



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Raquel Magano Saraiva



2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Raquel Magano Saraiva

Centro Hospitalar Universitário do Porto

setembro a outubro de 2022

Farmácia Fonte Luminosa

novembro de 2022 a março de 2023

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

Orientadora: Professora Doutora Lucília Ataíde Saraiva

Monitora Farmácia comunitária: Dra. Rita Lucas

Monitora Farmácia hospitalar: Dra. Bárbara Santos

Maio de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 12 de Maio de 2022

Ana Raquel Magano Saraiva

Agradecimentos

O culminar do grande desafio que tem sido o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas ao longo dos últimos anos traz-me uma sensação de superação e dever cumprido. Nem sempre foi fácil, mas graças ao apoio que recebi por parte de todos, fui capaz de vencer os obstáculos que foram surgindo no meu caminho.

Não podia deixar de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que me recebeu e formou ao longo deste meu percurso. E, como uma faculdade não é só feita de quatro paredes, com isto quero agradecer a todos os docentes que contribuíram para o meu sucesso académico, procurando sempre transmitir os seus conhecimentos com propósito maior de formar futuros profissionais de excelência. Agradeço, principalmente, à Professora Doutora Lucília Saraiva, que me acompanhou ao longo destes últimos meses, mostrando-se sempre disponível e atenciosa contribuindo ativamente para o meu melhor desempenho. Um obrigada também a todos os funcionários desta instituição, bem como a todos os colegas com quem tive oportunidade de trabalhar e de ir partilhando experiências.

Agradeço a toda a minha família, em particular ao meu pai e à minha mãe, por todo o amor e por todo o apoio nos momentos mais difíceis. A todas as amigas que fiz dentro desta Casa, principalmente à Rita, Ritinha, Inês Neiva, Maria Bia, Sofia, Seixas, Mariana, Mafalda, Ricardo, Clemente e Machado. Queria agradecer às grandes amigas que fiz durante o meu estágio hospitalar, à Maria Inês, Mónica e Verónica, as quais foram um pilar essencial nesta última etapa e que espero levar para a vida.

Por outro lado, quero agradecer em primeiro lugar ao Dr. Rui Ferreira e à Dra. Carla Lucas pela oportunidade de estágio e por me terem recebido tão bem. A toda a equipa da Farmácia Fonte Luminosa, por todo o apoio e confiança, principalmente à Dra. Rita Lucas, Dra. Paula Magalhães e à futura Dra. Isabel Ferreira, por todo o carinho e ensinamento. Queria agradecer em especial ao Dr. Ricardo Zenha por toda a sua disposição em ensinar-me, bem como todo o tempo dispensado e apoio após o estágio.

Por último, um enorme obrigada a todos os amigos que trago comigo desde o Colégio e Ribadouro, amigos com certeza para toda a vida. A todos os que passaram dias e noites na sala de estudo da Católica e a todos os que correram para me guardar lugar no e-learning do Jardim Botânico. A todos os que partilharam 6 meses de Erasmus comigo em Barcelona e que fizeram dessa experiência uma das mais marcantes deste percurso.

Agradeço a todos os que passaram até agora na minha vida, aos que foram e, sobretudo, aos que ficaram. Aprendo convosco a superar-me e valorizar-me todos os dias. Obrigada por acreditarem em mim sempre, mesmo quando eu tenho dificuldade em acreditar em mim mesma. Obrigada, por tornarem os dias mais pesados mais leves.

Um enorme obrigada por fazerem parte de mim e da minha vida.

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto chega ao seu termo com a realização de um estágio curricular, com duração de seis meses. A unidade curricular em que se insere este estágio representa o primeiro contacto com a profissão e, com este, surgem novos desafios. O presente relatório pretende evidenciar as competências técnico-científicas adquiridas ao longo dos últimos cinco anos de formação académica.

Este documento encontra-se organizado em duas partes: a Parte 1, com uma subdivisão na secção A e na secção B, e a Parte 2. Em ambas secções A e B da Parte 1, pretendo expor as características que compõem o local de estágio, apresentar um cronograma das atividades desenvolvidas e, por fim, explanar, através de atividades, alguns dos temas que surgiram no decorrer do estágio, os quais suscitaram interesse e cuja exploração foi considerada relevante.

Na referida Parte 1, a secção A dedica-se ao estágio realizado em farmácia comunitária (Farmácia Fonte Luminosa) durante quatro meses. Já a secção B, ao estágio realizado em farmácia hospitalar (Centro Hospitalar Universitário do Porto), com a duração de dois meses. No que diz respeito à secção A, começo por contextualizar o próprio estágio. Posteriormente, inicio a exposição do cronograma de atividades e, por último, abordo as atividades realizadas, incluindo: finasterida no tratamento da alopecia androgénica, o abuso de antitússicos com codeína, os benefícios da vitamina D na psoríase e o programa de acesso de proximidade a medicamentos hospitalares em farmácia comunitária.

Relativamente à secção B, esta segue a mesma estrutura da secção anterior, sendo que as atividades do estágio a que se refere são as seguintes: Enfortumab Vedotina como nova abordagem terapêutica no cancro urotelial, uso do Teduglutido na terapêutica da síndrome do intestino curto, pomadas hidrófobas de Desatinib e Imatinib a 1%, 10% e 20% em vaselina sólida para testes de hipersensibilidade cutânea e a resolução de um caso clínico sobre o uso do Cenobamato no tratamento da epilepsia focal.

A Parte 2 focou-se em dois temas de desenvolvimento: um relativo ao uso *off-label* da Isotretinoína no fotoenvelhecimento e outro sobre a utilização do Levonorgestrel e do Acetato de Ulipristal como contraceptivos de emergência, sendo que este último esteve associado a uma formação interna por mim promovida.

Índice Geral

Declaração de Integridade.....	i
Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Lista de Abreviaturas.....	v
Parte 1. Atividades Desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular.....	1
Secção A – Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização do Estágio Curricular - Farmácia Fonte Luminosa.....	1
2. Cronograma do Estágio Curricular.....	2
3. Atividades Desenvolvidas.....	4
A. Atividade 1: Finasterida no Tratamento da Alopecia Androgénica.....	4
B. Atividade 2: O Abuso de Antitússicos com Codeína.....	5
C. Atividade 3: Os Benefícios da Vitamina D na Psoríase.....	8
D. Atividade 4: Programa de Acesso de Proximidade a Medicamentos Hospitalares em Farmácia Comunitária.....	10
Secção B – Farmácia Hospitalar.....	12
1. Contextualização do Estágio Curricular - Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto.....	12
2. Cronograma do Estágio Curricular	12
3. Atividades Desenvolvidas	14
A. Atividade 1: Enfortumab Vedotina como Nova Abordagem Terapêutica no Cancro Urotelial.....	14
B. Atividade 2: Uso do Teduglutido na Terapêutica da Síndrome do Intestino Curto.....	16
C. Atividade 3: Pomadas Hidrófobas de Dasatinib e Imatinib a 1%, 10% e 20% em Vaselina Sólida para Testes de Hipersensibilidade Cutânea.....	18
D. Atividade 4: Resolução de um caso clínico: Cenobamato no Tratamento da Epilepsia Focal.....	20
Parte 2. Temas de Desenvolvimento.....	23
Tema I. Uso <i>Off-label</i> da Isotretinoína como Terapêutica no Fotoenvelhecimento.....	23
Tema II. Utilização do Levonorgestrel e do Acetato de Ulipristal na Contraceção de Emergência.....	34
Conclusão Global.....	48
Bibliografia.....	49
Anexos.....	62

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma do Estágio Curricular na Farmácia Fonte Luminosa	2
Tabela 2. Cronograma do Estágio Curricular nos Serviços Farmacêuticos do CHUPorto.....	13

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema do metabolismo da codeína.....	6
Figura 2. Diagrama relativo ao mecanismo de fotoenvelhecimento.	25
Figura 3. Esquema relativo à matriz extracelular e a ação de ROS.....	26
Figura 4. Esquema sobre ao ciclo menstrual.....	36
Figura 5. Estruturas químicas do norgestrel e do levonorgestrel.	38
Figura 6. Estrutura química do acetato de ulipristal.....	43

Índice de Anexos

Anexo I. Formações assistidas ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária.....	62
Anexo II. Certificado de Boas Práticas Clínicas.....	63
Anexo III. Pomadas hidrófobas de Dasatinib e Imatinib a 1%, 10% e 20% em vaselina sólida para testes de hipersensibilidade cutânea.....	64
Anexo IV. Caso Clínico: Cenobamato no Tratamento da Epilepsia.....	66
Anexo V. Formação Interna: “Contraceção Oral de Emergência”	76
Anexo VI. Panfleto para disponibilizar na Farmácia: “Contraceção Oral de Emergência”	90

Lista de Abreviaturas

AGA- Alopecia Androgénica / <i>Androgénic Alopecia</i>
AP-1 - Proteína Ativadora 1 / <i>Activator Protein 1</i>
AUC - Área Sob a Curva / <i>Area Under the Curve</i>
CAF- Conjugado Anticorpo-fármaco
DHT – Di-hidrotestosterona
DPC – <i>Dermal Papilla Cells</i>
CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica
DIU - Dispositivo Intrauterino

EGF - *Epidermal Growth Factor*

EMA - *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

FEFO - *“First Expired, First Out”*

FSH - *Follicle-stimulating Hormone*

GABA_A- *Ácido Gama-aminobutírico do tipo A*

GLP-2 - *Glucagon-like Peptide-2*

GnRH - *Gonadotropin-Releasing Hormone*

IFN- γ – *Interferon-gamma*

IGF-1- *Insulin-like Growth Factor 1*

IL-1 β – *Interleucina 1 beta*

IL-6 – *Interleucina 6*

IL-2- *Interleucina 2*

ILAE- *International League Against Epilepsy*

IMC - *Índice de Massa Corporal*

KGF- *Keratinocyte Growth Factor*

LH - *Luteinizing Hormone*

MAPK - *Mitogen-activated Protein Kinase*

MNSRM - *Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica*

MMAE- *Monomethyl Auristatin E*

MMPs – *Matrix Metalloproteinase*

NF- κ B - *Nuclear Factor Kappa B*

PAP- *Programa de Acesso Precoce*

PD-L1- *Programmed Death-ligand 1*

PD-1- *Programmed Cell Death Protein 1*

RAR – *Retinoic Acid Receptor*

RXR – *Retinoid X Receptor*

ROS – *Reactive Oxygen Species*

SHBG - *Sex Hormone-binding Globulin*

SIU - *Sistema Intrauterino*

TGF- β – *Transforming Growth Factor Beta*

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor Alpha*

Secção A- Farmácia Comunitária

1. Contextualização do Estágio Curricular – Farmácia Fonte Luminosa

O meu estágio em farmácia comunitária realizou-se na Farmácia Fonte Luminosa, localizada na Avenida Villagarcia de Arosa 1014, em Matosinhos, pertencente a um grupo de cinco farmácias distribuídas pela zona norte do país. Iniciei o meu estágio no dia 1 de novembro de 2022 e terminei o mesmo no dia 3 de março de 2023.

A Farmácia Fonte Luminosa encontra-se em funcionamento durante os sete dias da semana, todos os dias do ano, das 8h às 23h de segunda a sexta-feira e das 9h às 22h ao fim-de-semana. Uma sua grande vantagem é a localização. De facto, esta encontra-se apenas a cinco minutos de distância, de carro, quer do Hospital Pedro Hispano, quer do Centro de Saúde de Matosinhos (ULS Matosinhos). Quanto aos aspetos socioeconómicos, os utentes frequentadores da Farmácia Fonte Luminosa tanto pertencem à classe média-alta (dada a proximidade de habitações junto à praia), como à classe mais baixa (pela proximidade a um bairro social). Além disso, uma grande percentagem dos utentes da farmácia é idosa, o que constitui um maior desafio na resposta às necessidades dos mesmos, uma vez que, na sua maioria, tratam-se de doentes polimedicados. Este facto exige, por parte da equipa, uma atenção redobrada, não só no aconselhamento e dispensa da medicação habitual, mas também na certificação do cumprimento da terapêutica e da compreensão das indicações que lhes são transmitidas.

A farmácia é da propriedade do Dr. Rui Ferreira e da Dra. Carla Lucas. Não obstante, durante o período de estágio, fui orientada pela Dra. Rita Lucas, que ocupa o cargo de Diretora Técnica, sendo ainda de salientar toda a cooperação demonstrada pela equipa da farmácia. Todos se mostraram sempre prontos a ajudar-me, revelando grande preocupação em transmitir-me os conhecimentos que permitissem o meu melhor desempenho, de modo a retirar o maior proveito do estágio. A equipa é constituída por farmacêuticos, técnicos de farmácia e por um técnico auxiliar de farmácia. O quadro farmacêutico é constituído pela Dra. Rita Lucas (Diretora Técnica), pelo Dr. Ricardo Zenha (Farmacêutico Adjunto) e pela Dra. Paula Magalhães (Farmacêutica). O quadro não farmacêutico é constituído pelos técnicos de farmácia, Isabel Ferreira, Gabriel Azevedo, Elisa Correia, Abílio Nova e Cândido Pacheco, e pelo técnico auxiliar de farmácia, André Carvalho.

Finalmente, importa salientar que, para além da habitual dispensa de medicamentos e venda de outros produtos de saúde e bem-estar, a farmácia disponibiliza os seguintes serviços: testes rápidos de antígeno para covid-19 (TRAg) de uso profissional, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (colesterol total, triglicéridos, glicémia, pressão arterial), administração de injetáveis e vacinas, preparação individual de medicação (PIM), consultas de nutrição, consultas podologia, serviço de entrega ao domicílio e serviço de recolha de resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso (Valormed).

2. Cronograma do Estágio Curricular

O meu estágio na Farmácia Fonte Luminosa teve início no dia 1 de novembro de 2022, começando por uma breve apresentação da equipa e do local. A **tabela 1** pretende expor, resumidamente, as atividades desenvolvidas, bem como o contacto com as mesmas ao longo do estágio.

Tabela 1: Cronograma do Estágio Curricular na Farmácia Fonte Luminosa.

Atividades	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar
Armazenamento de produtos, Conferência de encomendas e Reposição de <i>stocks</i>	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazo de validade e <i>stocks</i>	✓	✓	✓	✓	✓
Receção e criação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de encomendas diárias e instantâneas		✓	✓	✓	✓
Transferências entre farmácias do mesmo grupo	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de reservas		✓	✓	✓	✓
Verificação de lotes e Processamento de receituário			✓	✓	
Formações assistidas	✓	✓	✓	✓	
Atendimento ao balcão com supervisão		✓	✓		
Atendimento ao balcão autónomo			✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos		✓	✓	✓	✓
Acompanhamento na dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade				✓	

Numa primeira fase, executei tarefas no *backoffice*, tais como armazenamento de produtos, reposição de *stocks* e conferência de encomendas. Nesta fase inicial, as referidas tarefas tinham como principal objetivo fazer-me entender a disposição dos produtos no local e proporcionar a familiarização com os medicamentos. Durante este processo, foi-me explicado que a organização é efetuada por ordem alfabética e de acordo com o modelo “*First Expired, First Out*” (FEFO), ou seja, o medicamento com a validade mais curta é o primeiro a ser vendido. Em simultâneo, ainda que de forma gradual, fui observando diversos procedimentos realizados no Sifarma®2000, de modo a aprender algumas das funcionalidades do sistema informático. O facto de a abordagem inicial ser feita nos termos descritos permitiu-me colocar em prática conhecimentos adquiridos durante a minha formação académica e consolidar outros, preparando-me para a fase posterior de atendimento.

A par disto, tive oportunidade de fazer o controlo de prazos de validade, os quais eram confirmados mensalmente, de forma a detetar os produtos com validade mais reduzida ou possíveis lapsos no sistema. Para além desta verificação mensal, a validade daqueles era também verificada aquando da receção de cada encomenda e sempre que surgiam transferências entre farmácias. Quanto à conferência de *stocks*, esta era realizada a fim de detetar possíveis erros e, naturalmente, caso estes existissem, procedia-se à correção dos mesmos. No que concerne às transferências entre farmácias do grupo, a receção e o envio destas eram sempre realizados através do Sifarma[®]2000 e faziam-se acompanhar das respetivas guias.

Posto isto, após adquirir as competências necessárias, através da observação inicial e da explicação por parte da equipa, passei a rececionar e a efetuar encomendas com a devida supervisão. A gestão de reservas estava dividida entre reservas faturadas e não faturadas, as quais, após serem rececionadas, eram separadas e colocadas como disponíveis. Por fim, contactava-se o cliente informando-o que já poderia proceder ao seu levantamento.

Relativamente à fase do atendimento ao público, estas funções foram-me confiadas de forma gradual, tendo inicialmente apenas observado. Com a observação compreendi como operar o sistema informático e quais os passos da entrevista farmacêutica ao utente. Aprendi quais as questões pertinentes a efetuar ao utente, como realizar a indicação farmacêutica e fui adquirindo conhecimentos relativamente ao aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou outros produtos de saúde e bem-estar. Numa fase intermédia, executei as operações no sistema informático enquanto o farmacêutico dirigia o atendimento, o que me auxiliou quando, posteriormente, comecei a comunicar diretamente com o doente. Desta forma, embora sempre sujeita à devida supervisão e, sempre que necessário, com a cooperação da equipa, atingi a autonomia no atendimento. Foi também durante esta fase que aprendi a fazer a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como a medição da glicémia, colesterol total, triglicerídeos e pressão arterial. Acresce que tomei conhecimento de que a dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade e de psicotrópicos obedece a normas específicas e, consequentemente, o processo de dispensa possui algumas particularidades.

Para além do exposto, no final de cada um dos últimos dois meses completos de estágio, fui auxiliando na organização e conferência do receituário. Observei como é realizado o fecho do mesmo no Sifarma[®]2000: procede-se à impressão dos verbetes e da restante documentação necessária.

É ainda de salientar que, durante todo o estágio, tive oportunidade não só de assistir a formações (**Anexo I**) com a equipa da farmácia, através das quais obtive informação bastante enriquecedora para o correto desempenho da atividade profissional, como inclusivamente promovi uma sobre contracheção oral de emergência e elaborei um folheto informativo com o objetivo de ser entregue ao utente.

3. Atividades Desenvolvidas

A. Atividade 1: Finasterida no Tratamento da Alopecia Androgénica

Contextualização:

No meu último mês de estágio na Farmácia Fonte Luminosa surgiu-me, pela primeira vez, uma prescrição de 1 mg de finasterida. Suscitou-me de imediato curiosidade, uma vez que estava a par da sua utilização para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata, mas na dosagem de 5 mg.

Deste modo, antes da dispensa, fiz uma breve pesquisa com o auxílio de uma das farmacêuticas e deparei-me com informação sobre a indicação terapêutica deste fármaco, na dosagem de 1 mg, para o tratamento da alopecia androgénica. Em seguida, questioneei o utente de forma a entender se tinha conhecimento para que efeito se destinava a medicação, o qual confirmou a indicação, acrescentando que iria iniciar o tratamento. Para além disso, mostrou-se apreensivo sobre os possíveis efeitos indesejados e solicitou apoio farmacêutico para o esclarecimento dos mesmos.

Desenvolvimento:

Inicialmente, a finasterida foi aprovada para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata e, posteriormente, para a alopecia androgénica, comumente conhecida como calvície masculina. ^[1]

A alopecia androgénica (AGA) é uma condição autossómica dominante associada, maioritariamente, ao sexo masculino. ^[2] Caracteriza-se pela atrofia dos folículos capilares o que resulta, progressivamente, num cabelo mais fino e curto, culminando na perda de cabelo. ^[1, 3]

A etiologia desta condição assenta em alterações ocorrentes no ciclo capilar, concretamente, no encurtamento da fase anágena (fase de crescimento capilar) e no prolongamento da fase telógena (fase de repouso). ^[2] As *dermal papilla cells* (DPC), presentes na base dos folículos pilosos, são responsáveis por manter o crescimento celular epitelial dos mesmos. ^[4] Nestas células encontra-se a enzima 5- α -redutase tipo II, a qual está encarregue da conversão da testosterona no seu potente metabolito di-hidrotestosterona (DHT) que, nestas situações, apresenta níveis bastante aumentados. ^[1, 3] A AGA está relacionada com a ligação deste metabolito aos recetores androgénicos, localizados no folículo piloso, os quais se encontram altamente expressos nesta condição, resultando na miniaturização folicular e, consequente perda de cabelo. ^[1, 5]

A fim de minimizar os efeitos capilares provocados por esta patologia, um dos possíveis tratamentos é a administração de finasterida (1 mg/dia) por via oral. ^[6, 4] A finasterida é um composto 4-azasteróide sintético, inibidor seletivo da 5 α -redutase tipo II. ^[7, 8] O mecanismo de ação de ação incide na inibição competitiva da enzima 5 α -redutase tipo II, traduzindo-se na inibição da conversão de testosterona em DHT e, consequentemente, na diminuição significativa dos níveis séricos de DHT. ^[1]

O tratamento deve ser iniciado antes que se instale irredutivelmente a perda capilar e deve ser prolongado de modo a obter os melhores resultados possíveis. ^[5] Em geral o fármaco é

considerado bem tolerado, ^[3] embora alguns efeitos indesejáveis tenham sido reportados, tais como disfunção erétil, distúrbios na ejaculação, dor testicular, diminuição da libido, sensibilidade mamária, humor depressivo, hipotensão e tonturas. ^[1-2, 5] Desta forma, em 2012 a FDA anunciou algumas alterações na informação relativa ao fármaco, incluindo a permanência de alguns efeitos indesejáveis após a descontinuação do tratamento, essencialmente a nível sexual. ^[6] É importante salientar que, recentemente, têm sido desenvolvidos estudos em relação à administração tópica da finasterida. Esta última, tem-se mostrado uma opção terapêutica promissora para o tratamento desta condição clínica e, potencialmente, menos suscetível a causar efeitos indesejados. ^[1, 3, 4]

Conclusão:

A perda progressiva de cabelo atinge uma grande percentagem da população mundial, principalmente, masculina com o avançar da idade. O impacto negativo que esta condição pode provocar na qualidade de vida e na autoestima da pessoa podem conduzir a problemáticas como depressão, ansiedade e até mesmo a afetar as relações sociais.

Desta forma, a opção de tratamento como a finasterida oferece benefícios ao retardar a perda capilar e, por consequência, a progressão desta condição. Nestas situações, o farmacêutico desempenha um papel crucial, não só informando sobre questões pertinentes relativas ao medicamento, mas também oferecendo apoio a nível psicológico a fim de promover o bem-estar do utente.

Posto isto, informei o utente sobre os possíveis efeitos indesejados associados à toma da finasterida, ressaltando que embora estes efeitos possam surgir, geralmente, são reversíveis com a descontinuação do fármaco.

Por outro lado, tentei realçar que se trata de um fármaco com eficácia e segurança comprovada para o tratamento da patologia apresentada. Assim, procurei realçar os benefícios que poderia alcançar com a toma, uma vez que percebi que seria bastante importante em termos de melhoria da autoestima do utente. Para além disso, sugerir que o utente procurasse e discutisse outras alternativas terapêuticas com o médico, caso não estivesse confortável ou verificasse algum efeito indesejado causado pela administração do fármaco.

B. Atividade 2: O Abuso de Antitússicos com Codeína

Contextualização:

No período final do meu estágio surgiu-me, num dos atendimentos ao balcão, uma receita espanhola de duas unidades da solução oral de Toseína® 2 mg/ml (codeína, sob a forma de fosfato de codeína hemi-hidratado). Chamou-me de imediato à atenção, dado que tinha sido alertada, previamente, sobre a circulação de receitas estrangeiras falsas para o fármaco em questão.

Posto isto, questioneei o utente em relação aos sintomas, o qual referiu sensação de garganta inflamada e tosse produtiva, não correspondendo com as indicações descritas para fármaco solicitado. Consultei um dos farmacêuticos e não se considerou segura a dispensa.

Por último, recomendei ao utente que, caso pretenda-se a medicação da receita apresentada, deveria consultar um médico em Portugal, de forma a confirmar o diagnóstico e obter uma receita portuguesa válida. A par disto, de modo a auxiliar na atenuação dos sintomas, aconselhei um xarope com ação mucolítica (Fluimucil®) e umas pastilhas para o alívio da dor de garganta (Streptfen®).

Desenvolvimento:

A codeína (3-metil-morfina) é um alcaloide fenantreno^[9] presente, naturalmente, na papoila do ópio (*Papaver somniferum*).^[10-11] A indústria farmacêutica obtém este fármaco, essencialmente, por semi-síntese através da metilação da morfina.^[9] A solução oral de codeína está indicada para a tosse irritativa não produtiva.^[12-13] A tosse não produtiva (sem expectoração) é um reflexo à irritação produzida nas vias respiratórias, sem presença de infeção ou inflamação significativa.^[14]

O fármaco apresenta atividade supressora da tosse, funcionando como antitússico, associada a ação analgésica^[9, 12] devido ao agonismo dos recetores opioides μ_2 e, em parte, dos recetores opioides κ . Trata-se de um fármaco com elevada biodisponibilidade oral, com início de ação ao fim de 30 a 45 minutos após a administração, que atinge a concentração máxima entre 1 e as 2 horas e demonstra uma duração de ação entre 4 a 6 horas.^[9]

O metabolismo da codeína segue três possíveis vias, sendo estas: glucuronidação a codeína-6-glucuronídeo (a principal via metabólica, até cerca de 80%); N-desmetilação a norcodeína; e O-desmetilação pela CYP2D6 a morfina que, posteriormente, é metabolizada em morfina-3-glicuronídeo, morfina-6-glicuronídeo e normorfina.^[9, 10, 15] As duas primeiras vias dão origem a metabolitos inativos e possuem fraca afinidade para os recetores opioides μ . Por outro lado, a terceira via mencionada anteriormente, produz metabolitos ativos apresentando elevada afinidade para os recetores opioides μ e, desta forma é capaz de provocar analgesia.^[10]

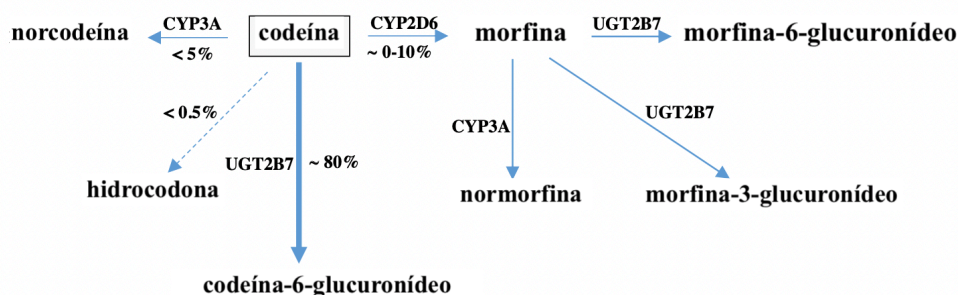


Figura 1 – Esquema do metabolismo da codeína. Retirado e adaptado de^[10].

Existe um falso conceito de que a codeína é um “fraco” opioide, uma vez que pode originar metabolitos com forte atividade analgésica, principalmente, a morfina e morfina-6-glicuronídeo.

[10,16] De facto, a isoenzima conversora (CYP2D6) é dotada de polimorfismo, o que significa que existe variabilidade interpessoal relativamente a sua atividade enzimática. Desta forma, é possível dividir os indivíduos em quatro categorias de metabolizadores, sendo estas: pobres, intermédios, extensivos e ultrarrápidos. Caso se esteja perante um metabolizador pobre os efeitos em termos de atividade analgésica serão nulos. Por outro lado, caso se trate de um metabolizador ultrarrápido a fração resultante da conversão em morfina será elevada e, por conseguinte, maior será a atividade analgésica, o que poderá conduzir a sintomas de *overdose* de morfina (sedação, confusão e depressão respiratória), em resultado da depressão do sistema nervoso central. [10]

De modo geral, os efeitos indesejados descritos como mais frequentes passam por vômitos, náuseas, tonturas e sedação. Contudo, foram reportados episódios de euforia, disforia, confusão, insónia, cefaleias, alteração do humor e até alucinações. Encontram-se mencionadas manifestações a nível gastrointestinal como perda de apetite, obstipação, dor abdominal e boca seca. Relativamente ao trato urinário estão descritas situações de oligúria, efeito antidiurético e espasmos do esfíncter. No que toca ao sistema cardiovascular poderão observar-se arritmias, taquicardia, braquicardia e hipertensão. [12]

Para além do risco de efeitos exacerbados e tóxicos em metabolizadores ultrarrápidos, tem-se verificado situações de abuso deliberado desta substância para fins recreativos. Nomeadamente, a administração de uma dose excessivamente superior à recomendada ou por um período prolongado sem fins terapêuticos. Nestes casos os doentes, negligenciam o risco de dependência e privilegiam o alcance de sensações de euforia, analgesia e sedação. [16]

Conclusão:

Em suma, por um lado é necessário desconstruir a falsa conceção de que a codeína é um “fraco” opioide e dar a devida atenção a possíveis mecanismos de toxicidade exercidos pela conversão ultrarrápida do fármaco inicial em morfina.

Por outro lado, atentar que o abuso de substâncias como a codeína tem-se revelado um problema crescente de saúde pública a nível global. É da responsabilidade dos profissionais de saúde, como o farmacêutico, detetar possíveis situações de uso indevido desta substância. O farmacêutico deve alertar para o risco de dependência do fármaco, bem como para os possíveis danos provocados por toxicidade e efeitos adversos associados ao abuso da codeína.

Neste sentido, cabe também ao farmacêutico contribuir para a educação dos utentes nesta temática e ajudar aqueles que estejam a experienciar situações desta natureza. Ao passo que, deve assumir um papel ativo na gestão do risco e oferecer o seu contributo para os sistemas de farmacovigilância sendo, por isso conveniente advertir o utente sobre importância do uso racional do medicamento e notificação de situações relacionadas com possíveis reações adversas.

C. Atividade 3: Os Benefícios da Vitamina D na Psoríase

Contextualização:

No início do mês de janeiro tive oportunidade de realizar um atendimento a uma utente que solicitou aconselhamento sobre suplementação em vitamina D, uma vez que tinha realizado análises e os valores desta vitamina encontravam-se abaixo dos valores de referência. A utente referiu ter psoríase e questionou a cerca da possível relação entre a patologia e o défice em vitamina D, mostrando-se informada sobre a possibilidade de a suplementação oferecer benefícios na sua condição clínica, contudo procurava um maior esclarecimento. A minha curiosidade em relação a esta temática foi realmente elevada pelo facto de também eu possuir a mesma patologia. No sentido de esclarecer a utente, solicitei a opinião da equipa farmacêutica e decidi realizar uma pesquisa de forma a oferecer o melhor aconselhamento possível.

Desenvolvimento:

A psoríase é uma doença inflamatória autoimune crónica da pele com manifestações tópicas e possível implicação sistémica. A patologia caracteriza-se por lesões tópicas eritematosas localizadas, principalmente, a nível do couro cabeludo, cotovelos, joelhos e região lombar. Por norma, estas lesões mostram-se bem delimitadas e na forma de placas descamativas esbranquiçadas a prateadas.^[17] Do ponto de vista histológico, as lesões psoriáticas revelam hiperproliferação dos queratinócitos da epiderme, função barreira da pele comprometida e estão associadas a infiltrados inflamatórios.^[18]

Acredita-se que a origem fisiopatológica da psoríase assente numa resposta imunológica hiperativa, isto é, as células dendríticas e as células T produzem citocinas (*Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) e *Interferon-gamma* (IFN- γ)), as quais induzem a proliferação e ativação dos queratinócitos que, por sua vez, produzem citocinas pró-inflamatórias. Deste modo, gera-se um “*feedback em loop*” entre os queratinócitos e as células responsáveis pela atividade inflamatória perpetuando-se o processo inflamatório desregulado que caracteriza a psoríase.^[19]

A vitamina D existe sob duas formas, sendo estas a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalciferol), ambas requerem hidroxilações para que se considerem biologicamente ativas.^[17, 20, 21] No que diz respeito à síntese e metabolismo da vitamina D, sabe-se que tem como precursor o 7-desidrocolesterol, o qual se encontra nas membranas dos queratinócitos da camada basal e espinhosa da epiderme. A radiação UVB provoca uma reação fotoquímica que leva à conversão do precursor inicial em pré-vitamina D3 e deste em vitamina D3 (colecalciferol). Em seguida, esta última é transportada até ao fígado onde é hidroxilada a 25-hidroxivitamina D (calcidiol). Posteriormente, o calcidiol é transportado até ao rim e neste ocorre uma nova hidroxilação a 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), a forma mais ativa da vitamina D.^[18, 22, 23]

Relativamente ao papel da vitamina D, esta é responsável por inibir a hiperproliferação dos queratinócitos e por promover a diferenciação dos mesmos. Esta vitamina, assume um papel preponderante também a nível da regulação do sistema imunológico, isto é, através da modulação das células T (promove o desenvolvimento de células Th2 e T reguladoras), intervindo na diminuição da secreção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, o TNF- α).^[18, 24]

Ao longo dos últimos anos tem-se vindo a estudar o papel da vitamina D em diferentes dermatoses, incluindo a psoríase. Acredita-se que a suplementação em vitamina D possa oferecer benefícios na atenuação das manifestações da patologia, sobretudo enquanto terapia adjuvante. No que concerne, a suplementação oral em vitamina D acredita-se que esta possa ser uma mais-valia, contudo este tema é controverso entre especialistas, muitos destes consideram que é necessário demonstrar melhor a sua relevância terapêutica e definir qual a dose ideal a administrar. No que respeita à administração tópica de vitamina D, alguns autores reconhecem que esta possa ser eficaz em monoterapia, apresentando resultados semelhantes aos dos corticoides usados como primeira linha, ao passo que quando usada em terapia coadjuvante com um potente corticosteroide tópico poderá demonstrar ainda maior eficácia.^[18]

Conclusão:

A vitamina D é capaz de interferir nos processos de maturação e proliferação dos queratinócitos, bem como regular a resposta inflamatória através da modulação do sistema imunológico. Por atuar em mecanismos relevantes na fisiopatologia da psoríase, tudo indica que poderá representar uma forte arma no arsenal terapêutico desta dermatose.

Contudo, é importante reconhecer que a utilização da vitamina D e os benefícios que poderá proporcionar variam de acordo com a severidade da doença. Impreterivelmente, o mais interessante seria combiná-la com outras terapias, de acordo com cada estadio da doença, tais como: hidratantes, corticosteroides tópicos, fototerapia e imunossupressores.

Desta forma, confirmei à utente as vantagens que a vitamina D poderia proporcionar na melhoria da sintomatologia da psoríase e apresentei uma opção de um suplemento alimentar à base de vitamina D (Bioativo® Vitamina D). O ideal seria recorrer a um medicamento sujeito a receita médica com vitamina D3 (colecalfiferol) como substância ativa, por exemplo o Vigantol®, Molinar® ou Egostar®, de modo a restabelecer os níveis de vitamina D com maior eficácia. Neste sentido, aconselhei a mesma a consultar um dermatologista, de modo a avaliar se o seu caso beneficiaria de alguma terapia específica em vitamina D que adjuvasse na terapêutica da psoríase.

D. Atividade 4: Programa de Acesso de Proximidade a Medicamentos Hospitalares em Farmácia Comunitária

Contextualização:

Na minha passagem pela farmácia comunitária, tive oportunidade de acompanhar a dispensa de um medicamento hospitalar (Micofelenato de Mofetil) no âmbito do “Programa de Acesso de Proximidade a Medicamentos Hospitalares”.

Considereei esta atividade farmacêutica relevante na medida em que facilita o acesso rápido do medicamento ao utente, ao passo que auxilia a farmácia hospitalar de ambulatório no processo da dispensa permitindo uma melhor gestão de recursos económicos e humanos.

Desenvolvimento:

Com a pandemia surgiram novos desafios, entre os quais a necessidade de implementar, de forma rápida e eficiente, estratégias de proximidade que diminuíssem as deslocações hospitalares, bem como possíveis contactos de risco, tentando-se garantir, simultaneamente, a continuidade da dispensa da terapêutica aos doentes com a mesma qualidade e segurança. ^[25-26]

O programa de acesso de proximidade a medicamentos hospitalares pretende assegurar a dispensa farmacológica e a adesão à terapêutica, tendo em vista diminuir os constrangimentos associados à deslocação hospitalar seja por distanciamento geográfico, condições socioeconómicas ou por questões de mobilidade reduzida. ^[25]

No que diz respeito a elegibilidade do doente para o programa em questão, em primeiro lugar é necessário que a sua situação clínica se encontre estável e que demonstre, previamente, vontade de aderir ao programa e sentido de responsabilidade no cumprimento da terapêutica. ^[25]

Neste sentido, foram unidos esforços de modo a desenvolver uma parceria entre os serviços farmacêuticos hospitalares e a farmácia comunitária. A farmácia hospitalar de ambulatório coloca à disposição do doente a possibilidade de aderir a este programa através de um consentimento informado, garantindo a continuidade da consulta farmacêutica hospitalar telefónica ou presencial, por exemplo, aquando de alterações na terapêutica (realizando a primeira cedência) ou sempre que o utente assim necessitar ou o desejar. Para além disso, o farmacêutico hospitalar tem a responsabilidade de transmitir todas as informações necessárias sobre o medicamento, bem como assegurar o correto acondicionamento dos fármacos ao farmacêutico comunitário. ^[25-26]

Por outro lado, a dispensa do medicamento hospitalar em farmácia comunitária deve ser realizada por um farmacêutico, respeitando o protocolo de dispensa, de modo a garantir que as boas práticas de dispensa do medicamento são cumpridas. Portanto, cabe ao farmacêutico comunitário contactar o doente e agendar a dispensa. No momento da entrega deve mostrar-se disponível a esclarecer qualquer dúvida, certificando-se do uso correto do medicamento e caso detete alguma

incongruência deve reportar aos serviços farmacêuticos hospitalares. Todo o circuito do medicamento é realizado com registos eletrónicos, o que permite a rastreabilidade e intercomunicação de ambas as equipas farmacêuticas. ^[25-26] Uma das recomendações atuais é que se inicie a transferência definitiva para farmácia comunitária de um determinado grupo de medicamentos, assegurando-se a sustentabilidade das condições inerentes a esta transição. ^[25]

Conclusão:

O papel do farmacêutico comunitário mostra-se, mais uma vez, uma mais-valia para a comunidade e para a promoção da saúde pública, dado que pela maior proximidade ao utente poderá fornecer um acompanhamento personalizado transmitindo as orientações necessárias ao uso correto do medicamento. Para além disso, será capaz de contribuir na monitorização da terapêutica, uma vez que efetua a ponte entre o paciente e os serviços farmacêuticos hospitalares, poderá detetar situações relevantes a serem reportadas, de modo a melhorar a qualidade da prestação dos cuidados de saúde.

O programa de proximidade, para além de privilegiar a comodidade do doente, assegura o acesso rápido aos medicamentos hospitalares. Efetivamente, este programa permite a cooperação entre profissionais de saúde, de forma a garantir a preservação da qualidade e da segurança da dispensa do medicamento.

Secção B- Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular - Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto

A primeira parte do meu estágio curricular decorreu no Centro Hospitalar Universitário do Porto, nos Serviços Farmacêuticos, durante um período de aproximadamente 2 meses. O CHUPorto surge como resultado da agregação do Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia com a Maternidade de Júlio Dinis. Posteriormente, a estes anexaram-se o Hospital Joaquim Urbano, bem como o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães. Desta forma, a instituição é composta por 4 polos, entre os quais pelo Hospital Santo António (HSA), pelo Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), pelo Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e pelo Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA).

Os Serviços Farmacêuticos do CHUPorto são constituídos por 6 principais setores, entre estes a Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), a Unidade de Distribuição Individual em Dose Unitária (UDIDU), a Unidade de Farmácia do Ambulatório (UFA), e por último o setor de farmacotecnia composto pela Unidade de Produção de Estéreis e Nutrição Parentérica (UPENP) e pela Unidade de Produção de Não Estéreis (UPNE). No que diz respeito aos recursos humanos, a farmácia hospitalar conta com farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e assistentes operacionais. Quanto à direção deste serviço, esta encontra-se ao encargo da Dr^a. Patrocínia Rocha e a monitorização do estágio foi da responsabilidade da Dr^a. Bárbara Santos, sendo que, durante a alocação semanal aos diferentes setores, o restante corpo farmacêutico deu o devido apoio e orientação.

Foi evidente durante todo estágio que o CHUPorto procura unir esforços no sentido de garantir que os melhores cuidados de saúde são prestados a todos os pacientes. Os profissionais que integram a instituição têm em vista sempre um trabalho íntegro e ético, primando pela qualidade e segurança dos serviços que são prestados ao doente.

2. Cronograma do estágio curricular

Durante a primeira semana obtivemos uma visão geral de cada setor através de breves apresentações realizadas por parte do corpo farmacêutico responsável por cada setor. Em seguida, como é possível verificar no cronograma que se segue, tivemos oportunidade de passar, individualmente, por cada um dos diferentes setores a cada nova semana de estágio.

Tabela 2. Cronograma do Estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do CHUPorto.

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
5/9 a 9/9	12/9 a 16/9	19/9 a 23/9	26/9 a 30/9	3/10 a 7/10	10/10 a 14/10	17/10 a 21/10	24/10 a 28/10
Apresentação	UFO	APF/UEC	UDIDU	UFA	UPENP/UPNE	Caso clínico	

O início do meu estágio deu-se na UFO, onde tive oportunidade de acompanhar como é feita a validação das prescrições e a preparação de citotóxicos. Como tal, em primeiro lugar, os farmacêuticos verificavam no sistema informático de Gestão Hospitalar do Armazém Farmacêutico se o doente reúne as condições necessárias para receber o tratamento quimioterápico. Em seguida, procedem à validação da prescrição, realizam cálculos, verificam quais as diluições necessárias efetuar e se os fármacos necessitam de reconstituição. Posto isto, recolhem os fármacos e os respetivos rótulos exclusivos de cada doente e fazem chegar este material à câmara, onde as preparações são manipuladas pelos Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica.

A minha segunda semana dividiu-se entre a UEC e o APF. Na primeira, assisti a algumas fases do circuito do medicamento experimental, entre elas a reuniões online de qualificação, reuniões de acompanhamento de ensaios clínicos e recebi monitores para visitas presenciais. Para além disto, foi-me ainda proporcionado a obtenção de um certificado de boas práticas clínicas (**Anexo II**). No APF, foi-me explicada como é feita a gestão e o controlo do stock farmacológico hospitalar através de um sistema de *Kanbans* (um sistema de cartões com informação do stock mínimo que quando é atingido é necessário realizar uma nova encomenda). Compreendi ainda como são realizadas as encomendas através da chamada “lista comum”, bem como a conceção de empréstimos entre hospitais. Observei como é efetuada a reposição de stock dos *Pyxis* do bloco central e da unidade de cuidados intensivos. Por último, entendi quais os requisitos a cumprir na distribuição de estupefacientes e de medicamentos hemoderivados.

O quarto setor pelo qual passei foi a UDIDU, nesta unidade o papel do farmacêutico consiste, essencialmente, na validação das prescrições médicas diárias e deteção de possíveis incongruências. Caso se verifique alguma incongruência, esta deve ser notificada ao médico prescriptor, o qual deverá justificá-la ou prescrever novamente, de modo a garantir a segurança dos pacientes. Pude compreender que algumas terapêuticas requerem autorizações concedidas pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e, nestes casos, devem ser confirmadas antes de serem validadas. Para além das validações habituais, o farmacêutico é responsável por pedidos urgentes que chegam ao portal interno sendo, por isso, importante a verificação sistemática do mesmo. Pude auxiliar na confirmação de posologias e possíveis interações medicamentosas no processo de validação. Percebi como funciona o sistema de “carros”, com a medicação para cada serviço, sendo a emissão da ordem de preparação destes da responsabilidade do farmacêutico hospitalar. No que respeita à dispensa

diária de estupefacientes e de medicamentos hemoderivados, a responsabilidade incide neste setor, sendo que esta se faz acompanhar de impressos que devem ser corretamente preenchidos. Foi também importante compreender que um dos objetivos passa pelo controlo da dispensa de medicação, de forma a diminuir eventuais riscos e conseguir a melhor gestão económica possível dos recursos do hospital.

Durante a minha passagem pela UFA, compreendi como é realizada a dispensa de medicamentos hospitalares e não hospitalares a doentes especificamente autorizados, a custo zero. Entendi como é realizada a gestão da quantidade e periodicidade da medicação dispensada, bem como quais as patologias e os respetivos fármacos a estas associados. Foi-me dada a oportunidade de atender alguns utentes com a devida supervisão.

O setor da farmacotecnia foi o último setor pelo qual passei. Este está organizado em duas unidades, os estéreis e os não estéreis. No início da semana, acompanhei o farmacêutico responsável pela UPNE, entendi que os manipulados são necessários quando a dose requerida não está comercialmente disponível ou quando existem necessidades individualizadas não disponíveis no mercado. Como tal, pude auxiliar na preparação de cápsulas por enchimento volumétrico, dado que as saquetas disponíveis não estavam de acordo com a dosagem pretendida. Tive ainda oportunidade de aprender a fazer “composições” no fim de todo o processo de cada ordem de preparação.

A segunda parte desta última semana foi passada na UPENP, onde compreendi todas as normas de entrada na câmara, assim como, todo equipamento de proteção individual necessário. Nesta unidade, observei a preparação de bolsas de nutrição parentérica, aditivação de bolsas industrialmente preparadas, preparação de seringas de morfina, fracionamento de intravítreos e preparação de colírios. Entendi a especial importância da preparação da nutrição parentérica, essencialmente a nível pediátrico. Para além da manipulação na câmara, pude acompanhar a receção dos pedidos, a emissão das ordens de preparação, a impressão dos rótulos personalizados para cada doente e organização do trabalho para os dias seguintes.

4. Atividades Desenvolvidas

A. Enfortumab Vedotina como Nova Abordagem Terapêutica no Cancro Urotelial

Contextualização:

Durante a primeira semana do meu estágio, passada na UFO do CHUPorto, o farmacêutico refere a novidade quanto à ordem de preparação relativa ao enfortumab vedotina. Este fármaco teria sido, recentemente, introduzido e aprovado para o início do ciclo de tratamento de um doente, no hospital de dia. Por se tratar de uma nova opção terapêutica, para o cancro urotelial, despertou-me de imediato interesse em saber mais sobre este fármaco.

Desenvolvimento:

No que diz respeito ao tratamento do cancro urotelial, atualmente, a primeira linha de tratamento passa por quimioterapia contendo platina e um inibidor da *programmed cell death protein 1* (PD-1) ou do *programmed death-ligand 1* (PD-L1), só depois se segue o recurso ao conjugado anticorpo-fármaco (CAF), como o enfortumab vedotina.^[27]

Este fármaco é composto por um anticorpo monoclonal IgG1 Kappa humanizado, por um ligando clivável por protease e um agente disruptor dos microtúbulos (*Monomethyl auristatin E* (MMAE)). Está indicado para o tratamento do cancro urotelial localmente avançado ou metastático, após a abordagem terapêutica referida anteriormente.^[28-29] Os CAFs são fármacos obtidos por ligação de um agente citotóxico a um anticorpo monoclonal de alta especificidade. Posto isto, poderão revelar menos toxicidade quando comparados com os agentes citotóxicos padrão, dada a elevada seletividade relativamente ao alvo presente nas células tumorais.^[30-31]

O enfortumab vedotina, o CAF em questão, tem como alvo a nectina-4, uma proteína de adesão expressa na superfície das células, apresentando-se em tumores relacionados com a bexiga. O fármaco liga-se às células que expressem nectina-4 e, posteriormente, o complexo CAF-nectina-4 sofre internalização celular. Em seguida, ocorre a libertação de MMAE, por clivagem, e este provoca disrupção dos microtúbulos o que proporciona a paragem do ciclo celular e apoptose.^[29, 31]

Relativamente à posologia e modo de administração, a dose recomendada deste fármaco é de 1,25 mg/kg e destina-se a ser administrado, durante 30 minutos, em 3 perfusões por mês, isto é, ao dia 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Como se trata de um fármaco que se apresenta na forma de um pó liofilizado, este requer reconstituição com água esterilizada para soluções injetáveis e só depois é retirada a quantidade de dose pretendida para diluição num saco para perfusão.^[29]

No que diz respeito a reações adversas, existem três que merecem especial atenção: as reações cutâneas, hiperglicemia e neuropatia periférica. As reações cutâneas devem-se, essencialmente, ao facto da nectina-4 também estar expressa ao nível da pele, o que significa que o fármaco reconhece a pele como alvo e exerce toxicidade. Contudo, normalmente, é possível gerir estas reações através do recurso a esteroides (tópicos ou orais), anti-histamínicos e com espaçamento ou diminuição da dose de enfortumab vedotina.^[29, 31]

Quanto à hiperglicemia é importante notar que em doentes com ou sem diabetes mellitus foram reportados eventos adversos e até fatais. Dado isto, é crucial monitorizar os níveis de glicemia, especialmente, em doentes com hiperglicemia preexistente ou índice de massa corporal elevado. No que toca à neuropatia periférica, é importante alertar os doentes para sintomas como dormência nas mãos ou nos pés e fraqueza muscular. Caso estes sintomas se verifiquem deverá proceder-se à redução da dose, ao adiamento da administração ou até mesmo à descontinuação do fármaco.^[29]

Conclusão:

O enfortumab vedotina mostra-se bastante promissor como opção terapêutica, dada a sua eficácia e boa tolerabilidade em doentes refratários ao tratamento com agentes citotóxicos à base de platina e com inibidores PD-1 e PD-L1. Uma vez que, a sua atividade anticancerígena alvo-dirigida demonstra elevada seletividade e especificidade, autores salientam que adotar estratégias como introduzir o enfortumab vedotina mais cedo nas linhas terapêuticas através da sua combinação com fármacos como o pembrolizumab (inibidor PD-1) poderia ser interessante para resultados positivos antecipados.^[27,31] Quanto a reações adversas é importante monitorizar e alertar os pacientes de modo a prevenir e evitar a ocorrência das mesmas.

B. Uso do Teduglutido na Terapêutica da Síndrome do Intestino Curto

Contextualização:

Esta atividade surge no decorrer da minha semana no setor da DDDU onde tive oportunidade de aprender como é realizada a validação de prescrições dos doentes do internamento no CHUPorto. Uma das validações que acompanhei foi a de um dos poucos doentes que tinha autorização, por parte da CFT, para o uso de teduglutido com adjuvante à terapêutica para a síndrome do intestino curto. Suscitou-me curiosidade e, com o incentivo dos farmacêuticos, iniciei uma pesquisa no sentido de entender o papel deste fármaco nesta patologia.

Desenvolvimento:

A síndrome do intestino curto pode resultar de intervenções cirúrgicas, de patologias associadas a uma deficiente absorção intestinal ou a defeitos congénitos. Contudo, existem heterogeneidades nesta patologia consoante a área e extensão do intestino afetada, portanto com necessidades terapêuticas distintas. Por exemplo, a insuficiência intestinal que conduz a uma deficiente absorção muitas vezes consegue ser compensada fisiologicamente ou com recurso farmacológico. Por outro lado, a falência intestinal pressupõe nutrição parenteral e/ou terapia de fluídos intravenosa.^[32-33]

Nesta patologia as manifestações vão desde insuficiência intestinal compensada até falência intestinal, dado que, a função intestinal depende da condição e da anatomia do intestino, bem como, do grau de adaptação intestinal pós-cirúrgico.^[34]

A terapêutica clássica tem por base o uso de antidiarreicos, agentes anti-secretores e alterações na dieta com o intuito de atenuar a sintomatologia. Já as terapêuticas emergentes centram-se na reabilitação intestinal, ou seja, na potenciação da capacidade absorptiva do intestino remanescente.^[33-34]

O *glucagon-like peptide-2* (GLP-2) é um péptido endógeno, cuja secreção é feita pelas células L do intestino. Surge como análogo deste péptido o teduglutido, que difere apenas num aminoácido,

através de tecnologia de DNA recombinante. Este análogo demonstra uma maior resistência à ação degradativa exercida pela dipeptidil-peptidase, possuindo um tempo de semivida mais prolongado. Ao ligar-se aos recetores do péptido endógeno, promove a libertação de fatores de crescimento (*insulin-like growth factor 1* (IGF-1) e o *keratinocyte growth factor* (KGF)), os quais atuam ao nível das vilosidades e das criptas, resultando na regeneração intestinal. Deste modo, há indução de uma contínua restauração da superfície epitelial, o que potencia a capacidade absorptiva intestinal. [33, 35-37]

Este fármaco destina-se a ser usado na terapêutica da síndrome do intestino curto com falência intestinal, em adultos e em crianças com idade superior a 1 ano, os quais dependam de suporte parentérico e clinicamente estáveis. [35-36]

O teduglutido atua a nível da mucosa intestinal limitando a apoptose de enterócitos, atenuando a secreção e esvaziamento gástrico, diminuindo a motilidade intestinal, intensificando a função barreira do intestino e o promovendo do fluxo sanguíneo intestinal. [33, 36-37]

Num dos artigos consultados verificou-se que o uso do teduglutido demonstrou uma melhoria significativa em doentes com secreção endógena de GLP-2 pós-prandial diminuída, principalmente em casos de jejunostomia. Já os pacientes com íleo terminal preservado e cólon em continuidade demonstram uma secreção endógena de GLP-2 pós-prandial elevada, sendo que nestes casos o efeito do uso do teduglutido seria menos sentido. [37]

Os pacientes com síndrome de intestino curto com falência intestinal que demonstram função intestinal remanescente mais debilitada e que apresentam, portanto, necessidades de um elevado volume de suporte parentérico, evidenciam maior resposta à terapêutica, ou seja, uma redução do volume de nutrição parentérica. [37]

Foram verificados benefícios a nível da redução do conteúdo fecal, aumento da produção de urina, redução da toma de fluídos por via oral, redução da necessidade de suporte parentérico, seja por diminuição do volume necessário, seja pela possibilidade de existirem dias de pausa. [34, 37] O que se traduz em melhorias na qualidade de vida dos doentes. [38]

A par disto, verifica-se uma redução das consequências associadas à má absorção (diarreia, incontinência fecal, dor abdominal) e dos inconvenientes associados à nutrição parentérica (tempo despendido, isolamento social, perturbações do sono e problemas com a imagem corporal). E ainda potenciais complicações que coloquem em causa a vida dos pacientes, principalmente infeções a nível dos cateteres, embora o teduglutido não resolva esta problemática, há uma diminuição do tempo despendido com a nutrição parentérica. [32-34]

Contudo, apesar do teduglutido apresentar segurança e boa tolerância, estudos apontam a possibilidade de efeitos desfavoráveis a longo prazo, sendo deste modo importante analisar o benefício/risco da sua utilização. [32-33] Foram identificados possíveis riscos associados à terapêutica, tais como, hiperplasia epitelial intestinal o que poderá conduzir à obstrução do intestino. Por outro lado, a redução abrupta de nutrição parentérica pode provocar dor de cabeça, desidratação, deficiência em eletrólitos, diminuição do peso e espasmos musculares. [32-34]

No que diz respeito à qualidade de vida destes doentes é de notar que os inconvenientes e preocupações têm um impacto direto como, por exemplo, depender de terceiros, isolamento social, baixos níveis de energia, e preocupações quanto à cirurgia. [34, 38]

Conclusão:

É imperativo continuar a procura de novas alternativas terapêuticas como o teduglutido, com a finalidade de reabilitar o intestino, potenciar a capacidade de absorção do intestino remanescente, minimizar os sintomas resultantes da má absorção intestinal e reduzir ou até eliminar a necessidade de nutrição parentérica. Em resumo, entendi que são evidentes os benefícios que o fármaco é capaz de proporcionar na qualidade de vida destes pacientes. Uma das maiores preocupações dos farmacêuticos hospitalares tem sido diminuir as necessidades de nutrição parentérica, o que já se tem verificado graças à administração do teduglutido e, como tal conseguir-se minimizar o impacto dos inconvenientes e debilitações provocados pela patologia na vida dos doentes.

C. Pomadas Hidrófobas de Dasatinib e Imatinib a 1%, 10% e 20% em Vaselina Sólida para Testes de Hipersensibilidade Cutânea

Contextualização:

Aquando da minha passagem pelo setor de Farmacotecnia, Unidade de Produção de Não Estéreis, dos Serviços Farmacêuticos do CHUPorto foi solicitado à farmácia uma preparação para a realização de testes de contacto cutâneo (*patch tests*) para o diagnóstico de hipersensibilidade cutânea, tanto para o Dasatinib como para o Imatinib. Uma vez que se trata de uma situação esporádica, o desafio assentava em conseguir uma preparação que satisfizesse as características necessárias a um teste de contacto cutâneo (*patch test*), tendo em conta as características de ambos os fármacos. Revelou-se um desafio acrescido, dado que não existe bibliografia relativa a estes dois fármacos no que concerne a este tipo de testes.

Foi necessário realizar uma pesquisa no sentido de conseguir identificar qual a formulação a executar, quais as concentrações que fariam sentido serem preparadas e qual a base mais apropriada para o transporte das substâncias ativas. A intervenção farmacêutica apresenta-se, uma vez mais, crucial para o desenvolvimento de um novo manipulado dotado de todas as valências necessárias para cumprir o objetivo final a que se destina e que garanta ainda a maior qualidade e segurança possível.

Desenvolvimento:

Uma reação de hipersensibilidade cutânea a um fármaco trata-se de uma reação adversa despoletada pelo sistema imunitário, o qual identifica o fármaco como um alérgeno. A fim de detetar este tipo de reações, recorreu-se a testes de contacto cutâneos (*patch tests*). A metodologia destes testes passa pela preparação de uma formulação que possibilite a incorporação do fármaco que se pretende testar num veículo/base apropriado como, por exemplo, a vaselina, a água ou o álcool. [39-40]

Em seguida, a preparação é aplicada numa determinada zona da pele com oclusão, durante 48 horas. As leituras são, por norma, realizadas entre as 48h e as 96h após a oclusão. No entanto, é possível fazer leituras adicionais. Uma imediata aos 20 minutos e outra tardia às 168 horas. Deste modo, este tipo de testes mostraram-se uma opção fiável e eficaz na identificação de reações de hipersensibilidade cutânea tardias. [39-40]

Foram utilizados comprimidos de 100 mg da forma comercial das substâncias ativas a testar (Dasatinib e Imatinib), com excipientes, para a preparação da forma farmacêutica. Ambos os fármacos são inibidores da tirosina quinase, sendo recomendados para o tratamento da leucemia linfoblástica ou mieloide crónica. [41, 42] No que diz respeito à base escolhida para a preparação, esta foi a vaselina sólida não só por ser a mais comumente utilizada, mas também por apresentar alguma fiabilidade relativamente a outras no que diz respeito a falsos positivos/negativos. [40]

Segundo os dados bibliográficos consultados sobre testes de contacto cutâneo (*patch testing*), verificou-se que a concentração recomendada da forma comercial do fármaco deveria estar compreendida entre 0,05% e 30%, em 30% de vaselina. [40] Posto isto, concluiu-se que embora não haja bibliografia relativa a estes fármacos, o ideal seria utilizar concentrações a 1%, 10% e 20% de substância ativa presente em cada comprimido utilizado e, proporcionalmente, a quantidade de vaselina sólida para uma quantidade final de 1g. Como tal, a forma farmacêutica obtida é uma pomada hidrófoba caracterizada por apresentar um aspeto homogéneo. Esta última apresenta na sua composição a vaselina sólida como excipiente. Neste encontra-se dissolvida uma substância ativa, o dasatinib ou o imatinib. A formulação com respetivo modo de preparação e ensaios de validação podem ser consultados no **Anexo III**.

A conceção de um manipulado permite responder as necessidades individuais do doente, seja pela elaboração de preparações que não estão disponíveis no mercado ou doses específicas. Esta adaptação à terapêutica é conseguida graças ao papel do farmacêutico, o qual é responsável não só pela pesquisa como também pela elaboração da ordem de preparação que dará origem ao novo manipulado.

Com esta atividade foi-me dada a possibilidade de acompanhar todas as etapas que conduzem à obtenção de um novo manipulado, desde a pesquisa até à execução da formulação adequada à problemática inicial.

D. Resolução de um caso clínico: Cenobamato no Tratamento da Epilepsia Focal

Contextualização:

No final do estágio no CHUPorto foi-me proposto a resolução de um caso clínico e sua apresentação aos serviços farmacêuticos (**Anexo IV**). Tratava-se de uma doente com epilepsia focal que se mostrava refratária a várias linhas de tratamento habituais para esta patologia. Desta forma, teria sido proposta uma nova opção terapêutica, o cenobamato.

Procurámos responder a vários tópicos, entre eles, classificação do tipo de epilepsia e das crises, qual a abordagem terapêutica standard, quais as abordagens alternativas a serem exploradas, uma pesquisa científica sobre o cenobamato e o seu respetivo acesso, ou seja, integração no Programa de Acesso Precoce (PAP).

Desenvolvimento:

Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE) 2017, a classificação da epilepsia é feita com base em três níveis de diagnóstico: tipo de convulsão, tipo de epilepsia (focal, generalizada, focal e generalizada, desconhecida) e síndrome de epilepsia. Neste caso clínico, estamos perante uma epilepsia de início na infância com manifestações focais motoras esquerdas recentemente descompensada, com aumento da frequência diária de crises (5-10).^[44-45]

O primeiro nível de diagnóstico consiste em classificar o tipo de crise convulsiva, entre focal, generalizada ou desconhecida. Assim, estamos perante crises convulsivas focais sem perda da consciência e com componente motor. Com vista a classificar o tipo de epilepsia (segundo nível de diagnóstico ILAE 2017), o caso clínico descreve uma epilepsia tipicamente focal, provavelmente com foco elétrico localizado no lobo frontal pelas características motoras nas crises. Por último, é importante classificar a síndrome epilética (terceiro nível da classificação). Esta refere-se a um conjunto de características que têm tendência a ocorrer em associação e que englobam o tipo de crises, os eletroencefalogramas e as alterações imagiológicas, podendo apresentar implicações etiológicas, prognósticas e terapêuticas. Existem síndromes bem reconhecidas, no entanto não existe uma classificação para estas por parte da ILAE.^[44-45]

A terapêutica clássica da epilepsia varia entre tratamento farmacológico, cirúrgico ou por técnicas de estimulação cerebral. Quanto ao tratamento farmacológico, existem inúmeros agentes antiepiléticos, pelo que a sua prescrição deve ser uma decisão médica individualizada e personalizada a cada indivíduo. Atualmente, as opções terapêuticas para crises focais englobam a carbamazepina, a lamotrigina, valproato de sódio e recentemente também se inclui o levetiracetam.^[46] Em caso de manutenção da sintomatologia convulsiva com os fármacos anteriores, deve ser adicionado ao esquema terapêutica outro antiepilético – felbamato, oxcarbazepina, topiramato, zonisamida, lacosamida, eslicarbamazepina, perampanel, entre outros.^[47]

No entanto, o uso de múltiplos fármacos deve ser evitado quando possível dado que a incidência de efeitos adversos, a baixa adesão e as interações medicamentosas aumentam significativamente. Em casos de politerapia, pode ainda ser adicionada uma benzodiazepina ao esquema terapêutico. Neste caso clínico, assiste-se a uma epilepsia refratária ao tratamento antiepilético, ou seja, uma epilepsia farmacoresistente ao esquema terapêutico. A epilepsia é considerada refratária se pelo menos dois fármacos antiepiléticos não conseguem controlar a sintomatologia convulsiva. [44] Existem alguns fatores que contribuem para esta resistência ao tratamento farmacológico, tais como uma idade de início precoce, a presença de epilepsia sintomática, anormalidade no eletroencefalograma, distúrbios neuropsiquiátricos, presença de alterações em exames de neuroimagem, entre outros. [48]

Assim, quando a sintomatologia persiste após terapêutica com 2 antiepiléticos e possivelmente uma benzodiazepina associada, o indivíduo pode ser candidato a outro tipo de intervenções como tratamento cirúrgico e neuroestimulação. Por norma, um doente com epilepsia refratária ao tratamento farmacológico é candidato a cirurgia e avaliado nesse sentido. [48-50]

Em termos de técnicas cirúrgicas, pode estar indicada a resseção da área onde são gerados os circuitos neuronais responsáveis pelo tipo de epilepsia em questão (cirurgia com intuito curativo) ou calosotomia, hemisferectomia (cirurgia com objetivo de controlo sintomático). Ainda dentro das opções de tratamento à epilepsia refratária, com objetivo de controlo de sintomatologia, o doente pode também ser candidato a neuroestimulação – estimulação do nervo vago ou estimulação cerebral profunda. [50-51]

A dieta cetogénica é um tratamento a ter em conta como terapia adjuvante para a epilepsia. Consiste numa dieta muito rica em gordura e pobre em hidratos de carbono. Desconhecem-se ainda exatamente os mecanismos que justificam a sua eficácia no controlo de crises, mas surge como uma opção em casos refratários não candidatos a cirurgia. Na ausência de novas opções terapêuticas, a dieta tem vindo a ocupar um espaço cada vez mais importante no tratamento da epilepsia fármaco-resistente, pelo que deve ser considerada segura e eficaz. [52]

É neste contexto que surge o cenobamato como opção farmacoterapêutica. Este fármaco destina-se a ser utilizado em pacientes adultos com epilepsia de início focal não controlada que não tenham respondido às linhas terapêuticas habituais, ou seja, com pelo menos dois antiepiléticos. O mecanismo de ação deste fármaco não está claramente definido até à data, no entanto, sabe-se que se trata de um mecanismo duplo. Caracteriza-se por atuar ao nível dos canais do ácido gama-aminobutírico do tipo A (GABA_A), como modulador alostérico positivo. O cenobamato inibe os canais de sódio dependentes de voltagem, de modo a atenuar a geração de potenciais de ação. [53-55]

O cenobamato é metabolizado, essencialmente, por glucuronidação e interfere reduzindo ou aumentando a exposição a produtos resultantes da atividade enzimática de diferentes enzimas. O uso simultâneo do fármaco com depressores do sistema nervoso central (álcool, barbitúricos e benzodiazepinas) poderá potenciar a ocorrência de efeitos adversos. Deste modo, é importante o

ajuste da dose terapêutica aquando do uso concomitante destes fármacos e do cenobamato. A dose diária recomendada, inicialmente, corresponderá a 12,5 mg/dia até se atingir, gradualmente, a dose alvo de 200 mg/dia, sendo que, a dose máxima diária não deverá ultrapassar os 400 mg/dia. ^[56]

Relativamente a efeitos adversos do uso do cenobamato, os mais frequentes são: sonolência, fadiga, tonturas, dificuldade na coordenação motora e cefaleias. Quanto a efeitos adversos frequentes serão a dificuldade na dicção, nistagmo, visão dupla e desfocada, memória comprometida, confusão, vômitos, diarreia, boca seca, entre outros. ^[54]

O INFARMED deferiu o cenobamato a 19 de maio de 2022 no PAP para adultos com convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalizações, refratários ao tratamento triplo com dois antiepiléticos associados a um adjuvante (Eslicarbamazepina, Lacosamida, Lamotrigina e Zonisamida). ^[57]

Em modo de conclusão, a doente evidencia um quadro de epilepsia focal refratária ao esquema farmacológico de primeira linha. Já tendo sido sujeita por duas vezes a cirurgia e a dieta cetogénica sem demonstrar resultados vantajosos. Dado o grau de incidência das crises e a descompensação da epilepsia, o cenobamato mostra-se um candidato promissor com o objetivo de controlar esta patologia.

Parte 2 – Temas de Desenvolvimento

Tema de Desenvolvimento I - Uso *Off-label* da Isotretinoína como Terapêutica no Fotoenvelhecimento

Contextualização

Aquando da minha passagem pela Farmácia Fonte Luminosa, durante o atendimento ao balcão, tive oportunidade de dispensar várias vezes prescrições de isotretinoína, na maioria dos casos, para uma população mais jovem com indicação terapêutica para o acne severo.

Contudo, num desses atendimentos chamou-me a atenção a posologia de uma das receitas. Esta posologia consistia na toma de 20 mg de isotretinoína, uma vez por dia, 3 vezes por semana, durante 12 semanas. Para além disso, a utente informou que a medicação era para si, o que me suscitou curiosidade por não apresentar pele com aspeto acneico. Acabando por referir que iria iniciar tratamento para o fotoenvelhecimento.

A preocupação com a estética tem ganho cada vez mais ênfase ao longo dos últimos anos, bem como, pelo desenvolvimento de terapêuticas que satisfaçam as necessidades da população. No entanto, a preocupação com o fotoenvelhecimento acaba por ser não só estética, mas também, patológica. Não é de hoje que existe conhecimento que a origem de muitas neoplasias dermatológicas reside na exposição cumulativa à radiação UV.

Uma vez que já tinha conhecimento do uso *off-label* da isotretinoína como terapia no fotoenvelhecimento, considerei interessante explorar esta temática. A minha motivação assentou, essencialmente, em entender quais os reais benefícios que este fármaco é capaz de proporcionar, qual o seu mecanismo de ação, se é realmente considerado seguro e até que ponto existem evidências científicas que suportem o uso do mesmo com a indicação para a terapêutica em questão.

Enquadramento Geral

Fotoenvelhecimento

A pele proporciona capacidade de termorregulação através da regulação da vascularização e secreção endócrina, ao passo que através da autorrenovação celular da epiderme exerce função barreira, isto é, protege o organismo de agressões físicas, químicas e da proliferação bacteriana. ^[58]

O envelhecimento da pele consiste tanto na perda de integridade funcional como estrutural e resulta de dois processos, um intrínseco e outro extrínseco. ^[59] O envelhecimento intrínseco caracteriza-se por ser um processo degenerativo gradual inevitável e tem por base fatores genéticos. ^[60-61] Uma pele intrinsecamente envelhecida caracteriza-se pela reduzida elasticidade, aparência fina e lisa. De uma perspetiva histológica, ocorre degeneração da matriz extracelular com redução do conteúdo em elastina. ^[61]

No que diz respeito ao envelhecimento extrínseco, este surge como consequência de fatores externos, tais como o vento, a humidade, poluição, o tabaco, luz infravermelha e, principalmente, a exposição solar. ^[59, 62-63] É neste contexto que surge o fotoenvelhecimento, enquanto processo biológico de envelhecimento extrínseco, o qual provoca danos prematuros na pele em resultado da exposição à radiação UV. ^[60]

São várias as alterações visíveis em pele fotoenvelhecida, entre as quais hiperpigmentação difusa, perda de elasticidade, formação de linhas finas até rugas profundas, telangiectasias, melanoses solares, queratoses actínicas, cor amarelada, fragilidade, dificuldade na cicatrização, secura e textura irregular. ^[60-63] Contudo, para além destas, é importante salientar alterações a nível histológico, nomeadamente, a possibilidade de ocorrência de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas, hiperplasia e dispersão irregular dos melanócitos. Outras alterações possíveis são a presença de queratinócitos atípicos (com núcleo aumentado), diminuição de células de Langerhans, perda severa de colagénio, bem como acumulação de elastina (elastose). A elastose caracteriza-se pela degeneração das fibras de elastina na zona papilar e reticular da derme, conduzindo à desorganização do tecido conjuntivo com focos inflamatórios. ^[60, 62]

Os mecanismos que estão na origem das alterações mencionadas anteriormente, passam por processos de encurtamento dos telómeros e de apoptose, tal como formação de espécies reativas de oxigénio que provocam danos no DNA. Por outro lado, a radiação UV contribui para a estimulação de produção de citocinas e *matrix metalloproteinases* (MMPs) as quais, para além de desencadearem processos inflamatórios, conduzem à fragmentação da matriz extracelular da derme. Relativamente ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, a origem reside em mutações no gene supressor tumoral TP53 (em situação de dano os valores imuno-histoquímicos encontram-se elevados). Por último, poderão ser detetados desequilíbrios hormonais a nível da hormona de crescimento e dos esteroides gonadais. ^[63-64]

Deste modo, o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogénese provocados pela radiação UV resultam em imunossupressão, alterações nas vias de sinalização de transdução, desequilíbrio antioxidante e na remodelação da matriz extracelular. No que respeita a alterações no DNA, estas ocorrem por indução da formação de dímeros de timina-timina e de pirimidina-pirimidina e pela mutação do gene supressor tumoral TP53. Desta forma, as células tornam-se mais resistentes à apoptose e entram em mitose, sem que ocorra reparação prévia do dano. Todos os processos enunciados anteriormente, traduzem-se em queratoses actínicas, neoplasias e danos crónicos na pele por exposição crónica à radiação UV. ^[65]

Reconhece-se que as estratégias fotoprotetoras devem concentrar-se a nível anti-inflamatório, imunomodulador, antioxidante (por remoção das *reactive oxygen species* (ROS)), por reparação do DNA ou por bloqueio da incidência de fotões provenientes da radiação UV. ^[65]

Stress Oxidativo e Degradação de Colagénio

O processo degenerativo das fibras de colagénio acontece por eventos de stress oxidativo. Na pele encontram-se cromóforos como o NADH/NADPH, o triptofano e a riboflavina que sofrem excitação na presença de oxigénio e quando a radiação UV atinge a pele. Como resultado são formados produtos oxidativos, bem como espécies reativas de oxigénio (ROS).^[58]

Um dos fatores de transcrição ativado pelas ROS é o *nuclear factor kappa B* (NF- κ B), o qual se localiza no citoplasma ligado pelo I κ B α , ao ser estimulado dissocia-se deste último e é translocado para o núcleo e aumenta as citocinas pró-inflamatórias (*tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleucinas (IL-1 β , IL-6) e *epidermal growth factor* (EGF)). As ROS exercem, também, a sua ação através da fosforilação da *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), as quais induzem a heterodimerização dos fatores c-Fos e c-Jun ativando-se o fator de transcrição proteína ativadora 1 (AP-1).^[65-69]

O AP-1 é responsável pela indução da expressão de enzimas de degradação de colagénio, como é o caso das MMPs. Estas enzimas inibem a transcrição das procollagenases I e III, provocando fenómenos de hipocolagénese, isto é, uma carência transitória de colagénio.^[58] Para além disso, fragmentam e desorganizam a matriz extracelular, principalmente, por mecanismos de degradação das fibras de colagénio e de elastina. O fator de transcrição referido anteriormente, inibe o fator de transformação de crescimento beta (TGF- β), o qual verá as suas funções comprometidas. Quando não inibido, o TGF- β controla a homeostase do colagénio da derme, uma vez que estimula a biossíntese do mesmo.^[65-69]

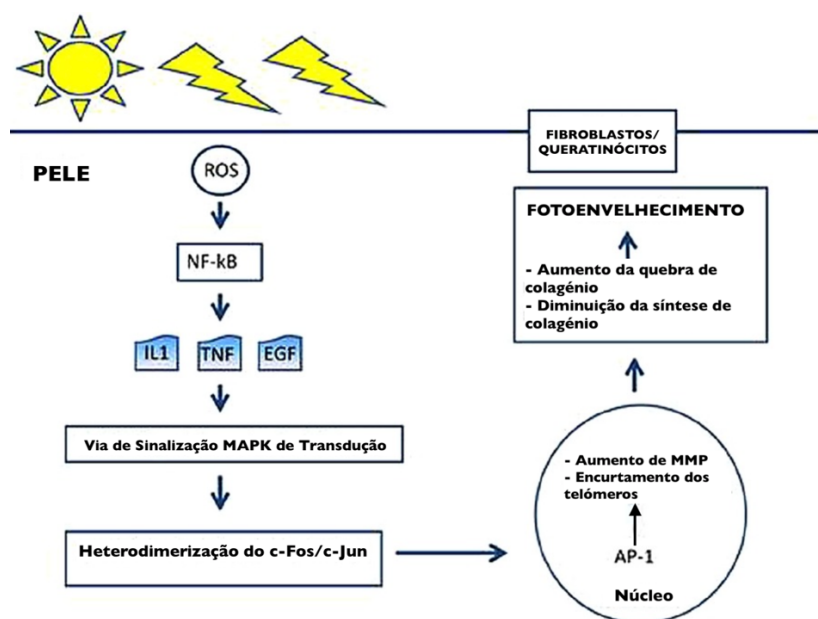


Figura 2 – Diagrama relativo ao mecanismo de fotoenvelhecimento.

Retirado e adaptado de^[67]. **ROS**: espécies reativas de oxigénio; **NF- κ B**: fator nuclear kappa B; **IL1**: interleucina 1; **TNF**: fator de necrose tumoral; **EGF**: *epidermal growth factor*;

MAPK: *mitogen-activated protein kinase*; **c-Fos** e **c-Jun:** fatores precursores de transcrição; **AP-1:** proteína ativadora 1; **MMP:** metaloproteínas da matriz;

É importante notar que os fibroblastos adquirem um fenótipo distinto e tornam-se disfuncionais contribuindo para o aumento da produção de MMPs o que se traduz no aparecimento das alterações visíveis na pele como referido anteriormente. [58, 61, 66] Numa pele clara, as MMPs permanecem induzidas até 8h após a exposição à radiação UV e a atividade enzimática perdura até 24h após exposição. Como tal, os níveis de colagénio ficam comprometidos por este período e só atingem a normalidade 96h após exposição. [58]

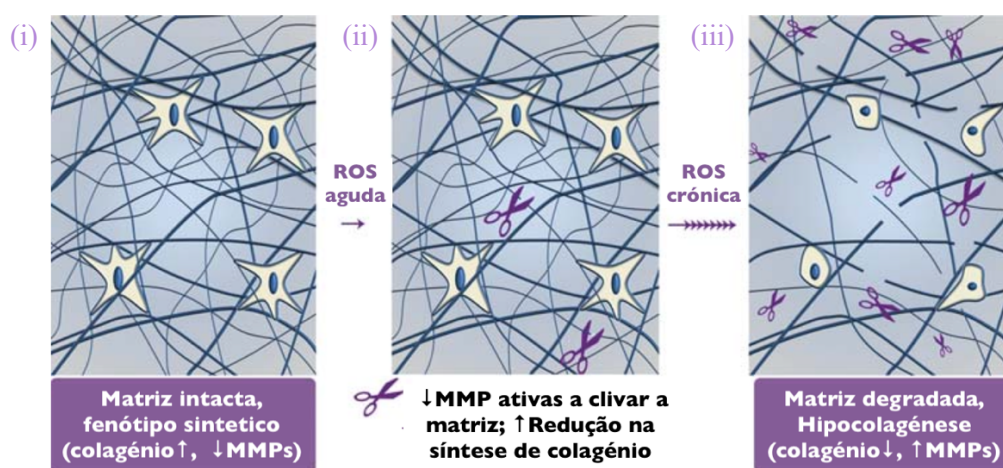


Figura 3 – Esquema relativo à matriz extracelular e a ação de ROS. (i) matriz extracelular intacta; (ii) matriz extracelular em homeostase sob ação transitória de ROS; (iii) matriz extracelular fragmentada com fibroblastos com fenótipo disfuncional por exposição crónica à ação de ROS.

Retirada e adaptada de [58].

Efeito dos diferentes tipos de radiação UV na pele

Embora a radiação UVB tenha maior energia que a UVA, esta é 20 vezes mais abundante e, ao contrário da primeira, é capaz de atravessar o vidro e penetrar em maior profundidade na pele provocando dano a nível do tecido conjuntivo da derme. [65, 70]

A radiação UVB (290-320 nm) é biologicamente mais perigosa, uma vez que provoca danos no DNA, essencialmente, através da criação de dímeros de pirimidina o que resulta em mutações por erros na replicação. Já a radiação UVA (320-400 nm) oferece o seu contributo no fotoenvelhecimento através do processo de stress oxidativo com formação de radicais livres e ROS. [59, 66-67]

A exposição crónica à radiação UV despoleta processos inflamatórios ativos [59] e, para além de exercer um papel preponderante no que diz respeito ao fotoenvelhecimento, o seu contributo é também evidente no processo fotocarcinogénico. [70]

Tratamento

É importante notar que os pigmentos de melanina são fotoprotetores, o que justifica que o processo de fotoenvelhecimento seja mais sentido em indivíduos de pele clara relativamente aos de pele escura. ^[61]

No que respeita ao tratamento no fotoenvelhecimento existem, essencialmente, quatro abordagens possíveis. Uma abordagem mais preventiva através da utilização de protetores solares, idealmente de largo espetro (incluindo proteção contra UVA e UVB), com fator de proteção superior a 30. A utilização destes tem-se mostrado crucial, uma vez que protege a pele de futuros danos.

Por outro lado, a utilização de retinoides tópicos, como a tretinoína, são opções bastante apelativas no combate ao fotoenvelhecimento, dado que promovem a síntese de colagénio através da estimulação da produção de fibroblastos e impedindo a degradação da matriz extracelular da derme, o que se traduz numa diminuição visível das linhas finas e da despigmentação. ^[66] Tratamentos não cirúrgicos como *peelings*, *microneedling* e *lasers* ablativos e não ablativos também se têm revelado úteis nesta temática. ^[62]

Alguns autores acreditam que uso de antioxidantes como a vitamina C, a coenzima Q, o ácido lipoico e a vitamina E podem oferecer benefícios, visto que parecem ter efeito na redução de radicais livres e assim serão capazes de proteger as células do dano. ^[66]

Isotretinoína

A isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinóico) é um estereoisómero do ácido *all-trans*-retinóico (tretinoína) ^[71] e corresponde a um retinoide sintético de primeira geração, derivado da vitamina A. ^[72] Os retinoides, sejam eles de origem sintética ou natural, são compostos derivados da vitamina A, a qual não é sintetizada *in vivo* sendo necessário adquiri-la. ^[60, 73]

Embora, tenha sido aprovada pela FDA em 1982 e, posteriormente na Europa em 1983 para o tratamento da acne ^[74, 75] foi só a partir de 1992 que começou a receber especial atenção como opção terapêutica para outros fins, como para o fotoenvelhecimento. ^[72]

Para além dos benefícios comprovados no tratamento do acne severo, este fármaco apresenta propriedades anti-inflamatórias, antineoplásicas e imunomoduladoras, que o tornam bastante atrativo para outras afeções dermatológicas. ^[63]

Farmacocinética

Estima-se que quando administrada oralmente, a biodisponibilidade deste fármaco ronde os 25%. É possível afirmar que quando a toma é realizada com alimentos, de preferência ricos em gordura, a biodisponibilidade do fármaco aumenta até ao dobro, comparativamente com a toma em jejum. ^[71, 73, 76] Este facto deve-se à elevada lipofilia que a molécula apresenta, o que permite que

solubilize com mais facilidade favorecendo a sua absorção em maior extensão. [71, 76-77] No geral, a absorção acontece sobretudo a nível do duodeno, [60] contudo o fármaco sofre efeito de primeira passagem a nível hepático, o que torna a biodisponibilidade a nível sistémico baixa e variável. [71, 78]

Relativamente à distribuição, a isotretinoína encontra-se extensamente ligada a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Apresentando assim, concentração plasmática superior à concentração na epiderme ou na derme. [71, 73, 76]

No que diz respeito à biotransformação, o fármaco dá origem a 3 metabolitos principais, sendo estes a tretinoína (ácido *all-trans*-retinóico), a 4-oxo-tretinoína (ácido *all-trans*-4-oxo-retinóico) e a 4-oxo-isotretinoína (ácido 13-*cis*-4-oxo-retinóico). [71, 74, 76] Este último é o metabolito que atinge maior concentração, cerca de 2,5 vezes mais do que o composto inicial. [71] Pensa-se que 20 a 30% isotretinoína sofra metabolização por processos de isomerização a tretinoína. [71, 78] É importante notar que são que várias isoenzimas do citocromo P450 estão envolvidas na biotransformação da isotretinoína em 4-oxo-isotretinoína e tretinoína.

Atentando na eliminação do composto e dos seus metabolitos verificou-se que a isotretinoína demonstra um tempo de semivida de 19h, aproximadamente. Já o seu metabolito principal, a 4-oxo-isotretinoína, revelou um tempo de semivida de cerca de 29h. Os níveis de ambos regressam à normalidade, em média, 2 semanas após a cessação do tratamento. [71, 76]

Mecanismo de Ação

Apesar do mecanismo de ação não estar perfeitamente descrito, com o uso no tratamento para o acne severo, sabe-se que o fármaco é capaz de reduzir a produção seboreica por parte das glândulas sebáceas (redução da comedogénese). Além de que, diminui a hiperqueratinização e tem atividade anti-inflamatória a nível da derme. [71, 74, 79]

A isotretinoína funciona como um pró-fármaco que, por isomerização, dá origem ao ácido *all-trans*-retinoico. [76] O mecanismo de ação deste composto é semelhante a qualquer outro retinoide, isto é, liga-se aos recetores nucleares conhecidos por *retinoic acid receptor* (RAR) e *retinoid X receptor* (RXR) e é capaz de os ativar. [63, 74-75, 80] Estes últimos são capazes de influenciar a reparação do DNA e de regular a transcrição de genes conduzindo a uma alteração na progressão do ciclo celular, da diferenciação dos queratinócitos e fibroblastos, de mecanismos de apoptose dos sebócitos SEB-1 e pela modulação de citocinas inflamatórias como a IL-2 e o IFN- γ e dos linfócitos T e B. [63, 76, 80] Acredita-se que exerça ação através da inibição das MMPs da matriz extracelular o que conduz a um aumento da produção de colagénio, principalmente, dos tipos I e III. [62, 64, 79] Ao passo que, potencia a vascularização, a diferenciação celular e a estabilização da matriz extracelular. [60]

Contraindicações e Efeitos Adversos

Numa perspectiva geral, é importante salientar o efeito teratogénico do retinoide sintético, como tal o uso desta substância está contraindicada em mulheres que estejam a amamentar, grávidas ou com potencial a engravidar. Em caso de amamentação, dada a lipofilia do fármaco, o risco de passagem para o leite materno é elevado. Quanto a gravidezes a decorrer em simultâneo com a terapêutica existem evidências de que 50% destas culminam em aborto espontâneo e das que chegam a termo 50% resultam em malformações cardiovasculares ou esqueléticas. Desta forma, só aproximadamente um mês após a cessação do tratamento é que o fármaco se considera sistemicamente eliminado e, assim seja seguro a ocorrência de uma gravidez.^[71, 74] É importante notar que a utilização de isotretinoína está contraindicada em doentes com hipervitaminose A, insuficiência hepática grave, valores aumentados de lipídeos ou em tratamento simultâneo com tetraciclina (por exemplo, minociclina ou doxiciclina).^[71, 74]

Foram documentados sintomas de pancreatite e níveis aumentados de triglicéridos, aquando da terapia com isotretinoína, de modo que é importante monitorizar o perfil lipídico dos doentes, a fim de detetar valores exacerbados persistentes em que seja necessário intervir no sentido de diminuir a dose ou descontinuar do tratamento.^[71, 73] A nível hepatobiliar é necessário prestar especial atenção aos níveis das transaminases hepáticas, caso o aumento não se considere transitório é imperativo reequacionar o tratamento. Relativamente a grupos de risco, doentes que sofram de obesidade ou de diabetes considera-se relevante a monitorização dos valores lipídicos e glicémicos. Relativamente a perturbações gastrointestinais é de realçar que existe a possibilidade de se desenvolver doença intestinal inflamatória. Por outro lado, doentes com diarreia severa devem descontinuar o tratamento.^[71]

No que diz respeito a distúrbios a nível do sistema nervoso central é frequente a ocorrência de cefaleias e, menos frequente, mas possível, a ocorrência de situações de hipertensão intracraniana benigna (muitas vezes associada ao uso de tetraciclina)^[71, 74] podendo experienciar-se, para além de cefaleias, sintomas como náuseas, vómitos e perturbações oculares. No âmbito de doenças psiquiátricas foram verificados casos oscilações de humor, ansiedade e depressão.^[71]

A nível afeções do tecido cutâneo e das mucosas é frequente episódios de queilite, dermatite e fragilidade da pele. Relativamente a afeções oculares, para além de xerofthalmia, existem outras manifestações possíveis como conjuntivite e irritação ocular.^[71, 73] A função musculoesquelética poderá ser afetada, especialmente, em doentes sujeitos a elevado esforço físico, podendo experienciar possíveis eventos de artralgia e mialgia.^[71, 74]

Mais adiante serão referidos os efeitos adversos mais comumente sentidos em associação ao esquema terapêutico utilizado no fotoenvelhecimento.

Interações

A suplementação em vitamina A deve ser cessada aquando do tratamento com o fármaco, de modo a evitar quadros de hipervitaminose A. ^[71] Outra possível interação está no uso concomitante de tetraciclina, o que poderá acarretar hipertensão intracraniana benigna. ^[71, 74]

A interação entre a isotretinoína e o álcool também merece atenção, uma vez que a primeira sofre metabolização por parte do citocromo P450 e o álcool é capaz de induzir algumas das isoenzimas envolvidas, deste modo a eficácia do fármaco poderá ficar comprometida. ^[74] Em doentes com epilepsia sujeitos a terapêutica com carbamazepina a monitorização também deve ser considerada, uma vez que a eficácia do anticonvulsivante poderá ficar diminuída. ^[74, 81]

Isotretinoína e o Fotoenvelhecimento

Esquema terapêutico

O esquema terapêutico proposto, na maioria dos casos, passa pela toma de 20 mg de isotretinoína, 1 vez por dia, 3 vezes por semana ao longo de 12 semanas. No entanto, este pode sofrer variações a nível da dose ou número de tomas por dia, como iremos comprovar nos estudos que se seguem. ^[64, 72]

Análise de Estudos

Estudo 1

O primeiro estudo analisado foi o de Bravo *et al* ^[62], o qual baseou-se num grupo de 20 mulheres, com idades compreendidas entre os 45 e os 55 anos, ainda sem estarem na menopausa. A terapêutica aplicada no estudo foi de 20 mg de isotretinoína, duas vezes por dia, 3 vezes por semana, durante 12 semanas. Uma das diretrizes recebidas pelas pacientes foi que nenhuma usa-se qualquer tipo de hidratante ou protetor solar neste período. O objetivo foi analisar as alterações clínicas e histológicas provocadas pelo uso da isotretinoína e entender a duração do efeito após o tratamento.

Foram avaliados fatores como a aparência das rugas, a coloração, a textura e a flacidez da pele. A nível histológico foi tido em conta a morfologia das fibras de colagénio e de elastina, bem como a espessura, densidade e integridade das mesmas. Considera-se que quanto maior a extensão do dano, mais fragmentadas e espessas serão estas estruturas. Nesse sentido, foram realizadas análises sanguíneas, três biopsias e a observação direta das pacientes durante o tratamento e 12 semanas após o término do mesmo.

No que diz respeito a efeitos secundários, as pacientes reportaram, essencialmente, aumento da intensidade e frequência de cefaleias e secura labial, ainda assim, no geral, foram bem tolerados. Através da análise de cortes histológicos verificou-se que, na maioria dos casos, uma melhoria

significativa na morfologia e distribuição das fibras de elastina, as quais demonstraram um aspeto mais longo e orientação paralela. Relativamente as fibras de colagénio, observou-se uma melhoria na distribuição, densidade e uma orientação também paralela.

Os autores do estudo concluíram que houve uma atenuação da elastose solar, uma melhoria no tropismo celular do colagénio e diminuição da degeneração do mesmo (dados confirmados pelo aumento do número de fibras). Para além disto, verificou-se uma diminuição da proteína p53 da epiderme, proteína supressora tumoral, responsável pela regulação do ciclo celular. Por último, a qualidade da pele melhorou visivelmente, bem como a elasticidade e profundidade das rugas. Os resultados foram considerados satisfatórios corroborando a hipótese do uso da isotretinoína como uma opção terapêutica eficaz no fotoenvelhecimento.

Estudo 2

O segundo estudo analisado foi de Bagatin *et al* ^[64] teve como principal objetivo analisar a segurança e eficácia do uso do fármaco na pele fotoenvelhecida. A população em estudo foram 32 mulheres entre os 40 e os 55 anos e, ao contrário do primeiro estudo, pós-menopáusicas. O estudo foi desenhado de outra forma em relação ao primeiro. Neste, as pacientes foram divididas em dois grupos: um experimental composto por 21 mulheres, as quais receberam tratamento com isotretinoína a 20 mg, uma vez por dia, três vezes por semana, durante 12 semanas e, além do fármaco, utilizaram protetor solar e hidratante. Por outro lado, o grupo controlo foi constituído por 11 mulheres que apenas utilizaram protetor solar e hidratante, durante o mesmo período.

Os critérios de avaliação assentaram na medição da elasticidade, viscosidade e espessura da pele. Ao passo que, através de biópsias efetuou-se uma análise histológica da qualidade e quantidade de fibras elásticas, tal como da produção de novas fibras de colagénio. Recorreu-se à marcação com anticorpos da proteína p53 a fim de detetar a sua atividade.

Atentando nos efeitos secundários sentidos, o grupo experimental passou por episódios de queilite, xerofthalmia, desidratação ao nível da boca, secura da zona nasal e dermatite irritativa. Contudo, todos estes efeitos foram considerados facilmente reversíveis e sem necessidade de diminuição da dose ou de descontinuação do tratamento.

No que toca a resultados obtidos no grupo experimental, denotou-se uma melhoria visível das melanoses solares e das rugas de linhas finas. Quanto à viscosidade da pele observou-se uma diminuição significativa na zona periorbital. Relativamente à expressão da proteína p53 da epiderme verificou-se uma diminuição da expressão da mesma no grupo exposto à isotretinoína. Por outro lado, quanto à elasticidade da pele e à hidratação foram detetadas melhorias em ambos os grupos.

Segundo os autores é possível constatar que o esquema terapêutico aplicado favorece a síntese de colagénio e promove a remodelação do material elastótico acumulado na derme. Acredita-se também, que a isotretinoína pode oferecer benefícios através da diminuição da expressão da

proteína p53 da epiderme o que, por sua vez se traduz numa possível diminuição de lesões neoplásicas.

Estudo 3

O terceiro estudo a ser abordado foi realizado por Rabello-Fonseca *et al* ^[72] e difere dos anteriores, fundamentalmente, no esquema terapêutico utilizado. Neste estudo pretendeu-se verificar a eficácia de diferentes doses terapêuticas de isotretinoína no tratamento do fotoenvelhecimento. Foram selecionadas 30 pacientes do sexo feminino, entre os 40 e os 55 anos, pós-menopáusicas ou devidamente protegidas com um método contraceptivo eficaz.

As doentes foram divididas em dois grupos, sendo que um deles recebeu tratamento com 10 mg de isotretinoína, uma vez por dia, três vezes por semana, ao longo de três meses. Já o segundo grupo esteve sujeito a um esquema terapêutico de 20 mg de isotretinoína, uma vez por dia, três vezes por semana, durante o mesmo período. É importante notar que ambos os grupos receberam indicações para não aplicarem qualquer tipo de formulação tópica, incluindo proteção solar.

Foram efetuadas biópsias antes e depois da conclusão do tratamento com o intuito de compreender melhor o efeito da terapia nas fibras elásticas e de colagénio. No geral, não foram reportados efeitos secundários significativos, exceto uma das participantes que evidenciou dislipidemia e, como tal teve de interromper o tratamento.

Relativamente a efeitos diretos e observáveis é possível salientar uma melhoria na textura e flacidez da pele, assim como a minimização dos poros e atenuação de algumas rugas. A par disto, a nível histológico, evidenciou-se um incremento das fibras de colagénio e uma redução do material elastótico, com fibras elásticas morfologicamente menos fragmentadas. Estas alterações foram mais sentidas em pacientes com elastose solar de maior grau.

Comparando os dois grupos, quando aplicada a dose de 10 mg, estatisticamente obteve-se melhores resultados a nível histológico. Contudo, os autores consideram que a diferença não foi significativa ao ponto de concluir que a dose terapêutica de 10 mg oferece melhores resultados do que a dose terapêutica de 20 mg. Para além disto, com este estudo concluiu-se que ambas as dosagens são seguras e eficazes. Os autores consideram que seria interessante, em futuros estudos, explorar a possibilidade de aplicar uma dose terapêutica de 5 mg com o objetivo de perceber se também ofereceria resultados satisfatórios.

Conclusão

A preocupação com o fotoenvelhecimento tem crescido nas últimas décadas e com ela surge o interesse em explorar novas estratégias terapêuticas, as quais contribuam para a melhoria dos danos provocados na pele cumulativamente exposta à radiação UV.

Apesar de nesta temática a terapia *gold-standard* ainda serem os retinoides tópicos, a utilização de retinoides orais, como a isotretinoína, tem ganho destaque nos últimos anos. Ainda que, muitos especialistas considerem questionável a relação risco/benefício deste fármaco. Desta forma, muitos autores consideram que mais estudos devem ser desenvolvidos, no sentido de obter suporte científico suficiente quanto a esta questão, bem como, determinar qual o esquema terapêutico (dose, frequência e duração) mais adequado.

A isotretinoína surge, neste contexto, por demonstrar efeitos positivos na diminuição do processo inflamatório, na atenuação da acumulação do conteúdo elastótico e ainda oferecer resultados positivos no *turnover* do colagénio da matriz extracelular permitindo a remodelação da mesma.

No que concerne a efeitos adversos, consideram-se que sejam pouco significativos e facilmente contornáveis. Quanto a contraindicações é relevante ter em consideração que se trata de um fármaco teratogénico, o que deve ser um fator preponderante na avaliação quanto ao início do tratamento em mulheres com potencial a engravidar.

Até ao momento, embora se trate de um fármaco eficaz e seguro, não existem dados suficientes que permitam concluir que se trate de uma opção terapêutica que retire o lugar aos retinoides tópicos como primeira linha de tratamento. Contudo, poderá ser uma hipótese apelativa em determinados casos, tais como, em mulheres inférteis ou pós-menopáusicas (devido à teratogenicidade), homens, indivíduos intolerantes a retinoides tópicos ou indivíduos que apresentem risco elevado de desenvolver cancro da pele.

Tema de Desenvolvimento II – Utilização do Levonorgestrel e do Acetato de Ulipristal na Contraceção de Emergência

Contextualização

No decurso do meu estágio na Farmácia Fonte Luminosa deparei-me, em vários atendimentos, com a dispensa de contraceção de emergência. Nas farmácias comunitárias em Portugal, para este efeito, os fármacos disponíveis são o levonorgestrel (comprimido de 1 mg) e o acetato de ulipristal (comprimido de 30 mg). Destes fármacos, verifiquei que o mais dispensado na farmácia é o levonorgestrel, apesar do acetato de ulipristal ser mais recente e estar também disponível. Questionei-me sobre quais seriam as principais diferenças entre os dois e em que circunstâncias faria mais sentido aconselhar cada um deles.

A par disto notei que, em alguns atendimentos, poderia ser útil transmitir determinadas informações relevantes sobre a administração, bem como aconselhamento mais detalhado após a toma ao utente. Nesse sentido, com a orientação e incentivo do corpo farmacêutico da FFL considerei pertinente a realização de uma formação interna, com o intuito de atualizar a equipa com base nas *guidelines* em vigor e tendo em conta a “Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na contraceção de emergência” desenvolvida pela Ordem dos Farmacêuticos. Para a formação elaborei uma apresentação (**Anexo V**) e um panfleto com algumas informações relevantes em relação a esta temática para serem distribuídos pelos utentes (**Anexo VI**).

A intervenção farmacêutica na dispensa da contraceção de emergência é, inequivocamente, essencial para o uso correto e responsável do medicamento, bem como para contribuir na consciencialização e educação da população quanto à saúde sexual com o objetivo de tentar evitar situações semelhantes no futuro.

Enquadramento Geral

Ciclo Sexual Feminino

O sistema reprodutor feminino é responsável por proporcionar um ambiente suscetível à fertilização e implantação do embrião, ao passo que deve assegurar a nutrição necessária ao desenvolvimento fetal. ^[82] A duração do ciclo menstrual varia de mulher para mulher, podendo ir dos 21 aos 35 dias, contudo considera-se a duração média de 28 dias. ^[83] O ciclo divide-se em 4 fases e, assumindo a duração média de 28 dias, é possível considerar o seguinte: a fase menstrual (nos primeiros 5 dias do ciclo), a fase proliferativa ou folicular (até ao 14º dia do ciclo), a fase ovulatória (no 14º dia do ciclo) e a fase secretora ou luteínica (do 14º ao 28º dia do ciclo). ^[84]

A regulação hormonal tem origem no hipotálamo, o qual secreta a hormona libertadora de gonodotrofinas (GnRH) que, por sua vez é transportada até à hipófise anterior e ativa o “7-transmembranar G-protein receptor” gerando-se o sinal para que ocorra produção hormonal. ^[84]

O folículo ovárico é composto por células teca, células granulosas e pelo oócito. A hormona luteinizante (LH) é responsável pela estimulação das células teca que, por ativação da enzima colesterol desmolase, produzem androstenediona e progesterona. No que diz respeito à outra gonadotrofina, a hormona folículo-estimulante (FSH), esta é responsável por estimular as células granulosas a converterem a androstenediona em testosterona, a qual através da ação da aromatase (CYP19) é convertida em 17- β -estradiol. ^[84-85]

Na fase folicular ou proliferativa, na qual o folículo primordial evolui para folículo maduro, o propósito é provocar o crescimento do endométrio, como tal, a hormona dominante é o 17- β -estradiol. Esta hormona exerce o seu efeito através da estimulação das glândulas endometriais e dos estromas, ao passo que faz aumentar o débito das artérias de modo a potenciar a vascularização do endométrio. É ainda responsável por criar canais no cérvix e fluidificar o muco cervical de forma a facilitar a entrada dos espermatozoides. ^[84-85]

Segue-se a fase ovulatória, nesta o 17- β -estradiol induz o sinal de feedback positivo ao hipotálamo para que ocorra produção de GnRH, a qual ao estimular a produção das gonadotrofinas, conduz ao pico de LH. Quando este pico é atingido o folículo rompe e ocorre libertação do oócito. As concentrações de 17- β -estradiol acabam por diminuir aquando do fim desta fase. ^[84-85]

Na segunda metade do ciclo ocorre a fase secretora ou luteínica, na presente fase o folículo passa a corpo lúteo sendo este estimulado pela LH a produzir progesterona (a hormona dominante durante esta fase). O 17- β -estradiol e a progesterona levam à diferenciação do endométrio para que possa ocorrer implantação de um possível óvulo fertilizado. Caso isto se verifique, o corpo lúteo continuará a garantir o equilíbrio dos níveis hormonais. Caso contrário, o corpo lúteo degenera e a progesterona emite um sinal de feedback negativo ao hipotálamo para que a produção de FSH e LH seja diminuída e, conseqüentemente, a de 17- β -estradiol e progesterona também. Quando os níveis hormonais descem ocorre a menstruação e inicia-se um novo ciclo. ^[84-85]

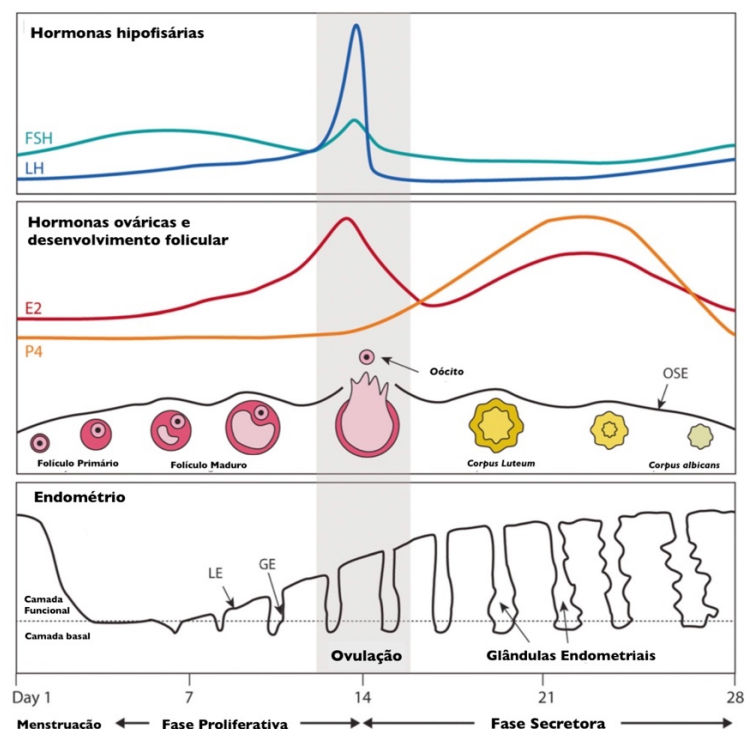


Figura 4 – Esquema sobre ciclo menstrual. Retirado e adaptado de [86].

Contraceção

A contraceção regular é essencial para a promoção da saúde sexual e para prevenir uma gravidez não planeada. O uso correto do método contraceptivo determina, em grande parte, a eficácia do mesmo. [86] Existem vários métodos contraceptivos disponíveis, é possível dividi-los em 4 grupos: métodos contraceptivos hormonais combinados, métodos contraceptivos progestativos, métodos contraceptivos reversíveis de longa duração, métodos barreira e naturais. [87-88]

Dentro da contraceção hormonal combinada existem os adesivos, os anéis vaginais e a pílula. Os primeiros dois métodos requerem uma manutenção mensal e a pílula uma toma diária. No que diz respeito aos métodos progestativos, existem as minipílulas (de toma diária), o injetável progestativo (com administração de 12 em 12 semanas), o implante (com eficácia por 3 a 5 anos) e métodos intrauterinos com levonorgestrel - o sistema intrauterino (SIU) ou dispositivo intrauterino (DIU) - (com troca necessária entre 3 a 5 anos, dependendo da concentração do fármaco). Os últimos três métodos enunciados anteriormente, incluem-se também nos métodos contraceptivos reversíveis de longa duração e, para além destes, existe ainda o dispositivo intrauterino (DIU) de cobre com necessidade de substituição ao fim de 10 anos. [87-88]

Por último, os métodos barreira disponíveis são o preservativo masculino e feminino (a troca realiza-se a cada relação sexual ocorrente). Quanto aos métodos naturais passam pela predição do período fértil (incluem-se o método do calendário, o método da temperatura basal, o método dos dias

standard, o método do muco cervical, o método dos “dois dias” e o método sintotérmico), o método da amenorreia lactacional e o método do coito interrompido. ^[88]

Contraceção de Emergência

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a contraceção de emergência, tal como o nome indica, deve ser usada excecionalmente, ou seja, em último recurso e não como um método contraceptivo regular. A sua utilização justifica-se sempre que tenha ocorrido uma relação sexual não protegida, não totalmente protegida (como em caso de falha do método contraceptivo regular, por exemplo) ou em caso de crime sexual. ^[89]

A contraceção oral de emergência não é teratogénica e não é capaz de induzir aborto numa gravidez que esteja a decorrer. ^[89]

De acordo com a lei nº 12/2001 de 29 de maio, o acesso a este tipo de contraceção pode ser obtido em centros de saúde de forma gratuita ou em farmácias com prescrição médica ou por venda livre. ^[90]

Métodos Disponíveis

A. Dispositivo Intrauterino de Cobre

O DIU de cobre é um método contraceptivo não hormonal e é considerado o método contraceptivo de emergência mais eficaz, embora seja pouco utilizado pela necessidade de ser introduzido por um profissional de saúde devidamente qualificado. ^[91] Para além disso, pode ser introduzido até 5 dias após uma relação desprotegida, sendo capaz de atuar na fase pré e pós-ovulatória. ^[91-94]

O mecanismo de ação deste método passa pela inibição da fertilização por ação tóxica do cobre sobre os gametas. Ao passo que, é capaz de interferir a nível da recetividade do endométrio por gerar uma resposta inflamatória, de modo a dificultar a implantação do embrião caso já tenha ocorrido fertilização. ^[91, 93-94] Segundo Gemzell-Danielsson *et al*, ^[93] o cobre exerce toxicidade nos espermatozoides interferindo na funcionalidade, mobilidade e viabilidade destes. Verificou-se que, comparativamente com as mulheres que utilizam DIU de plástico, a capacidade de penetração e mobilidade através do muco cervical fica comprometida o que é indicativo da ação tóxica do cobre e não pela presença de um corpo estranho.

No que diz respeito ao efeito exercido nas trompas de Falópio, detetou-se a presença de cobre nos fluídos das mesmas revelando a atividade extrauterina exercida pelo cobre. Os autores afirmam que a recuperação dos oócitos presentes nas trompas é menor, o que apoia a ideia da atividade do cobre se estender para além da cavidade uterina. A taxa de fertilização diminui o que sugere a ocorrência de destruição dos espermatozoides e dos óvulos (efeito na pré-fertilização), bem como diminuição da probabilidade de sobrevivência do embrião antes de atingir o útero (efeito pós-

fertilização). Relativamente aos efeitos sentidos no endométrio, os autores referem que o cobre provoca uma resposta inflamatória por estimulação de citocinas que tornam o tecido endometrial pouco propício à implantação de um embrião.

Visto que, a eficácia deste tipo de dispositivo não é afetada pelo excesso de peso, nem pela terapia concomitante com indutores enzimáticos mostra-se a opção mais segura e eficaz para estas situações. Por último, outra característica deste método contraceptivo de emergência, que o pode tornar mais apelativo, é a possibilidade de ser mantido como método contraceptivo regular pelo período de 10 anos. ^[94]

B. Levonorgestrel

O levonorgestrel (LNG) é o enantiómero biologicamente ativo do norgestrel e trata-se de um 17 β -hidroxiesteroide, um progestativo sintético de segunda geração. ^[95-97] Pertence ao grupo farmacêutico das hormonas e medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas. ^[98]

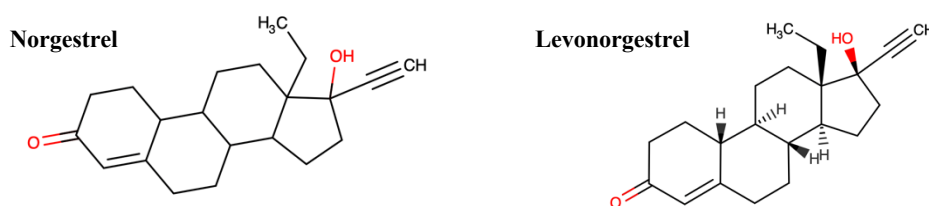


Figura 5 – Estruturas químicas do norgestrel e do levonorgestrel.

(Retirado de ^[99] e ^[100])

O fármaco em questão funciona como contraceptivo oral de emergência quando utilizado até 72 horas após a relação sexual não protegida, na dosagem de 1,5 mg e, por norma em dose única. Contudo, alguns estudos sugerem a possibilidade de efetuar a administração em duas tomas de 0,75 mg, sendo estas espaçadas por 12 horas. ^[101-104] É importante ressaltar que o tratamento deve ser realizado com a maior brevidade possível, uma vez que a sua eficácia será tanto maior quanto menor o intervalo de tempo entre a relação sexual que motivou a toma e a administração do fármaco. ^[92]

A utilização deste fármaco para este fim foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999 e, posteriormente, pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2010. ^[105-106] Este contraceptivo de emergência não tem qualquer efeito teratogénico nem abortivo numa possível gravidez decorrente. ^[93, 98, 102]

Farmacocinética

O levonorgestrel é rapidamente absorvido e não sofre efeito de primeira passagem mostrando-se biodisponível quase na sua totalidade. No que concerne à concentração máxima, esta é atingida por volta das 2 horas após a administração. [97-98, 107-108]

Quanto à distribuição este fármaco liga-se à albumina sérica e em grande extensão à *sex hormone-binding globulin* (SHBG), em cerca de 65%. Apenas 1 a 1,5% dos níveis séricos totais correspondem à fração do fármaco livre. [98, 108]

Relativamente à biotransformação esta ocorre, essencialmente, a nível hepático por hidroxilação por ação de enzimas do citocromo P450, principalmente, pela CYP3A4 e em parte pela CYP3A5. Os metabolitos resultantes sofrem processos de glucuronidação ainda a nível hepático. [98, 109]

Por último, o processo de eliminação inicia-se e os níveis séricos do fármaco decaem. O LNG é então eliminado através da urina e das fezes apresentando um tempo de semi-vida médio de 25 a 27 horas. [98, 108]

Mecanismo de Ação

O principal mecanismo de ação do levonorgestrel assenta na inibição ou atraso da ovulação, o que acontece pela ligação do fármaco aos recetores de progesterona expressos no núcleo das células alvo, o que resulta na formação de um complexo hormona-recetor. Desta forma, são iniciados processos de transcrição e síntese proteica que contribuem para retardar a libertação da GnRH pelo hipotálamo e, por consequência, provocar a atenuação da hormona luteinizante (LH). Dado isto, o pico hormonal da LH não é atingido e, como tal o folículo não rompe e não há libertação do óvulo, ou seja, a ovulação não acontece ou sofre um atraso o que diminui a probabilidade de fertilização. [96, 102, 104, 110-112]

Por outro lado, alguns autores colocam a hipótese que o levonorgestrel possua outros mecanismos de ação secundários, nomeadamente, efeitos no muco cervical, o qual fica mais espesso e funciona como barreira à passagem dos espermatozoides, aumentando a dificuldade em atingir o óvulo. [96-97] Para além disto, equaciona-se que o fármaco possa condicionar o percurso do óvulo nas trompas de Falópio através da modulação da atividade das fimbrias, as quais são responsáveis pela motilidade do óvulo. [93-94, 96, 103, 110, 113]

Por último, alguns autores sugerem que este progestativo sintético poderá exercer atividade antiproliferativa no tecido endometrial tornando-o menos recetivo à implantação do óvulo fertilizado. Contudo, estes efeitos serão mais evidentes num contexto de contraceção hormonal regular e considerados pouco prováveis numa situação de contraceção de emergência, dado que se trata de uma toma única. [93, 96, 102, 110]

Contraindicações e Efeitos Adversos

Embora seja considerado um fármaco seguro, há que ter em conta algumas contraindicações, essencialmente, hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes. [92, 97-98] Caso a mulher esteja a realizar terapêutica concomitante com indutores do citocromo P450 é fundamental considerar possíveis implicações na eficácia, como será explicitado no tópico seguinte. Alguns autores referem a necessidade de uma atenção acrescida em mulheres com doença hepática grave sendo preferível evitar a contraceção hormonal nestes casos. [92, 94, 97]

Existem alguns efeitos adversos que o levonorgestrel pode acarretar, tais como: cefaleias e tonturas, a nível do sistema nervoso; náuseas, dor abdominal, diarreia e vômitos, no que diz respeito ao trato gastrointestinal; hemorragias não relacionadas com a menstruação (também conhecidas como *spotting*), atraso na menstruação até 5 dias, tensão e sensibilidade mamária; e sensação de fadiga. [92, 97-98, 104, 114]

Para além do mencionado anteriormente, é importante referir alguns efeitos adversos incomuns, contudo possíveis, tais como convulsões, trombose venosa, gravidez ectópica, neutropenia febril. Alguns autores referem que não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas relativamente a efeitos adversos aquando da utilização da dose única de 1,5 mg de levonorgestrel, comparativamente à dose dupla de 0,75 mg. [114]

Interações Medicamentosas

Uma vez que, o metabolismo hepático do levonorgestrel acontece por ação de enzimas do citocromo P450, como é o caso da CYP3A4, a coadministração com inibidores ou indutores enzimáticos hepáticos pode trazer algumas implicações. Embora não constitua um risco, no que respeita a reações adversas, podem condicionar a exposição ao contracetivo de emergência por interações fármaco-fármaco. [98, 109]

Estas interações podem conduzir a um aumento do metabolismo do levonorgestrel, traduzindo-se na diminuição da concentração plasmática do fármaco, o que já foi comprovado em estudos anteriores. Tome-se como exemplo, um estudo que teve por base a análise do perfil farmacocinético do efavirenz, o qual demonstrou uma diminuição em 50% da área sob a curva (AUC), ou seja, uma diminuição da concentração dos níveis plasmáticos do fármaco ao longo do tempo. [98, 109] Neste estudo, os autores consideram pertinente a hipótese da duplicação da dose *standard* de 1,5 mg de levonorgestrel ainda que, controversa por falta de dados científicos que a suportem. O ideal seria optar pela contraceção não hormonal de emergência, nomeadamente, o DIU de cobre. [109]

Os dados analisados apontam que o levonorgestrel exerça um efeito reduzido aquando da utilização concomitantemente com os seguintes fármacos: anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, primidona, fenobarbital, lamotrigina) fosfenitoína, griseofulvina, anticoagulantes e que

tenham erva de São João. [92, 97-98, 115] A par disto, os níveis séricos do contraceptivo de emergência podem sofrer uma diluição se coadministrados com, por exemplo: os antirretrovirais lopinavir e saquinavir, com os antibióticos rifampicina e rifabutina ou com os anticonvulsivantes oxcarbazepina e topiramato. [97, 115]

Por outro lado, existem fármacos que podem aumentar a concentração sérica do levonorgestrel, entre eles o atazanavir, [97, 115] bem como o cobicistate, o tipranavir e o voriconazol. O progestativo sintético, se administrado simultaneamente com o carfilzomib ou com inibidores C1 pode ser capaz de proporcionar eventos trombóticos. [97] Outro fator a ter em consideração é o possível aumento do risco de toxicidade da ciclosporina, a qual pode ter o seu metabolismo inibido por ação do levonorgestrel. [98]

O recomendado em qualquer uma das situações como as supramencionadas é dar preferência a contraceção de emergência não hormonal (DIU de cobre). Caso isto não seja possível, considera-se possível a duplicação da dose *standard* de 1,5 mg de levonorgestrel, contudo as evidências científicas que sustentam esta hipótese são consideradas clinicamente pouco relevantes. [98]

Eficácia do Levonorgestrel

a. Eficácia em Mulheres com Excesso de Peso

Com base no perfil farmacocinético do levonorgestrel, vários estudos colocam a hipótese da eficácia deste fármaco ficar comprometida em mulheres com excesso de peso ou índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m². [97-98, 108, 112]

Verificou-se que, em mulheres nestas condições, a exposição ao fármaco poderá estar diminuída justificando-se que a AUC é menor e a concentração máxima de levonorgestrel total alcançada apresenta uma redução em cerca 50%, comparativamente com mulheres com IMC inferior a 25 kg/m². [98, 108, 112]

Vários autores colocam em questão a utilização do dobro da dose *standard* (1,5 mg) em mulheres com excesso de peso ou IMC aumentado, uma vez que estudos demonstram que o perfil farmacocinético do fármaco é restabelecido com a duplicação de dose. No entanto, alguns autores concluem que não existe correlação direta entre as diferenças farmacocinéticas e a eficácia clínica do fármaco, o que não justifica a duplicação da dose. [98, 112, 116]

Estudos demonstram que o levonorgestrel apresenta-se extensivamente ligado a proteínas plasmáticas, como é o caso da globulina de ligação de hormonas sexuais (SHBG) o que representa a taxa de fármaco biologicamente ativo. Tal facto considera-se farmacologicamente relevante, uma vez que as diferenças verificadas em termos de fração de ligação a esta globulina não foram numericamente significativas, entre mulheres obesas e mulheres com IMC normal. Por outro lado, as diferenças realmente sentidas foram nos níveis totais de levonorgestrel, os quais parecem estar diminuídos em mulheres obesas, ou seja, o excesso de peso pode afetar a forma como o fármaco é

processado, mas não é sinónimo de diminuição de eficácia. Para além disso, autores afirmam para se considerar que existe comprometimento da eficácia da contraceção de emergência deveria existir uma correlação entre as diferenças farmacocinéticas e redução na supressão ovárica, o que não foi demonstrado até ao momento. ^[107-198, 112]

Em 2014, a EMA concluiu que, embora tenha sido colocada a hipótese da eficácia do levonorgestrel estar comprometida em mulheres com excesso de peso ou IMC aumentado, as evidências existentes a este respeito, até ao momento, são limitadas e pouco relevantes. Desta forma, considera-se que o levonorgestrel é uma opção segura e eficaz, podendo ser utilizado independentemente do peso ou do IMC. ^[108]

b. Eficácia antes *versus* depois da ovulação

Uma questão bastante pertinente é se o levonorgestrel é eficaz mesmo quando tomado após a ovulação. Neste sentido, um dos estudos analisados foi o de Noé *et al*, ^[117] no qual avaliou-se avaliar a eficácia da contraceção de emergência do levonorgestrel antes e depois da ovulação. Para este efeito, a população em estudo foi constituída por 393 participantes, entre os 18 e os 38 anos, as quais foram separadas em dois grupos consoante a fase do ciclo em que o tratamento foi realizado (antes ou após ovulação). Os métodos utilizados passaram pela realização de análises clínicas ao sangue 1 hora após a toma do fármaco; pela recolha de amostras de fluído vaginal e muco cervical, a fim de avaliar a presença de espermatozoides e as propriedades do muco; pela realização de um ultrassom transvaginal para determinar a presença do folículo ou do corpo lúteo, bem como a medição do seu tamanho; e pela reunião de dados relativos ao dia, hora e caracterização da relação desprotegida, tal como o primeiro dia da última menstruação e a duração dos ciclos menstruais anteriores.

Das 393 participantes, 245 reportaram que a relação desprotegida teria ocorrido no período infértil e, por se ter considerado não existir risco de engravidarem foram excluídas do estudo. As restantes 148 indicaram que a relação ocorreu nos 6 dias considerados férteis, ou seja, entre os 5 dias antes e o próprio dia da ovulação. Destas últimas, o primeiro grupo foi constituído por 103 mulheres, as quais foram tratadas antes da ovulação (nos 5 dias antes) e o segundo grupo composto por 45 mulheres tratadas após a ovulação (no dia da ovulação ou posteriores).

Os resultados obtidos demonstram uma eficácia de 100% para o primeiro grupo, sem se ter verificado nenhuma gravidez. Os autores procuram estabelecer uma possível relação entre o aumento da viscosidade do muco cervical e a toma do levonorgestrel sugerindo uma interferência na passagem do espermatozoide. Por outro lado, acreditam que o fármaco impulse a ocorrência de alterações no endométrio que interfiram com a implantação do embrião, embora reconheçam a reduzida probabilidade na dosagem utilizada. Foi colocada a hipótese que o transporte do embrião até ao útero seja influenciado pela contraceção de emergência, mas também considerado pouco provável e sem estudos suficientes que a corroborem.

No que diz respeito ao segundo grupo, foram verificadas 8 gravidezes, sendo que eram estatisticamente esperadas 8,7. Dado isto, entende-se que quando o fármaco é utilizado após a ovulação nenhum dos processos seguintes é condicionado, isto é, não se considera que haja interferência na implantação do embrião.

Estes e outros dados adicionais indicam que o levonorgestrel tenha um efeito na rotura do folículo dominante, enquanto não se verifica o aumento dos níveis da hormona luteinizante (LH). Caso contrário, se a subida da hormona já tiver ocorrido a inibição da ovulação por parte do fármaco não será conseguida. [102, 117]

C. Acetato de Ulipristal

O acetato de ulipristal (AUP) é um modulador seletivo sintético dos recetores de progesterona de segunda geração e derivado da 19-norprogesterona. Foi desenvolvido de forma a aumentar a especificidade para os recetores de progesterona exercendo, essencialmente, atividade antagonista nos tecidos que expressem estes recetores. [102, 118-119]

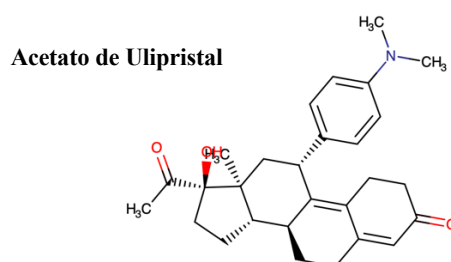


Figura 6 – Estrutura química do acetato de ulipristal.
(Retirado de [120])

Este fármaco está indicado como contraceptivo oral de emergência e a posologia passa por uma toma única de 30 mg. Comparativamente com o levonorgestrel, é mais eficaz e apresenta uma janela de ação amplificada, sendo possível administrar este fármaco até 120 horas depois da relação não protegida. [94, 103-104, 121] A aprovação do fármaco pela EMA aconteceu em 2009 e pela FDA em 2010. [93, 122]

Farmacocinética

Em relação às propriedades farmacocinéticas, o acetato de ulipristal é rapidamente absorvido o que se traduz numa concentração máxima atingida ao fim de 0,5 até 3 horas, esta variação de tempo depende se a administração é realizada em jejum ou acompanhada de uma refeição com elevado teor em gordura. Por ser um composto dotado de elevada lipofilia, a concentração máxima é cerca de

45% mais baixa caso seja administrado à refeição, ao passo que o tempo de absorção sofre um atraso e área sob a curva aumenta em 25%. [93, 117, 121]

Quanto à distribuição deste fármaco sabe-se que se liga extensamente a proteínas plasmáticas, como a albumina (cerca de 94 a 99%), bem como a lipoproteínas de alta densidade. [93, 119, 121] Por se tratar de um composto lipofílico é excretado no leite materno e, como tal será importante, por questões de segurança, evitar a amamentação pelo menos por 36 horas após a toma. [92-93, 121]

No que respeita à biotransformação, a principal via utilizada é a hepática. O metabolismo é realizado pelas enzimas do citocromo P450 sobretudo pela CYP3A4 e, em menor proporção, pela CYP1A2 e CYP2A6. [93, 109, 121] Desta forma, o fármaco é biotransformado no metabolito mono-N-desmetilado (PGL4002) sendo este biologicamente ativo. Posteriormente, dá origem ao metabolito di-N-desmetilado (metabolito inativo), o qual é excretado. Uma pequena percentagem do fármaco inalterado (6%) sofre eliminação renal [109] e o tempo de semi-vida do AUP varia entre 32 a 33 horas. [93, 117, 121]

Mecanismo de Ação

O principal mecanismo de ação do AUP é a inibição ou atraso da ovulação, por bloqueio da hormona luteinizante (LH), atuando na fase inicial e tardia do pico pré-ovulatório, ao contrário do que acontece com o levonorgestrel que só é capaz de atuar no início pico pré-ovulatório. Deste modo, impede ou atrasa a rotura folicular sendo eficaz antes e durante o aumento da LH. [104, 115, 121, 123] Contudo, o seu efeito depende dos níveis desta hormona aquando da administração. Caso seja administrado antes da subida dos níveis de LH a sua eficácia é aproximadamente 100%, por outro lado se for administrado mesmo antes que o pico de LH seja atingido a eficácia decresce para cerca de 78,6%. Por último, caso o pico de LH já tenha sido atingido a eficácia decresce significativamente para cerca de 8,3%. [121, 124]

O seu efeito na recetividade do endométrio à implantação embrionária tem sido bastante debatido ao longo dos últimos anos. Uma vez que, foi colocada a hipótese do AUP exercer o seu efeito antagonista nos recetores de progesterona do endométrio, de forma a provocar diminuição da espessura do endométrio e um atraso na maturação histológica do mesmo. Alguns autores consideram que na dosagem de 30 mg, os efeitos sentidos serão praticamente nulos. [91, 93, 102]

Por outro lado, existem outros autores a sugerir que, mesmo na dosagem de 30 mg, os recetores de progesterona presentes no endométrio são, efetivamente, regulados no sentido de criar condições inóspitas à implantação embrionária e subsequente desenvolvimento. O antagonismo exercido pelo AUP nos recetores promove a supressão dos genes pro-gestacionais e, deste modo o endométrio adquire um fenótipo não recetivo. [124-125]

É importante referir que, para além da afinidade demonstrada para os recetores de progesterona, o fármaco apresenta também, embora em menor escala, afinidade para os recetores de glucocorticoides e androgénios. [119, 121]

Contraindicações e Efeitos Adversos

No que concerne a contraindicações, estas acabam por ir de encontro às já referidas, anteriormente, para o levonorgestrel. É importante ter em atenção situações de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes. É relevante ter em conta patologias clínicas como a asma severa associada à terapêutica com glucocorticoides orais, uma vez que o efeito antagonista que AUP exerce nos recetores glucocorticoides poderá interferir no tratamento. [94, 119]

Notar que, em caso de uso simultâneo com indutores do citocromo P450, existe a possibilidade de interações, ao passo que em caso de doença hepática grave pré-existente é relevante considerar possíveis mecanismos de hepatotoxicidade proporcionados pelo fármaco. [94, 104, 115, 119]

Relativamente a efeitos adversos, estes são também semelhantes aos já referidos para o levonorgestrel. As únicas reações adversas adicionais e consideradas mais frequentes reportadas incidiram em episódios de mialgia e perturbações do humor. [119]

Interações Medicamentosas

No que respeita a interações medicamentosas, estão descritas algumas especialmente com indutores potentes da CYP3A4 como, por exemplo com: primidona, fenobarbital, dexametasona, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, griseofulvina, medicamentos que contenham Erva de São João, efavirenz, nevirapina, rifabutina e rifampicina. Sabe-se que este tipo de interação fármaco-fármaco poderá conduzir à diminuição das concentrações plasmáticas de AUP, por aumento do seu metabolismo, o que pode condicionar a eficácia do fármaco. [93-94, 109, 121]

Por outro lado, atentando nos inibidores potentes e moderados da CYP3A4 (entre estes alguns inibidores da protease, itroconazol e eritromicina) pensa-se que são capazes de inibir o metabolismo do acetato de ulipristal resultando num aumento das concentrações plasmáticas do mesmo. [93-94, 109, 121]

Posto isto, as doentes que estejam a utilizar indutores ou inibidores da CYP3A4 ou que tenham realizado terapia com estes nas últimas 4 semanas, idealmente, devem optar por contraceção de emergência não hormonal como o DIU de cobre. [109]

Outro aspeto relevante é a administração do contracetivo oral de emergência em questão e o uso concomitante de contraceção hormonal como método regular. Este tipo de contraceção inclui todos os métodos hormonais combinados, bem como todos os métodos progestativos. Tal justifica-se pela elevada afinidade do AUP para os recetores de progesterona podendo assim comprometer a ação dos contracetivos mencionados. [115, 121]

Desta forma, a contraceção regular deste tipo não deve ser retomada de imediato sendo recomendado aguardar 5 dias para o início da contraceção hormonal regular. No entanto, caso utilize métodos de longa duração o preconizado é aguardar pela menstruação seguinte para retomar o uso. Em ambos os casos, recomenda-se, por exemplo, a utilização de proteção adicional como método barreira, por exemplo. ^[92]

Comparação da Eficácia dos Três Métodos

Como já referido anteriormente, o DIU de cobre é o método contraceptivo mais eficaz, dado que pode ser introduzido até 5 dias após a relação sexual desprotegida sem perda de eficácia ao longo deste intervalo de tempo. ^[92]

Em relação aos métodos contraceptivos orais de emergência, como supracitado anteriormente, considera-se o acetato de ulipristal o método hormonal mais eficaz. Para suportar esta afirmação foram realizados vários estudos no sentido de comparar a eficácia entre o acetato de ulipristal e o levonorgestrel. Tome-se por exemplo, o estudo realizado por Glasier *et al*, ^[126] foi combinado com dados estatísticos numa meta-análise de forma a potenciar a evidência científica dos resultados. Assim sendo, foram incluídas 1696 participantes as quais receberam contraceção de emergência 72 horas após a relação sexual não protegida. Destas participantes, 844 foram tratadas com acetato de ulipristal e 852 com levonorgestrel. Os resultados traduziram-se em 37 gravidezes ocorridas, das quais 15 (1,8%) em mulheres que receberam AUP e 22 (2,6%) em mulheres que receberam LNG. A taxa de gravidezes ocorridas (1,8% para o AUP e 2,6% para o LNG) em relação à taxa de gravidezes esperadas (5,5% para o AUP e 5,4% para o LNG) foi bastante inferior, o que comprova a eficácia dos fármacos no período administrado.

Foi também considerada a toma num intervalo de tempo superior, entre 72 e 120 horas após a relação desprotegida. O grupo amostral foi composto por 203 participantes, das quais 97 tratadas com acetato de ulipristal e 106 tratadas com levonorgestrel. Neste intervalo foram detetadas 3 gravidezes no subgrupo relativo ao levonorgestrel. Estes dados corroboram que a administração do acetato de ulipristal é eficaz até ao 5º dia após a relação desprotegida.

Os autores afirmam que, segundo a Organização Mundial de Saúde, o levonorgestrel preveniu 95% das gravidezes quando usado até 24 horas, 85% entre 25 e 48 horas, e 58% entre 49 e 72 horas. De facto, é possível afirmar que o fármaco vai perdendo eficácia ao longo do tempo, isto é, encontra-se dependente do intervalo de tempo entre a relação desprotegida e a administração.

Num outro estudo analisado, foram administrados os dois fármacos e um placebo a fim de determinar a eficácia em pacientes com folículos de diâmetro ≤ 18 mm. Verificou-se que a rotura do folicular foi adiada, em pelo menos 5 dias, em 14,6% pelo LNG, em 58,8% pelo AUP e em 4% com o uso de placebo. Ao passo que, após o início do pico de LH a ovulação foi adiada em 79% dos casos

tratados com AUP e, apenas em 14% nos tratados com LNG. Perante os resultados anteriores, os autores concluíram que o acetato de ulipristal é, sem dúvida, o método mais eficaz. [127-128]

Conclusão

Com base no exposto acima, a contraceção de emergência constitui uma opção segura e eficaz, em situações pontuais, de modo a evitar uma gravidez indesejada após uma relação sexual não protegida. Contudo, este tipo de contraceção não deve ser utilizado como método contraceptivo regular, uma vez que não apresenta a mesma eficácia e pode acarretar efeitos adversos indesejados. Deste modo, é importante salientar que a melhor forma de prevenir uma gravidez indesejada é através da adoção de um método contraceptivo regular.

Dos três métodos apresentados é possível concluir que todos representam opções seguras e eficazes enquanto contraceptivos de emergência. No que diz respeito ao DIU de cobre, este demonstra ser a opção mais eficaz, apresentando uma ampla janela temporal para a sua colocação e a possibilidade de ser mantido como contraceptivo regular de longa duração.

No entanto, o maior enfoque do tema desenvolvido recai nos contraceptivos orais de emergência, dado que acabam por ser os mais utilizados pela comodidade de administração imediata. Tanto o levonorgestrel como o acetato de ulipristal provaram ser seguros, bem tolerados, diferindo no mecanismo de ação e sobretudo na eficácia em relação ao tempo de administração. Efetivamente, o acetato de ulipristal mostrou ser o fármaco mais eficaz e possível de administrar num intervalo de tempo superior ao levonorgestrel.

O papel do farmacêutico, enquanto profissional de saúde, é fundamental no momento da dispensa da contraceção oral de emergência tendo sempre em vista a promoção da saúde pública. Para além de dispensar o contraceptivo em questão, tem o dever de garantir o uso correto do medicamento, transmitir toda a informação pertinente de forma clara, alertar sobre possíveis efeitos adversos e sobre a importância de reportar qualquer situação não descrita.

Para além disto, deve apelar ao uso correto e seguro do contraceptivo regular ou, caso o utente não utilize nenhum, aconselhar a adoção do mesmo e informar sobre as diferentes opções contraceptivas disponíveis. No sentido de promover a saúde sexual, o farmacêutico deve informar sobre os benefícios do contraceptivo regular na prevenção de uma gravidez indesejada, bem como sensibilizar para a possibilidade de transmissão de doenças sexualmente transmissíveis. Caso se justifique, deve sugerir o acesso a consultas de planeamento familiar, disponíveis nos centros de saúde, para discussão do método contraceptivo mais adequado a cada utente.

Em suma, neste cenário em concreto, o farmacêutico desempenha um papel crucial no que diz respeito ao diálogo com o utente de forma a reconhecer possíveis falhas da contraceção regular, fornecer o aconselhamento necessário para a administração do fármaco, informar sobre os possíveis efeitos indesejados, oferecer recomendações e alertar sobre as precauções a ter após a toma.

Conclusão Global

A profissão farmacêutica é uma das mais antigas e respeitadas na área da saúde. A riqueza da sua herança permitiu, por um lado, a evolução da profissão ao longo do tempo e, por outro, a formação de profissionais de saúde altamente qualificados em diversas áreas científicas.

Chega a termo a última etapa do meu percurso académico, durante a qual apliquei os conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo da minha formação e desenvolvi diversas valências, especialmente a nível da comunicação e capacidade de adaptação. Reconheço, inequivocamente, a importância do estágio curricular enquanto primeiro contacto com a profissão. De facto, este permitiu-me criar uma conceção prática da atividade profissional e aprender a lidar com as primeiras adversidades, ainda que com o devido apoio e orientação.

Graças às oportunidades de estágio em farmácia hospitalar e comunitária, pude compreender que, para desempenhar com sucesso a atividade farmacêutica, é impreterível a constante atualização face ao avanço científico, incluindo novas técnicas e terapêuticas emergentes. Só assim é possível prestar cuidados de saúde com a melhor qualidade possível.

O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, reúne as competências necessárias para orientar o doente, tendo em vista garantir o uso correto e seguro do fármaco. Sendo um profissional de saúde, tem o dever de contribuir para a promoção da saúde da população, educando-a e sensibilizando-a para a adoção de hábitos de vida saudáveis. Para além disso, procura ativamente alertar o utente sobre a importância da adesão à terapêutica para que sejam alcançados os melhores resultados em saúde possíveis. É ainda importante notar que, tal só é possível, através do trabalho multidisciplinar entre todos os profissionais de saúde.

A importância do farmacêutico é inestimável, não só pela sua competência técnica, mas também pelo seu compromisso com a saúde pública e pela sua dedicação aos doentes. O farmacêutico constituiu um pilar fundamental no sistema nacional de saúde, cujo papel deve ser reconhecido e valorizado pela sociedade em geral.

Por fim, é com grande entusiasmo que me sinto pronta a abraçar todos os desafios que a minha futura vida profissional me reserva, tendo como principal foco alcançar o objetivo superior de acrescentar valor na vida e na saúde dos demais.

Referências Bibliográficas

- [1]. Lee, S. W., Juhasz, M., Mobasher, P., Ekelem, C., & Mesinkovska, N. A. (2018). A Systematic Review of Topical Finasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia in Men and Women. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 17(4), 457–463. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609098/>
- [2]. Nestor, M. S., Ablon, G., Gade, A., Han, H., & Fischer, D. L. (2021). Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *Journal of cosmetic dermatology*, 20(12), 3759–3781. <https://doi.org/10.1111/jocd.14537>
- [3]. Piraccini, B. M., Blume-Peytavi, U., Scarci, F., Jansat, J. M., Falqués, M., Otero, R., Tamarit, M. L., Galván, J., Tebbs, V., Massana, E., & Topical Finasteride Study Group (2022). Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 36(2), 286–294. <https://doi.org/10.1111/jdv.17738>
- [4]. Lolli, F., Pallotti, F., Rossi, A., Fortuna, M. C., Caro, G., Lenzi, A., Sansone, A., & Lombardo, F. (2017). Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*, 57(1), 9–17. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y>
- [5]. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Finasterida. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [6]. Mysore, V., & Shashikumar, B. M. (2016). Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 82(2), 128–134. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.177432>
- [7]. DrugBank. Finasteride: Uses, Interactions, Mechanism of Action. 2023. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01216>
- [8]. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 57363, Finasteride. Retrieved April 3, 2023. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Finasteride>
- [9]. Burns, J. M., & Boyer, E. W. (2013). Antitussives and substance abuse. *Substance abuse and rehabilitation*, 4, 75–82. <https://doi.org/10.2147/SAR.S36761>
- [10]. Singu, B., & Verbeeck, R. K. (2021). Should Codeine Still be Considered a WHO Essential Medicine?. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 24, 329–335. <https://doi.org/10.18433/jpps31639>
- [11]. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 5284371, Codeine. Retrieved April 4, 2023. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Codeine>

- [12]. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Toseína. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [13]. DrugBank. Codeine: Uses, Interactions, Mechanism of Action. 2023 [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00318>
- [14]. Lee, S. P., Lee, S. M., Lee, B. J., & Kang, S. Y. (2022). Effectiveness and Safety of Codeine and Levodropropizine in Patients With Chronic Cough. *Journal of Korean medical science*, 37(36), e275. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e275>
- [15]. Vora, A., & Nadkar, M. Y. (2015). Codeine: a relook at the old antitussive. *Journal of The Association of Physicians of India*, 63(4), 80-82. Disponível em: <https://www.afdil.com/userfiles/codeine-relook-at-old-antitussive.pdf>
- [16]. Carney, T., Wells, J., Parry, C. D. H., McGuinness, P., Harris, R., & Van Hout, M. C. (2018). A comparative analysis of pharmacists' perspectives on codeine use and misuse - a three country survey. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*, 13(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13011-018-0149-2>
- [17]. Soleymani, T., Hung, T., & Soung, J. (2015). The role of vitamin D in psoriasis: a review. *International journal of dermatology*, 54(4), 383–392. <https://doi.org/10.1111/ijd.12790>
- [18]. Barrea, L., Savanelli, M. C., Di Somma, C., Napolitano, M., Megna, M., Colao, A., & Savastano, S. (2017). Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 18(2), 195–205. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9411-6>
- [19]. Umar, M., Sastry, K. S., Al Ali, F., Al-Khulaifi, M., Wang, E., & Chouchane, A. I. (2018). Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin pharmacology and physiology*, 31(2), 74–86. <https://doi.org/10.1159/000485132>
- [20]. Kamangar, F., Koo, J., Heller, M., Lee, E., & Bhutani, T. (2013). Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*, 24(4), 261–267 <https://doi.org/10.3109/09546634.2011.643219>
- [21]. DrugBank. Vitamin D: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11094>
- [22]. Hart, P. H., Gorman, S., & Finlay-Jones, J. J. (2011). Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D?. *Nature reviews. Immunology*, 11(9), 584–596. <https://doi.org/10.1038/nri3045>
- [23]. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 5280795, Cholecalciferol. Retrieved April 8, 2023. [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholecalciferol>
- [24]. Karthaus, N., van Spriel, A. B., Looman, M. W. G., Chen, S., Spilgies, L. M., Lieben, L., Carmeliet, G., Ansems, M., & Adema, G. J. (2014). Vitamin D controls murine and human

- plasmacytoid dendritic cell function. *The Journal of investigative dermatology*, 134(5), 1255–1264. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.501>
- [25]. INFARMED. Relatório do Grupo de Trabalho para Dispensa de Proximidade de Medicamentos. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=4103665&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252F%26_3_keywords%3Dmedicamentos%2Bproximidade%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch
- [26]. Ordem dos Farmacêuticos. Orientações sobre acesso de proximidade a medicamentos e outros dispensados em regime ambulatorio de farmácia hospitalar. 2023. [Online] Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Anexo_II_Orientacoes_sobre_acesso_a_Dispensa_de_Proximidade_CCEFC_30.06.2020.pdf
- [27]. Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Lortie, Y., Durán, I., Lee, J. L., Matsubara, N., Vulsteke, C., Castellano, D., Wu, C., Campbell, M., Matsangou, M., & Petrylak, D. P. (2021). Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 384(12), 1125–1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807>
- [28]. DrugBank. Enfortumab. 2022. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13007>
- [29]. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Enfortumab. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pt.pdf
- [30]. Challita-Eid, P. M., Satpayev, D., Yang, P., An, Z., Morrison, K., Shostak, Y., Raitano, A., Nadell, R., Liu, W., Lortie, D. R., Capo, L., Verlinsky, A., Leavitt, M., Malik, F., Aviña, H., Guevara, C. I., Dinh, N., Karki, S., Anand, B. S., Pereira, D. S., ... Stover, D. R. (2016). Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer research*, 76(10), 3003–3013. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1313>
- [31]. Alt, M., Stecca, C., Tobin, S., Jiang, D. M., & Sridhar, S. S. (2020). Enfortumab Vedotin in urothelial cancer. *Therapeutic advances in urology*, 12, 1756287220980192. <https://doi.org/10.1177/1756287220980192>
- [32]. Jeppesen, P. B., Pertkiewicz, M., Messing, B., Iyer, K., Seidner, D. L., O'keefe, S. J., Forbes, A., Heinze, H., & Joelsson, B. (2012). Teduglutide reduces need for parenteral

- support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*, 143(6), 1473–1481.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.007>
- [33]. Jeppesen, P. B., Gilroy, R., Pertkiewicz, M., Allard, J. P., Messing, B., & O'Keefe, S. J. (2011). Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*, 60(7), 902–914. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.218271>
- [34]. Schwartz, L. K., O'Keefe, S. J., Fujioka, K., Gabe, S. M., Lamprecht, G., Pape, U. F., Li, B., Youssef, N. N., & Jeppesen, P. B. (2016). Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clinical and translational gastroenterology*, 7(2), e142. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.69>
- [35]. DrugBank. Teduglutide. 2022. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08900>
- [36]. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Teduglutido. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revestive-epar-product-information_pt.pdf
- [37]. Jeppesen, P. B., Gabe, S. M., Seidner, D. L., Lee, H. M., & Olivier, C. (2018). Factors Associated With Response to Teduglutide in Patients With Short-Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Gastroenterology*, 154(4), 874–885. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.023>
- [38]. Chen, K., Mu, F., Xie, J., Kelkar, S. S., Olivier, C., Signorovitch, J., & Jeppesen, P. B. (2020). Impact of Teduglutide on Quality of Life Among Patients With Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 44(1), 119–128. <https://doi.org/10.1002/jpen.1588>
- [39]. Woodruff, C. M., & Botto, N. (2022). The Role of Patch Testing in Evaluating Delayed Hypersensitivity Reactions to Medications. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 62(3), 548–561. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08924-2>
- [40]. Cortizas BF, Queiruga MG. Boletín Farmacotecnia 2021 volumen 9 (2): Pruebas cutâneas y desensibilizaciones. 2021. [Online] Disponível em: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2021-02_VOL9.pdf
- [41]. DrugBank. Dasatinib. 2022. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01254>
- [42]. DrugBank. Imatinib. 2022. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00619>
- [43]. Barbosa CM. Formulário Galénico Português – 1^a Adenda. 2005

- [44]. Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H. and Zuberi, S.M. (2017), ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58: 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [45]. Lopes Lima, J. M. (2005, May 1). *Epilepsia - A abordagem clínica | Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. *Epilepsia - a Abordagem Clínica | Revista Portuguesa De Medicina Geral E Familiar* 21(3), 291–8. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v21i3.10141>
- [46]. Nevitt, S. J., Sudell, M., Cividini, S., Marson, A. G., & Tudur Smith, C. (2022). Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD011412. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub4>
- [47]. Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., & Vezzani, A. (2020). Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological reviews*, 72(3), 606–638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
- [48]. Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine*, 342(5), 314–319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
- [49]. French, J. A., Kanner, A. M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C. L., Theodore, W. H., Bazil, C., Stern, J., Schachter, S. C., Bergen, D., Hirtz, D., Montouris, G. D., Nespeca, M., Gidal, B., Marks, W. J., Jr, Turk, W. R., Fischer, J. H., Bourgeois, B., Wilner, A., ... American Epilepsy Society (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 62(8), 1261–1273. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000123695.22623.32>
- [50]. Engel, J., Jr, Wiebe, S., French, J., Sperling, M., Williamson, P., Spencer, D., Gumnit, R., Zahn, C., Westbrook, E., Enos, B., Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, & American Association of Neurological Surgeons (2003). Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*, 60(4), 538–547. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055086.35806.2d>
- [51]. Jetté, N., Sander, J. W., & Keezer, M. R. (2016). Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *The Lancet. Neurology*, 15(9), 982–994. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30127-2)

- [52]. D'Ascanio F, Ferreira I, Jorge R. (2021), Ketogenic Diet and epilepsy: a narrative review of the literature. *Acta Portuguesa de Nutrição* 2021, 27, 64-67. <https://dx.doi.org/10.21011/apn.2021.2711>
- [53]. DrugBank. Cenobamato. 2022. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06119>
- [54]. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Cenobamato. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_pt.pdf
- [55]. Buckley, C. T., Waters, O. R., & DeMaagd, G. (2021). Cenobamate: A New Adjunctive Agent for Drug-Resistant Focal Onset Epilepsy. *The Annals of pharmacotherapy*, 55(3), 318–329. <https://doi.org/10.1177/1060028020941113>
- [56]. Roberti, R., De Caro, C., Iannone, L. F., Zaccara, G., Lattanzi, S., & Russo, E. (2021). Pharmacology of Cenobamate: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Drug-Drug Interactions and Tolerability. *CNS drugs*, 35(6), 609–618. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00819-8>
- [57]. INFARMED. Programa de acesso precoce a medicamentos: Lista dos PAP. 2022. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>
- [58]. Rittié, L., & Fisher, G. J. (2015). Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(1), a015370. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015370>
- [59]. Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., & Maibach, H. I. (2008). Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *International journal of cosmetic science*, 30(2), 87–95. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x>
- [60]. Kalil, C. L., Fachinello, F. Z., Lamb, F. M., & Comunello, L. N. (2008). Use of oral isotretinoin in photoaging therapy. *Skinmed*, 7(1), 10–14. <https://doi.org/10.1111/j.1540-9740.2007.07145.x>
- [61]. Scharffetter-Kochanek, K., Brenneisen, P., Wenk, J., Herrmann, G., Ma, W., Kuhr, L., Meewes, C., & Wlaschek, M. (2000). Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Experimental gerontology*, 35(3), 307–316. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(00\)00098-x](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(00)00098-x)
- [62]. Bravo, B. S., Azulay, D. R., Luiz, R. R., Mandarim-De-Lacerda, C. A., Cuzzi, T., & Azulay, M. M. (2015). Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. *Anais brasileiros de dermatologia*, 90(4), 479–486. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153703>
- [63]. Bagatin, E., Guadanhim, L. R., Enokihara, M. M., Sanudo, A., Talarico, S., Miot, H. A., & Gibson, L. (2014). Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a

- randomized, comparative study. *International journal of dermatology*, 53(1), 114–122. <https://doi.org/10.1111/ijd.12191>
- [64]. Bagatin, E., Parada, M. O., Miot, H. A., Hassun, K. M., Michalany, N., & Talarico, S. (2010). A randomized and controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *International journal of dermatology*, 49(2), 207–214. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04310.x>
- [65]. Bosch, R., Philips, N., Suárez-Pérez, J. A., Juarranz, A., Devmurari, A., Chalensouk-Khaosaat, J., & González, S. (2015). Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 4(2), 248–268. <https://doi.org/10.3390/antiox4020248>
- [66]. Poon, F., Kang, S., & Chien, A. L. (2015). Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 31(2), 65–74. <https://doi.org/10.1111/phpp.12145>
- [67]. Han, S. H., Ballinger, E., Choung, S. Y., & Kwon, J. Y. (2022). Anti-Photoaging Effect of Hydrolysates from Pacific Whiting Skin via MAPK/AP-1, NF-κB, TGF-β/Smad, and Nrf-2/HO-1 Signaling Pathway in UVB-Induced Human Dermal Fibroblasts. *Marine drugs*, 20(5), 308. <https://doi.org/10.3390/md20050308>
- [68]. Lyu, J. L., Liu, Y. J., Wen, K. C., Chiu, C. Y., Lin, Y. H., & Chiang, H. M. (2022). Protective Effect of Djulis (*Chenopodium formosanum*) Extract against UV- and AGEs-Induced Skin Aging via Alleviating Oxidative Stress and Collagen Degradation. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(7), 2332. <https://doi.org/10.3390/molecules27072332>
- [69]. Gromkowska-Kępka, K. J., Puścion-Jakubik, A., Markiewicz-Żukowska, R., & Socha, K. (2021). The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging - review of in vitro studies. *Journal of cosmetic dermatology*, 20(11), 3427–3431. <https://doi.org/10.1111/jocd.14033>
- [70]. Battie, C., Jitsukawa, S., Bernerd, F., Del Bino, S., Marionnet, C., & Verschoore, M. (2014). New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Experimental dermatology*, 23 Suppl 1, 7–12. <https://doi.org/10.1111/exd.12388>
- [71]. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Isotretinoína Orotrex . [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [72]. Rabello-Fonseca, R. M., Azulay, D. R., Luiz, R. R., Mandarim-de-Lacerda, C. A., Cuzzi, T., & Manela-Azulay, M. (2009). Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 23(2), 115–123. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02947.x>

- [73]. G. M. Pinto. Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venerologia . Volume 64. Número 3. 2006 [Online] Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/issue/download/28/27>
- [74]. Layton A. (2009). The use of isotretinoin in acne. *Dermato-endocrinology*, 1(3), 162–169. <https://doi.org/10.4161/derm.1.3.9364>
- [75]. Bagatin, E., Costa, C. S., Rocha, M. A. D. D., Picosse, F. R., Kamamoto, C. S. L., Pirmez, R., Ianhez, M., & Miot, H. A. (2020). Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *Anais brasileiros de dermatologia*, 95 Suppl 1(Suppl 1), 19–38. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.09.001>
- [76]. Fallah, H., & Rademaker, M. (2021). Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *International journal of dermatology*, 60(4), 451–460. <https://doi.org/10.1111/ijd.15089>
- [77]. Jones, M., Armstrong, A. W., Baldwin, H., Stein Gold, L., & Kircik, L. H. (2021). ARTICLE: Advances in Oral Isotretinoin Therapy. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 20(5), s5–s11. <https://doi.org/10.36849/JDD.s072A>
- [78]. Khalil, N. Y., Darwish, I. A., & Al-Qahtani, A. A. (2020). Isotretinoin. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology, 45, 119–157. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.005>
- [79]. Honeybrook, A., & Bernstein, E. (2020). Oral isotretinoin and photoaging: A review. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(7), 1548–1554. <https://doi.org/10.1111/jocd.13467>
- [80]. Chu, S., Michelle, L., Ekelem, C., Sung, C. T., Rojek, N., & Mesinkovska, N. A. (2021). Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Archives of dermatological research*, 313(6), 391–430. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02152-4>
- [81]. Orfanos, C. E., & Zouboulis, C. C. (1998). Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 196(1), 140–147. <https://doi.org/10.1159/000017848>
- [82]. Chumduri, C., & Turco, M. Y. (2021). Organoids of the female reproductive tract. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 99(4), 531–553. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-02028-0>
- [83]. Wira, C. R., Rodriguez-Garcia, M., & Patel, M. V. (2015). The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature reviews. Immunology*, 15(4), 217–230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
- [84]. Thiagarajan, D. K., Basit, H., & Jeanmonod, R. (2022). Physiology, Menstrual Cycle. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>

- [85]. Barbieri R. L. (2014). The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1154, 145–169. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0659-8_7
- [86]. World Health Organization. Contraception. WHO Official Site. [Online] Disponível em: https://www.who.int/health-topics/contraception#tab=tab_1
- [87]. Woodhams, E. J., & Gilliam, M. (2019). Contraception. *Annals of internal medicine*, 170(3), ITC18–ITC32. <https://doi.org/10.7326/AITC201902050>
- [88]. Martinho, C. (n.d.). *Consenso sobre Contraceção 2020*. Consenso Sobre Contraceção 2020. [Online] Disponível em: <https://www.spdc.pt/noticias/11-noticias/210-consenso-sobre-contracecao-2020>
- [89]. World Health Organization. Emergency Contraception. WHO Official Site. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
- [90]. Lei no 12/2001 de 29 de Maio. Contraceção de emergência. Diário da República 1.a Série no 124, 2001. [Online] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/12-2001-331857>
- [91]. Michie, L., & Cameron, S. T. (2020). Emergency contraception and impact on abortion rates. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 63, 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.06.008>
- [92]. Sociedade Portuguesa de Contraceção. Consenso sobre contraceção 2020. Disponível em: https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_27Nov_Final_web_versao_livro_digital.pdf
- [93]. Gemzell-Danielsson, K., Berger, C., & P G L, L. (2013). Emergency contraception -- mechanisms of action. *Contraception*, 87(3), 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.021>
- [94]. Black, K. I., & Hussainy, S. Y. (2017). Emergency contraception: Oral and intrauterine options. *Australian family physician*, 46(10), 722–726. [Online] Disponível em: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/october/emergency-contraception-oral-and-intrauterine-options/>
- [95]. Durand, M., del Carmen Cravioto, M., Raymond, E. G., Durán-Sánchez, O., De la Luz Cruz-Hinojosa, M., Castell-Rodríguez, A., Schiavon, R., & Larrea, F. (2001). On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*, 64(4), 227–234. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(01\)00250-5](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(01)00250-5)
- [96]. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 13109, Norgestrel. Retrieved April 1, 2023. [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norgestrel>.

- [97]. Vrettakos, C., & Bajaj, T. (2022). Levonorgestrel. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539737/#_NBK539737_pubdet
- [98]. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Levonorgestrel. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [99]. DrugBank. Norgestrel. 2023. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB09389/image.svg>
- [100]. DrugBank. Levonorgestrel. 2023. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00367/image.svg>
- [101]. Novikova, N., Weisberg, E., Stanczyk, F. Z., Croxatto, H. B., & Fraser, I. S. (2007). Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study. *Contraception*, 75(2), 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.08.015>
- [102]. Gemzell-Danielsson K. (2010). Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception*, 82(5), 404–409. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.05.004>
- [103]. Gemzell-Danielsson, K., Berger, C., & Lalitkumar, P. G. (2014). Mechanisms of action of oral emergency contraception. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 30(10), 685–687. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.950648>
- [104]. Emergency Contraceptive Agents - LiverTox - NCBI Bookshelf. (2020, June 2). Emergency Contraceptive Agents - LiverTox - NCBI Bookshelf. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548051/?report=reader>
- [105]. FDA. Plan B One-Step Information. (2022, December 23). Plan B One-Step (1.5 Mg Levonorgestrel). [Online] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/plan-b-one-step-15-mg-levonorgestrel-information>
- [106]. European Medicines Agency. Levonorgestrel - *European Medicines Agency*. (2018, September 17). [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/levonorgestrel>
- [107]. Natavio, M., Stanczyk, F. Z., Molins, E. A. G., Nelson, A., & Jusko, W. J. (2019). Pharmacokinetics of the 1.5 mg levonorgestrel emergency contraceptive in women with normal, obese and extremely obese body mass index. *Contraception*, 99(5), 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.01.003>

- [108]. Kardos, L., Magyar, G., Schváb, E., & Luczai, E. (2019). Levonorgestrel emergency contraception and bodyweight. *Current medical research and opinion*, 35(7), 1149–1155. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1560250>
- [109]. Le Corvaisier, C., Capelle, A., France, M., Bourguignon, L., Tod, M., & Goutelle, S. (2021). Drug interactions between emergency contraceptive drugs and cytochrome inducers: literature review and quantitative prediction. *Fundamental & clinical pharmacology*, 35(2), 208–216. <https://doi.org/10.1111/fcp.12601>
- [110]. Kahlenborn, C., Peck, R., & Severs, W. B. (2015). Mechanism of action of levonorgestrel emergency contraception. *The Linacre quarterly*, 82(1), 18–33. <https://doi.org/10.1179/2050854914Y.00000000026>
- [111]. Mikolajczyk, R. T., & Stanford, J. B. (2007). Levonorgestrel emergency contraception: a joint analysis of effectiveness and mechanism of action. *Fertility and sterility*, 88(3), 565–571. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.178>
- [112]. Edelman, A. B., Hennebold, J. D., Bond, K., Lim, J. Y., Cherala, G., Archer, D. F., & Jensen, J. T. (2022). Double Dosing Levonorgestrel-Based Emergency Contraception for Individuals With Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*, 140(1), 48–54. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004717>
- [113]. Gemzell-Danielsson, K., & Marions, L. (2004). Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human reproduction update*, 10(4), 341–348. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh027>
- [114]. Leelakanok, N., & Methaneethorn, J. (2020). A Systematic Review and Meta-analysis of the Adverse Effects of Levonorgestrel Emergency Oral Contraceptive. *Clinical drug investigation*, 40(5), 395–420. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00901-x>
- [115]. Sociedade Portuguesa de Contraceção. Recomendações sobre Contraceção de Emergência. [Online] Disponível em: https://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf
- [116]. Kardos L. (2020). Levonorgestrel emergency contraception and bodyweight: are current recommendations consistent with historic data?. *Journal of drug assessment*, 9(1), 37–42. <https://doi.org/10.1080/21556660.2020.1725524>
- [117]. Noé, G., Croxatto, H. B., Salvatierra, A. M., Reyes, V., Villarroel, C., Muñoz, C., Morales, G., & Retamales, A. (2010). Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*, 81(5), 414–420. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.12.015>
- [118]. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 130904, Ulipristal acetate. Retrieved April 1, 2023 [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ulipristal-acetate>.

- [119]. Mozzanega, B., Gizzo, S., Di Gangi, S., Cosmi, E., & Nardelli, G. B. (2014). Ulipristal acetate: critical review about endometrial and ovulatory effects in emergency contraception. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 21(6), 678–685. <https://doi.org/10.1177/1933719113519178>
- [120]. DrugBank. Acetato de Ulipristal. 2023. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB08867/image.svg>
- [121]. European Medicines Agency. Resumo das características do medicamento. Acetato de Ulipristal. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf
- [122]. Rosato, E., Farris, M., & Bastianelli, C. (2016). Mechanism of Action of Ulipristal Acetate for Emergency Contraception: A Systematic Review. *Frontiers in pharmacology*, 6, 315. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00315>
- [123]. Li, H. W. R., Resche-Rigon, M., Bagchi, I. C., Gemzell-Danielsson, K., & Glasier, A. (2019). Does ulipristal acetate emergency contraception (ella®) interfere with implantation?. *Contraception*, 100(5), 386–390. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.07.140>
- [124]. Mozzanega, B., & Nardelli, G. B. (2019). UPA and LNG in emergency contraception: the information by EMA and the scientific evidences indicate a prevalent anti-implantation effect. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*, 24(1), 4–10. <https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1555662>
- [125]. Lira-Albarrán, S., Durand, M., Barrera, D., Vega, C., Becerra, R. G., Díaz, L., García-Quiroz, J., Rangel, C., & Larrea, F. (2018). A single preovulatory administration of ulipristal acetate affects the decidualization process of the human endometrium during the receptive period of the menstrual cycle. *Molecular and cellular endocrinology*, 476, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.04.010>
- [126]. Glasier, A. F., Cameron, S. T., Fine, P. M., Logan, S. J., Casale, W., Van Horn, J., Sogor, L., Blithe, D. L., Scherrer, B., Mathe, H., Jaspert, A., Ulmann, A., & Gainer, E. (2010). Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 375(9714), 555–562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60101-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60101-8)
- [127]. Glasier A. (2014). The rationale for use of Ulipristal Acetate as first line in emergency contraception: biological and clinical evidence. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 30(10), 688–690. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.950645>
- [128]. Brache, V., Cochon, L., Deniaud, M., & Croxatto, H. B. (2013). Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three

randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception*, 88(5), 611–618.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2013.05.010>

ANEXO I – Formações assistidas ao longo do estágio curricular em Farmácia Comunitária

Entidade Responsável	Tema da Formação	Formato/ Local	Data	Duração
Laboratórios Basi	Candiset ®	Presencial: Farmácia Fonte Luminosa	3/11/22	30 min
Exeltis Healthcare	Ornibel ®	Presencial: Farmácia Fonte Luminosa	7/11/22	30 min
Laboratórios Filorga	Filorga ®	Presencial: Hotel Crown Plaza (Porto)	21/11/22	4 h
Fresubin Kabi	Fresubin ®	Presencial: Farmácia Fonte Luminosa	3/12/22	30 min
WaterWipes	Water Wipes ®	Presencial: Farmácia Fonte Luminosa	15/12/22	30 min
Laboratórios Uriage	Uriage ®	Presencial: Farmácia Fonte Luminosa	16/01/23	30 min
Grupo Alter	Nutribén ®	Presencial: Farmácia Fonte Luminosa	30/01/23	30 min
Pierre Fabre	Rene Furterer ®	Presencial: Farmácia Fonte Luminosa	20/02/23	30 min
GlaxoSmithKline (GSK)	Niquitin ®	Presencial: Farmácia Fonte Luminosa	24/02/23	20 min



Hereby Certifies that
RAQUEL SARAIVA
has completed the e-learning course
**ICH BOAS PRÁTICAS
CLÍNICAS E6 (R2)**
with a score of
100%
on
20/09/2022

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number bf6cf3ce-30a1-4fae-98a5-66f5a29307fc Version number 0

ANEXO III – Pomadas hidrófobas de Dasatinib e Imatinib a 1%, 10% e 20% em vaselina sólida para testes de hipersensibilidade cutânea

A. Pomada Hidrófoba de Dasatinib 1%, 10% e 20%

B. Pomada Hidrófoba de Imatinib 1%, 10% e 20%

Formulação:

	Matéria-prima	Função	Quantidade
Pomada A	Dasatinib (100 mg)	Substância Ativa (A)	1%
			10%
			20%
	Vaselina Sólida	Base (transporta a substância ativa)	q.b.p. 1 g
Pomada B	Imatinib (100 mg)	Substância Ativa (B)	1%
			10%
			20%
	Vaselina Sólida	Base (transporta a substância ativa)	q.b.p. 1 g

A forma farmacêutica pretendida é uma **pomada hidrófoba**, de consistência semissólida e com aspeto homogêneo. Esta pomada é constituída por uma base onde se encontra dispersa uma substância ativa, com finalidade de ser aplicada na pele. O carácter hidrófobo resulta do facto do excipiente utilizado para o transporte da substância ativa ser a vaselina sólida. ^[43]

Substâncias Ativas:

- **Dasatinib e Imatinib:** são ambos inibidores da tirosina quinase, recomendados para o tratamento da leucemia linfoblástica ou mieloide crónica. ^[41-42]

Modo de Preparação:

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar;
2. Pesar o comprimido e calcular a quantidade necessária para a concentração final pretendida;
3. Calcular a quantidade de base (vaselina sólida) necessária para que seja obtida a concentração desejada;
4. Remover o revestimento do comprimido com uma gaze e álcool;
5. Pulverizar o comprimido em almofariz de porcelana;
6. Pesar a quantidade de substância ativa;
7. Pesar a vaselina sólida;
8. Incorporar por espatulação, aos poucos, até que apresente um aspeto homogêneo;

9. Transferir a preparação para embalagem apropriada, com o respetivo rótulo;
10. Limpar o material utilizado.

Nota: antes da incorporação poderá adicionar-se umas gotas de vaselina líquida à substância ativa pesada, de modo a facilitar este processo. [40, 43]

Ensaio de Verificação: [40, 43]

Ensaio		Especificação
Características Organoléticas	Cor	Incolor/Esbranquiçada
	Odor	Inodora
	Aspeto	Homogénea
Quantidade		Conforme a quantidade a preparar ($\pm 5\%$)

Prazo de Utilização: [39, 43]

Segundo os critérios do formulário galénico, o prazo de utilização desta formulação seria no máximo 30 dias.

Contudo, por uma questão da estabilidade não ter sido avaliada, para preparações que se destinem a ser utilizadas neste tipo de testes, considera-se que o ideal seria preparar mesmo antes da realização do teste. Caso não seja possível, deve ser preparada até um dia antes do teste.



ÍNDICE

01.

**HISTÓRIA CLÍNICA DO
PACIENTE**

02.

**CLASSIFICAÇÃO DA
EPILEPSIA E DAS
CRISES**

03.

**ABORDAGEM
TERAPÊUTICA**

04.

**CIRURGIA E DIETA
CETOGENICA**

05.

CENOBAMATO

01.

HISTÓRIA CLÍNICA DO PACIENTE

01. HISTÓRIA CLÍNICA DO PACIENTE



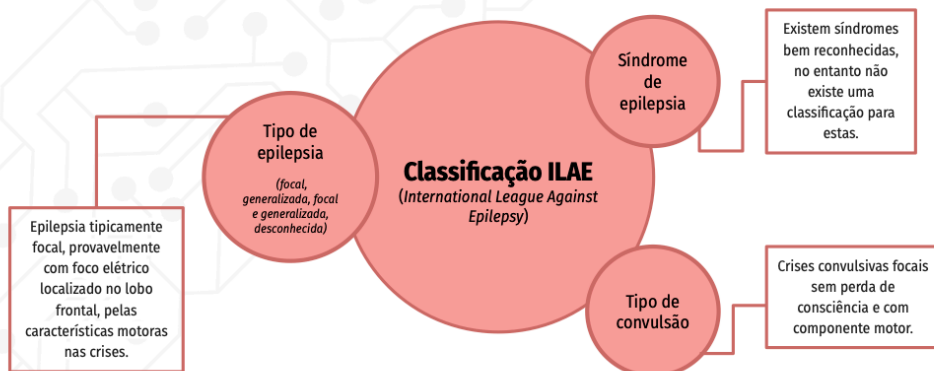
INFORMAÇÃO FORNECIDA:

- Sexo feminino, 31 anos
- Debilidade intelectual moderada
- Epilepsia focal de causas presumivelmente estrutural, mas sem lesão identificável na ressonância, de início pelos 10 anos.
- **Terapêutica ativa:** eslicarbamazepina 800 mg, lacosamida 150+150 mg, levetiracetam 1500+1500 mg, lamotrigina 75+75 mg
- **Fármacos anti- crise sem eficácia:** perampnel, levetiracetam, valproato de sódio, oxcarbamazepina, zonisamida.
- Submetida a cirurgia de epilepsia, por duas vezes, mas com recidiva nas crises pouco tempo depois.
- Sem benefícios demonstrados relativamente a dieta cetogênica.
- **Média de crises por mês:** 5-10 crises

02.

CLASSIFICAÇÃO DA EPILEPSIA E DAS CRISES

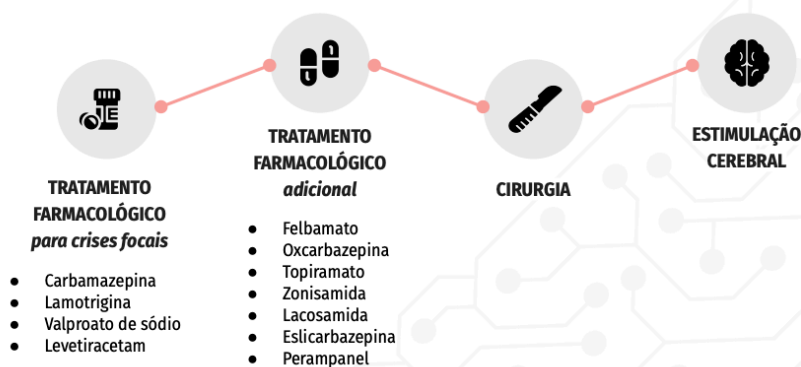
02. CLASSIFICAÇÃO DA EPILEPSIA E DAS CRISES ^{[1][2]}



03.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

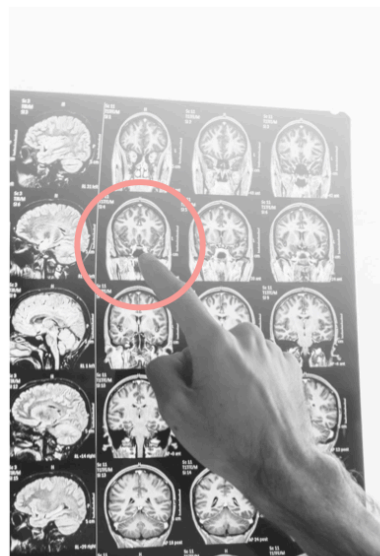
03. ABORDAGEM TERAPÊUTICA ^{[3][4]}



03. ABORDAGEM TERAPÊUTICA ^{[3][4]}

Neste caso clínico, está-se perante uma epilepsia refratária ao tratamento farmacológico.

- **Epilepsia Refratária**- quando pelos menos dois fármacos antiepiléticos não conseguem controlar a sintomatologia convulsiva.
- Fatores que contribuem para a resistência ao tratamento farmacológico:
 - Idade de início precoce, presença de epilepsia sintomática, anormalidade no eletroencefalograma, distúrbios neuropsiquiátricos, alterações nos exames de neuroimagem



04.

CIRURGIA E DIETA CETOGÉNICA

04. CIRURGIA E DIETA CETOGÉNICA ^[5]



CIRURGIA

- **Cirurgia com intuito curativo**- recessão da área onde são gerados os circuitos neuronais.
- **Calosotomia**
- **Cirurgia com o intuito de controlo sintomatológico**- Hemisferectomia



DIETA CETOGÉNICA

- Dieta muito rica em gordura e pobre em hidratos de carbono.
- Considerada uma terapia adjuvante, em casos não candidatos a cirurgia.
- Não se reconhecem os mecanismos que justifiquem a sua eficácia no controlo das crises.
- Segura e eficaz.

05.

CENOBAMATO

05. **CENOBAMATO** - Mecanismo de Ação e Indicação Terapêutica ^{[6][7][8]}



CENOBAMATO

Destina-se a ser utilizado em pacientes adultos com epilepsia de início focal não controlada que não tenham respondido às linhas terapêutica habituais, ou seja, com pelo menos dois antiepiléticos



MECANISMO DE AÇÃO

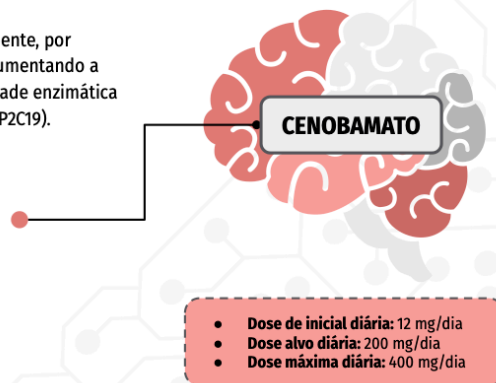
Este não está claramente definido até à data, no entanto, sabe-se que se trata de um mecanismo duplo. Caracteriza-se por atuar ao nível dos canais GABA_A, como modulador alostérico positivo. O cenobamato inibe os canais de sódio dependentes de voltagem, de modo a atenuar a geração de potenciais de ação.

05. **CENOBAMATO** - Interações Medicamentosas ^{[6][7][8][9]}

O cenobamato é metabolizado, essencialmente, por glucuronidação e interfere reduzindo ou aumentando a exposição a produtos resultantes da atividade enzimática de diferentes enzimas (CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19).

Interações Farmacodinâmicas

O uso simultâneo do fármaco com depressores do sistema nervoso central (álcool, barbitúricos e benzodiazepinas) poderá potenciar a ocorrência de efeitos adversos.



05. CENOBAMATO - Efeitos Adversos ^{[6][7][8]}



- **Efeitos adversos mais frequentes:** sonolência, fadiga, tonturas, dificuldade na coordenação motora e cefaleias.
- **Efeitos adversos frequentes:** dificuldade na dicção, nistagmo, visão dupla e desfocada, memória comprometida, confusão, vômitos, diarreia, boca seca, entre outros.

05. CENOBAMATO - Acesso ao Fármaco ^[10]



O INFARMED diferiu o cenobamato a 19 de maio de 2022 no PAP para adultos com crises de convulsões epilépticas de início focal com ou sem generalizações, refratários ao tratamento triplo com dois antiepilépticos associados a um adjuvante (Eslicarbamazepina, Lacosamida, Lamotrigina e Zonisamida).

CONCLUSÃO

A doente evidencia um quadro de epilepsia focal refratária ao esquema farmacológico de primeira linha. Já tendo sido sujeita por duas vezes a cirurgia e a dieta cetogénica sem demonstrar resultados vantajosos.

Dado o grau de incidência das crises e a descompensação da epilepsia, o cenobamato mostra-se um candidato apelativo com o objetivo de controlar esta patologia.

BIBLIOGRAFIA

- [1]. Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H. and Zuberi, S.M. (2017), ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58: 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [2]. Lima, J. M. L. (2005). Epilepsia - A abordagem clínica. *Revista Portuguesa De Medicina Geral E Familiar*, 21(3), 291-8.
- [3]. Nevitt, S. J., Sudell, M., Cividini, S., Marson, A. G., & Tudur Smith, C. (2022). Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD011412. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub4>
- [4]. Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., & Vezzani, A. (2020). Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological reviews*, 72(3), 606-638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
- [5]. D'Ascanio F, Ferreira I, Jorge R. (2021). Ketogenic Diet and epilepsy: a narrative review of the literature. *Acta Portuguesa de Nutrição* 2021, 27, 64-67. <https://dx.doi.org/10.21011/apn.2021.2711>

BIBLIOGRAFIA

- [6]. DrugBank. Cenobamato. 2022. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06119>
- [7]. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Cenobamato. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_pt.pdf
- [8]. Buckley, C. T., Waters, O. R., & DeMaagd, G. (2021). Cenobamate: A New Adjunctive Agent for Drug-Resistant Focal Onset Epilepsy. *The Annals of pharmacotherapy*, 55(3), 318–329. <https://doi.org/10.1177/1060028020941113>
- [9]. Roberti, R., De Caro, C., Iannone, L. F., Zaccara, G., Lattanzi, S., & Russo, E. (2021). Pharmacology of Cenobamate: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Drug-Drug Interactions and Tolerability. *CNS drugs*, 35(6), 609–618. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00819-8>
- [10]. INFARMED. Programa de acesso precoce a medicamentos: Lista dos PAP. 2022. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>

OBRIGADA PELA ATENÇÃO

CHU
Porto

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

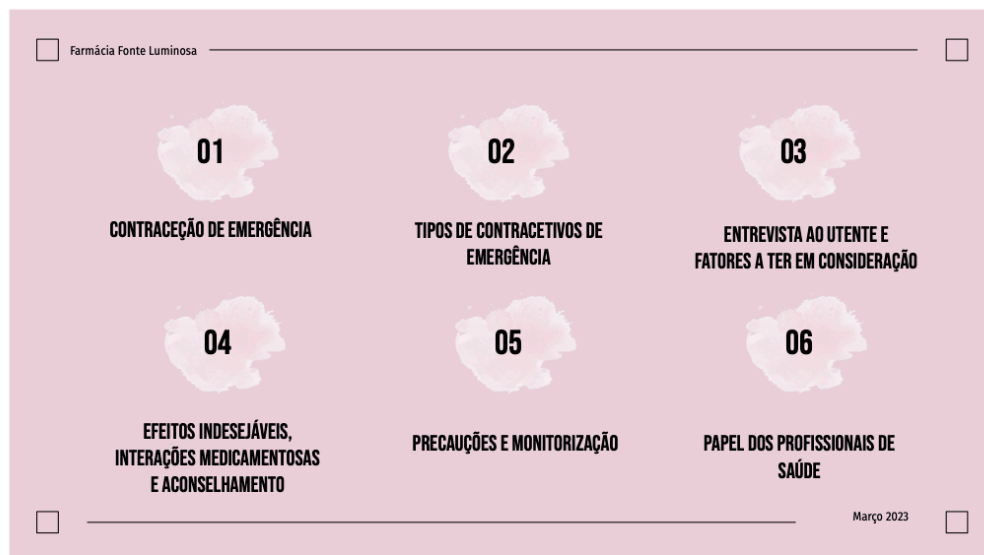
Estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Sob a orientação da Dr.ª Bárbara Santos

ANA RAQUEL MAGANO SARAIVA

Setembro a Outubro de 2022

ANEXO V – Formação Interna: “Contraceção Oral de Emergência”



01

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a utilização da contraceção oral de emergência (COE) justifica-se caso tenha ocorrido uma relação sexual não protegida, em caso de falha do método contraceptivo regular ou em caso de crime sexual. Deverá ser utilizada em último recurso a fim de evitar uma gravidez não planeada.

A COE previne ou atrasa a ovulação e não é capaz de induzir aborto ou causar teratogenicidade numa gravidez decorrente.

1.1 IDENTIFICAÇÃO AO BALCÃO DE UMA SITUAÇÃO QUE JUSTIFIQUE A DISPENSA DE COE



[2]

1.2 IDENTIFICAÇÃO DA FALHA DO MÉTODO CONTRACETIVO REGULAR



CONTRACEÇÃO HORMONAL COMBINADA (pílula, adesivo, anel)

- Atraso superior a 2 dias na colocação do **anel** ou do **adesivo**
- Falha na toma da **pílula** por 2 ou mais dias durante o ciclo
- No caso de ausência de método barreira aquando do uso de indutores enzimáticos e nos 28 dias após a suspensão dos mesmos.



PRESERVATIVO

- Rotura do preservativo
- Uso incorreto
- Ausência de preservativo desde o primeiro contacto do pénis com a vagina
- Retenção do preservativo na vagina

[1] [2] [3]

1.2 IDENTIFICAÇÃO DA FALHA DO MÉTODO CONTRACEPTIVO REGULAR



CONTRACEÇÃO ORAL COM PROGESTATIVO

- **Minipílula** - atraso superior a 3h em relação à hora habitual da toma
- **Pílula de amamentação** (0,75 mg desogestrel)- atraso superior a 12h em relação à hora habitual da toma
- No caso de ausência de método barreira aquando do uso de indutores enzimáticos e nos 28 dias após a suspensão dos mesmos.



PROGESTATIVO INJETÁVEL

- Atraso superior a 4 semanas na administração da injeção do progestativo

[1] [2] [3]

1.2 IDENTIFICAÇÃO DA FALHA DO MÉTODO CONTRACEPTIVO REGULAR



IMPLANTE

- Atraso na substituição do **implante**
- No caso de ausência de método barreira aquando do uso de indutores enzimáticos e nos 28 dias após a suspensão dos mesmos.



MÉTODOS INTRAUTERINOS

- Relação sexual desprotegida nos 7 dias após a colocação do **SIU**
- Remoção ou expulsão parcial/total do sistema intrauterino (**SIU**) ou do dispositivo intrauterino (**DIU**), sem recolocação de outro ou sem recurso a outro método contraceptivo alternativo.

[2] [3]

02

TIPOS DE CONTRACETIVOS ORAIS DE EMERGÊNCIA

DISPONÍVEIS EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

2.1 TIPOS DE CONTRACETIVOS DE EMERGÊNCIA

SUBSTÂNCIA ATIVA	DOSE	POSOLOGIA	NOME COMERCIAL	MECANISMO DE AÇÃO
LEVONORGESTREL	1,5 mg	1 comprimido até 72h (3 dias) após a relação sexual	Norlevo® Postinor®	Atua na fase pré-ovulatória precoce através da inibição ou atraso da ovulação, por bloqueio do pico de LH.
ACETATO DE ULIPRISTAL	30 mg	1 comprimido até 120h (5 dias) após a relação sexual	EllaOne®	Atua na fase pré-ovulatória precoce e tardia através da inibição da ovulação. Interferindo antes e até ao pico de LH.

DIU COBRE (contracetivo não oral de emergência): eficaz quando inserido nas **120h** seguintes à relação desprotegida.

[3] [4]

03

ENTREVISTA AO UTENTE E FATORES A CONSIDERAR

3.1 ABORDAGEM AO BALCÃO



- Procurar deixar o utente à vontade através de uma abordagem calorosa.
- Adaptar a linguagem de modo a facilitar a compreensão.
- Colocar à disposição, se possível, o gabinete para o atendimento decorrer com privacidade e num ambiente confortável.
- Identificar a quem se destina a COE solicitada.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DA SITUAÇÃO



1. Identificar há quanto tempo foi a relação não protegida.
2. Perceber a causa que motivou à toma da COE:
 - Relação desprotegida ou falha do método contraceptivo regular?
3. Perguntar quando foi a última menstruação (para excluir a possibilidade de gravidez).
4. Entender qual a fase do ciclo menstrual em que se encontra.
5. Questionar se já tomou COE no presente ciclo menstrual.

[2] [5]

3.3 FATORES A CONSIDERAR



- Interações com a medicação concomitante?
- Hipersensibilidade à substância ativa ou aos excipientes?
- Asma grave tratada com glucocorticóides orais em simultâneo com a relação desprotegida há mais de 72h ?
- Doença hepática grave?
- Histórico de gravidez ectópica?
- Síndromas de má absorção grave?
- Distúrbios de coagulação?

Se a resposta for **SIM** a alguma destas questões: **REFERENCIAR PARA CONSULTA MÉDICA**

[2] [5]

04

EFEITOS INDESEJÁVEIS, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ACONSELHAMENTO

4.1. EFEITOS INDESEJÁVEIS



[6]

4.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ANTIRRETROVIRAIS:

- **Inibidores da Protease:** Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Atazanavir
- **Não Nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa:** Efavirenz, Nevirapina, Etravirina, Rilpivirina

ANTIBIÓTICOS:

- Rifampicina
- Rifabutina

ANTICONSULSIVANTES:

- Carbamazepina
- Oxcarbazepina
- Fenitoína
- Primidona
- Fenobarbital
- Lamotrigina
- Topiramato

OUTROS:

- Griseofulvina
- Hipericão ou Erva de São João

Nota: pode ocorrer potenciação do efeito dos anticoagulantes.

[2] [3]

4.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS



- No caso de se estar perante uma terapêutica com **indutores enzimáticos** e nos 28 dias após a suspensão dos mesmos ⇒ **DIU COBRE**

- No caso de **não** poder recorrer ao DIU existe a possibilidade, embora com escassa evidência científica, de utilizar o **dobro** da dosagem de **LEVONORGESTREL**.

- A utilização de **ACETATO DE ULIPRISTAL** está desaconselhada em mulheres sujeitas a medicação crónica que **aumente o pH gástrico** (antiácidos, antagonistas H2, inibidores da bomba de protões)

[3]

4.3. ACONSELHAMENTO

- **Informar que deve repetir a toma em caso de vômitos nas 3 horas posteriores à toma.**
- Enfatizar que quanto mais cedo proceder à toma maior será a eficácia do fármaco, não sendo 100% eficaz.
- Salientar que a COE **não** substitui o método contraceutivo regular.
- A toma de COE pode ser realizada ao longo de todo o ciclo menstrual.
- A COE previne a gravidez nas relações sexuais ocorridas até 72-120h antes e nunca nas posteriores.
- Não protege de infeções sexualmente transmissíveis, sendo um bom momento para promover o uso de preservativo.
- Não recorrer a duas COE em simultâneo.
- Notificar o Sistema Nacional de Farmacovigilância, em caso de reações adversas.

[2] [3]

4.3. ACONSELHAMENTO

QUANDO SE DEVE RETOMAR O MÉTODO CONTRACETIVO REGULAR?

- **Contracetivo oral hormonal:** deverá ser retomado de imediato
 - Alertar para o **uso adicional do preservativo** nos 7 dias seguintes (no caso do Levonorgestrel) ou nos 14 dias seguintes (no caso do Acetato de Ulipristal).
- **Progestativo injetável, SIU ou implante:** deverá aguardar pelo 1º dia do ciclo ou iniciar 3 semanas após a toma da COE (após a realização de teste de gravidez).
- Caso tenha recorrido ao **DIU de cobre** como contraceção de emergência a contraceção está garantida de imediato.

[2] [3]

05

PRECAUÇÕES E MONITORIZAÇÃO

5. PRECAUÇÕES E MONITORIZAÇÃO



EM CASO DE AMAMENTAÇÃO:

- **Levonorgestrel**- não é recomendado amamentar nas 8h após a toma.
- **Acetato de Ulipristal**- não amamentar nos 7 dias após a toma.



PERTURBAÇÕES MENSTRUAIS:

- **Levonorgestrel**- atraso ou antecipação de 1 a 2 dias.
- **Acetato de Ulipristal**- atraso até 2 dias.

5. PRECAUÇÕES E MONITORIZAÇÃO



REALIZAÇÃO DE TESTE DE GRAVIDEZ CASO:

- **Levonorgestrel**- atraso superior a 5 dias.
- **Acetato de ulipristal**- atraso superior a 7 dias.



PROCURAR UM MÉDICO CASO:

- Dor abdominal intensa (por mais de 3 semanas)
- Hemorragia ou spotting prolongado (> 1 semana)

[2] [3]

OUTRAS INFORMAÇÕES

- A pílula de Acetato de Ulipristal é mais eficaz que a de levonorgestrel.
- A pílula de Acetato de Ulipristal deve ser utilizada com precaução em mulheres com asma.
- A pílula de Levonorgestrel é de venda livre nas farmácias e pode ser adquirida gratuitamente nos centros de saúde e hospitais.
- Não é abortiva e não afeta a fertilidade.
- Mesmo que a utente não possa tomar uma pílula combinada é possível tomar a COE.
- É possível tomar duas vezes Levonorgestrel no mesmo ciclo menstrual (pelo menos 72h após a última toma), contudo não é uma prática recomendada.
- Não há limitação no que diz respeito à idade para o uso de COE.

[3] [6]

06

PAPEL DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



O papel do profissional de saúde passa sempre por procurar transmitir a informação mais segura e exata possível ao utente. O momento do atendimento deve ser aproveitado para apelar ao uso de métodos contraceptivos regulares, explanando sempre que a COE deverá ser procurada em último recurso.

O objetivo é sempre contribuir para a promoção da saúde da comunidade.

BIBLIOGRAFIA

- [1]. World Helth Organization. Emergency Contraception. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
- [2]. Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas de farmácia comunitária. Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na contraceção de emergência. 2015. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf
- [3]. Sociedade Portuguesa de Contraceção. Recomendações sobre Contraceção de Emergência. Disponível em: https://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf
- [4]. Sociedade Portuguesa de Contraceção. Consenso sobre contraceção. 2011. Disponível em: https://www.spdc.pt/files/publicacoes/11_11363_2.pdf
- [5]. Infarmed. Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106246/Protocolo+de+Dispensa+Exclusiva+em+Farmácia+%28EF%29/3b756566-62c9-4d4f-8ff5-f62d0b179bc5?version=1.1>
- [6]. Associação para o planeamento familiar. Métodos contraceptivos. Contraceção de emergência. Disponível em: <http://www.apf.pt/metodos-contracetivos/contracecao-de-emergencia>

ANEXO VI – Panfleto para disponibilizar na Farmácia: “Contraceção Oral de Emergência”



PRECAUÇÕES E MONITORIZAÇÃO APÓS A TOMA

EM CASO DE AMAMENTAÇÃO:

- Levonorgestrel - não é recomendado amamentar nas 8h após a toma.
- Acetato de Ulipristal - não amamentar nos 7 dias após a toma.



PERTURBAÇÕES MENSTRUAIS:

- Levonorgestrel - atraso ou antecipação de 1 a 2 dias.
- Acetato de Ulipristal - atraso até 2 dias.



REALIZAÇÃO DE TESTE DE GRAVIDEZ

CASO:

- Levonorgestrel - atraso superior a 5 dias.
- Acetato de Ulipristal - atraso superior a 7 dias.



PROCURAR UM MÉDICO CASO:

- Dor abdominal intensa (por mais de 3 semanas).
- Hemorragia ou spotting prolongado (> 1 semana).

Uma mulher que não possa tomar pílula contraceptiva pode tomar contraceção de emergência?

Sim, uma vez que se trata de uma única dose hormonal e não contém estrogénios.

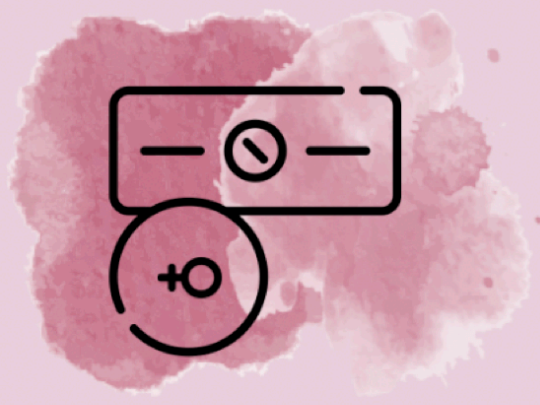
Pode utilizar-se contraceção de emergência duas vezes no mesmo ciclo menstrual?

Levonorgestrel - embora não seja aconselhado, é possível. Contudo, num período superior a 72h após a última toma.

Acetato de Ulipristal - no mesmo ciclo não, mas no mesmo ano sim.

Como saber se ocorreu gravidez, ainda que tenha tomado contraceção oral de emergência?

É sempre importante realizar um teste de gravidez após 3 semanas. Utilizando, de preferência, a primeira urina da manhã.



CONTRACEÇÃO ORAL DE EMERGÊNCIA

Av. Vilagarcía de Arosa 1014, 4450-300 Matosinhos
229 380 006

Farmácia Fonte Luminosa

90

COMO DETETAR FALHA DO MÉTODO CONTRACETIVO?

CONTRACEÇÃO HORMONAL COMBINADA



- Atraso > 2 dias na colocação do anel ou do adesivo.
- Falha na toma da pílula ≥ 2 dias.
- Ausência de método barreira durante a terapêutica com indutores enzimáticos e nos 28 dias após a suspensão dos mesmos.

PRESERVATIVO



- Rotura do preservativo ou uso incorreto.
- Ausência de preservativo desde o primeiro contacto do pênis com a vagina.
- Retenção do preservativo na vagina.

CONTRACEÇÃO ORAL COM PROGESTATIVO



- **Minipílula** - atraso > 3h da hora habitual da toma.
- **Pílula de amamentação (0,75 mg desogestrel)** - atraso > 12h da hora habitual da toma.
- Ausência de método barreira durante a terapêutica com indutores enzimáticos e nos 28 dias após a suspensão dos mesmos.

IMPLANTE



- Atraso na substituição do implante.
- Ausência de método barreira durante a terapêutica com indutores enzimáticos e nos 28 dias após a suspensão dos mesmos.

MÉTODOS INTRAUTERINOS



- Relação sexual desprotegida nos 7 dias após a colocação do SIU.
- Remoção ou expulsão parcial/total do sistema intrauterino (SIU) ou do dispositivo intrauterino (DIU), sem recolocação de outro ou utilização de outro método contraceptivo.

PROJESTATIVO INJETÁVEL



- Atraso > 4 semanas na administração da injeção

TIPOS DE CONTRAÇÃO DE EMERGÊNCIA

SERIALIZAÇÃO ATUAL	DOSIS	PROVA-BELA	NOME COMERCIAL	RECALIBRADO DE USO
LEVOFLOXACINA	1,5 mg	1 comprimido até 720 h (6 dias) após o término da terapia	Moxipac [®]	Atua na fase pré-outubrida previne evita o aparecimento de outubrida por bloqueio do pico de IL-6.
ACECIN DE DIPHTERIA	30 mg	1 comprimido até 720 h (6 dias) após o diagnóstico serológico	Elaodin [®]	Atua na fase pré-outubrida previne evita o aparecimento de outubrida. Interferência ativa e não ao pico de IL-6.

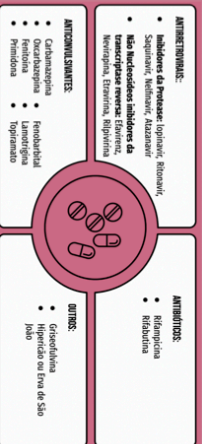
DIU COBNE (contraceptivo **800** mil de emergência): eficaz quando inserido nas **120h** seguintes à relação desprotegida.

POSSÍVEIS EFEITOS INDESEJÁVEIS



- Cansaço
- Náuseas
- Vômitos
- Tensão mamária
- Cefaleias
- Dor abdominal
- Perturbações menstruais

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS



NOTA: o efeito dos anticoagulantes poderá ser potenciado quando tomado em simultâneo com COE.

RECOMENDAÇÕES APÓS A TOMA

- Repetir a toma em caso de vômitos nas 3 horas posteriores à toma.
- A COE não substitui o método contraceptivo regular.
- A COE previne a gravidez nas relações sexuais ocorridas até 72-120h antes e nunca nas posteriores.

- Não é 100% eficaz, sendo que, a eficácia será tanto maior quanto mais rápida for a toma.
 - A toma de COE pode ser realizada ao longo de todo o ciclo menstrual.
 - Não protege de infecções sexualmente transmissíveis.
 - Não recorrer a duas COE em simultâneo.
- Não utilizar COE mais do que uma vez no mesmo ciclo menstrual.
- Notificar o Sistema Nacional de Farmacovigilância, em caso de reações adversas.

QUANDO SE DEVE RETOMAR O MÉTODO CONTRACETIVO REGULAR?

- Se utiliza método contraceutivo oral hormonal deverá retornar a toma de imediato.
- É recomendado a utilização adicional do preservativo nos 7 dias seguintes (levonorgestrel) ou 14 dias seguintes (Acetato de Ulipristal).
- Se utiliza contraceutivo injetável, SIU ou implante deverá aguardar pelo 7º dia do ciclo ou iniciar 3 semanas após a toma da COE (após a realização de teste de gravidez negativo).
- Caso tenha recorrido ao DIU Cuivre como contraceção de emergência a contraceção está garantida de imediato.

**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**
2022 - 2023

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