

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Daniela Caetano Almeida

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

Relatório de Estágio Curricular

Daniela Caetano Almeida

Farmácia São Lázaro

janeiro a maio de 2022

Hospital da Luz Arrábida

julho a agosto de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia comunitária: Dr^a. Marta Mendes

Monitor Farmácia hospitalar: Dr^a. Sara Pinto

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, 23 de setembro de 2022

Daniela Caetano Almeida

Agradecimentos

No ano de 2017 iniciei uma das etapas mais importantes do meu percurso, com o objetivo de obter uma formação superior que me permitisse exercer uma profissão, que desde sempre considerei ser de grande importância na área da saúde. Hoje, passados 5 anos, sinto um misto de emoções ao ver concluída esta jornada. Por um lado, aprecio a enorme felicidade de atingir um fim para o qual reuni toda a dedicação e esforço, contudo sinto em mim a nostalgia de deixar para trás um lugar onde fui tão feliz.

Desta forma, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para este desfecho. Começo pelas pessoas sem as quais nada disto seria possível, os meus pais e irmão, que desde o início foram a minha grande força. Obrigada pelo apoio incondicional, pelos sacrifícios e por nunca me deixarem desanimar mesmo nos momentos mais difíceis. Sei que hoje estão orgulhosos desta minha conquista e que continuarão sempre presentes nos desafios que aí se avizinham. Estendo, ainda, este agradecimento à restante família, avós, primos, tios e padrinhos, que sempre torceram pelo meu sucesso e pelo apoio prestado.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, estando nela representados todos os membros pertencentes a esta instituição, docentes e não docentes, obrigada pela contribuição para a minha formação profissional. Dirijo um agradecimento especial à professora Doutora Beatriz Quinaz Junqueiro, minha orientadora, pela disponibilidade e prontidão com que sempre respondeu às minhas dúvidas, bem como pelas sábias sugestões de melhoria.

Tanto a toda a equipa da Farmácia São Lázaro como dos serviços farmacêuticos do Hospital Luz Arrábida, um enorme obrigada pela forma acolhedora como me receberam e por todo o suporte que me deram ao longo do estágio, bem como pela disponibilidade de enriquecerem a minha aprendizagem com os seus conhecimentos.

Por último, mas não menos importante, agradeço à família que eu escolhi, as pessoas que me acompanham desde o primeiro dia e que tornaram este percurso mais bonito. Um grupo de amigos improváveis, onde cada um deu o seu contributo para que em nenhum dos dias, mesmo nos mais cinzentos, nunca faltasse a gargalhada. Obrigada por tornarem mais leves todos os momentos de desespero que, por vezes, foi inevitável sentir e por fazerem prevalecer os momentos de alegria.

A todos, o meu mais sincero agradecimento!

Resumo

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular denominada “Estágio”, com o objetivo, numa primeira fase, de dar a conhecer as atividades realizadas pelo estudante enquanto estagiário e numa segunda instância, de o levar a desenvolver temas de carácter científico.

O meu estágio curricular teve uma duração semestral, sendo que 4 meses decorreram em farmácia comunitária, na Farmácia São Lázaro (Porto) e os restantes 2 meses, desenrolaram-se em farmácia hospitalar, nos serviços farmacêuticos do Hospital Luz Arrábida.

Este relatório inicia-se com a Parte 1, que se encontra dividida em duas secções: a Secção A, relativa ao estágio em farmácia comunitária e a Secção B, que diz respeito à farmácia hospitalar. Ambas as componentes são constituídas por uma breve contextualização, acerca do local onde decorreu o estágio, uma tabela cronológica das funções desenvolvidas e a sua explicação e, por fim, a abordagem de algumas atividades desenvolvidas por mim, em resposta a situações que iam surgindo ao longo do estágio.

Na farmácia comunitária desenvolvi 4 atividades, iniciando com a elaboração e entrega de panfletos às utentes da Farmácia São Lázaro, acerca do tema “Doenças Ginecológicas mais comuns na mulher”. A segunda atividade foi dedicada a “Perturbações do sono”, muito frequentes na população portuguesa em geral. Na terceira atividade, afixei um póster na farmácia, acerca de “Suplementação com plantas”, de forma a auxiliar na escolha do suplemento aquando dos atendimentos. Por último, efetuei uma formação interna à equipa da farmácia, intitulada “O Papel do Farmacêutico na Contraceção de Emergência”.

Em relação à farmácia hospitalar, abordo temas como o uso de Oxaliplatina, Fluorouracilo e Leucovorina no tratamento de cancro colorretal, a administração de medicamentos por sonda nasogástrica e fracionamento de comprimidos e, ainda, o uso *off-label* do Propranolol.

Segue-se a Parte 2, onde desenvolvo dois temas atuais na área da farmácia, procurando dar resposta a questões que se colocam e que são de elevada relevância para a comunidade científica.

Começo com um primeiro tema relativo a um novo fármaco aprovado para o tratamento da epilepsia, designado Cenobamato. Este parece ser um fármaco promissor nos ensaios clínicos efetuados, tendo demonstrado uma eficácia superior às opções terapêuticas já existentes, na redução da frequência de convulsões nos pacientes com epilepsia. Ao longo do desenvolvimento deste tema, procuro dar a conhecer os aspetos farmacocinéticos e farmacodinâmicos que permitem a ação deste fármaco, bem como as suas limitações.

Por último, abordo um assunto que preocupa a população e a comunidade científica há décadas, a possibilidade de a contraceção hormonal promover o desenvolvimento de cancro da mama. O meu objetivo foi efetuar uma análise de vários ensaios clínicos existentes sobre esta temática e explorar a relação benefício risco do uso deste tipo de contraceção.

Índice Geral

Parte 1 Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A: Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização	1
2. Cronograma.....	2
3. Atividades desenvolvidas	4
3.1. Doenças ginecológicas mais comuns na mulher	4
3.2. Distúrbios do Sono	6
3.3. Suplementação com plantas	7
3.4. Formação Interna “O Papel do Farmacêutico na Contraceção de Emergência”	9
Secção B: Farmácia Hospitalar.....	11
1. Contextualização	11
2. Cronograma.....	12
3. Atividades desenvolvidas	14
3.1. Oxaliplatina, Fluorouracilo e Leucovorina no cancro colorretal.....	14
3.2. Administração de medicamentos por sonda nasogástrica e fracionamento de comprimidos.....	15
3.3. Uso <i>off-label</i> do Propranolol	17
Parte 2 Temas de desenvolvimento	19
1. Cenobamato: um novo e promissor fármaco anticonvulsivante	19
1.1. Introdução: Epilepsia.....	19
1.2. Opções de tratamento para a epilepsia	20
1.2.1. Moduladores dos canais iónicos dependentes de voltagem	21
1.2.2. Potenciadores da neurotransmissão inibitória mediada pelo GABA	22
1.2.3. Inibidores da neurotransmissão excitatória mediada por Glutamato.....	23
1.2.4. Modulação direta da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica	24
1.3. Cenobamato.....	25
1.3.1. Componente Química.....	27
1.3.2. Componente Farmacoterapêutica	28

1.3.3. Interações medicamentosas	30
1.3.4. Tolerabilidade e Efeitos Secundários	31
1.4. Conclusões e perspectivas futuras.....	32
2. O papel da contraceção hormonal no desenvolvimento de cancro da mama	33
2.1. Introdução.....	33
2.2. Cancro da mama.....	33
2.2.1. Fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da mama.....	34
2.2.2. Classificação molecular cancro da mama.....	35
2.3. Contraceção Hormonal.....	35
2.3.1. Métodos Contracetivos Orais	36
2.3.2. Métodos Contracetivos por outras vias de administração	37
2.4. Associação entre a utilização de contraceção hormonal e o desenvolvimento de cancro da mama.....	38
2.4.1. Resultados de ensaios realizados ao longo do tempo para cada tipo de CH	39
2.4.2. Subtipos de neoplasias mamárias e fatores de risco	41
2.5. Conclusões e perspectivas futuras.....	41
Conclusão global.....	43
Referências bibliográficas.....	44
Anexos	52

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária	2
Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar	12
Tabela 3. Esquema de um ciclo de FOLFOX no tratamento de neoplasias colorretais	14
Tabela 4. Alvos moleculares dos anticonvulsivantes utilizados clinicamente	25
Tabela 5. Propriedades químicas gerais do Cenobamato	27
Tabela 6. Interações Farmacocinéticas do Cenobamato.....	31
Tabela 7. Classificação em subtipos moleculares de cancro da mama	35

Índice de Figuras

Figura 1. Introdução de fármacos anticonvulsivantes no mercado	20
Figura 2. Estrutura molecular do Cenobamato obtida a partir da ferramenta ChemDraw 16.0.1.4	27
Figura 3. Constituição do tecido mamário feminino.....	34

Índice de Anexos

Anexo 1. Panfleto Doenças Ginecológicas	52
Anexo 2. Publicações Redes Sociais relativas ao tema das Doenças Ginecológicas.....	53
Anexo 3. Publicações nos <i>stories</i> das redes sociais relativas ao tema das Doenças Ginecológicas	58
Anexo 4. Panfleto Perturbações do Sono.....	61
Anexo 5. Vídeo Explicativo publicado nas redes sociais acerca das Perturbações do Sono	62
Anexo 6. Póster Suplementação com Plantas	63
Anexo 7. Formação Interna “O Papel do Farmacêutico na Contraceção de Emergência”	63

Abreviaturas

AIM	–	Autorização de Introdução no Mercado
AMPA	–	Alfa-Amino-3-hidroxi-5-Metil-4-isoxazol-Propiónico
AT	–	Adesivo Transdérmico
ATCs	-	Anticonvulsivantes
AUC	–	Área sob a curva
AUP	–	Acetato de Ulipristal
AV	–	Anel Vaginal
AVC	–	Acidente Vascular Cerebral
BHE	–	Barreira Hematoencefálica
CE	–	Contraceção de Emergência
CH	–	Contraceptivos Hormonais
CHC	–	Contraceção Hormonal Combinada
C _{máx}	–	Concentração máxima
CO	–	Contraceção Oral
COC	–	Contraceção Oral Combinada
COP	–	Contraceção Oral com Progestagénios
CP	–	Contraceptivos com Progestagénios
CPI	–	Contraceção Progestativa Injetável
CPS	–	Contraceção Progestativa Subcutânea
CV	–	Candidíase Vaginal
DC	–	Distribuição Clássica
DIU	–	Dispositivo Intrauterino de Cobre
DNA	–	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DRESS	–	Reação Adversa a Fármacos com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos
FC	–	Farmácia Comunitária
FSL	–	Farmácia São Lázaro
GABA	–	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>
GAD	–	<i>Glutamic Acid Decarboxylase</i>
HER ₂	–	Recetores do fator de crescimento epidérmico humano 2
HLA	–	Hospital da Luz Arrábida
LDL	-	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LH	–	Hormona Luteinizante
LICE	–	Liga Internacional Contra a Epilepsia
LNG	–	Levonorgestrel

MPE – Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes

NMDA – *N*-Metil-D-Aspartato

NOWAC – Norwegian Women and Cancer

PIC – Preço Impresso na Cartonagem

PVP – Preço de Venda ao Público

RCGP – Royal College of General Practitioners

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RE – Recetores de Estrogénio

REM – *Rapid Eye Movement*

RP – Recetores de Progesterona

RR – Risco Relativo

SC – Serviço Clínico

SF – Serviços Farmacêuticos

SI – Sistema Informático

SIU – Sistema Intrauterino

SNC – Sistema Nervoso Central

SQTS – Síndrome do QT curto

TRH – Terapia de Reposição Hormonal

UGT – Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

VB – Vaginose Bacteriana

Parte 1 | Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A: Farmácia Comunitária

1. Contextualização

A farmácia comunitária (FC) é uma área de intervenção farmacêutica que sempre me cativou, não só pela elevada importância que um farmacêutico comunitário tem junto da população, mas também pela proximidade que é conseguida com os utentes.

O meu estágio curricular em FC decorreu na Farmácia São Lázaro (FSL), entre os dias 10 de janeiro e 9 de maio, sob a orientação da Dr^a. Marta Mendes e com o acompanhamento de toda a equipa. Durante este tempo estagiei das 9h da manhã às 17h da tarde, com um período de almoço de 1h, perfazendo um total de 35h semanais.

A FSL situa-se na cidade do Porto, na Avenida Rodrigues de Freitas, nº309. Por conseguinte, encontra-se próxima de espaços como a Biblioteca Municipal, locais de transporte, restauração e estabelecimentos de ensino, como a Faculdade de Belas Artes e o Colégio de Nossa Senhora da Esperança. Assim, recebe um público diversificado, desde estudantes, pais, trabalhadores e turistas. Contudo, o grande público da FSL é a população circundante, constituída, essencialmente, por idosos polimedicados e pessoas com um baixo nível de escolaridade e dificuldades económicas.

Esta farmácia é um local de boas dimensões, constituída por uma área de atendimento ao público com 4 balcões individuais, vários expositores, uma gôndola e, ainda, um aparelho de medição da pressão arterial e uma balança. Existe também uma zona de armazém, um laboratório, uma área de receção de encomendas e um gabinete de atendimento personalizado. O gabinete permite a realização de serviços que carecem de um maior contacto pessoal, tais como a medição de parâmetros bioquímicos, perfuração de orelhas e consultas de nutrição. Este último ocorre às sextas-feiras, de 2 em 2 semanas, com a colaboração de uma nutricionista, a Dr^a. Tatiana Prata.

A equipa habitual da FSL é constituída pela diretora técnica e proprietária, Dr^a. Isabel Rodrigues, pela farmacêutica adjunta, Dr^a. Marta Mendes, pelas farmacêuticas, Dr^a. Mariana Rodrigues e Dr^a. Liliana Silva e, ainda, pela Ajudante Técnica Susana Ferreira e pela auxiliar de limpeza Graça Santos. No entanto, devido ao facto da Dr^a. Mariana Rodrigues se encontrar a usufruir de licença de maternidade, durante o meu período de estágio, a FSL contou com a colaboração da Dr^a. substituta Alexandra Sá. Mais tarde, em consequência de uma oportunidade profissional, a Dr^a. Alexandra sessou funções na farmácia, sendo substituída pelo Dr. Rui Dantas. Numa fase final tive, ainda, oportunidade de contactar com um outro estagiário, Tiago Pereira, a completar o seu curso de Técnico Auxiliar de Farmácia.

2. Cronograma

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária

Atividades	janeiro (desde dia 10)	fevereiro	março	abril	maio (dia 9)
Receção e armazenamento de encomendas	X	X	X	X	
Atualização de stocks	X	X	X	X	
Gestão e devolução de encomendas	X	X	X	X	
Controlo dos prazos de validade		X	X	X	
Organização de receituário e faturação		X	X	X	
Recolha VALORMED	X	X	X	X	
Acompanhamento de atendimentos ao balcão	X				
Atendimentos com supervisão	X				
Atendimentos autónomos		X	X	X	X
Realização de encomendas instantâneas e por telefone		X	X	X	X
Medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos		X	X	X	
Participação em Formações	X		X	X	
Organização de lineares e gôndolas		X			
Preparação de publicações para as redes sociais			X	X	X
Participação num Rastreio Cardiovascular				X	
Atividade “Doenças ginecológicas mais comuns na mulher”			X		
Atividade “O Sono”			X	X	
Atividade “Suplementação com plantas”				X	
Formação interna “O papel do farmacêutico na Contraceção de Emergência”					X

Na fase inicial do meu estágio na FSL, a primeira função com a qual contactei foi a receção e armazenamento de encomendas, a qual desempenhei 2 vezes por dia, durante cerca de 2 semanas. Após a chegada da encomenda, efetua-se a sua receção, com a ajuda do sistema informático (SI) SIFARMA 2000®. De seguida, verifica-se o prazo de validade, se o preço impresso na cartongem (PIC) corresponde ao preço de venda ao público (PVP), o preço de faturação e se o número de embalagens enviado é igual ao faturado. Por fim, procede-se à arrumação dos produtos nos locais adequados.

No início de cada mês é emitida uma listagem com todos os produtos cuja validade expira nos 2 meses seguintes. Segue-se a confirmação dos prazos de validade, retiram-se os produtos cuja validade está a terminar e, simultaneamente, verificam-se os *stocks*. No final do mês procede-se à devolução destes produtos, à correção das validades no SI e à contagem física dos artigos que foram marcados com “Erro de *stock*”.

Relativamente à organização do receituário, as receitas manuais são separadas de acordo com os organismos de comparticipação e reunidas em lotes de 30 receitas. Na FSL, no ato de dispensa é efetuada uma verificação e, posteriormente, faz-se uma segunda confirmação para diminuir os erros e garantir o reembolso da comparticipação. Juntamente com cada receita, é necessário também enviar o documento de faturação.

Na FSL existe um contentor da VALORMED, uma sociedade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos que já não são utilizados pela população.¹ Assim, recolhíamos os resíduos de medicamentos que os utentes nos entregavam e quando o contentor ficava cheio preparávamo-lo para entregar aos distribuidores, que o fazem chegar à entidade responsável.

Desde o início do estágio, ficava a assistir aos atendimentos e passado 2 semanas comecei a realizar alguns com a supervisão da minha monitora e da restante equipa da FSL. Foi no início de fevereiro que comecei a atender autonomamente, no entanto, sempre que me surgiam dúvidas recorria a algum membro da equipa. No decorrer deste serviço, efetuava a receção e validação das prescrições médicas, tentava perceber se existiam interações ou contraindicações, indicava ao utente a posologia e o modo de administração e, por fim, dava alguns conselhos acerca da terapia e/ou condição do utente, inclusive algumas medidas não farmacológicas. Realizei também a dispensa de medicamentos psicotrópicos, durante a qual procedia ao levantamento dos dados do utente e/ou da pessoa que fizesse o levantamento da medicação. Tive, ainda, a oportunidade de dar aconselhamento sobre produtos de dermocosmética, suplementos alimentares, dispositivos médicos e produtos de uso veterinário. Aquando dos atendimentos, realizava também encomendas instantâneas de produtos que não dispúnhamos em *stock*, através do SI, o Módulo de Atendimento e, por vezes, por telefone.

Ao longo do estágio realizei, ainda, a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, como a medição da pressão arterial, do colesterol total, triglicerídeos e glicemia. Inclusive participei na realização de um rastreio cardiovascular gratuito, no Dia Mundial da Saúde (7 de abril), no qual efetuei a medição dos parâmetros acima referidos e, ainda, uma determinação adicional do ácido úrico.

Na FSL todas as semanas é lançada uma publicação nas redes sociais, denominada a “Dica da Semana”, no sentido de promover algum produto e dar a conhecer os seus benefícios para a saúde, a qual fiquei responsável por preparar a partir do início do mês abril. No mês de março elaborei também algumas publicações acerca das atividades que desenvolvi, as quais abordarei de seguida.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Doenças ginecológicas mais comuns na mulher

Contextualização:

Desde o início do meu estágio curricular que me apercebi de uma grande procura de produtos ginecológicos pelas utentes da farmácia e a existência de muitas mulheres com queixas de infeção urinária. Acontecia também, muito frequentemente, a procura de produtos para tratar a candidíase, quando na verdade os sintomas sugeriam outro tipo de infeção vaginal.

Existem inúmeras patologias ginecológicas a que a mulher está exposta, especialmente, em consequência de relações sexuais desprotegidas. Para além disto, nota-se uma grande desinformação das mulheres acerca das infeções vaginais, que são de facto um problema muito frequente no sexo feminino. Estas patologias são facilmente confundidas, mas são distintas e requerem tratamentos diferenciados, pelo que é importante a mulher saber distingui-las e como atuar em cada situação.

Pelos motivos acima referidos, achei pertinente alertar e educar a população feminina acerca das diferentes doenças ginecológicas que existem, pelo que decidi realizar alguma atividade relacionada com este tema. Sabendo que o Dia Internacional da Mulher se comemorava no dia 8 de março, optei por implementar a tarefa na semana de 7 a 11 de março.

Desenvolvimento / Intervenção:

Após alguma pesquisa e em conversação com a equipa da FSL, apercebi-me que a melhor maneira de expor a informação às utentes da farmácia seria através da entrega de panfletos. Assim, decidi elaborar um panfleto (**Anexo 1**) onde abordei as doenças ginecológicas mais comuns na mulher, tentando colocar um exemplo de infeção causada por cada tipo de agente patológico.

Comecei pela candidíase vaginal (CV), uma infeção fúngica, decorrente de um desequilíbrio da microbiota vaginal, que favorece o crescimento excessivo do fungo *Candida albicans*.^{2, 3} Por sua vez, a vaginose bacteriana (VB), é uma infeção causada pelo crescimento preferencial de bactérias anaeróbias, o que origina uma diminuição de *Lactobacillus* e, consequentemente, um aumento do pH vaginal.^{4, 5} Relativamente aos sintomas, a grande diferença entre estas duas patologias está, essencialmente, no facto da VB não estar associada a prurido ou dor na zona genital, ao contrário do que acontece na CV. Por outro lado, o corrimento também é um fator de distinção, enquanto na CV é branco, espesso, granuloso e sem cheiro, na VB apresenta-se acinzentado, abundante, aquoso e com um cheiro intenso.^{2, 3, 4, 5}

Incluí também a Tricomoniase, uma infeção parasitária, causada pelo parasita *Trichomonas vaginalis*, transmitido por via sexual. Os sintomas desta patologia manifestam-se através do surgimento de um corrimento esverdeado, espumoso e com odor intenso, uma necessidade de

urinar com frequência, dor e prurido na região genital, bem como ao urinar ou durante as relações sexuais.⁶

Por último, dada a sua relevância, decidi abordar as infecções urinárias, que são, na sua grande maioria, causadas pela bactéria *Escherichia coli* e podem ser não complicadas, quando afetam a bexiga (cistite) ou complicadas, quando afetam os rins (pielonefrite).⁷ Uma cistite caracteriza-se pela presença de uma urina escura, turva e com odor forte, sensação de desconforto ao urinar, polaquiúria e dor na região pélvica.⁷ Por sua vez, na pielonefrite ocorrem os mesmos sintomas da cistite, mas de forma mais exacerbada, sendo acrescidos de dor na região lombar, um mal-estar geral, febre, náuseas e vômitos. Pode ainda ocorrer a presença de sangue na urina.⁸

Em cada uma das patologias foquei também em explicar as opções de tratamento, dando exemplos de produtos disponíveis na farmácia para esse efeito e terminei com algumas medidas não farmacológicas, que podem ser úteis na prevenção destas infeções.

Estes panfletos foram entregues por mim e pela restante equipa da FSL, após cada atendimento, a mulheres em idade fértil, dado serem as mais afetadas por este tipo de patologias. Para além disto, de forma a abranger um maior público, efetuei também uma publicação nas redes sociais da FSL (**Anexo 2**) e coloquei alguns “Sabias que...” (**Anexo 3**), dedicando um dia da semana a cada patologia.

Conclusão:

Ao longo da semana em que realizei esta atividade senti que, ao receberem o panfleto, as utentes da FSL mostraram-se interessadas em saber mais sobre o assunto. Várias foram as vezes em que me disseram tratar-se de um tema importante e que “todas nós mulheres devíamos ter mais atenção à nossa saúde íntima”. Inclusive apareceram algumas utentes a pedir mais esclarecimentos sobre problemas vaginais, a discutir connosco os seus sintomas ou a requisitar os produtos que incluí no folheto. Como sobrou algum material coloquei-o exposto junto ao balcão de atendimento e reparei que diversas vezes, as mulheres pegavam e levavam para ler, aliás algumas pediam conselhos sobre a sua saúde e higiene íntima.

Em relação às publicações nas redes sociais, estas tiveram bastantes visualizações e partilhas, bem como comentários de apoio à atividade e a demonstrar o seu apreço pelo tema.

Por fim, tendo em conta os aspetos acima referidos concluo que esta atividade teve um bom alcance e correspondeu ao objetivo de informar e alertar a população feminina para os problemas ginecológicos.

3.2. Distúrbios do Sono

Contextualização:

Um sono reparador é essencial, não só para repor as reservas de energia que se esgotam durante o dia, mas também porque permite ao Ser Humano uma maior qualidade de vida. Tem-se verificado que cada vez mais que os portugueses dormem mal, segundo a Associação Portuguesa de Sono, aproximadamente metade da população portuguesa sofre de distúrbios do sono, em que o mais comum é a insónia, que atinge 25% da população.⁹

Ao longo do meu estágio na FSL verifiquei que existem inúmeras pessoas com queixas relativamente ao sono e a pedir aconselhamento acerca de produtos que as ajudassem a ter um sono de maior qualidade. Por outro lado, pude constatar que grande parte dos utentes da farmácia tomava medicação para dormir prescrita pelo médico, como Zolpidem e benzodiazepinas, sendo o Alprazolam, o Lorazepam e o Diazepam as mais comuns. Acontece que estes compostos pertencem ao grupo dos psicofármacos, que oferecem apenas uma solução a curto prazo e não resolvem o problema na sua origem. Para além de que acarretam o risco de dependência quando tomados durante muito tempo.¹⁰

Decidi, então, realizar uma atividade sobre “O Sono”, no sentido de alertar a população para estes riscos e dar a conhecer algumas alternativas mais seguras que podem optar antes de iniciar a toma de psicofármacos. Esta foi implementada na semana de 28 de março a 1 de abril, por uma questão de disponibilidade tanto minha como da equipa da FSL.

Desenvolvimento / Intervenção:

Tal como referi acima, segundo a equipa da FSL e pelo que consegui observar, a melhor maneira de expor a informação aos utentes da farmácia seria através da entrega de panfletos. Assim, decidi elaborar um panfleto (**Anexo 4**), onde comecei por listar os benefícios de um sono reparador e elaborei uma breve explicação sobre o ritmo circadiano e o papel da melatonina. A melatonina, conhecida como a “hormona do sono”, é produzida naturalmente pela glândula pineal localizada no nosso cérebro. Por sua vez, o ritmo circadiano é um ciclo de 24h, conhecido como “relógio biológico”, que regula o nosso organismo, de forma a estarmos acordados durante o dia e sentirmo-nos cansados à noite.^{11, 12}

De seguida, descrevi de forma simples o ciclo do sono, explicando que este se divide em Sono REM (*rapid eye movement*) e Sono não REM. O primeiro corresponde à fase inicial do sono, em que a pessoa ainda está ligeiramente acordada e alerta e não há movimento rápido dos olhos. Já o segundo diz respeito a um sono mais profundo, onde o cérebro fica mais ativo, o que leva ao aparecimento dos sonhos, mas o corpo fica relaxado e imobilizado.^{11, 12}

Foquei também nos riscos da utilização de psicofármacos, expondo algumas alternativas mais seguras disponíveis na farmácia. Por fim, coloquei exemplos de medidas não farmacológicas que

os utentes podem efetuar para conseguirem adormecer melhor, como evitar utilizar o telemóvel, computador ou tablet nas horas antes de deitar, não consumir cafeína, álcool ou fumar, entre outras.¹³

Estes panfletos foram entregues por mim e pela restante equipa da FSL, após cada atendimento, a pessoas que demonstrassem ter problemas em dormir ou utentes jovens, visto ser uma faixa etária onde ainda poderíamos evitar a toma de psicofármacos. No caso dos idosos, a maioria deles já utiliza este tipo de fármacos há um longo período de tempo não fazendo tanto sentido esta abordagem. Para além disto, de forma a abranger um maior público, procedi à preparação de um vídeo explicativo acerca deste tema, que publiquei nas redes sociais da FSL (Anexo 5).

Conclusão:

À medida que íamos entregando os panfletos, ao longo da semana, apercebi-me do interesse das pessoas sobre o tema e acabava por existir uma partilha, por parte dos utentes, das suas experiências em relação aos seus problemas em adormecer. Estas ocorrências permitiam-nos informar os utentes acerca de medidas não farmacológicas que estes poderiam colocar em prática para os ajudar a dormir melhor e dar algum aconselhamento acerca de produtos disponíveis no mercado, não sujeitos a receita médica, pelos quais poderiam optar.

Em relação ao vídeo publicado nas redes sociais, foi conseguido um bom alcance, uma vez que teve muitas visualizações e partilhas, bem como comentários de felicitação pelo trabalho desenvolvido e destaque para a importância do tema.

Por fim, tendo em conta os aspetos acima referidos concluo que esta atividade foi benéfica tanto para os utentes como para a farmácia. Por um lado, permitiu informar os utentes acerca do ciclo do sono e perigos da toma de psicofármacos, bem como apresentar-lhes alternativas mais seguras e medidas não farmacológicas e, por outro lado, ajudou a divulgar os produtos disponíveis na farmácia, aumentando as suas vendas.

3.3. Suplementação com plantas

Contextualização:

Numa fase inicial do meu estágio, recebemos na FSL uma grande encomenda de produtos Arkopharma®, um laboratório farmacêutico qualificado em fitoterapia, que produz medicamentos e suplementos alimentares naturais à base de plantas.¹⁴ Entre os artigos existiam inúmeros suplementos alimentares da gama Arkocápsulas®, cujos produtos têm 100% de origem vegetal.

Perante a presença de tantas plantas, para os mais variadíssimos fins, senti a necessidade de pesquisar mais aprofundadamente acerca das propriedades e indicações das mesmas. Para além

disso, alguns membros da equipa da FSL demonstraram interesse em relembrar estes aspetos, dada a sua utilidade para um melhor aconselhamento aos utentes.

Decidi, então, realizar uma atividade sobre “Suplementação com plantas”, no sentido de facilitar a pesquisa de informação sobre as funcionalidades de cada planta, por parte da equipa da farmácia, aquando de um atendimento. Esta atividade foi realizada no dia 25 de abril, por uma questão de disponibilidade tanto minha como da equipa da FSL.

Intervenção:

A melhor forma que encontrei de expor a informação acerca das propriedades das plantas foi através de um póster (**Anexo 6**), onde abordei as plantas mais comumente utilizadas para cada situação, dividindo-as em grupos. Para cada uma delas coloquei o nome comum e o científico, a parte utilizada, as suas principais propriedades e compostos responsáveis pela mesma e, por fim, as suas utilizações.

Para representar o grupo de plantas que atuam na regulação do peso, escolhi duas com efeitos opostos. O *Orthosiphon* (*Orthosiphon stamineus*) é uma planta com ação diurética, pelo que é utilizado para auxiliar na perda de peso, prevenção cálculos renais e retenção de líquidos. Por sua vez, o Feno Grego (*Trigonella foenum graecum*) atua como estimulante do apetite, pelo que pode ser indicado em casos de falta de apetite e para ajudar a ganhar peso de forma saudável.¹⁵

No grupo de plantas utilizadas em problemas digestivos, optei pela Alcachofra (*Cynara scolymus*), indicada no alívio de sintomas de enfartamento, inchaço e flatulência. Por outro lado, esta planta tem ainda uma ação hepatoprotetora, uma vez que estimula a regeneração das células do fígado expostas a toxinas. Já o Plantago (*Plantago ovata*) atua como laxante, sendo indicado em situações de obstipação crónica.¹⁵

Relativamente a problemas cardiovasculares, a Oliveira (*Olea europaea*) possui uma ação hipotensiva e hipoglicemiante, sendo útil para manter a pressão arterial e os níveis de glicemia no sangue em valores normais. Por sua vez, o Arroz Vermelho (*Oryza sativa*) atua de forma equivalente às estatinas, tendo uma ação hipocolesterolemiantes, o que permite manter os níveis de colesterol LDL (*low density lipoprotein*) estáveis.¹⁵

No que diz respeito a problemas circulatorios, o Castanheiro da Índia (*Aesculus hippocastanum*) atua como flebotrópico, adstringente e anti-inflamatório, estando indicado em situações de pernas cansadas, edema, equimoses e insuficiência venosa, bem como no alívio da dor associada a hemorroidas. Já o Ginkgo (*Ginkgo biloba*) possui uma ação vasodilatadora, pelo que melhora a memória e a concentração e atrasa a deterioração cognitiva associada à idade. Para além disso, revela uma ação inibidora da agregação plaquetária, prevenindo a formação de coágulos. Auxilia, ainda, na má circulação nas extremidades, podendo ser utilizada no tratamento de frieiras.¹⁵

Em relação a opções adequadas para perturbações do sono existe, por exemplo, a *Passiflora* (*Passiflora incarnata*), uma planta que possui características ansiolíticas, calmantes e sedativas. Para situações de dificuldade em adormecer associadas a stress e nervosismo, o *Crataegus* (*Crataegus laevigata*) representa uma boa opção.¹⁵

No que concerne a problemas femininos, a *Salva* (*Salvia officinalis*) permite melhorar menstruações irregulares, escassas e dolorosas, devido à sua ação antiespasmódica. Por outro lado, apresenta um efeito antitranspirante, atenuando problemas de sudção excessiva associados à menopausa. Por sua vez, a *Matricária* (*Tanacetum parthenium*) diminui a frequência e intensidade das enxaquecas.¹⁵

O Ginseng (*Panax ginseng*) funciona como estimulante e tónico, melhorando o desempenho físico e intelectual, para além de reduzir a sensação de fadiga, dores musculares e câibras. Já o Harpagófito (*Harpagophytum procumbens*) tem ações analgésicas e anti-inflamatórias, permitindo aliviar dores articulares, musculares e reumáticas ou causadas por tendinites e entorses. O Arando Vermelho (*Vaccinium macrocarpon*) previne e alivia sintomas associados a infeções urinárias, devido à sua poderosa ação antissética. Por último, incluí neste trabalho a Bardana (*Arctium lappa*), uma planta que auxilia no tratamento de problemas de pele, como acne, eczema, psoríase e furúnculos. Este efeito deve-se às suas ações antifúngica e antibacteriana.¹⁵

O póster foi colocado numa área estratégica, na zona de arrumação dos medicamentos, onde os utentes não o podiam ver, mas próximo do local de atendimento, para uma fácil consulta por parte da equipa da FSL. Aquando da exposição do meu trabalho realizei uma pequena explicação a toda a equipa sobre o mesmo, focando nas contraindicações e interações que os extratos destas plantas podem ter com outros medicamentos.

Conclusão:

Após efetuar a apresentação do meu trabalho recebi elogios por parte da equipa da FSL pela forma como abordei o tema, por ter conseguido sintetizar a informação e colocá-la de uma forma esquemática, de fácil leitura e interpretação. Referiram ainda que iria ser, de facto, uma ferramenta útil para os atendimentos, que era o principal objetivo.

3.4. Formação Interna “O Papel do Farmacêutico na Contraceção de Emergência”

Contextualização:

No primeiro mês do meu estágio apercebi-me de uma grande procura por contraceção de emergência na FSL. Apesar do conhecimento adquirido ao longo do curso acerca deste assunto, senti que precisava de rever o modo de proceder aquando da dispensa da pílula do dia seguinte.

Uma das recomendações seria que apresentássemos um tema à equipa da farmácia no âmbito de uma formação interna e, pela sua importância, decidi escolher esta temática para realizar a formação. Para além disso, a própria equipa da FSL achou pertinente uma formação acerca deste assunto de maneira a tornar o atendimento mais uniforme e seguro pela equipa e mais esclarecedor para o utente. Assim, esta atividade foi realizada no dia 9 de maio, por uma questão de disponibilidade tanto minha como da equipa da FSL.

Intervenção:

Com a finalidade de facilitar a exposição da informação, decidi elaborar um *PowerPoint* (**Anexo 7**), onde evidenciei a importância do papel do farmacêutico na dispensa de contraceção de emergência (CE). Comecei por efetuar uma contextualização, onde incluí alguns dados estatísticos sobre contraceção em Portugal e evidenciei os métodos de CE que estão disponíveis no nosso país. Nas farmácias comunitárias podem ser encontradas formulações de comprimidos contendo 30 mg de Acetato de Ulipristal (AUP) e outras contendo 1,5 mg de Levonorgestrel (LNG). Existe ainda, um terceiro método, o Dispositivo Intrauterino de Cobre (DIU), que apenas pode ser obtido e colocado nas unidades de saúde.¹⁶ De seguida, procurei detalhar as propriedades de cada uma destas substâncias ativas, evidenciando o seu mecanismo de ação, possíveis reações adversas, contraindicações e interações.

A restante apresentação foi dedicada à intervenção farmacêutica, onde expus as situações que devem desencadear uma dispensa da nossa parte de CE, o que nos indica haver uma falha do método contraceutivo e, ainda, os fatores e questões que devemos considerar e tentar saber acerca da utente, antes de efetuar a dispensa. Quando a relação sexual desprotegida ocorre até 72h o farmacêutico pode optar por dispensar LNG ou AUP, se for entre 72 a 120h deve indicar o uso de AUP, mais de 120h exige o encaminhamento da utente ao médico.¹⁶ Por fim, indiquei, quais os restantes casos que carecem de uma referência a consulta médica e os aspetos que devemos referir aquando da dispensa de CE.

Conclusão:

No final da formação a equipa da FSL mostrou a seu agrado em relação à mesma, realçaram que se trata de facto de um tema importante e que o meu trabalho estava muito completo, focando em todos os aspetos que devemos ter em conta aquando da dispensa de CE. Para além disso, tiraram várias dúvidas que tinham em relação ao tema e salientaram que tinha sido útil rever o modo de proceder e as questões a efetuar antes de dispensar este tipo de medicação.

Secção B: Farmácia Hospitalar

1. Contextualização

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu no Hospital da Luz Arrábida (HLA), entre os dias 1 de julho e 31 de agosto, sob a orientação da Dr^a. Sara Pinto e com o acompanhamento de toda a equipa. Durante este tempo estagiei das 9h da manhã às 17h da tarde, com um período de almoço de 1h, perfazendo um total de 35h semanais.

O HLA situa-se na cidade de Vila Nova de Gaia, na Praceta de Henrique Moreira, nº150, e integra o grupo Luz Saúde, constituído por 14 hospitais privados, 13 clínicas em regime de ambulatório e 2 residências sénior. Na íntegra, este grupo possui 29 unidades de saúde distribuídas por todo o país, no sentido de proporcionar a todos os cidadãos portugueses os melhores cuidados nas suas várias áreas de atuação.¹⁷

Os serviços farmacêuticos (SF) do HLA situam-se no Piso 1, possuindo também um armazém de inflamáveis e gases medicinais (Piso 0), uma unidade de preparação de citotóxicos (Piso 4) e um armazém de segurança (Piso 8). O horário de funcionamento dos SF decorre das 9h às 18h, de segunda a sexta-feira, estando encerrados aos fins de semana e feriados. Por este motivo, existe o armazém de segurança, com um pequeno *stock* de medicamentos, onde os enfermeiros podem recorrer em situações de emergência que ocorram após o fecho dos SF ou durante o fim de semana.

As instalações dos SF encontram-se divididas em diferentes secções de acordo com o trabalho a desenvolver. Existe uma zona de armazenamento geral dos medicamentos, outra onde se efetua a distribuição individual diária e uma área onde se rececionam as encomendas. Dispõem, ainda, de um laboratório de preparação de não estéreis, uma sala de reembalagem, uma área onde se armazenam os medicamentos destinados aos ensaios clínicos e uma zona de registo de entradas e saídas de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MPE). Por último, possuem uma sala destinada aos farmacêuticos e o gabinete da diretora técnica, onde estão armazenados os MPE.

A equipa habitual dos SF é constituída pela diretora técnica (Dr^a. Alexandra Madureira), por 3 farmacêuticas (Dr^a. Sara Pinto, Dr^a. Joana Trindade e Dr^a. Ana Seabra), por 3 técnicos superiores de diagnóstico (Helena Alvarenga, Isabel Vieira e Daniel Baptista) e, ainda, por uma auxiliar operacional (Ana Ribeiro). Por uma questão de saúde, durante o meu estágio, a Dr^a. Ana Seabra encontrava-se sob licença, pelo que tive a oportunidade de trabalhar com a farmacêutica substituta, Dr^a. Inês Leal. Por último, devido ao elevado nível de trabalho, sobretudo na preparação de citotóxicos, a equipa dos SF conta com a ajuda de técnicos superiores de diagnóstico externos.

2. Cronograma

Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar

Atividades	julho	agosto
Realização da distribuição clássica	X	X
Devolução de medicamentos	X	X
Realização da distribuição individual diária	X	X
Controlo dos prazos de validade	X	
Armazenamento de medicamentos	X	X
Observação da validação de prescrições médicas	X	X
Validação de prescrições médicas com supervisão		X
Observação da manipulação de fármacos citotóxicos	X	X
Observação da validação de protocolos de tratamentos oncológicos	X	X
Observação da preparação de não estéreis	X	X
Observação e realização da reembalagem de medicamentos	X	X
Observação do circuito de entrada e saída de psicotrópicos e estupefacientes	X	X
Observação da entrada de medicamentos destinados aos ensaios clínicos		X
Pesquisa de informação sobre a possibilidade de fracionamento e administração por sonda nasogástrica dos medicamentos, de acordo com o laboratório responsável pelo seu fabrico	X	

Na fase inicial do meu estágio nos SF do HLA, a primeira função com a qual contactei foi a distribuição clássica (DC), que consiste na separação da medicação necessária para repor os *stocks* de cada serviço clínico (SC). A solicitação dos medicamentos em falta é efetuada pelo enfermeiro responsável de cada serviço, semanalmente, através do sistema informático X-Farma. Todos os dias de manhã realiza-se a DC, segundo um mapa semanal, onde consta em que dia da semana se efetua a preparação do pedido de cada SC.

Outra tarefa que executei foi a distribuição individual diária (DID), que corresponde à separação dos medicamentos necessários para cada doente internado, tendo em conta as prescrições médicas. A DID é realizada diariamente, permitindo assegurar a medicação de cada utente para um período de 24h, exceto à sexta-feira, em que se separa medicação para o fim de semana (72h). Para a realização da DID é fundamental que exista, anteriormente, uma validação das prescrições médicas, por parte dos farmacêuticos.

Durante o meu estágio tive oportunidade de observar e, mais tarde, efetuar com supervisão, esta validação. O farmacêutico verifica se os fármacos, dosagens, frequência e vias de administração são as adequadas para o utente, bem como se foram realizados os ajustes de dose necessários, por exemplo, em casos de problemas renais ou hepáticos. Aquando desta verificação, no HLA, é também realizado um registo dos antibióticos prescritos, de maneira a evitar o aumento das resistências. Sempre que um antibiótico é prescrito, tem obrigatoriamente de ser acompanhado por um documento justificativo da sua utilização. Quando alguma inconformidade é detetada, o farmacêutico comunica com o médico ou enfermeiro para que esta seja ultrapassada.

O HLA possui uma unidade de preparação de citotóxicos (UPC), onde são manipulados os tratamentos oncológicos. A UPC está dividida em 3 secções distintas. Existe uma sala de apoio à preparação de citotóxicos (zona negra), onde tive oportunidade de observar a realização da dupla verificação dos protocolos e a preparação de todos os materiais necessários à manipulação. Estes materiais são, posteriormente, enviados para a sala de preparação de citotóxicos (zona branca), onde também entrei para ver de perto como se realiza a manipulação destes fármacos. É imperativo que quem entra na zona branca, esteja devidamente vestido com o equipamento de proteção individual (luvas, touca, bata, protetores de sapatos e máscara FFP2). Assim, existe uma sala onde os operadores se equipam e desinfetam (zona cinzenta).

Antes desta manipulação é necessário que os farmacêuticos efetuem a validação dos protocolos de tratamento. Assim, começa-se por verificar se o esquema terapêutico escolhido pelo médico está adequado para o tipo de neoplasia em questão, através de fontes como o BC Cancer ou o National Comprehensive Cancer Network (NCCN). De seguida, o farmacêutico calcula a dose e o volume de fármaco adequados e, em certos casos, a concentração final (nos fármacos com intervalos de concentração final definidos). Tudo isto é, posteriormente, verificado, por um segundo farmacêutico, na zona negra.

Os psicotrópicos e estupefacientes possuem um circuito à parte dos outros medicamentos, para que seja possível ter um maior controlo do uso destes fármacos, de forma a evitar o uso abusivo e o desenvolvimento de dependência ou tolerância. Os MPE encontram-se armazenados num armário devidamente fechado, onde só os farmacêuticos podem aceder. Sempre que entram ou saem fármacos deste armário é necessário efetuar o registo no X-Farma e verificar se a quantidade que fica em *stock* corresponde à que está no sistema informático. Para que o farmacêutico dispense fármacos deste tipo é necessário que cada SC envie um documento, designado “Anexo X”, corretamente preenchido.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Oxaliplatina, Fluorouracilo e Leucovorina no cancro colorretal

Contextualização:

Ao longo do meu estágio curricular no HLA, durante a observação da validação de protocolos de tratamentos oncológicos e da manipulação de fármacos citotóxicos, apercebi-me de que uma grande parte das preparações manipuladas correspondiam a um esquema terapêutico denominado FOLFOX. A frequência com que esta terapêutica surgia suscitou o meu interesse de pesquisar mais aprofundadamente as características desta combinação de fármacos.

Desenvolvimento / Intervenção:

FOLFOX corresponde à abreviatura de um esquema terapêutico constituído por 3 fármacos anticancerígenos, o Folinato de Cálcio (FOL), o Fluorouracilo (F) e a Oxaliplatina (OX) e que está, essencialmente, indicado para o tratamento de cancro colorretal, podendo também ser uma opção no tratamento de cancro do pâncreas.¹⁸

Esta combinação de fármacos é, geralmente, usada como tratamento adjuvante à terapia primária (cirurgia ou radioterapia), em cânceros colorretais metastáticos, de forma a remover as restantes células cancerígenas. Contudo, pode também ser aplicado como tratamento de primeira linha em adenocarcinomas colorretais que não podem ser removidos através da cirurgia ou radiação. Por último, o FOLFOX tem ainda indicação como tratamento paliativo em doentes terminais portadores de neoplasias colorretais em estágio avançado.^{18, 19}

Cada ciclo de FOLFOX é administrado segundo o esquema apresentado na **tabela 3**, que é repetido após 14 dias.¹⁹

Tabela 3. Esquema de um ciclo de FOLFOX no tratamento de neoplasias colorretais [Adaptada]¹⁹

Fármaco	Dose	Modo de administração
Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV, em 250 ou 500 ml, durante 2h
Folinato de Cálcio	400 mg/m ²	IV, em 250 ml, durante 2h (ao mesmo tempo que a Oxaliplatina)
Fluorouracilo	400 mg/m ²	IV (após o Folinato de Cálcio)
Fluorouracilo	2400 mg/m ²	IV, durante 46h (através de uma bomba infusora)

O Fluorouracilo é uma fluoropirimidina, que atua como antimetabolito, através da sua incorporação no DNA (*deoxyribonucleic acid*), impedindo a sua síntese. Por outro lado, este composto possui também a capacidade de inibir a enzima Timidilato Sintetase, inibindo a formação do Ácido Timidílico, necessário para a replicação do DNA.²⁰ Por sua vez, a Oxaliplatina é um fármaco antineoplásico constituído por platina, que exerce a sua ação através da interação com as bases de guanina e citosina do DNA, inibindo assim a sua replicação e transcrição. O uso concomitante destes dois fármacos leva a um efeito sinérgico, aumentando os efeitos antineoplásicos.²¹ Por último, o Folinato de Cálcio estabiliza o complexo formado entre o Fluorouracilo e a Timidilato Sintetase, permitindo diminuir a citotoxicidade do Fluorouracilo.²²

Relativamente aos efeitos secundários, tal como na maior parte dos esquemas terapêuticos utilizados em quimioterapia, as náuseas e os vômitos são muito comuns. De acordo com os protocolos, o FOLFOX é uma combinação de fármacos quimioterápicos moderadamente emética.¹⁹ Assim, antes de cada ciclo o paciente deve fazer uma pré-medicação antiemética por via oral, com Dexametasona (8 a 12 mg) e um antagonista dos recetores de serotonina (5-HT₃), como Ondansetrom (8 mg), Granisetrom (1 mg) ou Palonossetrom (0,5 mg).²³

Conclusão:

Com esta pesquisa, para além de ficar a conhecer em que consiste o FOLFOX e em que situações é utilizado, tive também a oportunidade de analisar os protocolos de tratamento e compreender melhor como o farmacêutico efetua a sua validação. Através da plataforma BC Cancer consegui verificar para que tipo de neoplasias o FOLFOX está indicado, as doses e a forma como deve ser administrado, bem como o período de tempo entre cada ciclo, aspetos que o farmacêutico precisa de confirmar em cada validação.

3.2. Administração de medicamentos por sonda nasogástrica e fracionamento de comprimidos

Contextualização:

Nos SF do HLA existem umas tabelas de consulta rápida, onde consta a indicação da possibilidade de administração de medicamentos por sonda nasogástrica e do fracionamento de comprimidos em doses iguais, tendo em conta o laboratório de fabrico. Acontece que ao longo do tempo, os laboratórios de cada fármaco utilizados foram mudando, havendo a necessidade de atualizar estas tabelas. Assim, durante o meu estágio, a pedido da Dr^a. Joana Trindade, fiquei responsável por realizar esta tarefa.

Desenvolvimento / Intervenção:

Quando os doentes possuem limitações que impedem a administração de fármacos por via oral, pode ser necessário recorrer à utilização de uma sonda nasogástrica (SNG), permitindo o acesso do fármaco ao estômago. O farmacêutico é responsável por averiguar se os fármacos são compatíveis com a SNG e quais as recomendações de administração, para que a eficácia do fármaco se mantenha e não ocorra obstrução da sonda ou aumento de efeitos adversos.²⁴

Relativamente ao fracionamento de comprimidos, na generalidade, os medicamentos disponíveis no mercado possuem as doses mais comumente utilizadas pelos utentes. Contudo, em certas situações a dose pretendida pode não estar comercializada, pelo que se torna necessário fracionar os comprimidos. Para se efetuar este processo é imperativo que o fabricante garanta a possibilidade de a forma farmacêutica ser dividida em doses iguais e que as características de estabilidade se mantêm.²⁵

De forma a efetuar a atualização das tabelas mencionadas acima, procedi à pesquisa de informações sobre a possibilidade de administração dos fármacos por SNG e do seu fracionamento. Assim, recorri a fontes como o resumo das características do medicamento (RCM), o “*Hanbook of Drug Administration Via Enteral Feeding Tubes*” e o Guia Digital de Medicamentos Orais do Centro Hospitalar Cova Beira. Contudo, em certos casos não foi possível encontrar a informação pretendida, pelo que foi necessário contactar diretamente com o laboratório titular da autorização de introdução no mercado (AIM).

Conclusão:

A existência destas tabelas com informações acerca da possibilidade de administração de medicamentos por SNG e do fracionamento de comprimidos, por laboratório, facilita a consulta aquando da validação das prescrições médicas. Ao longo do estágio, assisti a vários episódios em que foi necessário recorrer a estas tabelas.

Uma das situações ocorreu aquando da validação de uma prescrição, em que um doente necessitava de tomar Lisinopril a 2,5 mg, contudo não existe no mercado esta dose disponível, pelo que teríamos de proceder ao fracionamento de comprimidos de Lisinopril a 5 mg. Desta forma, a farmacêutica verificou qual o laboratório que tínhamos disponível na farmácia do HLA, que neste caso era Generis®, e consultou a tabela no sentido de perceber se estes comprimidos eram divisíveis em doses iguais. No entanto, o Lisinopril a 5 mg da Generis® não pode ser fracionado, pelo que foi necessário encomendar Lisinopril a 5 mg da Teva®.

Um cenário semelhante ocorreu com um utente, cujas limitações não lhe permitiam ingerir fármacos por via oral, mas que precisava de tomar Gabapentina a 300 mg. Assim, a farmacêutica verificou, através da tabela, que as cápsulas de Gabapentina da Generis® (laboratório existente na farmácia do HLA) não poderiam ser administradas por SNG. Nessa mesma tabela foi possível

encontrar uma alternativa, a Gabapentina a 300 mg da Teva[®], e o modo de proceder para a sua administração por SNG.

3.3. Uso *off-label* do Propranolol

Contextualização:

Ao longo do meu estágio, assisti a uma situação de dispensa de Propranolol como tratamento profilático da enxaqueca num paciente pediátrico.

Desenvolvimento / Intervenção:

O uso *off-label* de medicamentos diz respeito à prescrição de fármacos para indicações terapêuticas ou especificações (faixa etária, via de administração, forma farmacêutica, dose/posologia) para as quais não existe aprovação por parte das entidades reguladoras do medicamento. Apesar de não existir forte evidência clínica para estas utilizações, a sua prescrição está prevista na lei, embora devam constituir exceções e ser devidamente justificadas por parte do prescritor.²⁶

O Propranolol é um fármaco pertencente à classe dos bloqueadores β -adrenérgicos, estando indicado no tratamento da hipertensão, angina de peito e arritmias cardíacas, bem como na profilaxia de ataques isquémicos agudos e da enxaqueca. Pode também ser utilizado no tratamento da tireotoxicose provocada por hipertireoidismo e tremores essenciais.^{27, 28}

O principal mecanismo de ação do Propranolol passa pela sua capacidade de atuar como um antagonista competitivo dos recetores β_1 e β_2 -adrenérgicos, inibindo a ação cronotrópica, inotrópica e vasoconstritora das catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), ao nível do coração. Assim, aquando do bloqueio destes recetores, ocorre uma diminuição da frequência e contratilidade cardíacas.²⁷

Relativamente ao mecanismo que permite que este fármaco seja utilizado no tratamento profilático da enxaqueca, este ainda não está totalmente esclarecido. Contudo, pensa-se que este efeito possa estar relacionado com a capacidade do Propranolol inibir a síntese de óxido nítrico e ter afinidade para os recetores 5-HT, componentes com um papel importante na fisiopatologia da enxaqueca. Para além disso, tem ainda a particularidade de conseguir atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), exercendo os seus efeitos no sistema nervoso central (SNC).²⁹

Existem vários fármacos aprovados para o tratamento profilático da enxaqueca, pertencentes a diferentes classes terapêuticas, como o Topiramato e Ácido Valpróico (Anticonvulsivantes), a Amitriptilina e Venlafaxina (Antidepressivos) e, por último, o Metoprolol e Propranolol (Bloqueadores beta).^{30, 31} Contudo, nenhuma destas alternativas possui aprovação relativa à sua utilização em crianças com idade inferior a 12 anos, pelo que em situações de enxaqueca infantil

os pediatras acabam por efetuar prescrições *off-label* de medicamentos utilizados em adultos, contendo estes princípios ativos.^{30, 32}

Nos escassos estudos que existem relativamente ao uso destes fármacos na prevenção da enxaqueca em crianças, o único que demonstrou uma eficácia superior a 50% em relação ao placebo foi o Propranolol, sendo um dos mais prescritos pelos médicos nesta situação.³³ A dose deste fármaco habitualmente utilizada na população pediátrica é de 20 mg, 2 a 3 vezes ao dia, o que corresponde a metade da dose utilizada em adultos.^{28, 32} No entanto, a sua utilização nesta faixa etária carece de uma monitorização da frequência cardíaca e pressão arterial a cada 3 meses e deve ser evitada em crianças asmáticas, diabéticas ou com tendências depressivas.³²

Conclusão:

Apesar do número reduzido de estudos e dos diferentes resultados, o Propranolol é um fármaco com um uso relativamente frequente na profilaxia da enxaqueca em crianças. Esta utilização ocorre, essencialmente, no sentido de prevenir a progressão da enxaqueca infantil para um quadro crónico.³³

Parte 2 | Temas de desenvolvimento

1. Cenobamato: um novo e promissor fármaco anticonvulsivante

1.1. Introdução: Epilepsia

A epilepsia é um distúrbio neurológico caracterizado pela ocorrência de crises epiléticas recorrentes, não provocadas.^{34, 35} Estas crises resultam de uma atividade neuronal excessiva ou síncrona, o que leva ao aparecimento de sinais e/ou sintomas específicos, que têm um início imprevisível e curta duração.^{35, 36}

As convulsões podem surgir devido a fatores precipitantes, como danos estruturais, sistêmicos, tóxicos e metabólicos no SNC ou devido a doenças degenerativas e tumores cerebrais. No entanto, no caso da epilepsia, estas crises não são provocadas por nenhum destes fatores.³⁴

Segundo a liga internacional contra a epilepsia (LICE), considera-se um caso de epilepsia quando ocorrem, pelo menos duas crises epiléticas não provocadas. Contudo, quando existe um elevado risco de recorrência, apenas uma crise é suficiente para ser efetuado o diagnóstico deste distúrbio.³⁵

As crises epiléticas não se manifestam da mesma forma em todos os doentes, podendo ser focais, quando atingem apenas uma parte do cérebro ou generalizadas, em que todo o córtex cerebral é afetado. Em relação às crises focais, existem doentes que perdem a consciência e após a convulsão não se lembram do sucedido, por outro lado há pessoas em que não ocorre alteração da consciência, conseguindo aperceber-se e recordar-se da crise convulsiva. Tanto as crises focais como as generalizadas podem, ainda, subdividir-se em crises motoras, quando os músculos ficam rígidos e existe o risco de queda ou não motoras, em que não existem alterações a nível muscular.^{34, 37}

As causas desta patologia não são, ainda, totalmente compreendidas, mas sabe-se que pode ter origem genética ou estrutural/metabólica, por exemplo, devido a um acidente vascular cerebral (AVC), traumas ou doenças infecciosas.³⁸

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crónicas mais comuns e incapacitantes, afetando cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo.³⁹ Em Portugal, estima-se que estejam diagnosticados 40 a 70 mil casos de epilepsia.³⁷

Este distúrbio neurológico afeta pessoas de todas as idades, etnias, classes sociais e localizações geográficas. No entanto, verificou-se que esta patologia é ligeiramente mais incidente e prevalente no sexo masculino e atinge um grande número de doentes entre os mais idosos. Ao longo dos últimos anos, tem-se vindo a constatar uma grande diminuição da incidência e prevalência nas faixas etárias mais jovens e, por sua vez, um aumento significativo nos mais idosos, o que se pensa advir do envelhecimento progressivo da população mundial e dos melhores cuidados perinatais, das boas condições sanitárias e do maior controlo de doenças infecciosas. Por

outro lado, as crises focais são as mais comuns tanto em crianças como em adultos e os países mais pobres são os que mais sofrem com este problema neurológico, o que se explica, essencialmente, pela falta de acesso a unidades hospitalares e a um tratamento adequado.³⁴

1.2. Opções de tratamento para a epilepsia

O Brometo de potássio e o Fenobarbital são fármacos pioneiros no tratamento da epilepsia e foram descobertos ao acaso. Contudo, estes compostos apresentavam uma eficácia reduzida e relevantes efeitos adversos.^{38, 40} Foi então que, na década de 1930, surge a Fenitoína como o primeiro anticonvulsivante desprovido de efeito sedativo, através da utilização de modelos animais.^{38, 40} O sucesso deste fármaco aumentou o interesse pela procura de novas opções terapêuticas, surgindo novos anticonvulsivantes (ATCs) de primeira geração, como a Primidona, Trimetadiona e Etossuximida, que derivam estruturalmente dos barbitúricos.³⁸

Entre 1960 e 1975 surgem os ATCs de segunda geração, onde estão incluídos fármacos como a Carbamazepina, Ácido Valpróico e benzodiazepínicos, cuja tolerabilidade se mostrou superior à dos compostos do grupo anterior.³⁸

Por último, a partir de 1990, começa a surgir a terceira geração de ATCs, através do desenvolvimento “racional” de fármacos como a Vigabatrina, desenhados no sentido de aumentarem o efeito inibitório do GABA (*gamma-aminobutyric acid*). Os ATCs desta nova geração, demonstraram vantagens a nível da farmacocinética e interações medicamentosas, têm melhor tolerabilidade, menos efeitos adversos a longo prazo e teratogenicidade reduzida.³⁸ A evolução do desenvolvimento das diferentes gerações de ATCs pode ser mais facilmente compreendida através da **figura 1**.

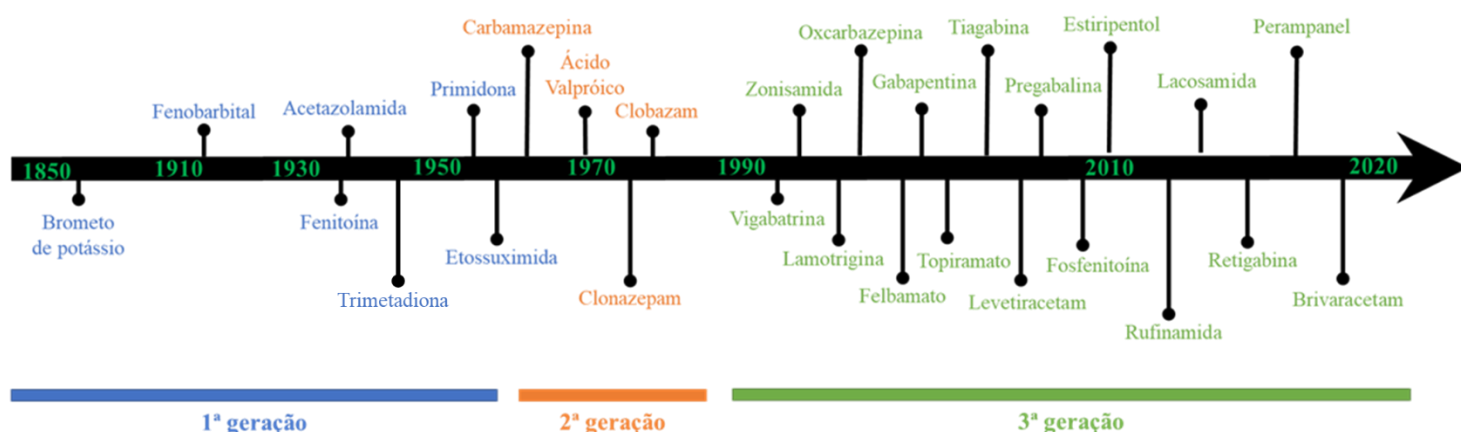


Figura 1. Introdução de fármacos anticonvulsivantes no mercado [Adaptada]³⁸

Relativamente aos mecanismos de ação dos ATCs disponíveis, estes atuam no sentido de diminuir a excitação neuronal excessiva típica das crises epilépticas, favorecendo a inibição das células nervosas. Grande parte deles atuam em diferentes alvos e existem alguns ATCs cujo modo de atuação permanece incompreendido.⁴¹ Contudo, de modo a obter uma maior organização, estes compostos encontram-se divididos em quatro grupos, tendo em conta o seu mecanismo de ação preferencial.

1.2.1. Moduladores dos canais iónicos dependentes de voltagem

Canais de Sódio

Os canais de sódio dependentes de voltagem estão presentes ao longo de toda a membrana neuronal, permitindo a sua despolarização aquando de um potencial de ação. Cada canal de sódio possui três estados conformacionais, permanecendo, habitualmente, em estado de repouso. Aquando de um potencial de ação o canal passa a apresentar-se no seu estado ativo, permitindo o influxo de iões sódio para dentro da célula neuronal. Por fim, após a despolarização, o canal iónico transita para o estado inativo.^{41, 42}

O que alguns ATCs como, por exemplo, a Fenitoína, a Carbamazepina, ou Lamotrigina fazem, ao bloquear os canais de sódio dependentes de voltagem, é impedir que estes canais retornem ao seu estado ativo. Desta forma, os canais permanecem inativados, evitando o disparo constante das células nervosas.⁴¹ A Lamotrigina, a Oxcarbazepina, a Fosfenitoína (pró-fármaco da Fenitoína) e a S-Licarbazepina (metabolito ativo do pró-fármaco Acetato de Eslicarbazepina) também exercem efeito bloqueador nos canais de sódio. Por sua vez, Rufinamida, Topiramato e Zonisamida parecem compartilhar esta ação, como um dos seus vários mecanismos.⁴²

Canais de cálcio

A entrada de cálcio para dentro das células nervosas gera uma despolarização parcial da membrana, favorecendo a formação de um potencial de ação. Desta forma, os canais de cálcio são responsáveis por marcar o ritmo de excitabilidade cerebral. Estes canais iónicos podem surgir na sua forma L, N ou T no cérebro.⁴¹

Existem alguns ATCs capazes de inibir estes canais, diminuindo a condutância ao Ca^{2+} . Assim, torna-se mais difícil atingir o limiar de disparo, prevenindo a excitação neuronal excessiva. Um exemplo de um fármaco que atua a este nível é a Etossuximida, que bloqueia, predominantemente, os canais de cálcio do tipo T.⁴² Como estes canais do tipo T têm um papel importante na geração de crises de ausência, fármacos que atuem neste alvo são, especialmente, eficazes neste tipo de convulsões.^{41, 42}

Canais de potássio

Os canais de potássio dependentes de voltagem têm um papel fundamental na repolarização da membrana, após um potencial de ação. Estes canais iónicos encontram-se subdivididos em 12 subclasses (K_v1 a K_v12). Os canais do tipo K_v7 são incumbidos de gerar as correntes M, que definem o limiar e a taxa de disparo neuronal. Certas crises epilépticas estão relacionadas com mutações nos genes *KCNQ*, que codificam para esta subclasse K_v7 .⁴²

A Retigabina, atualmente retirada do mercado devido a efeitos adversos idiossincráticos, é um fármaco que potencia o efeito dos canais de potássio dependentes de voltagem, em específico, os do tipo K_v7 . Assim, aumenta a corrente M, durante o potencial de repouso da membrana, hiperpolarizando-a, o que diminui a excitabilidade das células nervosas.⁴²

1.2.2. Potenciadores da neurotransmissão inibitória mediada pelo GABA

O GABA é o principal neurotransmissor com ação inibitória existente no SNC e é obtido através da descarboxilação do glutamato, por ação da enzima GAD (*glutamic acid decarboxylase*).⁴¹ Quando este neurotransmissor é libertado na fenda sináptica vai atuar em dois tipos de recetores, $GABA_A$ e $GABA_B$. A ligação do GABA a um recetor $GABA_A$, desencadeia o influxo de iões cloreto para dentro da célula, tornando o potencial de repouso mais negativo. Assim, a célula fica com maior dificuldade em atingir o potencial de ação. Por sua vez, o recetor $GABA_B$ encontra-se acoplado a canais de potássio, responsáveis pela hiperpolarização lenta da membrana pós-sináptica.^{41, 42} Após exercer o seu efeito o GABA é removido da fenda sináptica, através de proteínas transportadoras, sendo a principal denominada por GAT-1 e, uma vez no neurónio pré-sináptico, pode ser reciclado e libertado novamente ou, então, é metabolizado através da ação da enzima GABA transaminase.^{41, 42}

Moduladores alostéricos dos recetores $GABA_A$

Fármacos como as benzodiazepinas e os barbitúricos são capazes de se ligar aos recetores $GABA_A$, num local diferente daquele onde se ligaria o GABA, induzindo uma alteração conformacional. Desta forma, aumentam a resposta destes recetores ao GABA, favorecendo a neurotransmissão inibitória.⁴²

As benzodiazepinas mais utilizadas para o tratamento da epilepsia são o Diazepam, o Lorazepam, o Clonazepam, o Midazolam e o Clobazam. O Fenobarbital e a Primidona são fármacos comuns no tratamento deste distúrbio, no entanto, com o desenvolvimento de novos ATCs, os barbitúricos passaram a ser tratamento de segunda linha.⁴¹

O Estiripentol, um medicamento órfão para a Síndrome de Dravet (um tipo de epilepsia comum nas crianças), é capaz de modular todas as isoformas do recetor GABA e atua de forma semelhante aos barbitúricos. Por outro lado, um dos mecanismos pelos quais atuam o Felbamato

e o Topiramato, também inclui a modulação alostérica dos recetores GABAA, no entanto, não parecem ligar-se aos mesmos locais de interação dos barbitúricos.⁴²

Moduladores da disponibilidade de GABA

Existem dois fármacos que atuam no sentido de aumentar a disponibilidade de GABA na fenda sináptica, no entanto, por mecanismos diferentes.⁴² A Vigabatrina age inibindo irreversivelmente a enzima GABA transaminase, responsável pelo metabolismo deste neurotransmissor, o que leva ao aumento das concentrações de GABA. Por sua vez, a Tiagabina exerce a sua ação através da inibição seletiva do transportador GAT-1, impedindo a recaptção do GABA.^{41, 42} Enquanto a Vigabatrina causa um aumento generalizado da quantidade de GABA a nível cerebral, a Tiagabina leva a um prolongamento transitório da presença do GABA na fenda sináptica.⁴²

O Ácido Valpróico é um fármaco cujo mecanismo de ação não é, ainda, totalmente compreendido, no entanto, existem relatos de que eleva a expressão da enzima GAD, aumentando a síntese de GABA. Por outro lado, parece também inibir a ação da GABA transaminase, impedindo o catabolismo do GABA.⁴²

Inibidores da Anidrase Carbónica

A anidrase carbónica é uma enzima que intervém na conversão de dióxido de carbono e água em iões bicarbonato e hidrogénio, sendo fundamental na manutenção do equilíbrio ácido base e do pH cerebral. Os recetores GABA são permeáveis a iões bicarbonato e cloreto, pelo que as suas funções são influenciadas pelo gradiente de bicarbonato.⁴²

A Acetazolamida exerce os seus efeitos através da inibição da anidrase carbónica. Ao inibir esta enzima, provoca um aumento de iões de hidrogénio dentro das células nervosas, diminuindo o pH cerebral. Em consequência, os iões potássio deslocam-se para o meio extracelular e a membrana hiperpolariza, dificultando a ocorrência de convulsões.⁴¹

O Topiramato e a Zonisamida também atuam por este mecanismo, contudo revelam uma eficácia menor do que a Acetazolamida.^{41, 42}

1.2.3. Inibidores da neurotransmissão excitatória mediada por Glutamato

O glutamato é o principal neurotransmissor com ação excitatória existente no SNC. Quando este neurotransmissor se liga aos seus recetores ocorre o aumento do influxo de iões cálcio e sódio para dentro das células nervosas e a saída de iões potássio, o que causa a despolarização e excitação neuronal.^{41, 42} A nível dos recetores de glutamato, existem vários locais de ligação possíveis, entre eles o sítio do ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA) e o sítio do *N*-metil-D-aspartato (NMDA).^{38, 41}

O Perampanel é um fármaco antagonista não competitivo do local AMPA dos recetores de glutamato, impedindo a ligação do neurotransmissor excitatório, limitando a ocorrência de crises

epiléticas. Por outro lado, um dos mecanismos do Topiramato parece passar também pelo bloqueio do local AMPA.^{41, 42}

O Felbamato, por sua vez, exerce o seu efeito através da inibição dos recetores de glutamato do subtipo NMDA.^{41, 42} Acontece que, enquanto a ligação do glutamato ao local AMPA permite a entrada de pequenas quantidades de cálcio, a ligação ao local NMDA permite a entrada de grandes quantidades deste ião. Por esta razão, os antagonistas dos recetores NMDA têm propensão para causar psicose e alucinações, pelo que o seu uso é limitado. Inclusive a aprovação do Felbamato para uso geral na epilepsia foi retirada.⁴¹

1.2.4. Modulação direta da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica

A proteína SV2A, embora as suas funções não estejam completamente esclarecidas, parece ser importante para a disponibilidade de vesículas de neurotransmissores dependentes de cálcio.⁴¹ O Levetiracetam e o seu análogo Brivaracetam atuam ligando-se de forma seletiva à proteína SV2A, potenciando a sua ação, o que leva ao aumento da libertação de neurotransmissores na fenda sináptica, aquando de um potencial de ação.^{41, 42}

Na constituição dos canais de cálcio dependentes de voltagem estão presentes as subunidades β e $\alpha 2\delta$, que regulam a função e a expressão da subunidade $\alpha 1$, mas não são essenciais para a funcionalidade básica do canal. A Gabapentina e a Pregabalina são dois fármacos que se ligam à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem e pensa-se que ao atuarem desta forma, vão inibir os canais de cálcio pré-sinápticos, diminuindo a liberação dos neurotransmissores excitatórios.⁴²

Todos estes mecanismos de ação, fármacos e respetivos alvos moleculares, mencionados anteriormente, encontram-se de forma mais resumida e esquemática na **tabela 4**.

Tabela 4. Alvos moleculares dos anticonvulsivantes utilizados clinicamente [Adaptada] ⁴²

Alvo molecular	Fármacos que atuam no alvo
Moduladores de canais iônicos dependentes de voltagem	
Canais de Na⁺ dependentes de voltagem	Fenitoína; Fosfenitoína; Carbamazepina; Oxcarbazepina; Acetato de Eslicarbazepina; Lamotrigina; Lacosamida; Possivelmente, Rufinamida, Topiramato e Zonisamida
Canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem	Etossuximida
Canais de K²⁺ dependentes de voltagem	Retigabina
Potenciadores da neurotransmissão inibitória mediada por GABA	
Recetores GABA_A	Fenobarbital; Primidona; Benzodiazepinas (incluindo Diazepam, Lorazepam, Clonazepam, Midazolam e Clobazam); Estiripentol; Possivelmente, Topiramato, Felbamato e Retigabina
Transportador GAT-1 GABA	Tiagabina
GABA transaminase	Vigabatrina
Anidrase Carbônica	Acetazolamida; Topiramato; Zonisamida; Possivelmente, Lacosamida
Inibidores da neurotransmissão excitatória mediada por glutamato	
Recetor AMPA	Perampanel
Modulação direta da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica	
Proteína SV2A	Levetiracetam; Brivaracetam
Subunidade $\alpha 2\delta$ de canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem	Pregabalina; Gabapentina
Mecanismo misto/desconhecido	
Misto/Desconhecido	Ácido Valpróico; Felbamato; Topiramato; Zonisamida; Rufinamida; Adenocorticotrofina; Canabidiol

1.3. Cenobamato

Apesar de nas últimas décadas terem surgido inúmeros novos fármacos anticonvulsivantes com diferentes mecanismos de ação, mais de um terço dos pacientes continuam a ter convulsões mesmo efetuando tratamento crónico.^{38, 43} Assim, existe a necessidade de desenvolver novos fármacos para o tratamento da epilepsia, especialmente para as crises epiléticas de início focal, que são o tipo de convulsões mais frequentes e que possuem uma maior percentagem de doentes refratários ao tratamento.³⁹

O Cenobamato é um recente fármaco anticonvulsivante, aprovado nos Estados Unidos, em 2019, para o tratamento de crises epiléticas focais em adultos e, mais tarde, em 2021, foi também aprovado na Europa, como adjuvante no tratamento de convulsões de início focal em adultos, cuja medicação anterior não tenha sido eficaz.^{39, 44}

A aprovação do Cenobamato surgiu no seguimento de dois ensaios clínicos de fase 2, (randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo), nos quais este fármaco demonstrou uma elevada eficácia na diminuição da ocorrência de crises focais, superior à verificada com outros ATCs.^{39, 44, 45}

Para a realização de um desses estudos, foram escolhidos doentes com epilepsia de início focal há pelo menos dois anos e refratária ao tratamento com um a três ATCs. Ao longo do ensaio, utilizou-se o Cenobamato, durante 12 semanas, como adjuvante ao regime terapêutico que os pacientes já tomavam habitualmente. Durante as primeiras seis semanas do estudo, iniciou-se a administração de 50 mg/dia, dose à qual eram adicionados mais 50 mg/dia a cada duas semanas. Nas seis semanas seguintes, procedeu-se a uma dose de manutenção de 200 mg/dia deste fármaco. Como resultado, nos primeiros 28 dias de tratamento, verificou-se uma redução significativa na frequência de convulsões nos pacientes a tomar Cenobamato (40,6%), comparativamente ao grupo placebo (14,3%).^{44, 45}

Num outro ensaio, em pacientes com crises de início focal não controladas apesar do tratamento com um a três ATCs, utilizou-se o Cenobamato, durante 18 semanas, como adjuvante ao regime terapêutico habitual. Neste estudo, o objetivo era efetuar uma análise dose-efeito, pelo que se administraram diferentes doses de manutenção (100 mg/dia, 200 mg/dia e 400 mg/dia) a cada grupo de doentes, durante 12 semanas. Durante as primeiras seis semanas do ensaio, ocorreu a fase de titulação, que se iniciou com a administração de 50 mg/dia, dose à qual foram sendo adicionadas maiores quantidades do fármaco em estudo, até se atingir a concentração de manutenção pretendida. Tal como no estudo anterior, nos primeiros 28 dias de tratamento, verificou-se uma redução significativa na frequência de convulsões nos pacientes a tomar Cenobamato (25% para concentrações de 100 mg/dia e 50% para grupos a tomar 200 ou 400 mg/dia), comparativamente ao grupo placebo (17%). Durante a fase de manutenção, constatou-se que a redução da frequência de convulsões é pouco significativa para a dose de 100 mg/dia, permanecendo maior para doses mais altas de 200 e 400 mg/dia.^{44, 45}

Os resultados obtidos em ambos os estudos, permitem concluir que a concentração de Cenobamato mais favorável e eficaz no tratamento de convulsões focais será de 200 mg/dia.⁴⁴ Assim, é sugerido que se inicie o tratamento com este fármaco numa dose de 12, 5 mg/dia e que esta seja aumentada gradualmente até uma dose de manutenção de 200 mg/dia, que pode ser aumentada até um máximo de 400 mg/dia.^{39, 45}

1.3.1. Componente Química

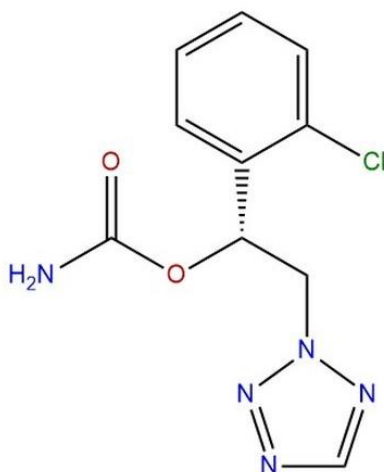


Figura 2. Estrutura molecular do Cenobamato obtida a partir da ferramenta ChemDraw 16.0.1.4

O Cenobamato apresenta-se na forma de um pó branco, que é solúvel em solventes orgânicos (52,1 mg/mL em metanol) e parcialmente solúvel em água (1,7 mg/mL). O seu ponto de fusão situa-se entre 96,8 e 98,3°C.⁴⁶ Na **tabela 5** encontram-se resumidos alguns dados químicos deste fármaco.

Tabela 5. Propriedades químicas gerais do Cenobamato

DCI (Denominação Comum Internacional)	Cenobamato
Nome Químico	[(1 <i>R</i>)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etil]carbamato ^{46, 47}
Fórmula de Estrutura	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₅ O ₂ ^{46, 47, 48}
Massa molecular	267,67 g/mol ^{46, 47, 48}
Ponto de fusão	96,8 a 98,3°C ⁴⁶
Lipofilia (LogP)	0,456 ^{47, 48}
Acidez/basicidade (Ka)	pka₁ = -1,7 (base mais forte); pka₂ = 14,28 (ácido mais forte) ⁴⁸ , logo ka₁ = 50, 12; ka₂ = 5,20x10 ⁻¹⁵
Solubilidade	Água = 1,7 mg/mL ⁴⁶ Solventes orgânicos (metanol) = 52,1 mg/mL ⁴⁶
Número de dadores de Hidrogénio	1 ⁴⁷
Número de aceitadores de Hidrogénio	5 ⁴⁸

Observando os dados da tabela acima podemos concluir que o Cenobamato terá uma boa biodisponibilidade oral, pois obedece a todos os parâmetros da Regra de Lipinski. De acordo com esta norma, uma fármaco passível de ser administrado por via oral, deve ter uma massa molecular inferior a 500 g/mol, um logP inferior a 5, menos de 5 dadores de hidrogénio e menos de 10 aceitadores de hidrogénio.⁴⁹

1.3.2. Componente Farmacoterapêutica

Farmacologia

A) Farmacodinâmica:

O mecanismo de ação do Cenobamato não se encontra ainda totalmente esclarecido, embora se pressuponha que a sua promissora eficácia clínica esteja relacionada com um modo de atuação peculiar e por diversas vias.³⁹

Através de alguns estudos realizados em ratos, concluiu-se que este fármaco apresenta a capacidade de inibir os canais de sódio dependentes de voltagem, fazendo com que estes canais permaneçam no seu estado inativo, o que leva a uma redução da excitabilidade neuronal.^{39, 50} Como vimos anteriormente, alguns ATCs já existentes, como por exemplo a Lamotrigina e a Carbamazepina, também possuem esta mesma capacidade. No entanto, enquanto estes tendem a bloquear as correntes transitórias de sódio, o Cenobamato parece atuar preferencialmente a nível das correntes persistentes, que sugerem ser um importante alvo farmacológico para os fármacos de combate a esta patologia.^{39, 50}

Aquando de um potencial de ação é necessário ocorrer a entrada transitória de iões sódio para dentro dos neurónios, permitindo a despolarização da membrana. A este fluxo provisório de Na^+ dá-se o nome de corrente transitória. Após este impulso nervoso, alguma quantidade de iões sódio continua a ser transportado para o interior das células nervosas, podendo originar pequenas despolarizações sinápticas e levar à hiperexcitabilidade verificada em crises convulsivas. Assim sendo, o facto do Cenobamato inibir estas correntes persistentes de Na^+ , pode justificar a sua eficácia no tratamento da epilepsia.^{49, 50}

Alguns ATCs, como a Fenitoína e o Ácido Valpróico são igualmente capazes de bloquear as correntes persistentes de Na^+ em certa medida, contudo estes fármacos apresentam muito maior afinidade para inibir as correntes transitórias.^{39, 42, 50}

Para além de atuar ao nível dos canais de sódio, o Cenobamato parece também ter como alvo os recetores GABA_A , favorecendo a inibição neuronal. O fármaco em estudo funciona como um modulador alostérico positivo dos recetores GABA_A , num local de ligação diferente das benzodiazepinas, o que sugere que o Cenobamato possa não causar tolerância.^{39, 51}

Quando o GABA é libertado para a fenda sináptica e se liga aos seus recetores, origina uma corrente inibitória transitória, a que se dá o nome de corrente fásica. No entanto, pequenas quantidades deste neurotransmissor podem ativar de forma constante recetores GABA_A , localizados em zonas do cérebro distantes das sinapses (recetores extra-sinápticos), originando as chamadas correntes inibitórias tónicas.⁵¹ Vários estudos demonstram que o Cenobamato é capaz de modular positivamente quer os recetores GABA_A sinápticos quer os extra-sinápticos, o que o diferencia de outros ATCs, como as benzodiazepinas, que apenas atuam ao nível das correntes fásicas e os barbitúricos, que modulam somente as correntes inibitórias tónicas.^{39, 51}

B) Farmacocinética:

-Absorção:

Devido à boa solubilidade do Cenobamato em soluções aquosas, após a sua administração oral, este fármaco é rapidamente e quase completamente absorvido ao nível do intestino (pelo menos 88% do fármaco administrado).^{39, 44} Assim, atinge a sua concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) ao nível da corrente sanguínea passados apenas uma a quatro horas, sendo esta $C_{m\acute{a}x}$ diretamente proporcional à dose.³⁹ Está também descrito que o Cenobamato pode ser administrado com ou sem alimentos, pois estes não têm efeitos clinicamente significativos na sua farmacocinética.³⁹

-Distribuição:

O Cenobamato é amplamente distribuído pelo organismo, sendo o seu volume aparente de distribuição cerca de 40 a 50L. Aproximadamente 60% do fármaco é transportado através da ligação a proteínas plasmáticas, em que a principal é a albumina.^{39, 44}

-Metabolismo:

O Cenobamato é extensamente metabolizado a nível hepático, essencialmente via glucuronidação, através da ação da enzima Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (UGT), principalmente, a UGT_{2B7}. Ocorre ainda uma pequena contribuição da enzima UGT_{2B4}. Este fármaco sofre também inativação por oxidação, mediada pelo complexo enzimático Citocromo P450, em especial, pelas CYP_{2E1}, _{2A6} e _{2B6} e em menor grau pelas CYP_{2C19}, _{3A4/5}.^{39, 44}

-Eliminação:

O Cenobamato é eliminado, essencialmente, pela urina (cerca de 88% do fármaco administrado), sendo em pequena parte excretado pelas fezes (aproximadamente 5%). Nas doses terapêuticas, o fármaco em estudo demonstrou ter um tempo de semivida de 50 a 60h, tendo uma longa duração de ação, o que permite que seja efetuada apenas uma administração por dia.^{39, 44}

Em vários estudos, verificou-se que em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, a exposição ao Cenobamato aumentou 1,9 a 2,3 vezes. Por sua vez, em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada, a exposição foi de 1,4 a 1,5 superior. Assim, nestas situações deve-se considerar uma redução da dose de fármaco utilizada. Em relação aos doentes com insuficiência renal ou hepática grave não existem estudos suficientes para se retirar uma conclusão, pelo que o uso deste composto não é recomendado aos mesmos.^{39, 44}

Sabe-se, ainda, que a idade, o género ou a etnia não causam alterações clinicamente significativas na farmacocinética do fármaco, embora se recomende uma maior atenção na escolha da dose em idosos.³⁹

1.3.3. Interações medicamentosas

Estudos in vitro demonstram que o Cenobamato é um potencial indutor das CYP_{2B6} e CYP_{3A4}. Assim sendo, substratos destas enzimas, como a Bupropiona, Midazolam e Carbamazepina, vêm as suas áreas sob a curva (AUC) diminuídas, pelo que podem carecer da administração de doses aumentadas para exercerem os seus efeitos. O mesmo acontece com os contraceptivos orais, pois sendo os estrogénios e progestagénios igualmente substratos da CYP_{3A4}, sofrem redução da AUC em mais de metade. Por este motivo, é recomendado que as mulheres que tomam Cenobamato utilizem outros métodos contraceptivos.^{39, 44}

Por outro lado, o fármaco em estudo, parece atuar como um inibidor da CYP_{2C19}, aumentando a AUC dos substratos desta enzima, como é o caso do Omeprazol, Brivaracetam e do metabolito ativo do Clobazam, o N-desmetil Clobazam, que podem precisar de ter as suas doses reduzidas, de modo a evitar a ocorrência de eventos adversos.^{39, 44} Em contrapartida, não se verificou qualquer interação entre o Cenobamato e a Varfarina, um substrato da CYP_{2C19}.⁴⁴

No caso da Fenitoína e do Fenobarbital (substratos da CYP_{2C19}), as suas AUCs foram aumentadas pelo Cenobamato e, por sua vez, a AUC do Cenobamato foi reduzida por estes dois ATCs. Assim, é sugerido efetuar uma redução gradual na dose de Fenitoína até 50% e uma diminuição nas doses de Fenobarbital à medida que se vai administrando o Cenobamato.^{39, 44}

Relativamente ao Estiripentol, este fármaco é substrato tanto da CYP_{2C19} (inibida pelo Cenobamato) como da CYP_{3A4} (induzida pelo Cenobamato), assim sendo pode ser necessário aumentar ou diminuir a sua dose. Por sua vez, o Ácido Valpróico e a Lacosamida parecem não interagir significativamente com o fármaco em estudo.^{39, 44}

A coadministração de Cenobamato com outros depressores de SNC, como o etanol, barbitúricos e benzodiazepinas, deve ser cuidadosamente monitorizada sob pena da ocorrência de efeitos aditivos.³⁹

Em conclusão, as interações entre o fármaco em estudo e outros ATCs parecem ser controláveis, embora possam ser necessários alguns ajustes de dose. Para além disso, o Cenobamato demonstra interferir no metabolismo de outros compostos, mas tem uma menor probabilidade de ser afetado por estes, o que pode ser explicado pelo facto do Cenobamato apresentar diferentes sistemas enzimáticos envolvidos no seu metabolismo.³⁹

Todas estas interações entre o Cenobamato e outros fármacos descritas acima encontram-se resumidas na **tabela 6**.

Tabela 6. Interações Farmacocinéticas do Cenobamato [Adaptada]^{39, 44}

Fármaco	Efeito do Cenobamato no fármaco	Efeito do fármaco no Cenobamato	Recomendação clínica
Interações com outros ATCs			
Midazolam (substrato CYP _{3A4})	↓ conc. plasmáticas	-----	Considerar ↑ dose
Carbamazepina (substrato CYP _{3A4})	↓ conc. plasmáticas	-----	Considerar ↑ dose
Brivaracetam (substrato CYP _{2C19})	↑ conc. plasmáticas	-----	Considerar ↓ dose
N-desmetil Clobazam (substrato CYP _{2C19})	↑ conc. plasmáticas	-----	Considerar ↓ dose
Fenitoína (substrato CYP _{2C19})	↑ conc. plasmáticas	↓ conc. plasmáticas	↓ dose gradualmente até 50%
Fenobarbital (substrato CYP _{2C19})	↑ conc. plasmáticas	↓ conc. plasmáticas	↓ dose gradualmente
Ácido Valpróico	-----	-----	-----
Lacosamida	-----	-----	-----
Estiripentol (substrato CYP _{2C19} e CYP _{3A4})	Potencial ↓ conc. plasmáticas	-----	Considerar ↑ ou ↓ dose
Interações com outros fármacos não ATCs			
Bupropiona e outros substratos da CYP_{2B6}	↓ conc. plasmáticas	-----	Considerar ↑ dose
Contracetivos orais	↓ conc. plasmáticas	-----	Método de barreira adicional ou em alternativa
Outros substratos da CYP_{3A4}	↓ conc. plasmáticas	-----	Considerar ↑ dose
Omeprazol e outros substratos da CYP_{2C19}	↑ conc. plasmáticas	-----	Considerar ↓ dose
Varfarina	-----	-----	-----
Depressores do SNC	Efeito aditivo	-----	Utilizar com cautela e sob monitorização

Como pudemos verificar as interações do Cenobamato com outros fármacos prendem-se, essencialmente, pela sua ação ao nível de enzimas integrantes do Citocromo P450. Já com a glicoproteína P e outras proteínas transportadoras, o fármaco em estudo não mostrou qualquer interferência.³⁹

1.3.4. Tolerabilidade e Efeitos Secundários

De acordo com os resultados de vários estudos, conclui-se que o Cenobamato é, geralmente, bem tolerado, embora possa provocar alguns efeitos adversos leves a moderados, especialmente associados ao SNC. Entre estes efeitos destacam-se tonturas, sonolência, cefaleias, fadiga e

distúrbios visuais. Deve-se ainda salientar que, tal como a maioria dos ATCs, o Cenobamato também aumenta o risco do surgimento de comportamentos suicidas.^{39, 44}

Durante os ensaios clínicos, alguns pacientes desenvolveram reações de hipersensibilidade ao fármaco em estudo (menos de 1%), que desapareceram com a sua descontinuação. Verificou-se, ainda, a ocorrência de uma reação adversa a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), em menos de 0,1% dos pacientes em estudo.³⁹ Contudo, este efeito parece ser controlável se a dose inicial de Cenobamato for diminuída e for efetuada uma titulação lenta.⁴⁴

A situação que merece uma maior atenção é a possibilidade deste fármaco provocar um encurtamento do intervalo QT. Assim sendo, o Cenobamato está contraindicado em doentes com Síndrome do QT curto (SQTS) congénito. Para além disso, deve-se ter cautela na coadministração de outros fármacos com este efeito, sob pena de ocorrerem efeitos sinérgicos.^{39, 44}

Relativamente à utilização de Cenobamato aquando da gravidez e amamentação, não há dados suficientes acerca do risco associado. No entanto, em alguns estudos com animais, verificou-se o aumento da mortalidade fetal, alterações neurológicas e redução do peso dos recém-nascidos.³⁹

1.4. Conclusões e perspetivas futuras

Os anticonvulsivantes que estão disponíveis atualmente evitam a ocorrência de crises epiléticas, no entanto, não há evidências de que sejam modificadores de doença, pelo que não resolvem os processos neuropatológicos subjacentes. Por este motivo, estes fármacos são administrados de forma crónica aos doentes com epilepsia e torna-se necessária a procura de novas alternativas farmacológicas.^{42, 43}

O Cenobamato é um exemplo de um novo ATC disponível no mercado, cuja eficácia verificada nos ensaios clínicos o tornam um fármaco promissor para o tratamento da epilepsia. Contudo, apesar dos resultados animadores na ausência de convulsões observadas com a administração deste composto, são necessários mais estudos para uma maior definição do seu perfil clínico.³⁹ O seu mecanismo de ação, não se encontra, ainda, totalmente esclarecido, embora os ensaios demonstrem alguns pontos peculiares que parecem explicar a sua eficácia. A sua farmacocinética evidencia um risco elevado de interações medicamentosas que necessitam de ser exploradas e a sua farmacologia precisa de um estudo mais aprofundado de modo a otimizar o uso clínico do fármaco.³⁹

2. O papel da contraceção hormonal no desenvolvimento de cancro da mama

2.1. Introdução

A possível associação entre a utilização de contraceptivos hormonais (CH) e o desenvolvimento futuro de cancro da mama é uma questão que tem gerado grande preocupação ao longo dos anos.⁵² Já em 1983 começavam a surgir estudos relativos a este tema, onde foram incluídas mulheres recém diagnosticadas com cancro da mama e um grupo controlo de mulheres que não eram portadoras da doença. Em ambos os estudos o objetivo era avaliar o efeito dos contraceptivos orais no desenvolvimento deste problema oncológico e concluiu-se que o risco era reduzido.^{53, 54}

Ao longo dos anos foram realizados mais estudos, que evidenciaram a existência de algum risco, mas o facto de nos ensaios terem sido utilizadas doses hormonais mais elevadas do que as usadas atualmente levou à desvalorização destes resultados. As conclusões de dois estudos recentes vieram alarmar a comunidade científica, uma vez que demonstraram um aumento significativo no desenvolvimento de cancro da mama em utilizadoras de CH de baixa dose.⁵²

Contudo, apesar desta possibilidade também foram demonstrados efeitos benéficos resultantes da utilização de CH, como o menor risco de desenvolvimento de cancro do ovário e do endométrio.⁵² Assim, este tema é causador de grande controvérsia, sendo necessário uma análise aprofundada da relação benefício-risco do uso de CH.

2.2. Cancro da mama

O cancro da mama é a segunda maior causa de morte de mulheres a nível mundial, bem como o segundo tumor maligno mais comumente diagnosticado, sendo responsável por mais de dois milhões de casos por ano.^{55, 56}

Tal como as restantes neoplasias malignas, o cancro da mama surge devido a alterações genéticas que levam à inativação de genes supressores de tumores ou a mutações em proto-oncogenes, que os transformam em oncogenes. Estas alterações provocam um crescimento descontrolado das células mamárias, que se acumulam, originando um tumor.^{56, 57} Ao longo do tempo, as células cancerígenas em constante divisão celular acabam por invadir os tecidos vizinhos e os sistemas circulatório e linfático, que as transportam para outras partes do corpo, possibilitando a formação de metástases.⁵⁷

As neoplasias da mama podem-se desenvolver em diferentes zonas do seio e, ainda que surjam maioritariamente no epitélio ductal (onde se situam os canais que ligam os lóbulos ao mamilo), também podem ocorrer no epitélio lobular (onde se situam as glândulas lobulares, produtoras de leite).^{57, 58} Em situações raras, há, ainda, a possibilidade do cancro da mama se manifestar ao nível dos mamilos (Doença de *Paget* da mama), no tecido adiposo/estroma (Tumor *Phyllodes*) ou nos vasos sanguíneos e linfáticos (Angiossarcoma).⁵⁷ As estruturas constituintes do tecido mamário mencionadas, anteriormente, podem ser observadas na **figura 3**.

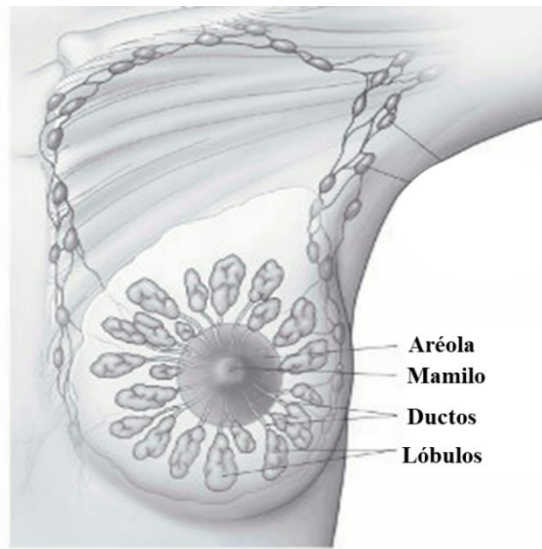


Figura 3. Constituição do tecido mamário feminino [Adaptada] ⁵⁷

2.2.1. Fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da mama

Grande parte dos casos de neoplasias mamárias ocorrem em mulheres, sendo o género feminino 100 vezes mais afetado por este problema oncológico do que o masculino.^{55, 58} A idade é também um importante fator de risco, pois a incidência do cancro da mama aumenta com o avançar da idade da mulher, sendo mais prevalente após os 40 anos.^{55, 56} Por outro lado, se a mulher já tiver sofrido de uma neoplasia num dos seios, a probabilidade de desenvolver cancro na mama contralateral aumenta e se existirem nódulos benignos existe o risco destes evoluírem para um tumor.⁵⁵

Aspetos relacionados com a vida reprodutiva da mulher também devem ser tidos em conta quando falamos no risco de desenvolvimento deste tipo de cancro. Situações como menarca precoce (primeira menstruação antes dos 12 anos de idade), nuliparidade, primeira gravidez após os 30 anos ou uma menopausa tardia (após os 55 anos), provocam um aumento da exposição da mulher ao estrogénio, aumentando o risco.^{55, 56, 58} Além disso, a utilização de contraceção hormonal por mulheres em idade fértil ou de terapia de reposição hormonal (TRH) após a menopausa, parece também ser um fator de risco a ter em consideração.^{55, 56}

Cerca de 5 a 10% dos casos de cancro da mama têm origem em alterações genéticas hereditárias, pelo que a existência de histórico desta patologia em familiares de primeiro grau é um importante fator de risco, pois aumenta 2 a 3 vezes a probabilidade de vir a desenvolver cancro da mama.^{55, 56} As alterações genéticas mais frequentemente transmitidas entre familiares são mutações nos genes supressores de tumor BRCA₁ e BRCA₂.^{55, 57, 58}

2.2.2. Classificação molecular cancro da mama

O cancro da mama pode ser classificado em quatro subtipos tendo em conta o padrão de expressão genética das células cancerígenas constituintes. Aquando do diagnóstico é sempre avaliada a expressão de recetores de estrogénio (RE) e de progesterona (RP), bem como de recetores do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER₂), no sentido de atribuir uma classificação e um prognóstico à neoplasia em questão.^{57, 58, 59} Os subtipos moleculares de cancro da mama encontram-se caracterizados na **tabela 7**.

Tabela 7. Classificação em subtipos moleculares de cancro da mama [Adaptada] ⁵⁹

Luminal A	Luminal B	Enriquecido em HER₂ (HER positivo)	Basal (Triplo negativo)
-Rico em RE e RP; -HER ₂ negativo.	-Pobre em RE e RP; -HER ₂ negativo.	-RE e RP negativos ou positivos; -Rico em HER ₂ .	-RE e RP negativos; -HER ₂ negativo.

Os subtipos de neoplasia maligna da mama positivos para recetores hormonais (RE e RP) são cada vez mais prevalentes, sendo o Luminal A o mais frequentemente diagnosticado. Por sua vez, o subtipo HER₂ positivo é muito menos comum, representando apenas 4% dos casos.^{58, 59}

As proteínas HER₂ são importantes na regulação do crescimento, divisão e reparação das células mamárias saudáveis, contudo se o gene responsável pela sua expressão for amplificado, pode levar ao desenvolvimento de tipos agressivos de cancro da mama.⁵⁸

Relativamente à gravidade, neoplasias constituídas por células ricas em RE e RP apresentam uma maior probabilidade de responder bem à terapia hormonal.⁵⁹ Desta forma, o subtipo Luminal A exibe um prognóstico favorável, enquanto o Luminal B possui um prognóstico desfavorável.⁵⁸

2.3. Contraceção Hormonal

No sentido de prevenir gravidezes indesejadas, o género feminino recorre cada vez com mais frequência a métodos de contraceção hormonal. Estudos evidenciam que cerca de 140 milhões de mulheres em todo o mundo utilizam métodos contraceptivos deste tipo, o que corresponde a 13% da população feminina em idade fértil.⁶⁰

Existem inúmeros contraceptivos hormonais disponíveis, com diferentes vias e frequências de administração, para que a mulher possa escolher o que melhor se adaptar às suas preferências, ao seu estilo de vida e às suas condições de saúde.

2.3.1. Métodos Contraceptivos Orais

Contraceção Oral Combinada (COC)

Tal como os restantes métodos contraceptivos hormonais combinados, a COC contém na sua constituição uma associação de estrogénios e progestagénios, em que os primeiros são responsáveis pelo efeito contraceptivo, enquanto os segundos controlam, essencialmente, o ciclo menstrual.⁶¹ O Etinilestradiol é um estrogénio sintético de elevada eficácia, sendo o mais utilizado na constituição da contraceção hormonal combinada (CHC). Por sua vez, alguns exemplos de progestagénios utilizados são o Desogestrel, Etonogestrel, Levonorgestrel e Medroxiprogesterona.⁶¹ Os mecanismos de ação pelos quais atua a CHC são, essencialmente, a inibição da ovulação e a inibição da implantação do ovo no útero.⁶²

As várias formulações de COC são desenvolvidas para uma administração em 21 dias consecutivos, com 7 dias de interrupção, antes de iniciar um novo *blister*.⁶³ Tendo em conta o esquema de associação das duas hormonas, os COC podem ser monofásicos (dosagem igual ao longo de todo o ciclo), bifásicos ou trifásicos (existem 2 ou 3 dosagens, respetivamente).⁶²

Contraceção Oral com Progestagénios (COP)

Os contraceptivos com progestagénios (CP) atuam através da inibição da ovulação, aumento da motilidade das trompas, inibição da implantação do ovo no útero e aumento da viscosidade e acidez do muco cervical. Embora os progestagénios nem sempre inibam a ovulação, a eficácia dos CP é semelhante à contraceção combinada.⁶¹

As várias formulações de COP são desenvolvidas para uma administração diária, em que os últimos quatro comprimidos são placebos.⁶³ Os COP são indicados, especialmente, para mulheres que não podem tomar fórmulas contendo estrogénios, como é o caso das mães a amamentar.⁶²

Em ambos os casos (COC ou COP), a contraceção é assegurada durante 28 dias e são métodos de fácil uso e acesso. Se utilizadas corretamente, as “pílulas orais”, quer combinadas quer apenas com progestagénio, são dos métodos mais eficazes na prevenção da gravidez.⁶⁴ Contudo, em mulheres com dificuldades na toma diária, problemas de deglutição, diarreias crónicas ou problemas de absorção a nível intestinal, é preferível optarem por métodos contraceptivos de via transdérmica ou vaginal.⁶¹

Contraceção de Emergência (CE)

A CE corresponde a um método contraceptivo de recurso, no sentido de prevenir uma gravidez após uma relação sexual desprotegida ou cuja contraceção utilizada falhou. Como vimos anteriormente, em Portugal, há três métodos disponíveis de CE. Nas farmácias comunitárias, o AUP a 30 mg e o LNG a 1, 5 mg são as opções presentes. Nas unidades de saúde existe, ainda, um terceiro método não hormonal, o DIU.¹⁶

Tanto o LNG como o AUP atuam no sentido de impedir a ovulação, mas por mecanismos de ação distintos. O LNG atua na fase pré-ovulatória precoce, através do atraso/bloqueio da maturação folicular.^{16, 65} Por sua vez, o AUP exerce o seu efeito nas fases pré-ovulatória precoce e tardia, através da modulação seletiva dos recetores da progesterona, o que origina a supressão do aumento da hormona luteinizante (LH).^{16, 66} Assim, a escolha do método mais adequado depende do tempo desde que ocorre a relação sexual não protegida até ao momento em que se realiza a toma da CE, utilizando-se LNG num intervalo até 72h e AUP até 120h.¹⁶

2.3.2. Métodos Contraceptivos por outras vias de administração

Adesivo Transdérmico (AT)

O adesivo transdérmico é um método contraceptivo hormonal combinado, constituído por estrogénio e progestagénio, que são absorvidos diariamente através da pele, atingindo a corrente sanguínea.⁶⁸ O AT atua através da inibição da ovulação e do espessamento do muco cervical, impedindo a passagem dos espermatozoides para o útero.^{64, 67}

Este método contraceptivo destina-se a ser aplicado nas costas, nádegas, abdómen ou braço e deve ser mudado semanalmente, durante um período de 3 semanas consecutivas. Após este tempo, é feita uma paragem de 7 dias, seguida de uma nova aplicação e, assim, é iniciado um novo ciclo.^{64, 67}

Anel Vaginal (AV)

Tal como o AT o anel vaginal é outro método contraceptivo hormonal, ou seja, contém estrogénio e progesterona, que são libertados para a corrente sanguínea.⁶⁸ O AV atua inibindo a ovulação e destina-se a ser colocado na vagina durante 3 semanas, após as quais ocorre um intervalo de 7 dias.^{64, 68}

Apresenta a vantagem de ser substituído apenas uma vez por mês, o que evita potenciais esquecimentos, sendo uma boa alternativa aos contraceptivos orais ou ao AT, contudo possui o risco de se deslocar e comprometer a sua eficácia.^{64, 68}

Contraceção Progestativa Injetável (CPI)

A contraceção progestativa injetável consiste numa injeção intramuscular, constituída por um progestativo que é libertado na corrente sanguínea de forma lenta e progressiva.⁶⁹ Em Portugal, o progestativo utilizado na CPI é o Acetato de Medroxiprogesterona (150 mg), que é administrado de 12 em 12 semanas e exerce o seu efeito durante 3 meses, sendo um método contraceptivo de longa duração.^{61, 69} O Acetato de Medroxiprogesterona atua através da inibição da ovulação, espessamento do muco cervical e indução de alterações no endométrio desfavoráveis à implantação.⁶¹

Apesar de ser um método favorável no sentido em que não necessita de uma administração diária, pode causar irregularidades no ciclo menstrual e demora mais tempo a atingir os níveis de fertilidade.⁶⁹

Contraceção Progestativa Subcutânea (CPS): Implante

Tal como a CPI, a contraceção progestativa subcutânea é também um método contraceutivo hormonal de longa duração, pois possui uma eficácia de 3 anos.^{61, 70} O implante consiste num objeto de silicone, que se coloca subcutaneamente no braço, através de uma cirurgia e vai libertando o progestagénio de forma contínua e gradual.^{64, 70} O progestativo utilizado no implante é o Etonogestrel (metabolito ativo do Desogestrel) a 68 mg, que atua do mesmo modo do Acetato de Medroxiprogesterona, utilizado na CPI.⁶¹

Da mesma maneira que os CPI, o implante também pode causar irregularidades no ciclo menstrual e demora mais tempo a atingir os níveis de fertilidade. Para além disso, a sua colocação e remoção têm de ser efetuadas por um profissional, contudo é um método cuja eficácia não está dependente da utilizadora, o que reduz a possibilidade de ocorrência de falhas devido ao seu uso indevido.⁶⁴

Sistema Intrauterino (SIU)

O Sistema Intrauterino, consiste num dispositivo destinado a ser introduzido no útero, e que contém um progestativo que é libertado diariamente neste local.⁷¹ O progestativo utilizado neste método é o Levonorgestrel, que pode estar presente em diferentes dosagens (52; 19, 5 ou 13,5 mg) e que atua através do espessamento do muco cervical, inibição da fecundação, atrofia glandular das paredes do endométrio e inibição parcial da ovulação.^{61, 71}

Este é um outro método contraceutivo hormonal de longa duração, possuindo capacidade de ação de 3 a 5 anos, dependendo da dosagem.^{61, 71} Trata-se de um método bastante seguro, com uma eficácia semelhante a uma contraceção definitiva e efeitos indesejáveis reduzidos, bem como reversibilidade da fertilidade imediatamente após a sua remoção.^{61, 71}

Apesar da colocação e remoção do SIU estarem dependentes da intervenção de um profissional, trata-se de um procedimento simples que dispensa anestesia. Por outro lado, pode causar irregularidades no ciclo menstrual e não pode ser utilizado por mulheres com Doença Inflamatória Pélvica, Doença de Wilson ou com anomalias/tumores na cavidade uterina.⁷¹

2.4. Associação entre a utilização de contraceção hormonal e o desenvolvimento de cancro da mama

Como vimos anteriormente, a maioria das neoplasias mamárias diagnosticadas são hormonodependentes e a quantidade de células cancerígenas contendo recetores hormonais (RE

e RP) têm tendência a aumentar com a idade. Assim, existe uma forte possibilidade da contraceção hormonal e da TRH aumentarem o risco de lesões no tecido mamário, levando ao aparecimento de tumores.⁷²

Um recente estudo de coorte prospetivo, envolvendo mulheres dinamarquesas em idade fértil, verificou a ocorrência de um aumento em 20% do risco de desenvolvimento de cancro da mama nas mulheres que utilizam métodos contraceptivos hormonais.⁷³ Cerca de 1, 8 milhões de mulheres foram acompanhadas em média durante 10, 9 anos, das quais 11 517 desenvolveram cancro da mama.^{52, 60, 73} Comparando utilizadoras de CH com mulheres que nunca usaram este tipo de contraceção, o risco relativo (RR) de aparecimento de cancro da mama foi de 1,20, aumentando com o tempo de utilização (RR aumentou de 1,09 para usuárias há menos de 1 ano, para 1,38 em mulheres com mais de 10 anos de utilização).^{52, 60, 73} Por outro lado, mesmo após a descontinuação da CH verificou-se um aumento de risco em mulheres que utilizaram este tipo de contraceção durante longos períodos de tempo (mais de 5 anos), risco esse que parece permanecer aumentado por pelo menos 5 anos após o término do uso.^{52, 60}

Um outro novo estudo de coorte prospetivo, designado Norwegian Women and Cancer (NOWAC), com o objetivo de estudar o efeito da COC e COP no desenvolvimento de cancro da mama associado aos recetores hormonais, incluiu cerca de 74 mil mulheres norueguesas na pré-menopausa.^{52, 74} Durante aproximadamente 7,8 anos de acompanhamento foram detetados 1 245 casos de cancro da mama, sendo maioritariamente positivos para os recetores de estrogénio (RE). Analisando a combinação de ambos os recetores (RP e RE), grande parte dos tumores detetados mostraram ser RE⁺/RP⁺.⁷⁴ Quando analisada a utilização de COP e COC separadamente, verificou-se uma associação significativa entre cancro da mama positivo para RE e o uso de COP, enquanto os COCs apresentaram um maior risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias negativas para RP e RE.^{52, 74} Tendo em conta estes resultados supõe-se que o efeito proliferativo dos progestagénios no tecido mamário aumenta o risco de aparecimento de tumores neste local.⁷⁴

Os estudos mencionados acima têm em comum o facto de detetarem um risco de incidência de cancro da mama superior com a utilização de CH. Para além disso, ambos diferem de análises anteriores, uma vez que, incluíram utilizadoras de novas formulações contendo baixas doses de hormonas e os seus resultados vieram reacender a preocupação da utilização de CH a longo prazo.⁵²

2.4.1. Resultados de ensaios realizados ao longo do tempo para cada tipo de CH

Contraceção Oral (CO)

Segundo o estudo dinamarquês, mencionado anteriormente, o RR de desenvolvimento de cancro da mama resultante do uso de COC foi de 1,19, não sendo este risco significativamente variável entre as várias formulações de COC.^{60, 73} Estes resultados são concordantes com uma análise, publicada em 1996, do “Grupo Colaborativo sobre Fatores Hormonais no Cancro da

Mama”, cujo RR encontrado foi de 1,24, embora esse risco tenha desaparecido após 10 anos da cessação do uso. Por outro lado, quase metade dos casos diagnosticados neste estudo ocorreram após os 49 anos de idade.^{73, 74}

Um outro estudo de avaliação de contraceção oral, do Royal College of General Practitioners (RCGP), observou um reduzido aumento do risco em utilizadoras de CO, que diminui gradualmente após a interrupção do método contraceptivo. Contudo, após os 40 anos este risco parece ser maior. Tal como no estudo dinamarquês, também este verifica um surgimento preferencial de cancro da mama positivo para RE e uma frequência menor nos tumores triplos negativos. Um aspeto positivo encontrado neste estudo do RCGP, foi a contribuição benéfica do uso de CO na prevenção de cancros do ovário, endométrio, colorretal e linfáticos.^{72, 73} Esta conclusão é corroborada por um ensaio da Oxford Family Planning Association, que revelou uma diminuição significativa da incidência e mortalidade dos cancros do endométrio e do ovário entre as utilizadoras de COC.⁷³

Sistema Intrauterino (SIU)

O estudo dinamarquês, mencionado acima, revelou um RR de 1,21 nas utilizadoras de SIU de Levonorgestrel (progestagénio), um risco comparável ao que se verificou com a toma de COC.^{52, 60, 72, 73} Contudo, não foi detetado um aumento do risco com o tempo de utilização, o que pode ser explicado pelo facto do SIU libertar uma dose gradualmente menor durante o uso.⁶⁰

Pelo contrário, num estudo de caso controlo realizado no sentido de avaliar o risco da utilização do SIU no desenvolvimento de cancro da mama, não se verificou nenhum risco aumentado resultante do seu uso quando comparado com o DIU.⁷³ O mesmo foi verificado por outros ensaios, que inclusive demonstraram uma redução da incidência de cancros do endométrio, ovário, pâncreas e pulmão em usuárias do SIU.^{52, 72}

Terapia de reposição hormonal (TRH)

Dois estudos randomizados, realizados pela Woman Health Initiative, verificaram um aumento do risco do desenvolvimento de cancro da mama após utilização prolongada (cerca de 7 anos) de TRH. Este risco parece ser menor com o uso de progesterona micronizada ou didrogesterona do que com progestagénios sintéticos e diminui gradualmente quando o tratamento é interrompido. Por outro lado, a TRH demonstrou promover, essencialmente, o aparecimento de tumores do tipo luminal A, enriquecidos em RE.⁷²

Segundo vários ensaios a TRH combinada provoca um aumento do risco superior ao que está associado quando se utilizam apenas estrogénios. Estas conclusões revelam um papel importante dos progestagénios no desenvolvimento de neoplasias mamárias.^{60, 72, 73}

2.4.2. Subtipos de neoplasias mamárias e fatores de risco

Segundo vários estudos realizados no sentido de avaliar a ocorrência dos diferentes subtipos de tumores mamários, a utilização de CH aumenta o risco do desenvolvimento de cancro da mama triplo negativo, um subtipo resistente à terapia e com mau prognóstico.⁵²

Relativamente aos fatores comumente conhecidos por predispor a mulher ao desenvolvimento de neoplasias mamárias, como a nuliparidade, menarca precoce, primeira gravidez e menopausa tardias, estes demonstram apenas aumentar o risco de aparecimento de cancros da mama positivos para recetores hormonais. Pelo contrário, não evidenciam estar associados a tumores triplo negativos.⁷²

2.5. Conclusões e perspetivas futuras

A preocupação com os efeitos cancerígenos da utilização de CH a longo prazo já existe há décadas e tornou-se ainda mais relevante com resultados de estudos recentes, que evidenciam um aumento significativo do risco de desenvolvimento de cancro da mama.⁵² Como mencionado anteriormente, o estudo dinamarquês demonstrou um aumento em 20% do risco, contudo em termos absolutos esse risco é reduzido, existindo apenas a ocorrência de um cancro da mama em cada 7 690 mulheres que utilizaram CH durante 1 ano, o que é concordante com resultados de estudos anteriores.^{52, 60}

Apesar destes estudos recentes utilizarem novas formulações de CH, cujos níveis de estrogénio são mais baixos, as concentrações de progestagénios mantêm-se aproximadamente iguais, pois são hormonas essenciais no efeito contraceutivo. Assim, estes resultados levam a supor que os progestagénios terão um papel predominante no aumento do risco de desenvolvimento de cancro da mama.⁵²

Outra conclusão que se pode obter dos diversos ensaios realizados é que os contraceptivos hormonais combinados tendem a aumentar o risco de tumores negativos para recetores hormonais, enquanto os contraceptivos apenas com progestagénios parecem aumentar a incidência de tumores positivos para RP e RE. Para além disso, mesmo em mulheres com maior predisposição para desenvolvimento de tumores mamários, como as que apresentam histórico familiar desta patologia ou mutações nos genes BRCA₁ e BRCA₂, o uso de CH não aumenta o risco.⁵²

De acordo com estudos recentes, o risco global de cancro causado pela utilização de CH é neutro ou levemente protetor, isto porque apesar do risco de tumores mamários ser superior, no caso dos cancros do ovário, endométrio, das trompas e colorretais, o uso de CH parece ter um grande efeito redutor.^{52, 61} Assim, utilizadoras de CH com idade inferior a 35 anos e sem contraindicações apresentam uma relação benefício-risco positiva.^{52, 72} Isto sucede porque apesar de algum risco na contração de cancro da mama e, para além da proteção contra outros tipos de tumores, a utilização de CH apresenta outros benefícios bem conhecidos, tais como o tratamento

da síndrome pré-menstrual, sintomas vasomotores na perimenopausa, resolução de irregularidades do ciclo menstrual e do sangramento menstrual intenso, acne e hirsutismo.⁵²

Grande parte dos estudos basearam-se apenas na análise da utilização atual ou anterior de contraceção oral, no entanto, poucos são os que avaliaram os efeitos individuais dos vários progestagénios existentes nas formulações orais. O mesmo acontece com o estudo da contraceção apenas com progestagénios e da contraceção hormonal não oral, cuja informação existente é extremamente reduzida.⁶⁰ O estágio da doença é outra questão que carece de avaliação, pois ajudaria a perceber se o risco aparente de desenvolvimento de cancro da mama associado à CH é biológico ou se está apenas relacionado com o momento do diagnóstico.⁷³

Em jeito de conclusão, apesar dos diferentes métodos e limitações, os diversos estudos desta temática concordam na existência de um risco reduzido de cancro da mama com o uso de CH, que diminui com a interrupção deste tipo de métodos contraceptivos.^{52, 73} Contudo, este risco apenas é significativo em mulheres mais velhas e é compensado pelos benefícios da sua utilização.^{52, 72}

Conclusão global

O estágio curricular é uma das etapas mais importantes pelas quais os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas passam. Nesta fase, os estudantes têm a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, aprender a interligar a informação e evoluir com as novas experiências.

O meu estágio em farmácia comunitária, para além de me permitir aplicar conhecimentos farmacêuticos, proporcionou-me uma grande evolução quer a nível profissional quer pessoal, pois é uma área de atuação extremamente exigente. O farmacêutico comunitário tem de estar preparado para responder às dúvidas e necessidades dos utentes num curto espaço de tempo, bem como providenciar o melhor aconselhamento, de forma a promover o correto uso do medicamento e aumentar a literacia em saúde da população em geral.

Por seu lado, o estágio em farmácia hospitalar permitiu-me perceber a complexidade do trabalho do farmacêutico neste setor. Esta é uma área que nos exige grande responsabilidade, quer aquando de uma validação de uma prescrição, no circuito de psicotrópicos e estupefacientes ou na gestão da medicação destinada aos ensaios clínicos. Este encargo tona-se ainda maior, quando falamos de fármacos citotóxicos, pois são compostos de alto risco, em que basta o mínimo erro para ser fatal para o utente.

Para além disto, as atividades desenvolvidas ao longo do estágio permitiram-me consolidar algumas temáticas, bem como os temas de desenvolvimento, que me possibilitaram aprofundar assuntos de grande relevância para o farmacêutico e para os profissionais de saúde em geral.

No final desta experiência notei uma enorme evolução dos meus conhecimentos e da minha forma de lidar com os utentes, sentindo-me hoje preparada para assumir a responsabilidade da profissão.

Referências bibliográficas

1. ValorMed. Quem somos. Consultado a 26 jun 2022. Disponível em: <http://valormed.pt/paginas/2/spanquemspan-somos>
2. Bayer. Candidíase. Antifúngicos. Consultado a 18 fev 2022. Disponível em: https://www.antifungicos.bayer.pt/saude-intima-feminina/candidiase?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_term=fungo%20candida&utm_content=Fungos_NonExact&utm_campaign=PT_PT_Leads_Gyno-Canesten_Become-the-leader_Generic_Always-On_ALL_None_All&gclid=Cj0KCQiA3rKQBhCNARIsACUEW_aVG3IwFwJAnT8j71lxhd1U3G04fFtFAAAXm87jmWzhbgC0vM_pQecaAiJ9EALw_wcB
3. Sedicias, D. S. (2022). Candidíase vaginal: o que é, sintomas e opções de tratamento. Tua Saúde. Consultado a 18 fev 2022. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/candidiase-vaginal/>
4. Bayer. O que é a vaginose bacteriana. Antifúngicos. Consultado a 21 fev 2022. Disponível em: https://www.antifungicos.bayer.pt/saude-intima-feminina/sabe-mais/vaginose-bacteriana?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_term=vaginose%20bacteriana&utm_content=Vaginose_NonExact&utm_campaign=PT_PT_Leads_Gyno-Canesten_Become-the-leader_Generic_Always-
5. Vaginose bacteriana. Saudebemestar. Consultado a 21 fev 2022. Disponível em: <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/ginecologia/vaginose-bacteriana/>
6. Tricomoníase: sintomas. Farmaciasportuguesas. Consultado a 25 fev 2022. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/tricomoniase-o-que-e?category=sexualidade>
7. Soares, P. (2019). Cistite. Hospitaldaluz. Consultado a 27 fev 2022. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/cistite>
8. Ribeiro, C. (2021). Pielonefrite. Saudebemestar. Consultado a 28 fev 2022. Disponível em: <https://www.saudebemestar.pt/pt/medicina/nefrologia/pielonefrite/>
9. Distúrbios do sono: insónias. Farmaciasportuguesas. Consultado a 7 mar 2022. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/disturbios-do-sono-a-insonia>

10. Comprimidos para dormir: existem riscos? (2018). Cuf. Consultado a 7 mar 2022. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/comprimidos-para-dormir-existem-riscos>
11. Parreira, E. (2020). Sono: mecanismos, fases e ciclos. Hospitaldaluz. Consultado a 10 mar 2022. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/sono-mecanismos-fases-ciclos>
12. Polo, M. (2021). O corpo humano durante o sono. Sanar | Medicina. Consultado a 10 mar 2022. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/o-corpo-humano-durante-o-sono-columnistas>
13. Sousa, S. (2017). Doenças do sono: acorde para este problema. Cuf. Consultado a 15 mar 2022. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/doencas-do-sono-acorde-para-este-problema>
14. A aventura. Arkopharma. Consultado a 12 abr 2022. Disponível em: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/aventura-arkopharma>
15. Arkopharma (2022). O ABC das plantas – Guia prático de plantas medicinais. Consultado de 12 a 20 abr 2022. Disponível em: https://www.arkopharma.com/sites/default/files/arkopharma_abcplantas_2022.pdf
16. Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf
17. Quem somos: visão, missão e valores. Luzsaude. Consultado a 5 set 2022. Disponível em: <https://www.luzsaude.pt/pt/luz-saude/sobre/quem-somos-visao-missao-e-valores>
18. Yetman, D. (2021). FOLFOX chemotherapy. Healthline. Consultado a 7 set 2022. Disponível em: <https://www.healthline.com/health/cancer/folfox-chemotherapy>
19. BC Cancer protocol summary for palliative combination chemotherapy for metastatic colorectal Cancer using oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin. (2022). Bccancer. Consultado a 7 set 2022. Disponível em: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Gastrointestinal/GIFOLFOX_Protocol.pdf

20. INFARMED. (2022). Resumo das características do medicamento - Fluorouracilo Accord. Consultado a 7 set 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
21. INFARMED. (2022). Resumo das características do medicamento - Oxaliplatina Accord. Consultado a 7 set 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
22. INFARMED. (2017). Resumo das características do medicamento - Folinato de Cálcio Hikma. Consultado a 7 set 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
23. BC Cancer Guidelines for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. (2022). Bccancer.bc.ca. Consultado a 7 set 2022. Disponível em: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCNAUSEA_Protocol.pdf
24. Eusébio, I., et al. Administração de Fármacos por Sonda. Congressonacionalapfh. Consultado a 12 set 2022. Disponível em: <https://congressonacionalapfh.pt/wp-content/uploads/2020/10/Poster-Trab-no-41-Administracao-de-farmacos-por-sonda-0b9c363fad0970e6f256d11fa363da7b.pdf>
25. Best Practices for tablet splitting. (2013). U.S. Food and Drug Administration; FDA. Consultado a 12 set 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/best-practices-tablet-splitting>
26. Centro de Informação do Medicamento. (2020). Medicamentos frequentemente sujeitos a prescrição off-label. Ordemfarmaceuticos. Consultado a 15 set 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_janeiro_marcy_o_2020_a_f_3433897205e99eb4ec995a.pdf
27. Shahrokhi, M., & Gupta, V. (2022). Propranolol. StatPearls Publishing. Consultado a 15 set 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557801/>
28. INFARMED. (2021). Resumo das características do medicamento - Propranolol Generis. Consultado a 15 set 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

29. Fumagalli, C., et al. (2020). β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 151(104587). Consultado a 17 set 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104587>
30. Schuerch, R., et al. (2012). 45th Discussion forum on LCA—environmentally extended input–output analysis and LCA, September 15, 2011, Berne, Switzerland. *The International Journal of Life Cycle Assessment*. 17(6), 840–844. Consultado a 17 set 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11367-012-0428-5>
31. Centro de Informação do Medicamento. (2019). Enxaqueca: tratamento e prevenção. *Ordemfarmaceuticos*. Consultado a 18 set 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_jul_set2019_final_15400713315dc00b853bcdd.pdf
32. Sociedade Portuguesa de Neurologia. (2021). Sinapse - Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. *Journal of the Portuguese Society of Neurology*. 21(1). Consultado a 18 set 2022. Disponível em: <https://www.sinapse.pt/>
33. Oskoui, M., et al. (2019). Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention. *Neurology*. 93(11), 500–509. Consultado a 18 set 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008105>
34. Beghi, E. (2020). The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 54(2), 185–191. Consultado a 5 jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000503831>
35. Fisher, R. S., et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 55(4), 475–482. Consultado a 5 jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
36. Epilepsia. Cuf. Consultado a 10 jun 2022. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/epilepsia>
37. Epilepsia e Generalidades. (2021). Liga Portuguesa Contra a Epilepsia. Consultado a 10 jun 2022. Disponível em: <https://epilepsia.pt/epilepsia-e-generalidades/>

38. Löscher, W., & Klein, P. (2021). The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: From bromide salts to cenobamate and beyond. *CNS Drugs*. 35(9), 935–963. Consultado a 14 jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>
39. Roberti, R., et al. (2021). Pharmacology of cenobamate: Mechanism of action, pharmacokinetics, drug-drug interactions and tolerability. *CNS Drugs*. 35(6), 609–618. Consultado a 20 jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00819-8>
40. Rho, J. M., & White, H. S. (2018). Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open*. 3(2), 114–119. Consultado a 14 jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/epi4.12268>
41. Ochoa, J. G. (2022). Antiepileptic drugs. *Medscape*. Consultado a 20 jun 2022. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview>
42. Sills, G. J., & Rogawski, M. A. (2020). Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 168(107966). Consultado a 22 jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>
43. Chen, Z., et al. (2018). Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA neurology*. 75(3), 279. Consultado a 25 jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
44. Specchio, N., et al. (2021). Is cenobamate the breakthrough we have been wishing for?. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(17), 9339. Consultado a 28 jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22179339>
45. Keam, S. J. (2020). Cenobamate: First approval. *Drugs*. 80(1), 73–78. Consultado a 28 jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01250-6>
46. Center for drug evaluation and research. (2019). Review of revised label and labeling - Xcopri (cenobamate) tablet. *Fda*. Consultado a 2 jul 2022. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212839Orig1s000OtherR.pdf
47. PubChem. Cenobamate. *Nih.gov*. Consultado a 2 jul 2022. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11962412>

48. DrugBank. (2021). Cenobamate. Consultado a 2 jul 2022. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06119>
49. Lipinski, C. A., et al. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 46(1–3), 3–26. Consultado a 2 jul 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
50. Nakamura, M., et al. (2019). Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. *European Journal of Pharmacology*. 855, 175–182. Consultado a 8 jul 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.05.007>
51. Sharma, R., et al. (2020). Positive allosteric modulation of GABAA receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate. *European Journal of Pharmacology*. 879(173117). Consultado a 11 jul 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173117>
52. Del Pup, L., et al. (2019). Breast cancer risk of hormonal contraception: Counselling considering new evidence. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 137, 123–130. Consultado a 18 jul 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.001>
53. Vessey, M., et al. (1983). Oral contraceptives and breast cancer: final report of an epidemiological study. *British Journal of Cancer*. 47(4), 455–462. Consultado a 18 jul 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bjc.1983.74>
54. Pike, M. C., et al. (1983). Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet*. 2(8356), 926–930. Consultado a 18 jul 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)90450-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90450-6)
55. Alkabban, F. M., & Ferguson, T. (2021). *Breast Cancer*. StatPearls Publishing. Consultado a 24 jul 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
56. Resumo de câncer de mama: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. (2021). Sanar | Medicina. Consultado a 24 jul 2022. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-de-cancer-de-mama-epidemiologia-fisiopatologia-diagnostico-e-tratamento>

57. American Cancer Society. (2021). What is breast cancer?. Cancer.org. Consultado a 24 jul 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8577.00.pdf>
58. Breast cancer pathophysiology. (2018). Oncologynurse-ce.com. Consultado a 28 jul 2022. Disponível em: <https://oncologynurse-ce.com/breast-cancer-pathophysiology/>
59. Cardoso, F. (2017). 100 Perguntas chave no Cancro da mama. Sociedade Portuguesa de Oncologia. Consultado a 28 jul 2022. Disponível em: https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/publicacoes/2_100_mama.pdf
60. Mørch, L. S., et al. (2017). Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. The New England Journal of Medicine. 377(23), 2228–2239. Consultado a 5 ago 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1700732>
61. Pacheco, A. (2020). Consenso sobre contraceção. Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Consultado a 5 ago 2022. Disponível em: [https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_novo_21julho2021_digital_book_web site.pdf](https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_novo_21julho2021_digital_book_web_site.pdf)
62. Associação para o Planeamento da Família. Pílula - Contraceção hormonal oral. Apf.pt. Consultado a 11 ago 2022. Disponível em: <http://www.apf.pt/metodos-contracetivos/pilula-contracecao-hormonal-oral>
63. Casey, F. E. (2022). Métodos Hormonais de Contraceção. Manuais, M. S. D. Consultado a 11 ago 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/planejamento-familiar/m%C3%A9todos-hormonais-de-contracep%C3%A7%C3%A3o>
64. Simões, A. (2016). Métodos Hormonais. Apf.pt. Consultado a 15 ago 2022. Disponível em: http://www.apf.pt/sites/default/files/media/2016/tabela_metodos_hormonais.pdf
65. INFARMED. (2021). Resumo das características do medicamento - Postinor. Consultado a 30 abr 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

66. INFARMED. Resumo das características do medicamento - ellaOne. Consultado a 30 abr 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf
67. Associação para o Planeamento da Família. Adesivo. Apf.pt. Consultado a 15 ago 2022. Disponível em: <http://www.apf.pt/metodos-contracetivos/adesivo>
68. Associação para o Planeamento da Família. Anel Vaginal. Apf.pt. Consultado a 17 ago 2022. Disponível em: <http://www.apf.pt/metodos-contracetivos/anel-vaginal>
69. Associação para o Planeamento da Família. Contraceção Hormonal Injetável. Apf.pt. Consultado a 19 ago 2022. Disponível em: <http://www.apf.pt/metodos-contracetivos/contracecao-hormonal-injetavel>
70. Associação para o Planeamento da Família. Implante. Apf.pt. Consultado a 20 ago 2022. Disponível em: <http://www.apf.pt/metodos-contracetivos/implante>
71. Associação para o Planeamento da Família. Dispositivo intrauterino e Sistema intrauterino. Apf.pt. Consultado a 22 ago 2022. Disponível em: <http://www.apf.pt/metodos-contracetivos/dispositivo-intrauterino-e-sistema-intrauterino>
72. Gompel, A. (2019). Hormone and breast cancer. *Presse medicale*, 48(10), 1085–1091. Consultado a 23 ago 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.021>
73. Westhoff, C. L., & Pike, M. C. (2018). Hormonal contraception and breast cancer. *Contraception*, 98(3), 171–173. Consultado a 23 ago 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.05.002>
74. Busund, M., et al. (2018). Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian Women and Cancer Study. *International Journal of Cancer*, 142(11), 2293–2302. Consultado a 24 ago 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.31266>

Anexos

Anexo 1. Panfleto Doenças Ginecológicas

Infeções urinárias

Estima-se que 50% das mulheres sofram de infecção urinária, pelo menos uma vez na sua vida.

As mulheres são **mais suscetíveis** do que os homens a este problema devido:

- A maior proximidade da uretra ao ânus;
- A terem uma uretra muito menor (bactérias atingem mais facilmente o sistema urinário).

As infeções são, na sua maioria, causadas pela bactéria *Escherichia coli* e podem ser não complicadas, quando afetam a **bexiga** (cistite) ou complicadas, quando afetam os **rins** (pielonefrite).

Sinais e sintomas

Cistite:

- Ardor e desconforto ao urinar;
- Necessidade de **urinar com frequência**;
- Dor e desconforto na região pélvica;
- Urina mais **escura, turva e com odor forte**.

Pielonefrite:

- Sintomas de cistite;
- Dor lombar e um mal estar geral;
- **Febre, náuseas e vômitos**;
- Presença de **sangue na urina**.

Tratamento

As infeções complicadas requerem **atenção médica imediata**, pois podem danificar irreversivelmente os rins, levando a insuficiência renal. Pode mesmo ser necessário recorrer ao **internamento**.

As infeções não complicadas podem ser tratadas com **recurso a antibióticos** (sob prescrição médica). No entanto, quando **numa fase inicial**, é possível intervir utilizando suplementos alimentares, como o **Cis-Control STOP**.



Contém **Urze** (melhora o funcionamento do sistema urinário), **Arando vermelho** (evita a fixação das bactérias "más") e **fermentos lácteos** (constituídos por *Lactobacillus*, que são as bactérias protetoras da vagina).

⚠️ Previna-se!

- Beber, pelo menos, **2 litros de água por dia**;
- Urinar e higienizar os órgãos genitais **após as relações sexuais** (evita a acumulação de bactérias);
- Esvaziar completamente a bexiga ao urinar;
- Preferir **produtos neutros e hipoalergénicos** para fazer a **higiene íntima** (evitar produtos irritantes/perfumados);
- Em casos de **infeção recorrente** podem ser utilizados **probióticos** (fermentos lácteos, que contêm *Lactobacillus*, promovendo o equilíbrio da microbiota vaginal);
- Utilização de **preservativo** e limitação do número de parceiros sexuais (especialmente importante na prevenção da Tricomoníase).

FARMÁCIA S. LÁZARO
Avenida de Rodrigues de Freitas 309 Porto
229 568 316
<https://pt-pt.facebook.com/farmaciadiazaro/>
@farmacia.silazaro

U.PORTO FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO  **Farmácia São Lázaro**

DOENÇAS GINECOLÓGICAS MAIS COMUNS NA MULHER

Saiba como distingui-las e o que fazer em caso de suspeita!



Farmacêutica Estagiária
Daniela Almeida

Diretora Técnica
Dr.ª Isabel Rodrigues

Candidíase vaginal

Infeção fúngica

Ocorre devido a um **desequilíbrio da "microbiota vaginal"** (conjunto de microorganismos, que existem naturalmente na vagina, e que são responsáveis pela sua proteção), o que leva ao crescimento excessivo do fungo *Candida albicans*.

Estima-se que afeta 75% das mulheres, pelo menos uma vez na sua vida.

Sinais e sintomas

- Comichão, irritação e sensação de queimadura na zona genital;
- Corrento **branco, espesso e granuloso, sem cheiro**;
- Dor ao urinar ou durante as relações sexuais.

Tratamento

A candidíase pode ser facilmente tratada com recurso a **antifúngicos tópicos** não sujeitos a receita médica. No entanto, se após o tratamento continuarem a persistir os sintomas ou reaparecerem passados 2 meses, **deve dirigir-se a um médico**. O mesmo acontece se estiver grávida ou a amamentar ou sentir dores abdominais, febre, vômitos e náuseas.



Cápsula mole vaginal:
Permite um tratamento mais rápido, elimina a candidíase numa só aplicação. Contém **Clotrimazol** (antifúngico).

Creme vaginal:

Pode ser aplicado internamente (para tratar a infeção na origem) e externamente (para aliviar a comichão e o ardor). Requer uma utilização durante 6 dias. Contém **Clotrimazol** (antifúngico).




Vaginose bacteriana

Infeção bacteriana

A vaginose bacteriana é causada pelo **crescimento excessivo de bactérias "más"**, o que leva a uma **diminuição das bactérias protetoras** e a um aumento do pH vaginal.

Afeta 1 em cada 3 mulheres em idade fértil.

Sinais e sintomas

Cerca de 50% das mulheres não apresenta qualquer sintoma, no entanto, quando surgem podem ter:

- Corrento **branco-acizentado, abundante e aquoso** e com um **cheiro forte**;
- Dor ao urinar ou durante as relações sexuais.

Ao contrário da candidíase, a vaginose **não está associada a comichão ou dor na zona genital**.

Tratamento

A maioria das opções de tratamento baseiam-se em **antibióticos**, pelo que necessitam de recomendação médica. Recomenda-se a **ida ao médico** se for a primeira vez que tem vaginose ou se estiver grávida.

Se não for o caso, poderá optar pelo seguinte produto (**venda livre**).



Gel vaginal:

Permite tratar os sintomas de forma natural, em 7 dias. Contém **ácido láctico** (restaura o pH vaginal) e **glicogénio** (promove o crescimento das bactérias vaginais protetoras).

Tricomoníase

Infeção parasitária

Trata-se de uma **doença sexualmente transmissível** (DST), pelo que se transmite, essencialmente, por meio de relações sexuais sem preservativo e é causada pelo parasita *Trichomonas vaginalis*.

Sinais e sintomas

Embora, na maioria dos casos, seja assintomática, podem aparecer alguns sinais e sintomas entre **5 a 28 dias após o contacto com o parasita**:

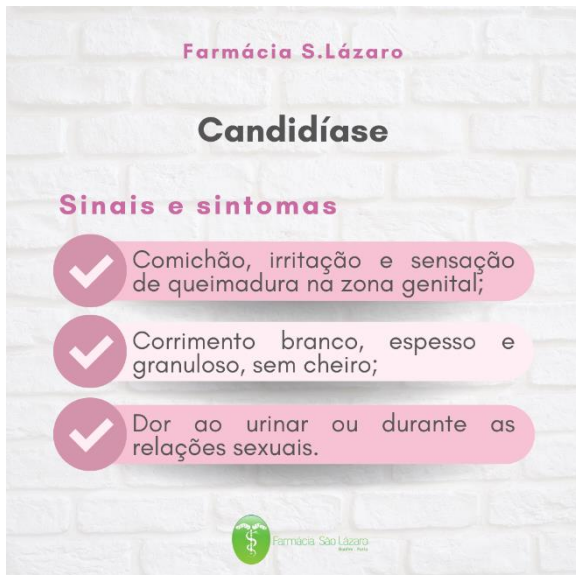
- Corrento **amarelo-esverdeado e espumoso, com odor intenso**;
- Inchaço e comichão na região genital;
- Necessidade de **urinar com frequência**;
- Dor ao urinar ou durante as relações sexuais.

Tratamento

Em caso de suspeita de Tricomoníase é importante **consultar um médico** para que sejam realizados alguns exames para confirmação da infeção. O tratamento deve ser **estendido ao parceiro sexual** e as relações só devem ser retomadas no final do tratamento, na ausência de sinais e sintomas de infeção.

Anexo 2. Publicações Redes Sociais relativas ao tema das Doenças Ginecológicas

Dia 07/03 – Candidíase



Dia 08/03 – Vaginose Bacteriana



Dia 09/03 – Tricomoníase



Dia 10/03 – Infeções Urinárias



Farmácia S.Lázaro

Cistite

Sinais e sintomas

- ✓ Ardor e desconforto ao urinar;
- ✓ Necessidade de urinar com frequência;
- ✓ Dor e desconforto na região pélvica;
- ✓ Urina mais escura, turva e com odor forte.

 Farmácia São Lázaro

Farmácia S.Lázaro

Cistite

Tratamento

As infecções não complicadas podem ser tratadas com **recurso a antibióticos** (sob prescrição médica). No entanto, quando **numa fase inicial**, é possível intervir utilizando suplementos alimentares, como o **Cis-Control STOP**.



Contém **Urze** (melhora o funcionamento do sistema urinário), **Arando vermelho** (evita a fixação das bactérias "más") e **fermentos lácteos** (constituídos por **Lactobacillus**, que são as bactérias protetoras da vagina).

 Farmácia São Lázaro

Farmácia S.Lázaro

Pielonefrite

Sinais e sintomas

- ✓ Sintomas de cistite;
- ✓ Dor lombar e um mal estar geral;
- ✓ Febre, náuseas e vômitos;
- ✓ Presença de sangue na urina.

 Farmácia São Lázaro

Farmácia S.Lázaro

Pielonefrite

Tratamento



Em caso de suspeita de Tricomoníase é importante **consultar um médico!**

Podem danificar irreversivelmente os rins, levando a insuficiência renal. Pode mesmo ser necessário recorrer ao **internamento**.

 Farmácia São Lázaro

Dia 11/03 – Medidas Preventivas

Farmácia S.Lázaro

DOENÇAS GINECOLÓGICAS MAIS COMUNS NA MULHER



Medidas preventivas

 Farmácia São Lázaro

Farmácia S.Lázaro



Medidas preventivas

Beber, pelo menos, **2 litros de água por dia**.



 Farmácia São Lázaro

Farmácia S.Lázaro

! **Medidas preventivas**

Urinar e higienizar os órgãos genitais **após as relações sexuais.**



Farmácia São Lázaro
Luzern - 1920

Farmácia S.Lázaro

! **Medidas preventivas**

Esvaziar completamente a bexiga ao urinar.



Farmácia São Lázaro
Luzern - 1920

Farmácia S.Lázaro

! **Medidas preventivas**

Preferir produtos de neutros e hipoalergénicos para fazer a **higiene íntima.**



Farmácia São Lázaro
Luzern - 1920

Farmácia S.Lázaro

! **Medidas preventivas**

Em casos de **infecção recorrente** podem ser utilizados **probióticos** (contêm **Lactobacillus**, promovendo o equilíbrio da microbiota vaginal).



Farmácia São Lázaro
Luzern - 1920

Farmácia S.Lázaro

! **Medidas preventivas**

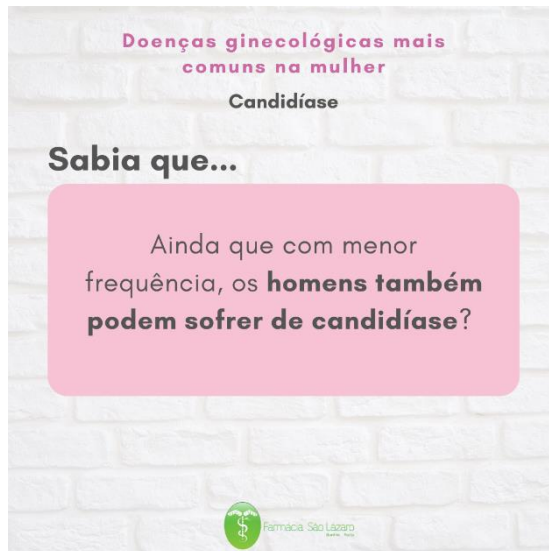
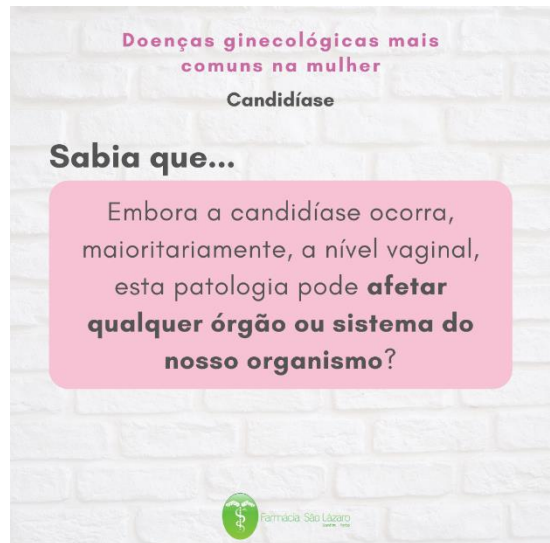
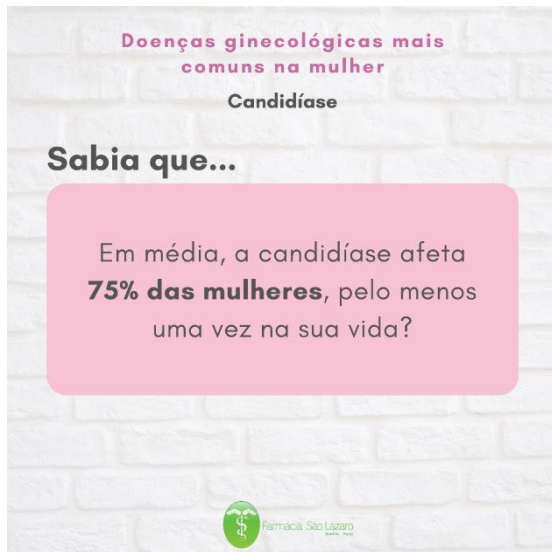
Utilização de **preservativo** e limitação do número de parceiros sexuais.



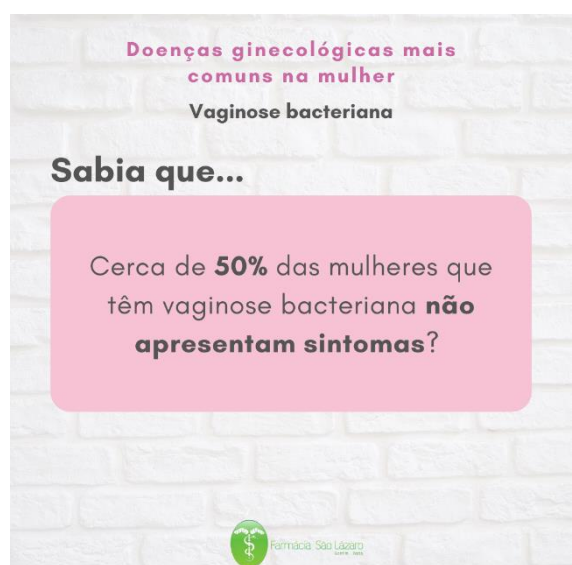
Farmácia São Lázaro
Luzern - 1920

Anexo 3. Publicações nos *stories* das redes sociais relativas ao tema das Doenças Ginecológicas

Dia 07/03 – Candidíase

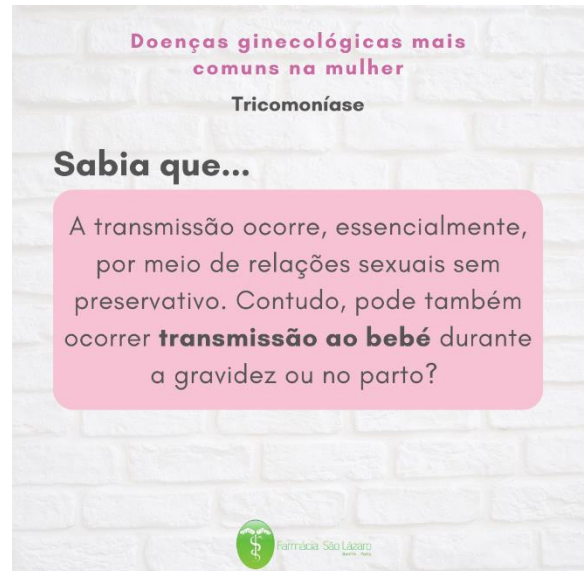
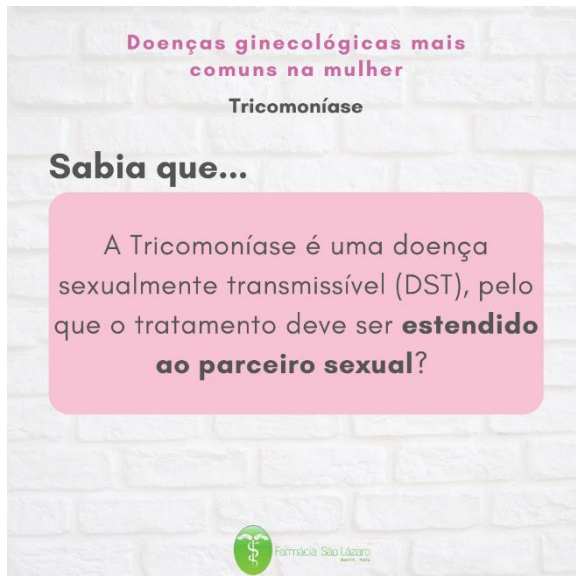


Dia 08/03 – Vaginose Bacteriana





Dia 09/03 – Tricomoníase



Dia 10/03 – Infecções Urinárias

Doenças ginecológicas mais comuns na mulher
Infecções Urinárias

Sabia que...

Cerca de **50% das mulheres** tem infecção urinária, pelo menos, uma vez na sua vida e que as mulheres sexualmente ativas podem ter **infecções a cada 2 anos?**



Doenças ginecológicas mais comuns na mulher
Infecções Urinárias

Sabia que...

As **mulheres são mais suscetíveis a o infecções urinárias do que os homens** devido à maior proximidade da uretra ao ânus e a terem uma uretra menor?



Doenças ginecológicas mais comuns na mulher
Infecções Urinárias

Sabia que...

As infecções urinárias podem ser **complicadas**, quando afetam a bexiga (cistite) ou **não complicadas**, quando afetam os rins (pielonefrite)?



Anexo 4. Panfleto Perturbações do Sono

Alternativas

Antes de iniciar a toma de psicofármacos, é possível optar por outras alternativas mais seguras:

Arkosono Forte 8H

Suplemento alimentar com **Melatonina** e extratos de plantas, como a **Passiflora** e **Valeriana** (propriedades relaxantes e promotoras do sono) e **Papeira da Califórnia** (diminui os despertares noturnos).



ZzzQuil

Suplemento alimentar com **Melatonina** e extratos de **Valeriana**, **Camomila** e **Lavanda** (propriedades relaxantes e promotoras do sono). Formato prático em forma de **goma**, basta mastigar.



Nytecalm

Suplemento alimentar com extrato de **Valeriana**.



Nytecl

Medicamento constituído por **Cloridrato de Difenidramina**, um **anti-histamínico**, que pelas suas propriedades sedativas, ajuda a obter um sono mais longo e profundo.



Medidas para dormir melhor

- 🕒 Deite-se e acorde à mesma hora, todos os dias.
- zzz Evite sesta superiores a 45 min durante o dia.
- ☕ Evite consumir café, álcool e fumar (sobretudo nas 4h antes de deitar).
- 🍽️ Evite refeições pesadas nas 4h antes de deitar.
- 🏃 Pratique exercício físico regularmente, como andar a pé 30 a 45 min por dia.
- 🔊 Mantenha o quarto com uma temperatura adequada, sem ruído e sem luminosidade.
- 📱 Evite utilizar o telemóvel, computador ou tablet nas horas antes de deitar.
- 🛌 Se não adormecer dentro de um período de tempo aceitável, saia da cama e fazer alguma atividade relaxante até ter sono.



FARMÁCIA S. LÁZARO

Avenida de Rodrigues de Freitas 309 Porto
225 368 316
<https://pt-pt.facebook.com/farmaciaslazarar/>
@farmaci.s.lazaro

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Farmácia São Lázaro
Lisboa - Porto

S
O
N
O



Estagiária do MICF
Daniela Almeida

Diretora Técnica
Dr. Isabel Rodrigues

O Sono

A função do sono é **repor as reservas de energia que se esgotam durante o dia**. Dormir bem é essencial para manter a qualidade de vida e a saúde do Ser Humano.

Um sono inadequado tem diversas consequências, podendo levar a:

- Acidentes de trânsito, de trabalho ou domésticos;
- Dificuldade de concentração;
- Obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2;
- Cansaço, ansiedade e depressão.

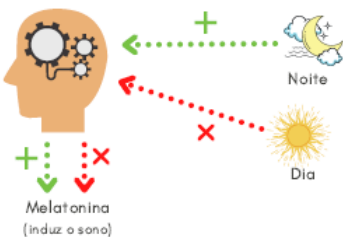


Melatonina e Ritmo Circadiano

A **melatonina**, conhecida como a "hormona do sono", é produzida naturalmente pela glândula pineal localizada no nosso cérebro.

O **ritmo circadiano** é um ciclo de 24h, conhecido como "relógio biológico", que **regula o nosso organismo**, de forma a estarmos acordados durante o dia e sentimo-nos cansados à noite.

Este "relógio" é **regulado pela libertação de melatonina**, que é produzida quando está escuro (induzindo o sono) e é inibida pela luz.



Por vezes, ocorre a **diminuição da produção desta hormona, quando está escuro, o que leva a dificuldades em dormir**. Por este motivo, alguns produtos à base de melatonina podem ser eficazes no tratamento de distúrbios do sono.

Ciclo do Sono

Sono não REM: Primeira fase do sono, a pessoa ainda está ligeiramente acordada e alerta e **não há movimento rápido dos olhos**.

O sono não REM encontra-se dividido em 3 fases:

- **Fase 1:** Sono leve (estado de transição entre o estado de alerta e o sono).

- **Fase 2:** Diminui a consciência e a temperatura corporal. A respiração e a frequência cardíaca ficam mais lentas.
- **Fase 3:** Músculos relaxam. Diminui a pressão arterial, a frequência respiratória e a atividade cerebral (transição entre sono leve e profundo).

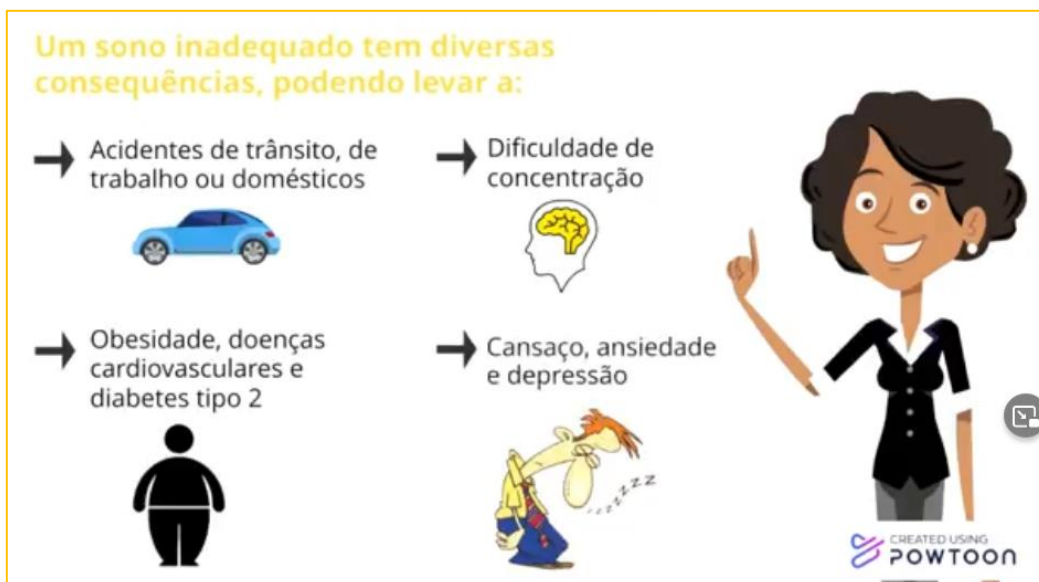
Sono REM: Sono mais profundo. O cérebro fica mais ativo, o que leva ao aparecimento dos sonhos, mas o corpo fica relaxado e imobilizado. **Há movimento rápido dos olhos.**

 **Depois do sono REM, volta a ocorrer o sono não REM e este ciclo repete-se 4 a 6 vezes por noite!**

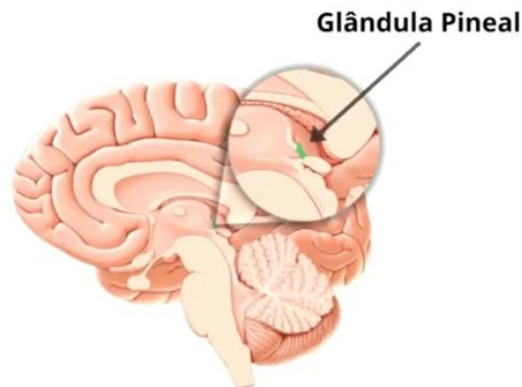
Cerca de metade da população portuguesa é afetada por distúrbios do sono, sendo o principal a insónia, que afeta 25% da população.

Para combater os problemas em dormir são muitas vezes prescritos **psicofármacos** (ansiolíticos, sedativos e hipnóticos), no entanto, estes oferecem apenas uma **solução a curto prazo e não resolvem o problema na sua origem**. Para além disto, há o risco de **dependência** quando tomados durante muito tempo.

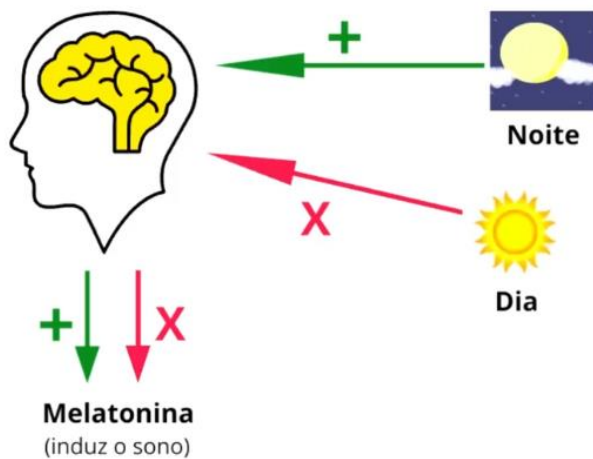
Anexo 5. Vídeo Explicativo publicado nas redes sociais acerca das Perturbações do Sono



Ritmo Circadiano e Melatonina



Ritmo Circadiano e Melatonina



Ciclo do sono



Psicofármacos

- Solução a curto prazo
- Não resolvem o problema na sua origem
- Causam dependência



Alternativas

Arkosono Forte 8H



Melatonina

Passiflora e Valeriana (propriedades relaxantes e promotoras do sono)



Alternativas

ZzzQuil



Melatonina

Valeriana, Camomila e Lavanda (propriedades relaxantes e promotoras do sono)

Forma farmacêutica: goma



Alternativas



Valeriana

Cloridrato de Difenhidramina
(anti-histamínico)



CREATED USING
POWTOON

Medidas para dormir melhor

 Deite-se e acorde à mesma hora, todos os dias

 Evite sestas superiores a 45 min durante o dia

 Evite consumir cafeína, álcool e fumar

 Evite refeições pesadas nas 4h antes de deitar

 Pratique exercício físico regularmente



CREATED USING
POWTOON

Medidas para dormir melhor

 Mantenha o quarto com uma temperatura adequada, sem ruído e sem luminosidade

 Evite utilizar o telemóvel, computador ou tablet nas horas antes de deitar

 Se não adormecer dentro de um período de tempo aceitável, sair da cama e fazer alguma atividade relaxante até ter sono.



CREATED USING
POWTOON

Anexo 6. Póster Suplementação com Plantas



Anexo 7. Formação Interna “O Papel do Farmacêutico na Contraceção de Emergência”

09 maio
2022

O Papel do Farmacêutico na Contraceção de Emergência

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

 Farmácia São Lázaro
Av. 24 de Maio, 100
4050-110 Porto, Portugal

Estagiária do MICF
Daniela Almeida

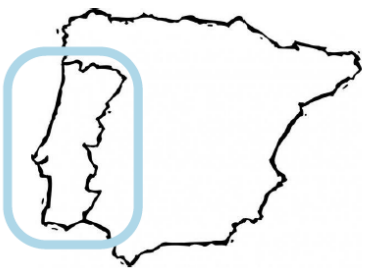
O Papel do Farmacêutico na Contraceção de Emergência | 1. Contextualização

1. Contextualização

Em Portugal:

- 94%** Das mulheres usam um **método contraceutivo**
- 17%** Das mulheres sexualmente ativas já usaram **contraceção de emergência**

→ Em **53% dos casos** aconselhada por um farmacêutico ou amiga



Águas, F., Bombas, T., & Pereira da Silva, D. (2016). Avaliação das práticas contraceptivas das mulheres em Portugal. Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, 10(3), 184-192. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: http://www.fcspop.com/fotos/editor2/2016_37/04-an_16-00046.pdf

2

O Papel do Farmacêutico na Contraceção de Emergência | 1. Contextualização

1. Contextualização

Métodos de Contraceção de Emergência, em Portugal:

- Farmácia Comunitária**
 - Levonorgestrel** (comprimidos com 1,5 mg)
Até 72h
 - Norlevo
 - Postinor
 - Postinor Odis
 - Cumbran^{MG}
 - Levodonna^{MG}
 - Navela^{MG}**MNSRM**
 - Acetato de Ulipristal** (comprimidos com 30 mg)
Até 120h
 - Ellaone
 - Femke^{MG}**MNSRM - EF**
- Unidade de saúde**
 - Dispositivo Intrauterino de Cobre**
Após 120h



-Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência, OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmacutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

-INFARMED. INFOMED (Base de dados de medicamentos de uso humano). Consultado a 30 abr 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED.js/>

3

-INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Postinor. Consultado a 30 abr 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

4

-INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - ellaOne. Consultado a 30 abr 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-enac-product-information_en.pdf

5

O Papel do Farmacêutico na **Contraceção de Emergência** | 4. Intervenção Farmacêutica

- Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmacutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

6

O Papel do Farmacêutico na **Contraceção de Emergência** | 4. Intervenção Farmacêutica

4. Intervenção Farmacêutica

O que se entende por falha do método contraceutivo?

Preservativo	Contraceção Hormonal Combinada (Pílula, adesivo ou anel)	Contraceção Oral com Progestativo
Não Utilização	Esquecimento de 2 ou mais dias na toma da pílula / colocação do adesivo ou anel	Esquecimento superior a 36 horas na toma da pílula
Rotura	Não utilizar método de barreira durante ou até 28 dias após o uso de fármacos indutores enzimáticos	

Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

7

O Papel do Farmacêutico na **Contraceção de Emergência** | 4. Intervenção Farmacêutica

4. Intervenção Farmacêutica

O que se entende por falha do método contraceutivo?

Progestativo injetável	Implante	Métodos intrauterinos (DIU e SIU*)
Atraso superior a 4 semanas na realização da injeção	Atraso na substituição do implante	Expulsão parcial ou total do DIU/SIU
	Não utilizar método de barreira durante ou até 28 dias após o uso de fármacos indutores enzimáticos	Remoção do DIU/SIU sem colocação imediata de um outro ou início de outro contraceutivo
		Relação sexual não protegida nos primeiros 7 dias após a colocação do SIU

*DIU - Dispositivo intrauterino; SIU - Sistema Intrauterino

Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

8

O Papel do Farmacêutico na **Contraceção de Emergência** | 4. Intervenção Farmacêutica

4. Intervenção Farmacêutica

Fatores a considerar:

- Perceber se está a falar diretamente com a pessoa a que se destina a contraceção de emergência;
- Idade da utente;
- Fase do ciclo menstrual em que se encontra;
- Perceber se já tomou alguma contraceção de emergência nesse ciclo menstrual;
- Tempo decorrido desde a relação sexual;
- Perceber qual o motivo que leva a utente a necessitar de contraceção de emergência;

Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

-ANF. (2018). Fluxograma de Indicação Farmacêutica - Contraceção Oral de Emergência. Consultado a 30 abr 2022.

9

O Papel do Farmacêutico na **Contraceção de Emergência** | 4. Intervenção Farmacêutica

4. Intervenção Farmacêutica

Fatores a considerar:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes;
- Gravidez e amamentação;
- Medicação habitual;
- Comorbilidades;
- Métodos anticoncepcionais habitualmente utilizados.



-Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmacutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

-ANF. (2018). Fluxograma de Indicação Farmacêutica - Contraceção Oral de Emergência. Consultado a 30 abr 2022.

10

O Papel do Farmacêutico na **Contraceção de Emergência** | 4. Intervenção Farmacêutica

4. Intervenção Farmacêutica

Dispensa

Relação sexual < 72h (3 dias) → **Levonorgestrel (1,5 mg) ou Acetato de Ulipristal (30mg)**

Relação sexual entre 72h - 120h (3 - 5 dias) → **Acetato de Ulipristal (30 mg)**

Ou

Referência a consulta médica

- Relação sexual **há mais de 120 h** (5 dias);
- Toma de contraceção de emergência no mesmo ciclo menstrual;
- Amenorreia há mais de 4 semanas;
- História de gravidez ectópica;
- Asma grave tratada com glucocorticoide oral;
- Doença hepática, síndromes de má absorção, problemas de coagulação;
- Toma de fármacos indutores enzimáticos.

-Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmacutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

-ANF. (2018). Fluxograma de Indicação Farmacêutica - Contraceção Oral de Emergência. Consultado a 30 abr 2022.

11

O Papel do Farmacêutico na **Contraceção de Emergência** | 4. Intervenção Farmacêutica

4. Intervenção Farmacêutica

Aconselhamento

- Explicar o modo de ação, posologia e efeitos adversos do medicamento aconselhado;
- Caso a utente vomite até 3 horas após a toma do comprimido, deverá repetir a toma;
- Explicar que este tipo de contraceção não substitui o uso regular de um método contraceptivo e que pode **continuar a utilizar o seu método contraceptivo regular**:
 - Levonorgestrel** - pode ser logo iniciada a toma;
 - Acetato de Ulipristal** - apenas passado 5 dias.
- Explicar que deve ser utilizado um método de barreira até à menstruação seguinte;

-Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmacutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

-ANF. (2018). Fluxograma de Indicação Farmacêutica - Contraceção Oral de Emergência. Consultado a 30 abr 2022.

12

O Papel do Farmacêutico na **Contraceção de Emergência** | 4. Intervenção Farmacêutica

4. Intervenção Farmacêutica

Aconselhamento

- Alertar para possíveis **perturbações menstruais**:
 - **Levonorgestrel** - antecipação ou atraso de 1 a 2 dias;
 - **Acetato de Ulipristal** - atraso até 2 dias.
- **Se a utente estiver a amamentar**:
 - **Levonorgestrel** – não há restrições;
 - **Acetato de Ulipristal** – suspender nos 7 dias seguintes à toma.
- Explicar que a contraceção hormonal de emergência não é um método 100% eficaz e não previne as doenças sexualmente transmissíveis;
- Aconselhar a ida ao médico para que lhe sejam apresentadas as diferentes opções contraceptivas de uso regular.

-Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmacutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677975ab147ce85c39.pdf

-ANF. (2018). Fluxograma de Indicação Farmacêutica - Contraceção Oral de Emergência. Consultado a 30 abr 2022.

13

O Papel do Farmacêutico na **Contraceção de Emergência** | 4. Intervenção Farmacêutica

4. Intervenção Farmacêutica

Monitorização

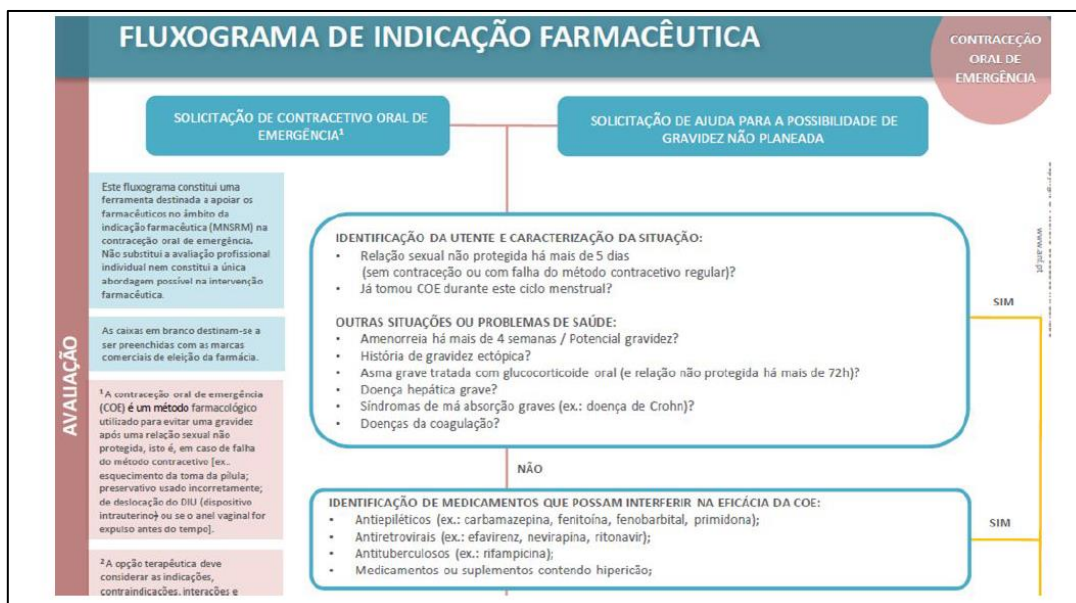
- Solicitar à utente que reporte qualquer situação não habitual;
- Aconselhar a **realização de um teste de gravidez**, em caso de:
 - **Levonorgestrel** – atraso na menstruação superior a 5 dias;
 - **Acetato de Ulipristal** – atraso na menstruação superior a 7 dias.

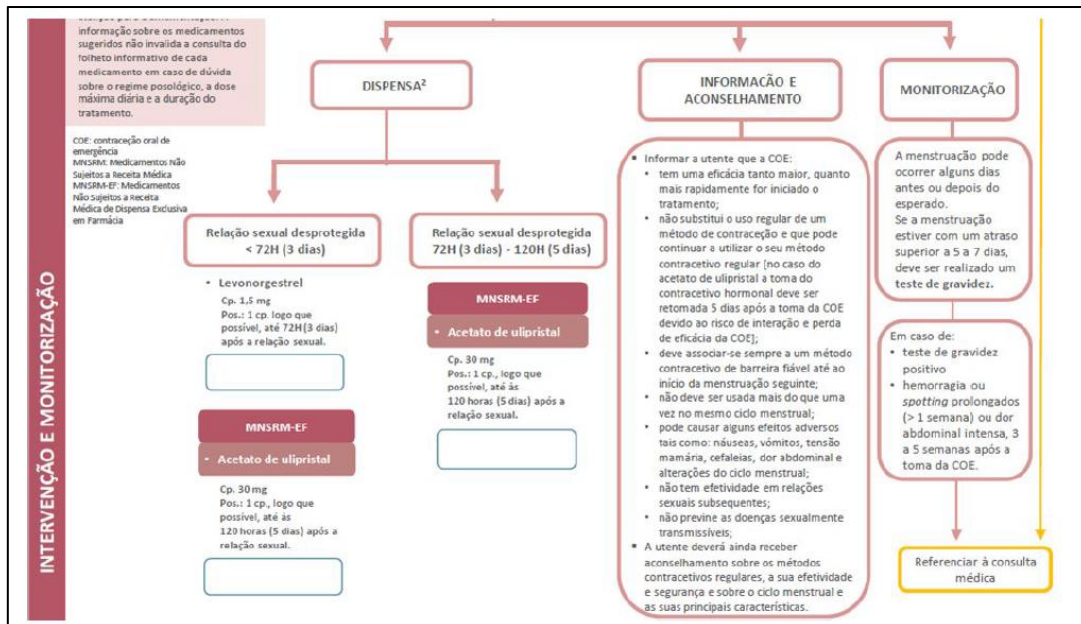


-Ordem dos Farmacêuticos (2015). Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. OFC-N014-00. Consultado a 23 abr 2022. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmacutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677975ab147ce85c39.pdf

-ANF. (2018). Fluxograma de Indicação Farmacêutica - Contraceção Oral de Emergência. Consultado a 30 abr 2022.

14





Obrigada!



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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