveis na forma ionizada, pelo controlo sobre a secreção de PTH [62].

O défice primário em magnésio pode ocorrer devido ao seu aporte insuficiente ou à sua depleção, pela desregulação dos fatores que controlam a sua homeostasia, nomeadamente, a absorção diminuída, perda urinária ou redução da sua captação e mobilização óssea. O défice secundário resulta de várias patologias e tratamentos: alcoolismo, diabetes insulino-independente e tratamento com diuréticos que promovem a sua excreção [65]. O défice agudo pode ser assintomático ou associado a sintomas como vómitos, náuseas, letargia e ansiedade. No défice crónico podem surgir complicações neuromusculares e cardiovasculares [63].

3.2. A FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA

Apesar dos esforços notáveis, a fisiopatologia da enxaqueca ainda não está esclarecida. A teoria vascular defende que ocorre a vasodilatação reativa dos vasos sanguíneos intracranianos, estimulando as fibras perivasculares sensíveis à dor. Esta teoria tem desencadeado várias dúvidas. Inclusive, foi verificado não existir correlação significativa entre as alterações vasculares corticais e a melhoria da dor, através do estudo dos efeitos de três fármacos: o valproato de sódio, a dihidroergotamina (potente vasoconstritor) e o sulfato de magnésio, que, embora apresente propriedades vasodilatadoras, apresenta essencialmente efeitos neurais. A investigação concluiu que o magnésio e a dihidroergotamina apresentaram eficácia analgésica semelhante, enquanto o valproato de sódio, sem efeito na vasculatura, foi o responsável pelo maior alívio da dor [66].

Por isso mesmo, atualmente, é mais consensual que a enxaqueca ocorra devido a uma hiperexcitabilidade do sistema trigeminovascular e, possivelmente, do córtex, em pessoas predispostas. Isto é, submetidas a fatores desencadeantes (stress, alterações do sono ou hormonais ou fatores dietéticos), ocorre a libertação da substância P e do péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o que leva à vasodilatação, desgranulação dos mastócitos, aumento da permeabilidade vascular e edema, com extravasamento do plasma, resultando na inflamação neurogénica meníngea. Esta informação é transmitida para a periferia, através do nervo do trigémeo para o núcleo caudal do trigémeo no tronco cerebral, terminando no tálamo e, posteriormente, no córtex cerebral, onde a dor é percecionada [62].

A serotonina (5-hidroxitriptamina) também parece ter atividade na fisiopatologia da enxaqueca, parecendo estar reduzida durante os episódios. Baseado nesta teoria, surgiu o sumatriptano, um agonista seletivo do recetor 5-HT_{1B}, promovendo vasoconstrição [67]. Atualmente, esta teoria, assente unicamente na teoria vascular, é encarada como simplicista. O seu agonismo no recetor 5-HT_{1D}, pré-juncionalmente, nas fibras trigeminais, em adição, leva ao bloqueio da transmissão da nociceção periférica, pela inibição da libertação de mediadores inflamatórios [68].

Relativamente à aura, este fenómeno começou por ser estudado por um psicólogo que rastreou e cronometrou um espetro fortificado à medida que a aura se espalhava pelo seu campo visual. Conhecendo o tamanho do córtex cerebral, inferiu que o estímulo iniciador da aura se deslocava no cérebro a uma velocidade próxima a 3 mm/min [69, 70]. Os efeitos da estimulação elétrica num coelho anestesiado demonstraram a disseminação de uma onda concêntrica de atividade neuronal profundamente reduzida ao longo da superfície cerebral, com essa velocidade. Essa onda foi designada de Depressão Cortical Alastrante (DAC) [71].

Este fenómeno ocorre através da despolarização prolongada dos neurónios e células gliais, alastrando-se ao longo do córtex. Para isso, a ativação espontânea dos recetores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) é importante. No entanto, a forma a partir da qual a enxaqueca evolui a partir da aura ainda não está bem explicada [72]. Atentando que a ativação do sistema trigeminovascular é crítica para a patogénese da enxaqueca, é possível que a DAC estimule essa ativação, pelo aumento da expressão do produto do gene *c-fos* no núcleo caudal do trigémeo [73], estimulando a dilatação neurogénica estéril mediada por axónios trigeminais colaterais e a dilatação da artéria meníngea média. Ainda, pode atrasar e prolongar a ativação dos recetores de nociceção, podendo causar a libertação de substâncias inflamatórias, com capacidade de difundir, como o óxido nítrico, ATP e o potássio, que potenciam a libertação de CGRP. Além da libertação de glutamato e o colapso dos gradientes iónicos, pode ocorrer a ativação de recetores purinérgicos e panexinas, resultando na inflamação cerebral. Por isso, a DAC pode apresentar-se não só como o substrato fisiológico da aura, mas como potencial causa da cefaleia [74]. A dúvida mantém-se, no entanto, sobre a possibilidade de ocorrência de DAC assintomática em doentes com enxaqueca sem aura [74].

3.3. O PAPEL DO MAGNÉSIO NA ENXAQUECA

Tem sido proposto que o magnésio seja um fator importante na fisiopatologia da enxaqueca, contrariando o vasospasmo, inibindo a agregação plaquetária e estabilizando as membranas celulares. De facto, foi demonstrado a existência de baixos níveis de magnésio em doentes com enxaqueca. Ramadan et al. [75] inferiu que os valores de magnésio intracelular parecem estar reduzidos durante um episódio de enxaqueca. Schoenen et al. [76] determinou os valores de magnésio sérico e eritrocitário entre episódios de enxaqueca (com e sem aura) e em pessoas com cefaleia de tensão crónica, assim como em pessoas sem cefaleia. Não detetando diferenças significativas relativamente ao magnésio sérico, demonstrou que o magnésio nos eritrócitos estava significativamente reduzido nas pessoas com enxaqueca sem aura comparativamente aos outros grupos. À semelhança, Assarzadegan et al. [77] determinou os níveis de magnésio ionizado no soro humano, comparando os valores verificados em 48 doentes com enxaqueca e em 48 indivíduos sem história de enxaqueca nem cefaleias crónicas. Os resultados não demonstraram diferenças significativas nos níveis de magnésio ionizado sérico (1.16 ± 0.08 vs. 1.13 ± 0.11 mEq/L). Estes resultados levaram os autores a sugerir repensar o papel do magnésio na patogénese da enxaqueca.

Por outro lado, Samaie et al. [78] procurou estudar os níveis séricos totais de magnésio em 50 doentes com enxaqueca, utilizando como grupo controlo 50 indivíduos sem episódios ou história de enxaqueca. No grupo com enxaqueca, não se verificaram diferenças significativas entre estes níveis durante e entre episódios. Porém, os níveis de magnésio eram consideravelmente inferiores no grupo em análise (1,86 ± 0,41 mg/dL) comparativamente ao grupo controlo (2,10 ± 0,23 mg/dL). Trauninger et al. [79] procurou uma abordagem diferente, promovendo a administração oral de 3000 mg de lactato de magnésio, divididas em três tomas de 1000 mg, em 20 pessoas com enxaqueca (sem episódio agudo no momento do estudo) e 20 pessoas saudáveis. As diferenças das concentrações séricas de magnésio, antes e após o tratamento, não foram consideradas significantes. Porém, a excreção urinária de magnésio, 24 horas após a carga de magnésio, foi significativamente inferior nos doentes com enxaqueca, sugerindo uma maior retenção do mesmo, refletindo a sua deficiência sistémica.

Por um lado, o magnésio bloqueia os recetores NMDA, recetores ionotrópicos ativados pelo glutamato e que desempenham inúmeras funções fisiológicas e patológicas [80]. Com os recetores endogenamente bloqueados por magnésio, não ocorre a abertura dos canais de cálcio e o seu influxo, podendo contribuir, desse modo, para a iniciação e manutenção da sensibilização central após estímulo nocicetivo [81]. Apenas uma despolarização significativa levaria à libertação deste bloqueio, resultando num influxo de cálcio, que pode ativar numerosos processos celulares, nomeadamente, nos neurónios e músculos da vasculatura cerebral [80]. Situações de hipomagnesemia podem, por isso, funcionar como impulsionadoras da transmissão glutamatérgica e promover a excitotoxidade, com consequente stress oxidativo [81].

A influência do CGRP no aumento da transmissão nociceptiva na enxaqueca está devidamente comprovada, nomeadamente, pela vasodilatação que ocorre pela estimulação da produção de óxido nítrico [82]. De acordo, Juhasz et al. [82] declarou que as concentrações basais de CGRP em pessoas que desenvolveram episódio de enxaqueca, comparativamente àquelas sem episódios, eram significativamente superiores (20,2^{1,9} pmol/L vs. 14,0^{1,9} pmol/L). Baseado nesta teoria, foram desenvolvidos vários anticorpos monoclonais anti-CGRP (erenumab, fremanezumab e galcanezumab) [83].

Curiosamente, o magnésio também parece desencadear algum efeito nos níveis de CGRP, como demonstrou um estudo desenvolvido com 12 mulheres com Fenómeno de Raynaud primário e 12 mulheres saudáveis (grupo controlo). Este estudo reportou que, embora os níveis basais de CGRP circulantes não fossem significativamente diferentes entre os grupos, ocorreu um decréscimo acentuado nos níveis de CGRP no grupo com Fenómeno de Raynaud primário, após administração intravenosa de sulfato de magnésio. O mesmo não se terá verificado nas mulheres saudáveis, provavelmente, porque nestas não se verificou um aumento significativo nas concentrações de magnésio intracelular eritrocitário, como ocorreu no primeiro grupo [84].

Foi também demonstrado que, na ausência de magnésio, ocorre o aumento da afinidade dos recetores de serotonina no músculo vascular cerebral, resultando numa potenciação da tensão vascular cerebral e, consequentemente, vasoconstrição cerebral e a libertação de serotonina a partir de locais de armazenamento neuronal [85]. Goldstein et al. [86] demonstrou que o tratamento com doses crescentes de magnésio reprime a resposta vasoconstritora induzida pela serotonina nas veia e artéria mesentéricas isoladas do coelho e íleo do porquinho-da-Índia.

Por último, existe uma associação entre os níveis reduzidos de magnésio nas plaquetas de doentes com enxaqueca e o aumento do nível de AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), com reconhecida ação na inibição da agregação plaquetária, não se verificando, no entanto, o mesmo com o GMPc (monofosfato cíclico de guanosina). A sua intervenção na enxaqueca ainda não está esclarecia. Assim, a hipomagnesemia e níveis aumentados de AMPc podem reduzir o estímulo necessário para desencadear as sensações nociceptivas nos centros espinhais [81, 87].

3.4. PROFILAXIA E TRATAMENTO AGUDO COM MAGNÉSIO: HÁ BENEFÍCIO?

Os sais de magnésio usados na prática podem ser orgânicos (pidolato de magnésio, citrato de magnésio e lactato de magnésio) ou inorgânicos (cloreto de magnésio, óxido de magnésio e carbonato de magnésio), apresentando variações na absorção e propriedades de solubilidade e, consequentemente, nas biodisponibilidades. Os sais orgânicos são mais bem absorvidos do que os inorgânicos. Adicionalmente, há que considerar que este processo é dependente da solubilidade da forma farmacêutica, razão pela qual a sua biodisponibilidade é superior em comprimidos efervescentes e grânulos, comparativamente a comprimidos [88].

O primeiro estudo a procurar o feito do magnésio na profilaxia da enxaqueca foi desenvolvido por Facchinetti et al [89]. Particularmente, investigou a relação do magnésio com a enxaqueca associada ao ciclo menstrual. Recorrendo a 20 mulheres afetadas pela condição, procedeu à administração de placebo ou ácido carboxílico de pirrolidona de magnésio, na forma de granulado solúvel em água, três vezes por dia (360 mg de magnésio diárias), por um período de dois meses, a iniciar no 15º do ciclo até à menstruação seguinte. No segundo mês de tratamento, verificou-se a redução da intensidade da dor em ambos os grupos, sendo mais evidente no grupo a receber tratamento com magnésio. Adicionalmente, foi concluído que a redução do número de dias com cefaleia foi verificada unicamente no grupo a receber tratamento (de 4.7±3.1 para 2.4±2.2 no segundo mês) e não no grupo placebo. Curiosamente, uma mulher abandonou o estudo por falta de efetividade (grupo placebo) e outra devido à ocorrência de diarreia (grupo do magnésio).

Peikert et al. [90] avaliou o efeito do magnésio na profilaxia da enxaqueca, recorrendo a 81 pessoas com enxaqueca. Depois de um período basal de 4 semanas, os participantes receberam 600 mg (24 mmol) de magnésio (dicitrato de trimagnésio), oralmente, todas as manhãs, durante 12 semanas, ou placebo. Os resultados demonstraram melhorias significativas na frequência de ataques, nas semanas 9-12, com reduções a rondar os 41,6% no grupo do magnésio e 15,8% no grupo placebo. No primeiro grupo, verificou-se uma redução no número de dias com enxaqueca e com necessidade de recorrer a tratamento sintomático, sendo que, nas 4 últimas semanas, 52% dos doentes do grupo do magnésio apresentaram uma redução de pelo menos 50% no número de ataques, comparativamente ao reportado no período basal. Não se verificaram diferenças significativas relativamente à duração e intensidade de episódios nos dois grupos. Apesar de consideravelmente bem tolerado, 18,6% dos doentes no grupo em tratamento com magnésio admitiram apresentar fezes moles ou diarreias nas primeiras 4 semanas de tratamento e 4,7% reportaram irritação gástrica. Todos estes casos foram reversíveis após descontinuação da terapêutica.

À semelhança, Pfaffenrath et al. [91], recorrendo à administração de 10 mmol de magnésio (Cloridrato tri-hidratado de L-aspartato de magnésio), duas vezes por dia, durante 12 semanas, após um período basal de 4 semanas, reportou a ausência de superioridade do magnésio em relação ao placebo. Para deduzir a sua eficácia, considerou uma redução de pelo menos 50% na intensidade e duração (em horas) dos episódios de enxaqueca. De facto, verificou-se uma redução igual ou superior a 50% da duração e intensidade da enxaqueca em 20% dos indivíduos do grupo do magnésio e, respetivamente, 23,5% e 14,7% no grupo placebo. Os autores sugeriram que a possível inclusão de alguns doentes com enxaqueca, em ambos os grupos, com história prévia de profilaxia para a enxaqueca possa contribuir como um viés, tratando-se, potencialmente, de pessoas com ausência de resposta a qualquer terapêutica profilática. Ainda, 45,7% dos participantes do grupo do magnésio apresentaram 35 efeitos adversos: fezes moles, diarreia e palpitações. Três pessoas, inclusive, abandonaram o estudo por essas razões.

Köseoglu et al. [92] utilizou a mesma formulação e dosagem que Peikert et al. [91], por um período de 3 meses, analisando o seu efeito em pessoas com enxaqueca sem aura. A sua utilização foi comparada com o efeito do placebo (10 indivíduos). Após o período de tratamento, constatou-se que a frequência de episódios de enxaqueca e a sua intensidade reduziu significativamente, respetivamente, 33 e 47%, após utilização de magnésio, comparativamente ao reportado previamente ao tratamento. As reduções não foram tão evidentes no grupo placebo. À semelhança, o fluxo sanguíneo cortical nas regiões inferolateral frontal, temporal e insular aumentou significativamente após tratamento com magnésio. Embora 10% tenha reportado diarreia ou fezes moles, durante 5-7 dias, nas primeiras 4 semanas de tratamento e 5% tenha admitido irritação gástrica, ninguém abandonou o estudo por essas razões.

Em crianças e jovens (entre os 3 e os 17 anos), com historial de pelo menos uma cefaleia moderada a grave, semanal, de carácter pulsátil, por um período de 4 semanas, associado a náuseas, vómitos, fotofobia ou fobia ao som, foi administrado óxido de magnésio (9 mg de magnésio/kg diárias, na forma de cápsula contendo 8,5 mg de magnésio, divididas em 3 vezes, com alimentos) ou placebo, por 16 semanas. Ao longo do tempo, verificou-se um decréscimo significativo na frequência de cefaleias no grupo tratado com magnésio, mas não no grupo placebo, embora não se verificassem diferenças marcantes entre os dois grupos, o que pode ser explicado pela variabilidade entre cada indivíduo. Adicionalmente, embora sem relação com o tempo, o primeiro grupo reportou redução na intensidade da dor de forma significante comparativamente ao grupo placebo [93].

Têm sido realizados também vários estudos que recorrem à utilização de magnésio intravenoso no tratamento agudo da enxaqueca. Para avaliar os seus efeitos em doentes com enxaqueca com e sem aura, procedeu-se aleatoriamente à administração de 1000 mg de sulfato de magnésio ou 0,9% de solução salina (placebo), intravenosamente, a cada um dos 60 participantes de cada grupo. No grupo sem aura, não ocorreram resultados significativamente diferentes entre aqueles que receberam magnésio ou placebo relativamente ao alívio analgésico e das náuseas. Contrariamente, no grupo de doentes com enxaqueca com aura, ocorreu uma melhoria considerável na dor e nos sintomas associados comparativamente ao grupo placebo. Mais, em relação a este segundo, no grupo que administrou magnésio ocorreu uma menor probabilidade de ainda reportar aura, meia hora e uma hora após. Ocorreu a redução da intensidade média na fotofobia e fobia ao som, meia hora e uma hora após, nos doentes que receberam sulfato e magnésio, em ambos os grupos [94].

Semelhantemente, Demirkaya et al. [95] reportou que a dor desapareceu em 86,6% dos doentes, com e sem aura, que fizeram tratamento com magnésio, diminuiu em 13,4% e anulou os sintomas acompanhantes de enxaqueca em 100%. Todos os indivíduos que receberam placebo foram tratados posteriormente com magnésio, sendo que responderam ao tratamento. Apesar disso, 26 reportaram efeitos adversos, nem necessidade de descontinuação do mesmo.

4. CONCLUSÃO

A informação disponível sobre o possível benefício do magnésio na enxaqueca é extremamente limitada. De facto, alguns autores reportam melhorias significativas essencialmente relativas à frequência e número de episódios de enxaqueca. Enquanto isso, alguns mencionam igualmente o seu possível benefício na redução da intensidade da dor. Apesar da elevada acessibilidade à suplementação com magnésio, é importante considerar a necessidade do desenvolvimento de estudos mais robustos e complexos, com uma avaliação mais detalhada, abrangendo um número superior de indivíduos e outras formulações e dosagens, de forma a esclarecer as lacunas existentes sobre este tópico [92].

Por isso mesmo, a opinião entre os especialistas difere. Mauskop et al. [96] defende que possivelmente mais de metade das pessoas com enxaqueca poderia beneficiar da suplementação com magnésio, razão pela qual deveria ser aconselhada a todos. Para isso, recomenda a dose inicial de 400 mg de óxido de magnésio, aspartato de magnésio, gluconato de magnésio ou diglicinato de magnésio. Sendo esta dose inefetiva, associada a outros sintomas de hipomagnesemia, deveria ser dobrada, com a limitação relacionada aos efeitos adversos. Em último caso, a profilaxia com magnésio intravenoso, de forma mensal, deveria ser equacionada, igualmente ao tratamento agudo. Porém, Pardutz et al. [97] reforça a inexistência de estudos suficientes que comprovem o seu benefício. Em adição, considerando os fármacos evidentemente mais eficazes na profilaxia da enxaqueca (flunarizina, anticonvulsivantes e antidepressivos tricíclicos), os autores consideram que o magnésio não deve ser opção em todas as pessoas com enxaqueca.

Em 2009, a Federação Europeia das Sociedades Neurológicas classificou a utilização de magnésio (24 mmol) na enxaqueca como uma recomendação de nível C, com a particularidade de ser nível B na gravidez [98]. A Sociedade Portuguesa de Cefaleias menciona a sua utilização na enxaqueca menstrual, desde o período de ovulação à menstruação, classificando como uma recomendação de grau IIb (eficácia pouco comprovada), nível C (opinião consensual entre os especialistas e/ou pequenos estudos, estudos prospetivos e registos) [99]. A Sociedade Americana de Cefaleias e a Academia Americana de Neurologia consideraram, em 2013, a suplementação com magnésio "provavelmente efetiva" na prevenção da enxaqueca em adultos [100].

Dessa forma, na ausência de novas informações, a profilaxia da enxaqueca com magnésio não deve ser largamente encorajada. É importante redobrar a atenção em pessoas com disfunções renais, considerando apresentarem risco superior de desenvolver toxicidade severa (hipermagnesemia) [101]. Há, ainda, que considerar que a maioria dos suplementos disponíveis em Portugal não apresentam as dosagens utilizadas nos estudos desenvolvidos, sendo, para isso, necessário o ajuste da posologia. Apesar disso, o desenvolvimento desta atividade permitiu a aquisição do conhecimento sobre a envolvência de todo este tema, tornando-me mais apta a reconhecer o seu uso racional e discriminado, desmistificando a má informação.

TEMA II. ACETATO DE ULIPRISTAL OU LEVONORGESTREL: A INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. INTRODUÇÃO

Em 2015, um estudo sobre as práticas contracetivas em Portugal demonstrou que 94% das mulheres sexualmente ativas utilizavam regularmente contraceção, 88% conheciam a Contraceção de Emergência (CE) e 17% tinham recorrido previamente a esta pelo menos uma vez [102]. Em 2017, foram realizadas mais de 15 mil interrupções de gravidez ao abrigo do artigo 142º do Código Penal, sendo que cerca de 96% deu-se por opção da mulher até às 10 semanas. Apesar da tendência decrescente, há um número considerável de situações de gravidez indesejada, o que pode representar lacunas no conhecimento sobre a contraceção, na disseminação de informação e no acesso ou efetividade do planeamento familiar [103].

O acesso à saúde sexual e reprodutiva é um direito fundamental contemplado na Legislação Portuguesa, garantindo a escolha das pessoas sobre a intenção de ter filhos. A Lei n.º 12/2001, de 29 de maio, surgiu no sentido de garantir o recurso atempado à CE e às consultas de planeamento familiar, visando reforçar os meios de prevenção de uma gravidez indesejada, especialmente na adolescência [104].

A CE é o único método passível de ser utilizado, após uma relação sexual, de forma a reduzir o risco de uma gravidez indesejada. Esta pode ser utilizada após uma relação sexual não protegida, não se tendo utilizado qualquer método contracetivo, ou inadequadamente protegida, em que ocorreu falha do método ou uso incorreto do mesmo. Dessa forma, também pode ser opção em casos de abuso sexual [105].

Entende-se como falha ou uso inapropriado do método contracetivo, por exemplo, situações em que ocorre a rutura, retenção ou saída do preservativo ou caso o mesmo não tenha sido utilizado imediatamente no primeiro contacto entre o pénis e a vagina. Mais, se o esquecimento na toma da Contraceção Oral Combinada (COC) for igual ou superior a dois dias; o mesmo se ocorrer um atraso semelhante na colocação do anel vaginal ou do sistema transdérmico. No caso da Contraceção Oral com Progestativo (COP), este conceito aplica-se se o esquecimento for superior a 36 horas. Outras situações remetem ao atraso na remoção do implante ou na administração do injetável e à expulsão parcial ou total do Dispositivo Intrauterino (DIU) ou do Sistema Intrauterino (SIU) [106].

É importante considerar, adicionalmente, que uma relação sexual inadequadamente protegida pode acontecer caso não se verifique a utilização de um método barreira durante o tratamento com medicamentos indutores enzimáticos e durante os 28 dias após a sua suspensão, tendo em conta a sua interação com os métodos contracetivos hormonais [106].

Em Portugal, durante muitos anos, recorreu-se ao Método de Yuzpe. Este consiste na administração de 4+4 pílulas combinadas, com um intervalo de 12 horas, de forma a atingir uma dose equivalente a 100-120 µg de etinilestradiol e 0,50-0,60 mg de levonorgestrel (ou 1,0-1,2 mg de norgestrel) [106]. No entanto, este método revelou-se menos eficaz e mais associado a efeitos adversos (vómitos, náuseas, fadiga e tonturas) do que os disponíveis atualmente [107, 108]. Estes podem ser métodos hormonais (popularmente designados por "pílula do dia seguinte") ou o Dispositivo Intrauterino com Cobre, colocado por um profissional de saúde competente. Os métodos hormonais remetem à utilização de uma formulação oral sólida, em toma única, de Acetato de Ulipristal (AUP), 30 mg, ou de Levonorgestrel (LNG), 1,5 mg [106]. A administração de 0,75 mg de LNG, em duas administrações separadas por um período de 12 horas, também pode ser utilizada [109]. De notar, adicionalmente, que o LNG consta na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde, desde 2011 [110].

O uso da CE é afetado por diferentes variáveis, sendo a sua acessibilidade fundamental para a sua efetividade. Em Portugal, os métodos hormonais podem ser adquiridos sem receita médica. O LNG e o DIU com Cobre podem ser obtidos gratuitamente nas consultas de Planeamento Familiar dos Centros de Saúde e Serviços de Ginecologia e Obstetrícia do Serviço Nacional de Saúde e nos Centros de Atendimento Jovem; o LNG e AUP podem ser adquiridos nas farmácias, sendo que o primeiro pode ainda ser obtido em locais licenciados para venda de MNSRM autorizados pelo INFARMED [106].

Um estudo observacional, transversal e multicêntrico [111], realizado com 280 mulheres portuguesas utilizadoras de Cuidados de Saúde Primários e Secundários, demonstrou que, apesar de 92% das mesmas admitirem conhecer a CE, apresentam pouco conhecimento relativamente a este assunto, especialmente quanto ao período correto de uso, local de aquisição e segurança.

2. OBJETIVOS E MÉTODOS

Apesar da CE já ser conhecida e utilizada há mais de duas dezenas de anos, ainda se sobrepõe alguns mitos e lacunas no conhecimento, impedindo a promoção da sua utilização de forma mais segura e consciente. A farmácia comunitária é um dos primeiros locais onde as utilizadoras recorrem à procura de aconselhamento e dispensa destes produtos. Os profissionais de saúde devem estar permanentemente atualizados sobre o tema.

A realização deste projeto tem como finalidade compreender e explorar a diferença entre o AUP e o LNG, transpondo essa realidade para o atendimento em farmácia comunitária, otimizando a atividade farmacêutica no momento de indicação, de forma a conseguir anular as dúvidas entre as utilizadoras. Finalmente, este tema será objeto de formação interna à equipa da farmácia, apresentado no modo de PowerPoint (Anexo I).

Para o efeito, será desenvolvida pesquisa e discussão científica, recorrendo a fontes de informação terciárias, secundárias e, consequentemente, primárias.

3. DESENVOLVIMENTO

Durante a infância, os ovários encontram-se relativamente quiescentes. Na puberdade, iniciam a sua atividade cíclica que se estende durante 30-40 anos. No início do ciclo, um número variável de folículos aumenta em resposta à hormona estimuladora de folículos (FSH). Depois de 5 a 6 dias, o folículo dominante começa a desenvolver-se mais rapidamente, produzindo estrogénios, por influência da hormona luteinizante (LH). Os níveis superiores de estrogénio inibem a libertação de FSH, podendo levar à regressão de folículos mais pequenos. A secreção de estrogénio atinge o seu máximo e começa a ocorrer a libertação de progesterona pelas células da granulosa. Estas alterações desencadeiam um efeito de feedback positivo sobre a libertação de FSH e ocorre um pico de LH, ocorrendo a ovulação (cerca de 36 horas após a subida acentuada de LH), com a rutura folicular e libertação do oócito [112, 113]. A cavidade do folículo que sofreu rutura fica preenchida de sangue e forma o corpo lúteo, que liberta elevadas quantidades de estrogénio e progesterona. Se a gravidez não ocorrer, este degenera, cessando a produção hormonal e ocorre a menstruação [112].

Como demonstrou Wilcox et al. [114], o período fértil de uma mulher compreende um período de seis dias, terminando com o dia em ocorre a ovulação. O dia com maior probabilidade de conceção (30%) é o dia anterior à ovulação [115]. No entanto, mesmo apresentando ciclos regulares, o dia correspondente à ovulação é extremamente imprevisível, sendo que cerca de 70% das mulheres apresenta um período fértil antes do 10º ou posterior ao 17º dia do ciclo [116].

É de notar que os espermatozoides retêm a capacidade de conseguir a fertilização até um período de cinco dias no trato reprodutor feminino [114]. No entanto, o oócito necessita de ser fertilizado até algumas horas após a ovulação, de forma a gerar um zigoto viável e saudável, com capacidade completa de desenvolvimento. Isto explica o porquê de o período fértil ser limitado a seis dias, assimetricamente distribuídos em relação ao dia da ovulação [113].

Posteriormente à fertilização, na porção ampular da Trompa de Falópio, o zigoto desenvolve-se ao estadio de mórula (8-12 células), sendo que ao fim do terceiro dia passa para a cavidade uterina, onde se desenvolve a um blastocisto, durante um período semelhante de 3 dias. Após este período, perde a zona pelúcida e inicia-se a sua implantação no endométrio [113].

3.1. MECANISMO DE AÇÃO

Rodrigues et al. [111] reportou que 23% das utilizadoras de Cuidados de Saúde considera que a CE é um método abortivo. 19% das inquiridas admitiu ter algumas dúvidas, assinalando que "talvez" seja um método abortivo.

Motivo de maior inquietação, em 2014, um estudo descritivo transversal, dirigido a farmacêuticos comunitários, técnicos de farmácia e estudantes no último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, reportou que cerca de 20,5% dos inquiridos considerava a CE um agente abortivo. Adicionalmente, 4,6% dos inquiridos mencionou que esta é passível de interromper uma gravidez em curso [117].

3.1.1. LEVONORGESTREL (LNG)

O Levonorgestrel (LNG), o isómero ativo do norgestrel, é um progestativo que, como CE, pode ser administrado até 72 horas após a relação sexual inadequadamente protegida. O seu mecanismo de ação não é completamente compreendido. É sugerido que suprime ou atrasa a ovulação, através da inibição ou adiamento no surgimento do pico de LH, até 3 dias [118]. Esta proposta é corroborada por estudos *in vitro* que concluíram que, em doses significativamente superiores às utilizadas na CE, inibe a ovulação totalmente ou parcialmente, dependendo do momento de administração, não demonstrando efeito na fertilização ou implantação [119].

Durand et al. [120], recorrendo a 45 mulheres cirurgicamente esterilizadas, investigou os efeitos do LNG no eixo pituitária-ovário, na função do corpo lúteo e endométrio, durante a fase folicular, peri-ovulatória e pós-ovulação. Os resultados demonstraram que cerca de 80% das participantes que receberam LNG durante a fase folicular (dia 10 do ciclo) tiveram um ciclo anovulatório. À semelhança, Tirelli et al. [121] reportou que em 87,5% das participantes (com administração de LNG entre o dia 11 e 13) ocorreu uma supressão da ovulação, caracterizada pela ausência ou surgimento residual de LH e FSH, redução dos níveis de estradiol e inexistência do aumento de progesterona durante a fase lútea. Naquelas em que ocorreu normalmente ovulação, por outro lado, ocorreu um atraso na deteção urinária de LH, com um encurtamento da fase lútea e concentrações de progesterona sérica relativamente inferiores ao grupo controlo [120], o que pode significar uma degeneração precoce do corpo lúteo [122].

Estes feitos não se verificaram nos grupos em que a administração de LNG ocorreu imediatamente ou 48 horas após a deteção de LH na urina. Ainda, quando a administração de LNG ocorre 3 dias antes do pico de LH, ocorre uma redução significativa na concentração sérica de progesterona. A histologia do endométrio permanece normal, sugerindo que o fármaco não altera a recetividade do endométrio [120]. Esta conclusão foi corroborada por estudos i*n vitro* [123].

Dessa forma, a sua interferência depende do estadio do desenvolvimento folicular. Noé et al. [124], por outro lado, reportou que 71% das 87 participantes cuja administração de LNG ocorreu previamente à ovulação tiveram um ciclo ovulatório, com rutura folicular. Em cerca de 66%, a rutura folicular ocorreu durante os cinco dias de seguimento, sendo que metade das mesmas apresentavam um tamanho folicular superior a 18 mm no dia de tratamento. Apenas em 17% não se detetou rutura folicular durante o seguimento, sendo que, na sua grande maioria, o tamanho folicular era inferior a 18 mm no dia de tratamento.

Apesar disso, quando administrado previamente à ovulação (dias -5 e -1), em que era previsível 13,2 situações de gravidez, nenhuma ocorreu. Por outro lado, em 22 mulheres, cuja administração ocorreu no dia (dia 0) ou posteriormente à ovulação, ocorreram 6 gravidezes, sendo expectável 7,1. A eficácia geral de LNG, após relação sexual inadequadamente protegida em período fértil, correspondeu, portanto, a 70%, sendo assim compreensível que o seu efeito seja reduzido quando administrado perto ou após o momento de ovulação [124].

Sendo administrado na fase pré-ovulatória precoce, a inibição da ovulação ocorre pela interferência no normal desenvolvimento ou atividade hormonal do folículo em desenvolvimento. Não exerce efeito caso a subida acentuada de LH já tenha iniciado ou no dia do seu pico, assim como na fase pós-ovulatória [106]. Durand et al. [125] sugere que o LNG afeta a ovulação devido a alterações a nível do ovário, através da interferência com a síntese de estradiol pelo folículo, influenciando os mecanismos que estimulam a libertação de LH. De facto, Lira-Albarrán et al. [126], recorrendo a linhas celulares primárias de ratos Wistar, demonstrou que, mesmo nos casos em que a administração pré-ovulatória não impede a ovulação, o LNG tem capacidade de reduzir a expressão de CYP19 A1 (Aromatase) e inibir a síntese de estrogénios. Por esse motivo, os autores sugeriram a possibilidade de um processo ovulatório defeituoso, devido à redução da amplitude do pico de LH, consequente das alterações manifestadas na síntese de estrogénios.

Durand et al. [127] procurou outros mecanismos contracetivos, definindo 3 grupos de estudo envolvendo dois ciclos menstruais (um deles sendo o controlo). Para isso, procedeu à determinação diária das concentrações séricas de progesterona e glicodelina durante a fase lútea e a realização de uma biópsia ao endométrio para obtenção de uma coloração imunohistoquímica da glicodelina-A, uma glicoproteína sintetizada pelo endométrio, regulada pela progesterona e potente inibidora da fusão do espermatozoide à zona pelúcida do oócito.

O estudo demonstrou que o tratamento com LNG adiantou em cerca de 4 dias o aparecimento de glicodelina sérica durante a fase lútea no grupo em que a administração de LNG ocorreu entre os dias -4 e -2. Neste, a AUC de glicodelina-A foi significativamente superior, porém, nunca atingindo os valores máximos de concentrações obtidos no grupo controlo. Adicionalmente, a reduzida deteção imunohistoquímica (dia LH+9) de glicodelina-A, no endométrio, pode ser indicativo que a administração de LNG pode ter efeitos no endométrio que não são detetados pelo estudo histológico. Os autores sugeriram que este resultado seja reflexo do efeito direto na ausência de progesterona ou indireto devido à incapacidade de suporte do corpo lúteo [127]. De acordo, foi demonstrada a presença de quantidades consideráveis de glicodelina-A nas descargas uterinas obtidas no dia da rutura do folículo [125].

Quando administrado previamente ao aumento de LH, o LNG nem sempre inibe a ovulação. Porém, pode exercer efeitos prejudiciais à produção de progesterona pelo corpo lúteo. Apesar de tudo, restam dúvidas sobre se a secreção prematura de glicodelina, no momento da ovulação, é de facto significativa, uma vez que os valores verificados foram consideravelmente inferiores àqueles que são necessários para inibir a fertilização (25 μg/mL) [127].

A atividade do LNG sobre e a função dos espermatozoides permanece em questão, considerando o reporte, *in vitro*, do efeito inibidor da fusão do espermatozoide ao oócito, embora dependente da dose, não apresentando efeito na reação acrossómica. Para isso, no entanto, seriam necessárias doses significativamente superior às concentrações sanguíneas reportadas após CE [128].

3.1.2. ACETATO DE ULIPRISTAL (AUP)

O Acetato de Ulipristal (AUP), um modulador seletivo dos recetores da progesterona que atua pela sua ligação de elevada afinidade ao recetor da progesterona, recentemente licenciado para ser utilizado como CE, demonstra efetividade até 120 horas após a relação sexual inadequadamente protegida. O mecanismo pelo qual interfere na ovulação ainda não foi completamente elucidado, podendo ocorrer pela inibição ou adiamento da subida dos níveis de LH ou pela ação direta na inibição da rutura folicular [118].

Stratton et al. [129] recorreu a 44 participantes saudáveis para estudar os efeitos do AUP (previamente, CDB-2914) na génese folicular, ovulação e maturação do endométrio durante a fase lútea. A administração do placebo ou AUP (10, 50 ou 100 mg) ocorreu quando o folículo dominante possuía entre 14 e 16 mm de diâmetro. Administrado durante a fase folicular média, o AUP interrompe o crescimento folicular durante os 4 dias seguintes à administração. Alguns folículos retomaram o seu crescimento após alguns dias. Outros, especialmente com a utilização de doses superiores, interromperam o seu crescimento e foram substituídos por outro. Em todas as participantes ocorreu ovulação. Adicionalmente, o AUP causou um atraso, dependente da dose, no intervalo entre o momento do tratamento e a rutura do folículo. A maioria das mulheres que receberam placebo ou a dose inferior ovularam dentro da primeira semana de tratamento, enquanto aquelas que receberam as doses superiores demoraram mais de uma semana a ovular. Ainda, naquelas em que se verificou alteração no folículo dominante, a ovulação ocorreu mais tardiamente. É de realçar que a concentração sérica de estradiol se apresentou reduzida, durante os 4 dias seguintes à exposição, o que é consistente com a inibição do crescimento folicular.

Os mecanismos pelos quais exerce atividade no crescimento e maturação folicular não são claros. É possível que, em doses superiores, a inibição inicial do crescimento do folículo dominante seja irreversível. A capacidade de um segundo folículo crescer, tornando-se o dominante, sugere que o efeito pode ser prejudicial especialmente para os maiores. Isto pode ocorrer por um efeito direto no ovário ou por alterações na concentração das gonadotrofinas [129].

Brache et al. [130] recorreu à administração de 30 mg de AUP em 34 participantes saudáveis, no dia em que o folículo dominante possuía cerca de 18 mm, independentemente do momento das concentrações de LH. Com isso, concluiu que a administração imediatamente antes da ovulação inibe ou atrasa significativamente a rutura folicular, comparativamente ao grupo placebo. Por isso mesmo, contrariamente ao verificado com a utilização de LNG, pode ser utilizado também após o aumento dos níveis de LH. Os resultados demonstraram que a rutura folicular é atrasada em cerca de 5 dias, após administração de AUP, em cerca de 58% dos ciclos. Destes, 100% quando a administração ocorre antes do aumento dos níveis de LH e 78,6% caso o aumento dos níveis de LH já tenha ocorrido, embora antes da ocorrência do seu pico. Em contraste, se esta administração ocorrer após o pico de LH, a inibição da rutura folicular ocorre somente em 8,3% dos casos.

Por isso mesmo, os resultados permitiram concluir que o atraso na rutura folicular é mediado especialmente pelo atraso no pico de LH. Apesar disso, o AUP pode também exercer efeito direto no folículo dominante, através da interferência nas vias que modulam a ovulação [130].

Os autores determinaram que os níveis de estradiol, com a utilização de AUP, foram significativamente superiores, provavelmente devido à atividade folicular prolongada. No entanto, é importante mencionar que durante os 3 dias após administração de AUP, estas concentrações sofreram uma redução. Nos casos em que ocorreu o atraso na rutura folicular, o aumento dos níveis de progesterona sofreu igualmente um atraso, mantendo-se, porém, entre os valores normais [130]. De acordo com Stratton et al. [129], que reportou a ocorrência de ciclos, em média, 4 dias mais longos nos grupos expostos a maior dose de AUP (50 e 100 mg), também Brache et al. [130] reportou um aumento em média de 2,5 dias, comparativamente ao controlo, podendo ser explicado pelo atraso na rutura folicular. Contrariamente, este não descreveu a substituição do folículo dominante, o que pode ter acontecido devido a uma administração mais tardia ou à utilização de uma dose inferior.

O facto de Brache et al. [130] ter reportado que os efeitos do AUP no momento do pico de LH são nulos levou Mozzanega et al. [131] questionar sobre estes quando administrado dois dias antes da ovulação. Segundo o próprio, o seu efeito deveria ser nulo se administrado nesse momento. Este reparo levou os autores a sugerir um efeito pós-fertilização.

Dessa forma, Stratton et al. [129], através de uma biópsia realizada 5-6 dias após rutura folicular, reportou uma inibição da maturação do endométrio de forma semelhante em todas as doses, permitindo concluir que a dose necessária para alterar a morfologia do endométrio é inferior àquela necessária para interferir na génese folicular. A maturação do endométrio foi adiada em cerca de 70% das participantes (10, 50 ou 100 mg) comparativamente a 17% do grupo placebo. O efeito na morfologia do endométrio pode ocorrer devido à prevenção da sua alteração para a atividade secretória ou pode decorrer como resultado da exposição alterada ao estradiol.

Curiosamente, ainda, foi reportado que, na fase lútea média, o endométrio apresenta-se consideravelmente mais fino nos grupos de elevada dose. Ainda, os marcadores moleculares relacionados à recetividade de implantação (addressinas) demonstraram-se reduzidos, de forma dependente da dose. O tratamento não afetou a função lútea [132].

Recentemente, Gómez-Elías et al. [133] utilizou ratinhos (estudo *in vivo*) para avaliar se a administração pós-ovulatória de AUP poderia prevenir a gravidez. Para isso, recorreu a uma administração única de 40 mg/kg, a dose necessária para se verificarem efeitos nesta espécie, no dia E1,5 (um dia após o acasalamento, tendo ocorrido interação entre os gâmetas) e E2,5 (dois dias antes da implantação), o equivalente a um terço e dois terços, respetivamente, do período pré-recetivo, considerando que a implantação ocorre 4 dias após a ovulação nesta espécie.

Apesar de um número semelhante de ocorrências de ovulação, quando administrado 1 a 2 dias após acasalamento, verificou-se um número menor de gravidezes, podendo indicar que o mecanismo de ação do AUP não se limita à ovulação [133].

Adicionalmente, o facto destes efeitos serem notados mesmo quando administrado 2 dias prévios à implantação (E2,5), aliado ao normal desenvolvimento da gravidez em fêmeas grávidas e tratadas com AUP, levou os autores a sugerir que o efeito do AUP se reflita a nível do estabelecimento da gravidez e não da sua manutenção. A avaliação do processo de implantação, no dia E5,5, permitiu avaliar se o mesmo ocorreu normalmente em fêmeas tratadas com AUP. O menor número de embriões implantados leva a sugerir alterações em eventos anteriores. Com a dosagem menor (10 mg/kg), mais próximo à dose humana equivalente da CE (6mg/kg), os resultados foram mais variáveis [133].

Dessa forma, os autores observaram alterações histológicas e funcionais nos cornos uterinos, com crescimento dessincronizado entre as glândulas do endométrio e o estroma, o que pode explicar, em parte, a limitação da implantação. A desregulação da relação entre as glândulas e o estroma parecerem alterar a sincronicidade necessária para o correto funcionamento do endométrio. Ainda, verificou-se uma incapacidade de resposta a um estímulo de reação decidual artificial. É possível que, quando administrado mais próximo do momento em que a progesterona começa a aumentar, o AUP iniba a diferenciação uterina necessária ao processo de implantação, enquanto a administração mais precoce produza efeitos menos visíveis. Estas observações levaram os autores a concluir que a administração de uma dose única de AUP pode desempenhar efeitos pós-fertilização, devido à interferência na interação embrião-útero [133].

Por último, tem sido especulado a atividade do AUP nas Trompas de Falópio. Os resultados não são, no entanto, consensuais. Li et al. [134], num estudo experimental *in vitro*, sugere a ocorrência de um efeito supressor, dependente da dose, na frequência do movimento ciliar em todas as doses utilizadas no desenvolvimento experimental (20, 200, 2000 ng/mL). Além disso, o tratamento com doses iguais ou superiores a 200 ng/mL levou a uma redução significativa na frequência e amplitude das contrações musculares. Ainda relativamente às mesmas doses, verificou-se um aumento da expressão de mRNA do recetor de progesterona e de glicodelina, tendo reduzido a expressão de mRNA de adrenomedulina no tecido da trompa de Falópio. Esta desempenha um papel fundamental no estabelecimento da frequência do movimento ciliar e amplitude e frequência da contração muscular nas Trompas de Falópio.

O aumento da expressão de recetores de progesterona pode potenciar a sua sinalização. O AUP pode exercer atividade essencialmente agonista nestes recetores, como pode ser evidência o aumento das concentrações de glicodelina, regulada pela progesterona.

Contrariamente, Yuan et al. [135] concluiu, *in vitro*, que o AUP (0,1, 1, e 10 µmol/L) antagoniza o efeito da progesterona na redução da frequência do movimento ciliar, de forma dose-dependente, não afetando diretamente a estrutura ciliar ou a frequência do seu batimento.

3.2. EFICÁCIA: LEVONORGESTREL VS. ACETATO DE ULIPRISTAL

A eficácia da CE é estimada através do cálculo e comparação entre o número de casos de gravidez que acontecem e o número que, possivelmente, aconteceria se não ocorresse intervenção. É reconhecido que a efetividade da CE hormonal reduz conforme o tempo após a relação sexual inadequadamente protegida [111]. Os valores de eficácia do LNG rondam os 95% quando administrado até 24 horas; 85% se entre 25 e 48 horas e 58% até às 72 horas. A situação é mais positiva para o AUP, assumindo-se que a eficácia é de 99,1% (0-24 horas); 98,6% (0-72 horas) e 98,7% (0-120 horas) [106].

Glasier et al. [136] reportou inferioridade de casos de gravidez após a administração de CE. Esta diferença é mais evidente com a administração de AUP, tendo sido verificados 1,8% de casos (15 em 844 mulheres) e o expectável corresponder a cerca de 5,5%. No grupo em que o LNG foi utilizado, ocorreram 2,6% de casos (22 em 852 mulheres), sendo o expectável 5,4%.

Aliás, em todos os intervalos temporais (0-24; 25-48; 49-72 horas), a taxa de gravidez apresentou-se superior no grupo em que ocorreu a administração de LNG comparativamente ao AUP (2,9% vs. 1,6%; 2,2% vs. 2,1%; 2,6% vs. 1,5%), demonstrando o contributo do último na prevenção de um maior número de gravidezes. Entre as 72 e 120 horas após a relação sexual inadequadamente protegida, surgiram 3 casos de gravidez, todos eles no grupo em que ocorreu a utilização de LNG, sendo que este não se encontra licenciado para utilização neste período [136].

De acordo, comparando 48 ciclos tratados com LNG com 34 ciclos tratados com AUP, Brache et al. [137] concluiu que a administração de AUP é mais eficaz em atrasar a rutura folicular. Os resultados demonstraram que o folículo dominante permaneceu, por pelo menos 5 dias, em 14,6% (7/48) dos ciclos tratados com LNG, não muito diferente do observado no placebo (4%), sendo que quase 90% dos folículos dominantes sofreram rutura até dois dias após o tratamento. No grupo em que se procedeu à administração de AUP, o folículo dominante permaneceu este período em 58,8% dos ciclos. Inclusive, quatro dias após o tratamento, 68% dos folículos dominantes ainda não tinham sofrido rutura. Desde o momento de tratamento até à rutura, decorreram, em média, 6 dias.

Adicionalmente, administrado antes ou durante o aumento de LH, o AUP foi mais eficaz no atraso da rutura folicular (86% dos folículos dominantes persistiram até 5 dias após o tratamento), sendo que a rutura ocorreu, respetivamente, em média 6.9±1.7 e 6.4±0.5 dias após tratamento. Ocorrendo a sua administração durante o aumento de LH, 79% dos folículos dominantes permaneceram durante pelo menos 5 dias. Em contraste, antes ou durante o aumento de LH, apenas 19,2% dos folículos dominantes permaneceram durante o mesmo período após tratamento com LNG [137].

Atendendo a estes dados, um estudo aplicado à realidade de menores, de nacionalidade francesa, concluiu que o AUP deve ser utilizado, sempre que possível, em alternativa ao LNG, demonstrando custo-benefício [138].

3.3. IMPACTO DA OBESIDADE NA FARMACOCINÉTICA: QUAL O RISCO?

O LNG, administrado por via oral, não sofre efeito de "primeira passagem" e é absorvido rapidamente, quase na totalidade (biodisponibilidade aproximada de 100%). Tem elevada capacidade de se ligar a proteínas (97,5 a 99%), especialmente à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) e, em menor extensão, à albumina [139]. A sua biotransformação ocorre com a sua hidroxilação, principalmente pelo CYP3 A4 [140], sendo que os seus metabolitos são excretados, após processos de glucuronidação, na urina e nas fezes [139].

O AUP é rapidamente absorvido após ser administrado por via oral, sendo a C_{max} obtida cerca de 30 minutos a 3 horas após. Apesar de poder ser administrado com ou sem alimentos, foi demonstrado que, quando administrado com uma alimentação rica em gordura, verifica-se um decréscimo da C_{max} em cerca de 40-45%, um atraso no tempo em que se obtém a C_{max} (T_{max}) e uma redução em 20-25% da $AUC_{0-\infty}$, comparativamente à administração em jejum [139]. É altamente metabolizado, a nível hepático, pelo CYP3 A4 e, em menor extensão, pelo CYP1 A 2 e CYP2 A6, originando metabolitos mono-desmetilados (farmacologicamente ativo), didesmetilados e hidroxilados [141]. Mais de 98% encontra-se fortemente ligado a proteínas plasmáticas, como albumina, lipoproteína de alta densidade e glicoproteína ácida alfa-1 [139]. É importante considerar que, sendo um composto lipofílico, é excretado no leite materno [141].

Praditpan et al. [142] concluiu que, com a administração de uma dose única de 1,5 mg de LNG e 30 mg de AUP, após uma refeição estandardizada (20% de gordura), as mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 30,0 e 39,9 kg/m^2 foram expostas a concentrações inferiores de LNG e concentrações semelhantes de AUP, comparativamente a mulheres com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2. Estes resultados podem refletir uma redução da eficácia do LNG em mulheres com IMC superior, evidenciando a necessidade de compreender se há necessidade de administrar uma dose superior nestas mulheres. De facto, verificou-se uma AUC_{0-24} e C_{max} sensivelmente 50% inferiores nas mulheres obesas, após administração de LNG (AUC_{0-24} 100,8 vs. 208,5; C_{max} 10,8 vs. 18,2 ng/mL). T_{max} surgiu mais tardiamente (3,0 vs. 2,0 horas).

É possível que estas observações ocorram devido a uma menor concentração plasmática de SHBG em mulheres com IMC superior, resultando em proporções absolutas superiores de LNG livre, possivelmente levando a menores concentrações plasmáticas de fármaco. Adicionalmente, é possível que ocorra uma menor absorção sistémica [142].

Glasier et al. [143] identificou que o risco de gravidez em mulher obesas (IMC≥30 kg/m^2) é mais de três vezes superior, comparativamente às mulheres com IMC normal. Ainda, a probabilidade é superior naquelas com administração de LNG (OR, 4,41; 95% IC) comparativamente à administração de UPA (OR, 2,62; 95% IC). Dessa forma, os autores sugeriram que mulheres com IMC > 25 kg/m^2 recorressem à colocação do DIU ou à utilização de AUP. Porém, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu, em 2014, que a informação disponibilizada era limitada e pouco robusta, defendendo os seus benefícios em função dos riscos [144].

3.4. USO DE CONTRACEÇÃO HORMONAL APÓS UTILIZAÇÃO DE CE ORAL

Em 2015, as normas de Boas Práticas recomendavam o início/retorno imediato da contraceção hormonal, após recurso à CE. Adicionalmente, reportavam a necessidade de utilização de método barreira adicional, durante um período de 7 ou 14 dias, respetivamente, após administração de LNG ou AUP [145]. De facto, o começo imediato pode apresentar vantagens. Michie et al. [146] reportou que a cedência imediata de uma embalagem de COP permitiu um período mais extenso para obtenção de consulta médica e, consequentemente, aumentou em cerca de três vezes a probabilidade da mulher vir a utilizar um método efetivo, cerca de 6 a 8 semanas após, comparativamente à abordagem normalizada.

Na sequência, Cameron et al. [147] procurou estudar o impacto do início imediato (do inglês, *quickstarting*) de COC, após administração de AUP ou placebo, na atividade ovárica (folículo dominante >13 mm). Os resultados demonstraram que 62% das 76 mulheres atingiram quiescência e 33% ovularam, não se verificando diferenças significativas entre os dois grupos (OR 0.97; 95% IC). Dessa forma, as conclusões apontam para que a administração de AUP não interfira na capacidade da COC induzir quiescência. A maioria das mulheres ovulou até 7 dias após tratamento, embora outras tenham demorado cerca de 14 dias, levando os autores a sugerir a utilização de contraceção adicional durante os 14 dias após uso de COC.

Adicionalmente, e tendo em conta que algumas mulheres do grupo placebo também demoraram cerca de 14 dias a ovular, os autores apontaram para a possível fragilidade em recomendar contraceção adicional somente durante 7 dias após *quickstarting* de COC aquando do recurso de LNG. Apesar disso, os resultados não descartam uma possível interação da COC na efetividade do AUP, considerando que este atua sobretudo pelo adiamento da ovulação (e não pela sua inibição) [147]. De acordo, Brache et al. [148] reportou achados preocupantes, na medida em que verificou que o *quickstarting* de COP (0,75 mg, Desogestrel) aumentou o risco de ovulação em 45% dos ciclos nos primeiros 5 dias após a administração de AUP, tempo em que é possível ocorrer fecundação. No grupo em que a administração de AUP foi seguida de um placebo, este fenómeno apenas se verificou em 3% dos ciclos, levantando a possibilidade de que o início imediato de COP pode prejudicar a efetividade de AUP.

Estes resultados levantaram inúmeras questões sobre se o mesmo se verificaria para outras moléculas e métodos contracetivos. Apesar disso, foram suficientes para a U.S. Food and Drug Administration (FDA) e o Consórcio Europeu para a Contraceção de Emergência passarem a recomendar o início da contraceção hormonal apenas 5 dias após o uso de AUP, recorrendo, adicionalmente, à utilização de método barreira durante esse período [149, 150]. Posteriormente, mantêm-se as recomendações gerais, semelhantes para o LNG, sugerindo a utilização de método barreira por 7 dias, à exceção do uso de Qlaira, que exige proteção extra de 9 dias, e COP (2 dias). O motivo de precaução em adiar o início de contraceção hormonal, que não se verifica para o LNG, surge na tentativa de preservar a efetividade da CE com AUP [150].

3.5. CONSIDERAÇÕES GERAIS A TER EM CONTA NO MOMENTO DE DISPENSA

A dispensa de CE deve ser universal, não se reconhecendo limitações relacionadas à idade ou ao estado de saúde. De mencionar, apenas, precaução no uso de LNG em caso de hipersensibilidade a este e precaução na administração de AUP em caso de hipersensibilidade, intolerância à lactose (intolerância a galactose, deficiência Lapp-Lactase, malabsorção de glucose-lactose), disfunção hepática severa ou asma não controlada. A interação medicamentosa com indutores fortes do citocromo P450 (topiramato, rifampicina, antirretrovirais, lamotrigina, hipericão) também deve ser atentada [150].

Em caso de falha ou ausência do contracetivo, esta deve ser sempre disponibilizada, especialmente devido à dificuldade em prever o período fértil da mulher. De notar, a sua administração apenas previne uma gravidez decorrente de relações que ocorreram até 72 ou 120 horas antes, dependendo do método utilizado, não prevenindo situações futuras nem gravidezes já estabelecidas. Por isso mesmo, em caso de uma nova relação desprotegida é recomendada a sua repetição. No entanto, e apesar de seguro, o seu uso repetido é desaconselhado, devido à menor eficácia comparativamente à contraceção rotineira, sendo motivo de aconselhamento contracetivo [118]. A proximidade encontrada no momento de dispensa deve ser uma oportunidade de diálogo, procurando educar a mulher ou o casal para a saúde sexual, fomentando a compreensão sobre o assunto e estimulando a toma das melhores decisões neste contexto.

Rodrigues et al. [111] reportou, através da elaboração do questionário, que 29,4% das inquiridas considera que a CE apresenta efeitos adversos severos, enquanto 23% referiu os seus efeitos na fertilidade futura. Por outro lado, entre os profissionais de farmácia e estudantes de Ciências Farmacêuticas, 24,5% dos mesmos acreditam que a CE possui potencial teratogénico. Contudo, a CE tem demonstrado ser bem tolerada, maioritariamente com efeitos secundários ligeiros e transitórios [117]. Um estudo randomizado e controlado reportou náuseas (23,1%), dores de cabeça (16,8%), vómitos (5,6%), tonturas (11,2%), dor abdominal (17,6%) e fadiga (16,9%) como principais efeitos secundários após administração de LNG [107]. Glasier et al. [136] concluiu que o efeito secundário mais comum era a dor de cabeça (19,3% no grupo de AUP e 18,9% após administração de LNG). Ainda, este identificou dois efeitos adversos severos possivelmente relacionados com a CE: um caso de tonturas no grupo de AUP e um caso de doença trofoblástica gestacional no grupo de LNG. O início da menstruação ocorreu, em média, 2,1 dias mais tarde com a administração AUP e 1,2 dias com a administração de LNG.

De alertar, ainda, atendendo à excreção no leite materno, a importância da mulher a amamentar suspender a amamentação durante os 7 dias após a administração de AUP, rejeitando o leite durante esse período. Não se verificam restrições com a administração de LNG. Adicionalmente, em situações de vómitos até 3 horas após administração, é fundamental repetir a dose de LNG ou AUP, com solicitação de um antiemético previamente [150].

CONCLUSÃO GLOBAL

O decorrer do meu Estágio em Farmácia Comunitária, devido essencialmente aos desafios enfrentados e soluções propostas, demonstrou-se essencial para o meu crescimento pessoal e como futura profissional. O farmacêutico exerce uma posição privilegiada relativamente à promoção da literacia em saúde, sendo o responsável por promover o uso racional do medicamento e a adesão à terapêutica. Sendo encarada como um local de confiança e proximidade, em Farmácia Comunitária, o contacto com utentes ocorre diariamente, proporcionando o desenvolvimento da capacidade de comunicação e relacionamento interpessoal, com empatia. No entanto, além do momento de atendimento, compreendi que Farmácia Comunitária exige muitos procedimentos de logística e gestão, de forma a assegurar o seu bom funcionamento e facilitar o atendimento ao utente, possibilitando uma maior rapidez na resolução de problemas.

Dessa forma, os dois temas de desenvolvimento revelaram-se enriquecedores, contribuindo para uma melhor compreensão sobre a sua aplicação, proporcionando, consequentemente, condições para o esclarecimento de dúvidas e atendimento mais personalizado e cuidado.

Por outro lado, o Estágio Curricular no Serviço Farmacêutico do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga permitiu-me compreender que o papel do farmacêutico hospitalar, integrando uma equipa multidisciplinar, assegura o uso correto e racional do medicamento na rede hospitalar, através do desenvolvimento de múltiplas atividades. Com a dispensa de medicamentos em âmbito de ambulatório, é responsável pela transmissão sobre o uso correto do medicamento ao doente ou cuidador, promovendo a sua adesão e evidenciando os cuidados necessários. Devendo ser capaz de identificar erros relacionados à medicação, a validação das prescrições também promove a sua efetividade e segurança, minimizando o seu risco. Além disso, a realização da terapêutica proposta, por muitas vezes, apenas é conseguida após a preparação do medicamento pelo farmacêutico.

Em conclusão, a superação de atividades relacionadas à prática farmacêutica, em contexto comunitário e hospitalar, obrigou à procura constante de novas informações, consolidando o conhecimento e possibilitando soluções aos problemas que surgiram. Desse modo, aliando o conhecimento científico e prático à vertente humana e empática, acredito que a atividade farmacêutica pode fazer a diferença na vida das pessoas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Assembleia da República Portuguesa. Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril. In: Diário da República n.º 69/2020, 3º Suplemento, Série II de 2020-04-07; 2020 Apr 07
2. Vrahnas C, Buenzli PR, et al. Differing Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, and Odanacatib on Bone Formation and on the Mineralization Process in Intracortical and Endocortical Bone of Ovariectomized Rabbits. Calcif Tissue Int. 2018 Dec;103(6):625-637. doi: 10.1007/s00223-018-0455-8.
3. Rosen H. Pharmacology of bisphosphonates. 2021 Apr 06 [consultado em 2022 Jun 04]. In: UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-bisphosphonates#H3
4. Infomed. Ácido Alendrónico – Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 Jun 04].
5. Infomed. Levotiroxina – Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 Jun 04].
6. Eghtedari B, Correa R. Levothyroxine. 2021 Aug 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
7. Porras AG, Holland SD, et al. Pharmacokinetics of alendronate. Clin Pharmacokinet. 1999 May;36(5):315-28. doi: 10.2165/00003088-199936050-00002.
8. Dabbous Z, Alowainati B, et al. A Prospective Study Comparing Two-Time Points of Thyroid Hormone Replacement during the Holy Month of Ramadan. Int J Endocrinol. 2019 Jul 22;2019:9843961. doi: 10.1155/2019/9843961.
9. Bach-Huynh TG, Nayak B, et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;94(10):3905-12. doi: 10.1210/jc.2009-0860.
10. Trafford Clinical Commissioning Group. Administration of Alendronic Acid 70mg Tablets: Information for carers. 2018 Dec [consultado em 2022 Jun 04]. Disponível em: https://www.traffordccg.nhs.uk/docs/Your-health/Medicines-optimisation-in-care-homes/Alendronic-Acid-Administration-Guide-for-Care-Homes.pdf
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BINOSTO (alendronate sodium) effervescent tablets: Highlights of Prescribing Information [Internet]. 2015 Feb [consultado em 2022 Jun 04]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/202344s007lbl.pdf
12. Bone HG, Walter MA, et al. Pharmacokinetics of coadministration of levothyroxine sodium and alendronate sodium new effervescent formulation. Osteoporos Int. 2017 May;28(5):1745-1752. doi: 10.1007/s00198-017-3941-3.

13. Sousa C, Gomes G, et al. Alendronato de sódio, levotiroxina e inibidores da bomba de prótons: há interação entre eles? Rev. bras. med. fam. Comunidade. 2021; 16(43): 2486
14. Edwards M, Can AS. Progestin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563211/
15. Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas de farmácia comunitária: norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde. 2015 Apr 29. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_medicamento_e_produtos_de_saude_165355005ab148048a252.pdf
16. Infomed. Zafril^{MG} – Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 Apr 28].
17. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. 2022 Feb 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
18. Klipping C, Duijkers I, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. J Clin Pharmacol. 2012 Nov;52(11):1704-13. doi: 10.1177/0091270011423664.
19. Wan Y, et al. Can nonsteroidal anti-inflammatory drugs be used in adult patients with asthma? [Internet]. 2020 Jun 09 [consultado em 2022 May 24]. In: Specialist Pharmacy Service [Internet]. Disponível em: https://www.sps.nhs.uk/articles/can-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-be-used-in-adult-patients-with-asthma/
20. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Ácido acetilsalicílico 1000 mg: Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) [Internet]. 2021 May 04 [consultado em 2022 May 24]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+dispensa+EF+%C3%81cido+acetilsalicilico+1000mg%2C+vers%C3%A3o+2/302be4fd-c10a-9d89-ccbc-3419e9dc5108
21. Infomed. Ácido Acetilsalicílico – Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 May 24].
22. Infomed. Ibuprofeno – Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 May 24].
23. Infomed. Meloxicam – Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 May 24].
24. Infomed. Celecoxib – Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 May 24].
25. Levy S, Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. Drug Saf. 2001;24(11):829-41. doi: 10.2165/00002018-200124110-00004.
26. Jeanmonod R, Jeanmonod D. Vaginal Candidiasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459317/

27. Watson CJ, Grando D, et al. Premenstrual vaginal colonization of Candida and symptoms of vaginitis. J Med Microbiol. 2012 Nov;61(Pt 11):1580-1583. doi: 10.1099/jmm.0.044578-0.
28. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Fenticonazol 200 mg: Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) [Internet]. 2021 Sep 09 [consultado em 2022 jul 22]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+dispensa+EF+%C3%81cido+acetilsalicilico+1000mg%2C+vers%C3%A3o+2/302be4fd-c10a-9d89-ccbc-3419e9dc5108
29. Pappas PG, Kauffman CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
30. Infomed. Candiset® – Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 jul 22].
31. Infomed. Gino-canesten® – Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 jul 22].
32. Pevaryl®: Questões frequentes [Internet]. Estocolmo; [consultado em 2022 jul 22]. Disponível em: https://pevaryl.com/pt/questoes-frequentes/
33. Infomed. Gyno-Pevaryl®– Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 jul 22].
34. Martins N, Ferreira IC, Barros L, Silva S, Henriques M. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. Mycopathologia. 2014 Jun;177(5-6):223-40. doi: 10.1007/s11046-014-9749-1.
35. Sistema Nacional de Saúde. Entre Douro e Vouga – Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E. [Internet]. [consultado em 2022 Jan 16]. Disponível em: http://www.chedv.min-saude.pt
36. Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga. Regulamento Interno: Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E. [Internet]. Santa Maria da Feira; 2020 Dec 09 [consultado em 2022 Jan 16]. Disponível em: http://www.chedv.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/26/2021/07/RegulamentoInterno.pdf
37. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label". [Internet]. Estados Unidos da América; 2018 May 02 [consultado em 2022 Feb 18]. Disponível em: https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label
38. Infomed. Tansulosina - Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 Feb 18].
39. Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.

40. Infarmed. Infarmed – Formulário Nacional de Medicamentos (FNM). [Internet]. 2018 Jun 26 [consultado em 2022 Feb 18]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FichaMedicamento/Tansulosina
41. Kim SO, Choi HS, et al. The α1 adrenoceptor antagonist tamsulosin for the treatment of voiding symptoms improves nocturia and sleep quality in women. Urol J. 2014 Jul 8;11(3):1636-41.
42. Kaplan SA, Chughtai BI. Safety of Tamsulosin: A Systematic Review of Randomized Trials with a Focus on Women and Children. Drug Saf. 2018 Sep;41(9):835-842. doi: 10.1007/s40264-018-0674-y.
43. Zhang HL, Huang ZG, et al. Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res. 2017 Jul;29(4):148-156. doi: 10.1038/ijir.2017.12.
44. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
45. Infomed. Stelara - Resumo das Características do Medicamento [Internet]. [consultado em 2022 Feb 25].
46. Ordem dos Farmacêuticos. Manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 2020. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_cap_a_processos_de_suporte_13151041705f576321ce4c9.pdf
47. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas – Farmácia Hospitalar. 1999.
48. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. 2005. Disponível em: Manual da Farmácia Hospitalar - INFARMED, I.P.
49. Infomed. Alectinib - Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 Feb 21].
50. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 May;20(5):497-530. doi: 10.6004/jnccn.2022.0025.
51. Herden M, Waller CF. Alectinib. In: Small Molecules in Oncology [Internet]. Martens UM; 2018 [consultado em 2022 Feb 21]; pp. 247–256. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-91442-8_17
52. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Sinapse: Classificação Internacional de Cefaleias. 3ra ed. Lisboa: Oliveira C; 2018
53. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

54. Steiner TJ, Stovner LJ, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? J Headache Pain. 2018 Feb 21;19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2.
55. Ferreira PL, Luzeiro I, et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the modified Migraine Disability Assessment. BMC Neurol. 2021 Feb 6;21(1):58. doi: 10.1186/s12883-021-02085-z.
56. Stovner Lj, Hagen K, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007 Mar;27(3):193-210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x.
57. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. 2022 Jul 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan [consultado em 2022 jul 21].
58. Goslin RE, Gray RN, et al. Behavioral and Physical Treatments for Migraine Headache. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 1999 Feb [consultado em 2022 jul 21] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45264/
59. Migra Portugal (Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias). Enxaqueca e Cefaleias: reduza o impacto da enxaqueca no seu dia a dia [Internet]. 2021 [consultado em 2022 May 22]. Disponível em: https://migraportugal.pt/wp-content/uploads/2021/02/REDUZA-O-IMPACTO-DA-ENXAQUECA-NO-SEU-DIA-A-DIA.pdf
60. News Farma. Tratamento da enxaqueca em Portugal maioritariamente controlado por médicos de família e neurologistas. 2018 Oct 14 [consultado em 2022 May 22]. In: News Farma [Internet]. Disponível em: https://www.newsfarma.pt/noticias/7265-tratamento-das-enxaquecas-em-portugal-doen%C3%A7a-%C3%A9-maioritariamente-controlada-por-m%C3%A9dicos-de-fam%C3%ADlia-e-neurologistas.html
61. Novartis. My migraine voice: a survey of people with frequent and severe migraine [Internet]. 2018 [consultado em 2022 May 22]. Disponível em: My Migraine Voice Report.pdf (novartis.com)
62. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. Expert Rev Neurother. 2009 Mar;9(3):369-79. doi: 10.1586/14737175.9.3.369.
63. Maier JA, Pickering G, et al. Headaches and Magnesium: Mechanisms, Bioavailability, Therapeutic Efficacy and Potential Advantage of Magnesium Pidolate. Nutrients. 2020 Aug 31;12(9):2660. doi: 10.3390/nu12092660.
64. Yablon LA, Mauskop A. Magnesium in headache. In: Vink R, Nechifor M, editors. Magnesium in the Central Nervous System [Internet]. Adelaide: University of Adelaide Press; 2011. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507271/
65. Laires MJ, Monteiro CP, et al. Role of cellular magnesium in health and human disease. Front Biosci. 2004 Jan 1;9:262-76. doi: 10.2741/1223.

66. Pourshoghi A, Danesh A, et al. Cerebral reactivity in migraine patients measured with functional near-infrared spectroscopy. Eur J Med Res. 2015 Dec 8;20:96. doi: 10.1186/s40001-015-0190-9.
67. Connor H, Feniuk W et al. Migraine, Serotonin and Sumatriptan. VMR. 1992 Sep 01; 3(2): 115-128. https://doi.org/10.1177/1358863X9200300203
68. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. Trends Pharmacol Sci. 1992 Aug;13(8):307-11. doi: 10.1016/0165-6147(92)90097-p.
69. Araki N. Migraine. JMAJ. 2004 Mar; 47(3): 124-129.
70. Drew L. A richer view of aura. Nature. 2020 Oct 14; 586: S7-S9. https://doi.org/10.1038/d41586-020-02863-8
71. LEAO AA. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol. 1947 Nov;10(6):409-14. doi: 10.1152/jn.1947.10.6.409.
72. Harriott AM, Takizawa T, et al. Spreading depression as a preclinical model of migraine. J Headache Pain. 2019 May 2;20(1):45. doi: 10.1186/s10194-019-1001-4.
73. Moskowitz MA, Nozaki K, et al. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. J Neurosci. 1993 Mar;13(3):1167-77. doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-03-01167.1993.
74. Harriott AM, Takizawa T, et al. Spreading depression as a preclinical model of migraine. J Headache Pain. 2019 May 2;20(1):45. doi: 10.1186/s10194-019-1001-4.
75. Ramadan NM, Halvorson H, et al. Low brain magnesium in migraine. Headache. 1989 Oct;29(9):590-3. doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed2909590.x.
76. Schoenen J, Sianard-Gainko J, et al. Blood magnesium levels in migraine. Cephalalgia. 1991 May;11(2):97-9. doi: 10.1046/j.1468-2982.1991.1102097.x.
77. Assarzadegan F, Asadollahi M, et al. Measuring Serum Level of Ionized Magnesium in Patients with Migraine. Iran J Child Neurol. 2015 Summer;9(3):13-6.
78. Samaie A, Asghari N, et al. Blood Magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study. Pan Afr Med J. 2012;11:46.
79. Trauninger A, Pfund Z, et al. Oral magnesium load test in patients with migraine. Headache. 2002 Feb;42(2):114-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02026.x.
80. Nikolaev MV, Magazanik LG, et al. Influence of external magnesium ions on the NMDA receptor channel block by different types of organic cations. Neuropharmacology. 2012 Apr;62(5-6):2078-85. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.12.029.
81. Domitrz I, Cegielska J. Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine-From Theory to Practice. Nutrients. 2022 Mar 5;14(5):1089. doi: 10.3390/nu14051089.

82. Juhasz G, Zsombok T, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. Pain. 2003 Dec;106(3):461-470. doi: 10.1016/j.pain.2003.09.008.
83. Quintana S, Russo M, et al. Comparison study between erenumab, fremanezumab, and galcanezumab in the preventive treatment of high frequency episodic migraine and chronic migraine. Neurol Sci. 2022 Jul 8. doi: 10.1007/s10072-022-06254-x.
84. Myrdal U, Leppert J, et al. Magnesium sulphate infusion decreases circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in women with primary Raynaud's phenomenon. Clin Physiol. 1994 Sep;14(5):539-46. doi: 10.1111/j.1475-097x.1994.tb00412.x.
85. Altura BM, Turlapaty PD. Withdrawal of magnesium enhances coronary arterial spasms produced by vasoactive agents. Br J Pharmacol. 1982 Dec;77(4):649-59. doi: 10.1111/j.1476-5381.1982.tb09343.x.
86. Goldstein S, Zsotér TT. The effect of magnesium on the response of smooth muscle to 5-hydroxytryptamine. Br J Pharmacol. 1978 Apr;62(4):507-14. doi: 10.1111/j.1476-5381.1978.tb07754.x.
87. Mishima K, Takeshima T, et al. Platelet ionized magnesium, cyclic AMP, and cyclic GMP levels in migraine and tension-type headache. Headache. 1997 Oct;37(9):561-4. doi: 10.1046/j.1526-4610.1997.3709561.x.
88. Pardo MR, Garicano Vilar E, et al. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. Nutrition. 2021 Sep;89:111294. doi: 10.1016/j.nut.2021.111294.
89. Facchinetti F, Sances G, et al. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. Headache. 1991 May;31(5):298-301. doi: 10.1111/j.1526-4610.1991.hed3105298.x.
90. Peikert A, Wilimzig C, et al. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia. 1996 Jun;16(4):257-63. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x.
91. Pfaffenrath V, Wessely P, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine--a double-blind placebo-controlled study. Cephalalgia. 1996 Oct;16(6):436-40. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1606436.x.
92. Köseoglu E, Talaslioglu A, et al. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. Magnes Res. 2008 Jun;21(2):101-8.
93. Wang F, Van Den Eeden SK, et al. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2003 Jun;43(6):601-10. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03102.x.
94. Bigal ME, Bordini CA, et al. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2002 Jun;22(5):345-53. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00364.x.

95. Demirkaya S, Vural O, et al. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. Headache. 2001 Feb;41(2):171-7. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.111006171.x.
96. Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium. J Neural Transm (Vienna). 2012 May;119(5):575-9. doi: 10.1007/s00702-012-0790-2.
97. Pardutz A, Vecsei L. Should magnesium be given to every migraineur? No. J Neural Transm (Vienna). 2012 May;119(5):581-5. doi: 10.1007/s00702-012-0791-1.
98. Evers S, Afra J, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2009 Sep;16(9):968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
99. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Recomendações terapêuticas para cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. Sinapse. 2021 may; 1; 3-92
100. Armstrong C; American Academy of Neurology; American Headache Society. AAN/AHS update recommendations for migraine prevention in adults. Am Fam Physician. 2013 Apr 15;87(8):584-5.
101. Guerrera MP, Volpe SL, Mao JJ. Therapeutic uses of magnesium. Am Fam Physician. 2009 Jul 15;80(2):157-62.
102. Águas F, Bombas T, et al. Avaliação das práticas contracetivas das mulheres em Portugal. Acta Obstet Ginecol Port. 2016; 10(3):184-192.
103. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Relatório dos Registos das Interrupções da Gravidez. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2018.
104. Assembleia da República Portuguesa. Lei n.º 12/2001, de 29 de maio: Contraceção de Emergência. In: Diário da República n.º 124/2001, Série I-A de 2001-05-29. Lisboa: Assembleia da República; 2001.
105. Associação para o Planeamento da Família. Métodos Contracetivos: Contraceção de emergência. [consultado em 2022 Jun 16]
106. Pacheca A, Costa AR, et al. Recomendações sobre Contraceção de Emergência [Internet]. Coimbra: Sociedade Portuguesa da Contraceção; 2015. Disponível em: 14_Recomendacoes_CE.pdf (spdc.pt)
107. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet. 1998 Aug 8;352(9126):428-33.
108. Lee SM, Dunn S, et al. Levonorgestrel versus the "Yuzpe" regimen. New choices in emergency contraception. Can Fam Physician. 1999 Mar; 45:629-31
109. Bosworth MC, Olusola PL, et al. An update on emergency contraception. Am Fam Physician. 2014 Apr 1;89(7):545-50.
110. Organização Mundial de Saúde (OMS). WHO Model List of Essential Medicines. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2011.

111. Rodrigues A, et al. Emergency oral contraception among Portuguese women. Acta Med Port 2022 Jan; 35(1): 30-35

112. Chrousos GP. The Gonadal Hormones & Inhibitors. In: Katzung BG, et al. Basic & Clinical Pharmacology. 2012; pp. 715-741

113. Croxatto HB. Female Reproductive Physiology/Function. In: International Encyclopedia of Public Health. Heggenhougen HK; 2008; pp. 603-613

114. Wilcox AJ, Weinberg CR, et al. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med. 1995 Dec 7;333(23):1517-21. doi: 10.1056/NEJM199512073332301

115. Dunson DB, Baird DD, et al. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. Hum Reprod. 1999 Jul;14(7):1835-9. doi: 10.1093/humrep/14.7.1835.

116. Wilcox AJ, Dunson D, et al. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. BMJ. 2000 Nov 18;321(7271):1259-62. doi: 10.1136/bmj.321.7271.1259.

117. Moita B, Ramalho I, et al. Emergency contraception — knowledge, attitudes and practice of Portuguese pharmacists. Emergency Contraception Ward 2015 from the Portuguese Society of Contraception. 2015

118. Sociedade Portuguesa da Contraceção (SPDC), Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG), Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução (SPMR). Consenso Sobre Contraceção 2020. Revista científica da responsabilidade da SPDC. 2020.

119. Ortiz ME, Ortiz RE, et al. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey Cebus apella. Hum Reprod. 2004 Jun;19(6):1352-6. doi: 10.1093/humrep/deh180

120. Durand M, del Carmen Cravioto M, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. Contraception. 2001 Oct;64(4):227-34. doi: 10.1016/s0010-7824(01)00250-5.

121. Tirelli A, Cagnacci A, et al. Levonorgestrel administration in emergency contraception: bleeding pattern and pituitary-ovarian function. Contraception. 2008 May;77(5):328-32. doi: 10.1016/j.contraception.2008.01.013.

122. Okewole IA, Arowojolu AO, et al. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. Contraception. 2007 May;75(5):372-7. doi: 10.1016/j.contraception.2007.01.019.

123. Lalitkumar PG, Lalitkumar S, et al. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. Hum Reprod. 2007 Nov;22(11):3031-7. doi: 10.1093/humrep/dem297.

124. Noé G, Croxatto HB, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. Contraception. 2010 May;81(5):414-20. doi: 10.1016/j.contraception.2009.12.015.

125. Durand M, Koistinen R, et al. Hormonal evaluation and midcycle detection of intrauterine glycodelin in women treated with levonorgestrel as in emergency contraception. Contraception. 2010 Dec;82(6):526-33. doi: 10.1016/j.contraception.2010.05.015.

126. Lira-Albarrán S, Larrea-Schiavon MF, et al. The effects of levonorgestrel on FSH-stimulated primary rat granulosa cell cultures through gene expression profiling are associated to hormone and folliculogenesis processes. Mol Cell Endocrinol. 2017 Jan 5;439:337-345. doi: 10.1016/j.mce.2016.09.020.

127. Durand M, Seppala M, et al. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. Contraception. 2005 Jun;71(6):451-7. doi: 10.1016/j.contraception.2005.01.003.

128. Yeung WS, Chiu PC, et al. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. Contraception. 2002 Dec;66(6):453-7. doi: 10.1016/s0010-7824(02)00408-0.

129. Stratton P, Hartog B, et al. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. Hum Reprod. 2000 May;15(5):1092-9. doi: 10.1093/humrep/15.5.1092.

130. Brache V, Cochon L, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. Hum Reprod. 2010 Sep;25(9):2256-63. doi: 10.1093/humrep/deq157.

131. Mozzanega B, Cosmi E, et al. Ulipristal Acetate in Emergency Contraception: Mechanism of Action. Letter. 2013 Apr 01; 34(4): 195-196

132. Stratton P, Levens ED, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. Fertil Steril. 2010 Apr;93(6):2035-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.057.

133. Gómez-Elías MD, May M, et al. A single post-ovulatory dose of ulipristal acetate impairs post-fertilization events in mice. Mol Hum Reprod. 2019 May 1;25(5):257-264. doi: 10.1093/molehr/gaz013.

134. Li HW, Liao SB, et al. Ulipristal acetate resembles mifepristone in modulating human fallopian tube function. Hum Reprod. 2014 Oct 10;29(10):2156-62. doi: 10.1093/humrep/deu210.

135. Yuan J, Zhao W, et al. Ulipristal Acetate Antagonizes the Inhibitory Effect of Progesterone on Ciliary Beat Frequency and Upregulates Steroid Receptor Expression Levels in Human Fallopian Tubes. Reprod Sci. 2015 Dec;22(12):1516-23. doi: 10.1177/1933719115589409.

136. Glasier AF, Cameron ST, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet. 2010 Feb 13;375(9714):555-62. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60101-8.

137. Brache V, Cochon L, et al. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. Contraception. 2013 Nov;88(5):611-8. doi: 10.1016/j.contraception.2013.05.010.

138. Schmid R. The Cost-Effectiveness of Emergency Hormonal Contraception with Ulipristal Acetate versus Levonorgestrel for Minors in France. PLoS One. 2015 Sep 30;10(9):e0138990. doi: 10.1371/journal.pone.0138990

139. Matyanga CMJ, Dzingirai B. Clinical Pharmacology of Hormonal Emergency Contraceptive Pills. Int J Reprod Med. 2018 Oct 4;2018:2785839. doi: 10.1155/2018/2785839.

140. Infomed. Postinor® - Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 Jul 26].

141. Infomed. EllaOne® - Resumo das Características do Medicamento. [Internet]. [consultado em 2022 Jul 26].

142. Praditpan P, Hamouie A, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. Contraception. 2017 May;95(5):464-469. doi: 10.1016/j.contraception.2017.01.004.

143. Glasier A, Cameron ST, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. Contraception. 2011 Oct;84(4):363-7. doi: 10.1016/j.contraception.2011.02.009.

144. Agência Europeia do Medicamento. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. [Internet] Agência Europeia do Medicamento; 2014 Jul 24 [consultado em 2022 Jul 12]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/news/levonorgestrel-ulipristal-remain-suitable-emergency-contraceptives-all-women-regardless-bodyweight

145. Paulino E, et al. Boas Práticas em Farmácia Comunitária: Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2015 Dec 22 [consultado em 2022 Jul 17]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

146. Michie L, Cameron ST, et al. Pharmacy-based interventions for initiating effective contraception following the use of emergency contraception: a pilot study. Contraception. 2014 Oct;90(4):447-53. doi: 10.1016/j.contraception.2014.05.004.

147. Cameron ST, Berger C, et al. The effects on ovarian activity of ulipristal acetate when 'quickstarting' a combined oral contraceptive pill: a prospective, randomized, double-blind

parallel-arm, placebo-controlled study. Hum Reprod. 2015 Jul;30(7):1566-72. doi: 10.1093/humrep/dev115.

148. Brache V, Cochon L, et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. Hum Reprod. 2015 Dec;30(12):2785-93. doi: 10.1093/humrep/dev241.

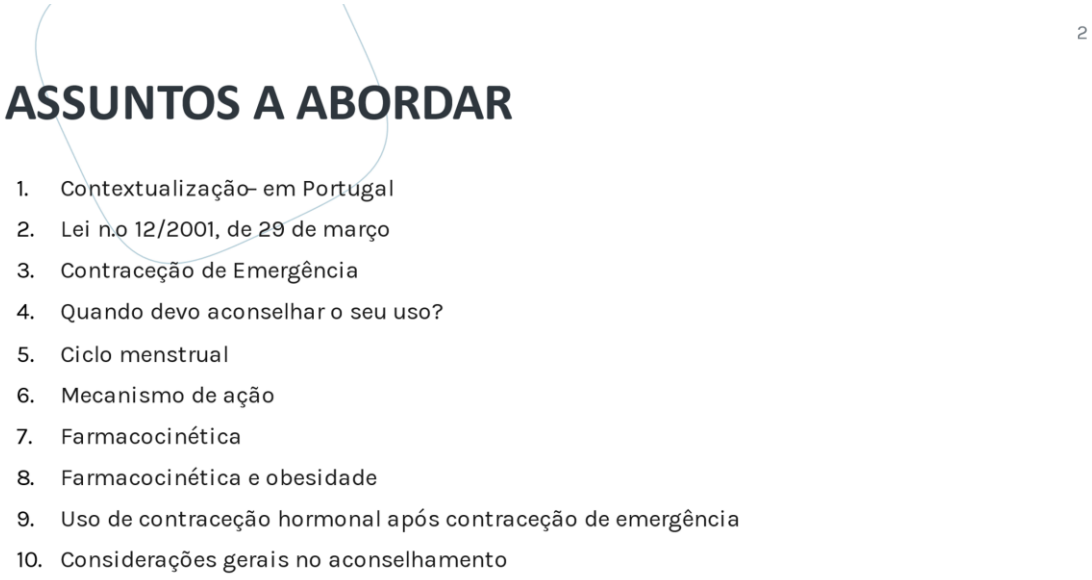
149. U.S. Food and Drug Administration (FDA). ELLA (ulipristal acetate) tablet: Highlights of Prescribing Information [Internet]. 2018 May [consultado em 2022 Jul 22]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022474s010lbl.pdf

150. Consórcio Europeu para a Contraceção de Emergência. Emergency contraception: A guideline for service provision in Europe [Internet]. 2016 May [consultado em 2022 Jul 22]. Disponível em: https://www.ec-ec.org/wp-content/uploads/2016/05/ECEC-Guidelines-2nd-edition-May2016.pdf

ANEXOS

Anexo I. Formação Interna do tema "Acetato de Ulipristal ou Levonorgestrel: A intervenção em Farmácia Comunitária"





3

CONTEXTUALIZAÇÃO – EM PORTUGAL

2015

94% das mulheres sexualmente ativas utilizavam regularmente método contracetivo

88% conhecia a Contraceção de Emergência

17% recorreu previamente a esta

2017

Realizaram-se mais de **15 mil** Interrupções da gravidez

96% por vontade da mulher até às 10 semanas

Águas F, Bombas T, Silva D P. Avaliação das práticas contracetivas das mulheres em Portugal. Acta Obstet Ginecol Port. 2016
Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Relatório dos Registos das Interrupções da Gravidez. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2018

4

LEI Nº 12/2001, DE 29 DE MARÇO

"Garantir o **recurso** atempado à contraceção de emergência"

"Reforçar o direito à **informação** sobre o significado, a natureza e as condições de utilização da contraceção de emergência"

"Garantir o acesso às consultas de planeamento familiar subsequente"

"Reforçar os **meios de prevenção de gravidez não desejada**, nomeadamente na adolescência"

Assembleia da República Portuguesa. Lei n.o 12/2001, de 29 de maio: Contraceção de Emergência. In: Diário da República n.o 12 - I-A de 2001-05-29. Lisboa: Assembleia da República; 2001

5

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA

A contraceção de emergência é o único método passível de ser utilizado, após uma relação sexual, para reduzir o risco de gravidez indesejada.

	CATEGORIA	ACESSIBILIDADE	POSOLOGIA
DIU DE COBRE	Dispositivo Intrauterino de Cobre	Gratuito nas consultas de Planeamento Familiar (SNS)	Aplicação intrauterina única. Até 120 horas após a relação sexual.
ACETATO DE ULIPRISTAL (EllaOne®)	Modulador seletivo dos recetores da progesterona	Venda livre exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF)	Toma oral única (30 mg). Até 120 horas após relação sexual
LEVONORGESTREL (Postinor®, Norlevo®)	Progestativo	Gratuito nas consultas de Planeamento Familiar (SNS) Venda livre em farmácias e em locais licenciados para venda de MNSRM	Toma oral única (1,5 mg). Até 72 horas após relação sexual

Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Con

Associação para o Planeamento da Família. Métodos Contracetivos: Contraceção de emergência senso Sobre Contraceção 2020. Revista científica da responsabilidade da SPDC. 2020

6

QUANDO DEVO ACONSELHAR O SEU USO?

- Sem uso de Contraceção
- Uso irregular de Contraceção
- Uso inadequado de Contraceção
  - Rutura, retenção ou saída do preservativo
  - Preservativo não utilizado desde primeiro contacto entre pénis e vagina
  - Esquecimento de COC superior a 48 horas
  - Esquecimento de COP superior a 36 horas
  - Atraso na colocação do anel vaginal ou sistema transdérmico
  - Atraso na remoção do implante ou administração do injetável
  - Expulsão total ou parcial de DIU/SIU



A não utilização de método barreira durante o tratamento e 28 dias após suspensão com indutores enzimáticos hepáticos

Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Con senso Sobre Contraceção 2020. Revista científica da responsabilidade da SPDC. 2020

Pacheca A, Costa AR, Martins L et al. Recomendações sobre Contraceção de Emergência [Internet]. Coimbra: Sociedade Portuguesa da Contraceção; 2015

CICLO MESTRUAL

Período fértil: 6 dias, culminando no dia em que ocorre a ovulação

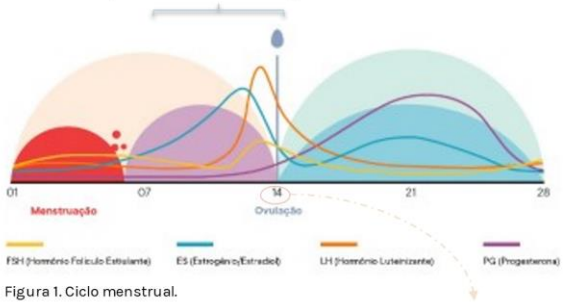


Figura 1. Ciclo menstrual.

Dia -1: **maior probabilidade** de conceção (30%)

Ovulação ocorre cerca de 36 horas após aumento de LH: libertação do oócito.

Espermatozoides retêm capacidade de fertilização até 5 dias, mas o oócito deve ser fertilizado até poucas horas após ovulação

Assimetria relativamente ao dia de ovulação

70% das mulheres apresentam um período fértil antes do 10º ou após o 17º dia do ciclo (ciclos regulares)

Imprevisibilidade do dia de ovulação

Imagem adaptada de Hello Clue (https://helloclue.com/pt/artigos/ciclo-a-z/o-ciclo-menstrual-muito-alem-da-menstruacao).
Chrousos GP. The Gonadal Hormones & Inhibitors. In: Katzung BG, et al. Basic & Clinical Pharmacology. 202
Dunson DB, et al. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. Hum Reprod. 1999
Wilcox AJ, et al. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. BMJ. 2000

MECANISMO DE AÇÃO

LEVONORGESTREL

Ovulação:

Atua previamente ao pico pré-ovulatório de LH (**fase pré-ovulatória**).

Inibe ou atrasa o surgimento do pico de LH, inibindo (ciclo anovulatório) ou atrasando (ciclo ovulatório) a ovulação até 3 dias.

Fertilização: Estudos recorrendo a doses superiores à utilizada demonstram o aumento da produção de Glicodelina e a inibição da fusão do espermatozoide com o oócito.

ACETATO DE ULIPRISTAL

Ovulação:

Efeito direto na via de regulação dos recetores de progesterona.

Atua na **fase pré-ovulatória precoce e tardia**.

Inibe ou atrasa o surgimento do pico de LH ou possui ação direta no ovário, inibindo ou atrasando a rutura folicular por 5 dias.

Alguma informação sugere efeito na maturação do endométrio e redução da frequência do movimento ciliar das Trompas de Falópio.

Durand M, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. Contraception.
Durand M, et al. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive: changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. Contraception. 2005
Brache V, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. Hum Reprod. 2010
Stratton P, et al. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. Hum Reprod. 2000
Li HW, et al. Ulipristal acetate resembles mifepristone in modulating human fallopian tube function. Hum Reprod. 2014

FARMACOCINÉTICA

LEVONORGESTREL

Absorção

Rápida.
Biodisponibilidade próxima a 100%, sem sofrer efeito de "primeira passagem"

Distribuição

97,5-99% ligado à SHBG e albumina

Metabolização

CYP3 A4 (hidroxilação e glucuronidação)

Eliminação

Urina e fezes (sob a forma de metabolitos)

ACETATO DE ULIPRISTAL

Absorção

C_{max} de 30 min a 3 horas
Com alimentação rica em gordura ocorre decréscimo e atraso de C_{max}

Distribuição

98% ligado à albumina, lipoproteína de alta densidade e glicoproteína ácida alfa-1

Metabolização

CYP3 A4, CYP1 A2 e CYP2 A6
(metabolitos monodemestilados (**farmacologicamente ativo**), didesmetilados e hidroxilados)

Lipofílico → **Excreção no leite** → retirar e descartar o leite materno durante **7 dias**

Informed
Matyanga CMJ, et al. Clinical Pharmacology of Hormonal Emergency Contraceptive Pills. Int J Reprod Med. 2018

FARMACOCINÉTICA E OBESIDADE

Alguns estudos sugerem **menor eficácia** do **Levonorgestrel** em mulheres com IMC≥30 kg/m ^{2}

- Menores concentrações plasmáticas
- C_{max} e AUC_{0-24} reduzidas
- T_{max} atrasado
- Maior número de gravidezes

Possivelmente por apresentarem **menores concentrações plasmáticas de SHBG** e menor **absorção sistémica do fármaco**

Agência Europeia do Medicamento considerou a informação **limitada** e **pouco robusta**, garantindo que os **benefícios compensam** os riscos!

- Preferência pelo Acetato de Ulipristal ou DIU de Cobre.
- O acesso à CE não deve ser negado.

Praditpan P, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. Contraception. 2017
Glasier A, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. Contraception. 2011
Agência Europeia do Medicamento. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. [Internet] Agência Europeia do Medicamento; 2014

11

USO DE CONTRACEÇÃO HORMONAL APÓS CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA

Quickstarting de desogestrel (COP) após Acetato de Ulipristal **aumentou o risco de ovulação** nos 5 dias posteriores

Redução da efetividade da Contraceção de Emergência (**Acetato de Ulipristal**)

O mesmo aconteceria para outras moléculas? E para outros métodos contracetivos?

Esperar **5 dias** após uso de Acetato de Ulipristal, recorrendo ao uso de preservativo **(Preservar efetividade)**

	RECOMEDANÇÃO ADICIONAL
ACETATO DE ULIPRISTAL Aguardar 5 dias	Início de COC (exceção de Qlaira®): 7 dias de proteção adicional Início de Qlaira®: 9 dias de proteção adicional
LEVONORGESTREL Início imediato	Início de COP: 2 dias de proteção adicional Anel vaginal, sistema transdérmico, implante ou injetável: 7 dias de proteção adicional
A aplicação de métodos reversíveis de longa duração pode ser adiada para a menstruação seguinte, devendo fazer proteção adicional até esse momento.	

Brache V, et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. Hum Reprod. 2016
Consórcio Europeu para a Contraceção de Emergência. Emergency contraception: A guideline for service provision in Europe [Internet]. 2016
Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Consenso Sobre Contraceção 2020. Revista científica da responsabilidade da SPDC 2020

12

CONSIDERAÇÕES GERAIS NO ACONSELHAMENTO

Identificação → Dispensa → Aconselhamento

- A dispensa de CE deve ser **universal** sempre que se verifique **falha ou ausência** de método contracetivo (dificuldade em prever período fértil)
- Uso repetido é seguro, mas desaconselhado (eficácia): **aconselhamento contracetivo**
- Excluir possível gravidez (amenorreia há mais de 4 semanas)
- Avaliar interações medicamentosas (indutores citocromo P450)
- Avaliar problemas de saúde

	Contraindicação
ACETATO DE ULIPRISTAL	Hipersensibilidade à substância ativa, intolerância à lactose, disfunção hepática severa ou asma não controlada
LEVONORGESTREL	Hipersensibilidade à substância ativa

Paulino E, et al. Boas Práticas em Farmácia Comunitária: Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2015
Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Consenso Sobre Contraceção 2020. Revista científica da responsabilidade da SPDC 2020

13

CONSIDERAÇÕES GERAIS NO ACONSELHAMENTO

Identificação → **Dispensa** → Aconselhamento

Acetato de Ulipristal: 1 comprimido, 30 mg, o mais rapidamente possível até 120 horas após relação sexual inadequadamente protegida – MNSRM-EF

Maior eficácia
Preferencial quando IMC> 25 kg/m²

Levonorgestrel: 1 comprimido, 1,5 mg, o mais rapidamente possível até 72 horas após relação sexual inadequadamente protegida - MNSRM

Paulino E, et al. Boas Práticas em Farmácia Comunitária: Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2015
Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Consenso Sobre Contraceção 2020. Revista científica da responsabilidade da SPDC 2020
Glasier A, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception ? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel . Contraception . 2011

14

CONSIDERAÇÕES GERAIS NO ACONSELHAMENTO

Identificação → Dispensa → **Aconselhamento**

1. Bem tolerada. Alertar para possíveis efeitos secundários ligeiros e transitórios: náuseas, vómitos, tonturas, fadiga, dor abdominal e de cabeça.
2. Podem ocorrer possíveis alterações menstruais
3. Se ocorrerem vómitos até 3 horas após toma de CE: repetir a toma (pode ser necessário recorrer a antiemético) ou optar por DIU de Cobre
4. Alertar para a necessidade de utilização de contraceção adicional (de acordo com o método utilizado)
5. Se em amamentação:

ACETATO DE ULIPRISTAL	Recolher e rejeitar leite durante 7 dias
LEVONORGESTREL	Não são necessárias precauções adicionais

6. Aconselhar a teste da gravidez se menstruação atrasar mais de 5 dias
7. Se necessário, reencaminhar para consulta de planeamento familiar

Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet. 1998
Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Consenso Sobre Contraceção 2020. Revista científica da responsabilidade da SPDC 2020
Glasier A et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception : a randomised non-inferiority trial and meta-analysis . Lancet. 2010
Consórcio Europeu para a Contraceção de Emergência. Emergency contraception: A guideline for service provision in Europe [Internet]. 2016

Obrigada pela atenção!

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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