



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Rebeca de Oliveira Linhares

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Rebeca de Oliveira Linhares

Centro Hospitalar Universitário do Porto

novembro de 2022 a dezembro de 2022

Farmácia Castro

janeiro a maio de 2023

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

Orientadora: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Bárbara Santos

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Maria Angelina Castro

Junho 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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 25 de junho de 2023

Rebeca de Oliveira Linhares

Resumo

O presente relatório refere-se ao estágio curricular que decorreu entre novembro de 2022 e maio de 2023 no Centro Hospitalar Universitário do Porto e na Farmácia Castro. Está organizado em duas partes (I e II), sendo que a parte I é composta pelas secções A e B, em que a secção A diz respeito ao estágio em farmácia hospitalar, com duração de 2 meses, e a secção B diz respeito ao estágio em farmácia comunitária, com duração de 4 meses.

A primeira parte aborda atividades desenvolvidas no estágio curricular que envolvem a parte prática da profissão farmacêutica, quer a nível hospitalar, quer na farmácia comunitária. São exemplo de atividades: um caso clínico de linfoma de Hodgkin, a formulação de um colutório contendo nistatina e lidocaína, o fracionamento de medicamentos, a manipulação de pomada de enxofre e a medição automatizada da pressão arterial.

Na parte II apresentam-se dois temas de pesquisa. O primeiro tema tem como título “análogos do *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) em diabetes mellitus”, e versa sobre esta abordagem terapêutica, relativamente recente, para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2. O segundo tema tem como título “contraceção hormonal com foco na contraceção de emergência” e apresenta as principais opções de contraceção disponíveis atualmente em Portugal.

Agradecimentos

A Deus em primeiro lugar, por me dar forças e por estar sempre ao meu lado.

À minha mãe, Maria Eliane de Oliveira, por possibilitar a realização deste sonho, por orar sempre por mim, por ser exemplo de força e resiliência.

Aos meus irmãos, Izaac e Ismael, por me incentivar e apoiar.

À minha tia Karla e ao Ricardo, que me convidaram, incentivaram, acolheram e fizeram-me sentir em casa num país diferente do meu.

À minha prima querida, Hannah, por ter paciência e me dar força sempre que eu preciso.

À minha tia Efigênia, por me receber na sua casa.

Aos colegas de faculdade que mostraram companheirismo.

Aos professores, em especial ao Professor Sousa Lobo, à Professora Marta Correia da Silva e ao Professor Fernando Remião.

E por último, mas não menos importante, às Professoras Susana Casal e Helena Carmo, que me acompanharam de perto nessa fase final.

Índice

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1- Contextualização do estágio curricular	1
2- Cronograma e sua explicação	2
2.1 Apresentação	2
2.2 Distribuição individual diária em dose unitária	2
2.3 Armazém de produtos farmacêuticos	3
2.4 Unidade de farmácia oncológica	3
2.5 Farmacotecnia	3
2.6 Ambulatório	4
2.7 Caso clínico/reposição.....	4
3- Exemplo de atividades desenvolvidas	4
3.1 Atividade 1: Caso clínico	4
3.2 Atividade 2: Formulação de um colutório contendo nistatina e lidocaína	8
3.3 Atividade 3: Fracionamento de aflibercept em injeções intravítreas	10
SECÇÃO B – Farmácia Castro.....	12
1-Contextualização do estágio curricular	12
2-Cronograma e sua explicação	12
3- Exemplo de atividades desenvolvidas	14
Atividade 1: Manipulação de pomada de enxofre a 10%.....	14
Atividade 2: Medição automatizada da pressão arterial.....	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	18
Tema 1 – Análogos do <i>Glucagon-like peptide</i> 1 em Diabetes Mellitus	18
1.1 Introdução.....	18
1.2 Fisiopatologia.....	18
1.3 Diagnóstico e fármacos na diabetes mellitus tipo 2	20

1.4 Efeito incretina	22
1.5 <i>Glucagon-like-peptide</i> – 1	23
1.6 Desenvolvimento de agonistas do recetor GLP-1 (GLP-1 RA).....	24
1.7 Fármacos GLP-1 RAs disponíveis em Portugal em 2023.....	26
1.7.1 Exenatido.....	27
1.7.2 Liraglutido.....	28
1.7.3 Dulaglutido.....	28
1.7.4 Semaglutido.....	29
Tema 2 – Contraceção hormonal com foco na contraceção de emergência	31
2.1 Introdução.....	31
2.2 Ciclo menstrual	32
2.4 Contraceção de emergência.....	34
2.4.1 Acetato de ulipristal	35
2.4.2 Levonorgestrel.....	38
2.5 Conclusão	40
Anexo I - Formação interna – Contraceção de emergência	58

Índice de Figuras

Figura 1 – Classificação do linfoma de Hodgkin	5
Figura 2 – Unguator®.....	15
Figura 3 – Ações celulares do GLP-1 que levam à estimulação da secreção de insulina. Retirado de (64).....	22
Figura 4 – Diabetes e efeito incretina. Adaptado de (145).....	23
Figura 5 – Ciclo menstrual. Adaptado de (146).	32

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma na farmácia hospitalar	2
Tabela 2 - Ficha de preparação de colutório com nistatina e lidocaína.....	9
Tabela 3 – Cronograma do estágio realizado na Farmácia Castro	13
Tabela 4 – Ficha de preparação de enxofre 10% - 300g	16
Tabela 5 – Fármacos não insulínicos utilizados na Diabetes Mellitus	21
Tabela 6 – GLP-1 RAs atualmente disponíveis em Portugal para DM2. [adaptado de (83)]	26
Tabela 7 – Progestativos usados na contraceção.	34
Tabela 8 – Taxa de eficácia dos contraceptivos de emergência [adaptado de (106)]	38

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ABVD – adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina
BV – brentuximabe-vedotina
DIU – dispositivo intrauterino
DM – diabetes mellitus
DM1 – diabetes mellitus tipo I
DM2 – diabetes mellitus tipo II
DPP-4 – dipeptidil peptidase-4
EMA – *European Medicines Agency*
ESHAP – etoposido, metilprednisolona, citarabina e cisplatina
FDA – *Food and Drug Administration*
FSH – hormona folículo estimulante
GIP – polipéptido insulínico dependente de glicose
GLP-1 – *glucagon like peptid 1*
GVD – gentamicina, vinorelbina e doxorubicina lipossómica
HbA1c – hemoglobina glicada A1c
HIV – vírus da
IMC – índice de massa corporal
LH – hormona luteinizante
OMS – Organização Mundial de Saúde
SGLT2 – cotransportador de sódio-glicose 2

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1- Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia hospitalar ocorreu nos meses de novembro e dezembro de 2022, no Centro Hospitalar Universitário do Porto, que é um complexo que abrange o Hospital de Santo António, o Centro Materno Infantil do Norte, o Hospital Magalhães Lemos, o Centro de Genética Médica e o Centro Integrado de Cirurgia e Ambulatório.

Os Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto, dotados de autonomia técnico-científica, têm por objetivo dar suporte farmacoterapêutico na assistência dos pacientes atendidos em regime de internamento e de ambulatório, no hospital de dia, e agora também no internamento domiciliário. Está localizado no piso 0 do edifício neoclássico do Hospital de Santo António.

A Dra. Patrocínia Rocha, diretora dos Serviços Farmacêuticos, gere os diferentes setores e respetivos funcionários: Armazém de Produtos Farmacêuticos, Distribuição Individual Diária em Dose Unitária, Unidade de Farmácia Oncológica, Farmacotecnia, Ensaio Clínicos e Farmácia de Ambulatório. A equipa é composta por Farmacêuticos Hospitalares, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Operacionais e Assistentes Administrativos.

Durante o estágio estive sob orientação da Dra. Bárbara Santos, que programou o circuito de cada estagiário, sendo que, durante esse período, estávamos num grupo de quatro estagiários e, de forma rotativa, cada um passou por todos os setores e teve a oportunidade de conhecer e experimentar, durante uma semana, cada unidade dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto .

2- Cronograma e sua explicação

A tabela 1 elucida o período em que o estágio decorreu e os setores que foram contemplados no intervalo de tempo mencionado.

Tabela 1 - Cronograma na farmácia hospitalar

Atividade / Setor	Período
Apresentação	1 a 11 de novembro
Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	14 a 18 de novembro
Armazém de Produtos Farmacêuticos	21 a 25 de novembro
Unidade de Farmácia Oncológica	28 de novembro a 2 de dezembro
Farmacotecnia	5 a 9 de dezembro
Ambulatório	12 a 16 de dezembro
Caso Clínico/reposição	19 a 31 de dezembro

2.1 Apresentação

Durante esse período os responsáveis dos setores dos Serviços Farmacêuticos explanaram sobre a importância de cada departamento, bem como o fluxo de trabalho, as técnicas, os desafios e as suas opiniões a respeito da profissão no contexto hospitalar. Nessa fase inicial fomos apresentados, aos poucos, a cada responsável dos setores incluídos nos serviços farmacêuticos.

2.2 Distribuição individual diária em dose unitária

A distribuição individual diária em dose unitária é uma unidade que se destina especificamente aos pacientes em regime de internamento. O principal objetivo é garantir uma distribuição correta dos medicamentos, aviando a quantidade adequada para o tratamento durante 24h. Durante esse tempo tive a oportunidade de vivenciar a dispensa de estupefacientes, que requerem um registo próprio, conhecido como Anexo X do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro (1), e de hemoderivados do plasma humano que, da mesma forma, têm um circuito próprio de distribuição e requerem um impresso próprio de registo de hemoderivados (2). Através do sistema informático os farmacêuticos validam todas as prescrições feitas no Hospital Santo António, sendo um setor que funciona 24 horas por dia.

2.3 Armazém de produtos farmacêuticos

No armazém de produtos farmacêuticos o farmacêutico é responsável pelas solicitações e controlo de *stock*, usando como método principal o cartão kanban (método visual para gerir e conduzir o trabalho), bem como garantir as condições de armazenamento dos produtos, como temperatura e humidade. Vivenciei a receção de medicamentos que foram encomendados e também a receção de medicamentos que foram cedidos como empréstimo para outras instituições

2.4 Unidade de farmácia oncológica

Na unidade de farmácia oncológica presenciei a validação da prescrição que ocorre através do sistema informático. Na validação da prescrição, o farmacêutico verifica um conjunto de elementos que são fundamentais para garantir a eficácia do tratamento e a segurança do paciente. O programa informático também ajuda nesta tarefa, pois identifica os pacientes que já estão autorizados para iniciar o tratamento farmacológico, agilizando assim a preparação. Quando o paciente possui luz verde, significa que o doente reúne todas as condições para poder receber o tratamento e assim já se pode iniciar a preparação dos medicamentos. Quando o paciente possui luz amarela significa que, por qualquer motivo ou condição do doente, aguarda-se decisão do médico para avançar ou não com o tratamento. Na presença de luz vermelha, o tratamento do doente é cancelado e por isso não é preparado.

Na unidade de farmácia oncológica existem condições adequadas, de instalações e equipamentos, para a preparação segura destes medicamentos nomeadamente, uma sala branca com pressão negativa e uma câmara de biossegurança classe II B2, onde ocorre a manipulação de fármacos citotóxicos, que é realizada pelos Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica.

2.5 Farmacotecnia

O setor de produção é subdividido em dois departamentos: produtos estéreis e produtos não estéreis. Sob supervisão, iniciei a produção de produtos não estéreis, cujo principal destinatário dos produtos é o Centro Materno Infantil do Norte, pois há muitos medicamentos que devem ser adaptados para recém-nascidos e bebés. Tive a oportunidade de manipular uma solução oral de vancomicina e assessorar em diversas outras encomendas,

como o colutório de nistatina e lidocaína, usado principalmente para a mucosite induzida pela quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes oncológicos.

Já na unidade de estéreis, pude observar a preparação bolsas personalizadas de nutrição parentérica para Pediatria, Neonatologia e Cuidados Intensivos Pediátricos e Neonatais. No caso de alguns adultos, apenas se procede à adição de alguns nutrientes a bolsas comercialmente disponíveis.

2.6 Ambulatório

Durante a sexta semana estive no setor da farmácia de ambulatório. Tive a oportunidade de presenciar diversos atendimentos de utentes que iam levantar os medicamentos e assim tive contacto com pacientes portadores de diversas patologias, adquirindo conhecimento quanto às terapias, às doenças e à legislação que suporta a dispensa gratuita de tais terapias. (3–6) O *stock* era fornecido pelo Armazém de Produtos Farmacêuticos e controlado também por cartões kanban.

2.7 Caso clínico/reposição

Esse período foi reservado para a resolução de um caso clínico, apresentado em seguida, e eventual reposição de carga horária.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1 Atividade 1: Caso clínico

Contextualização:

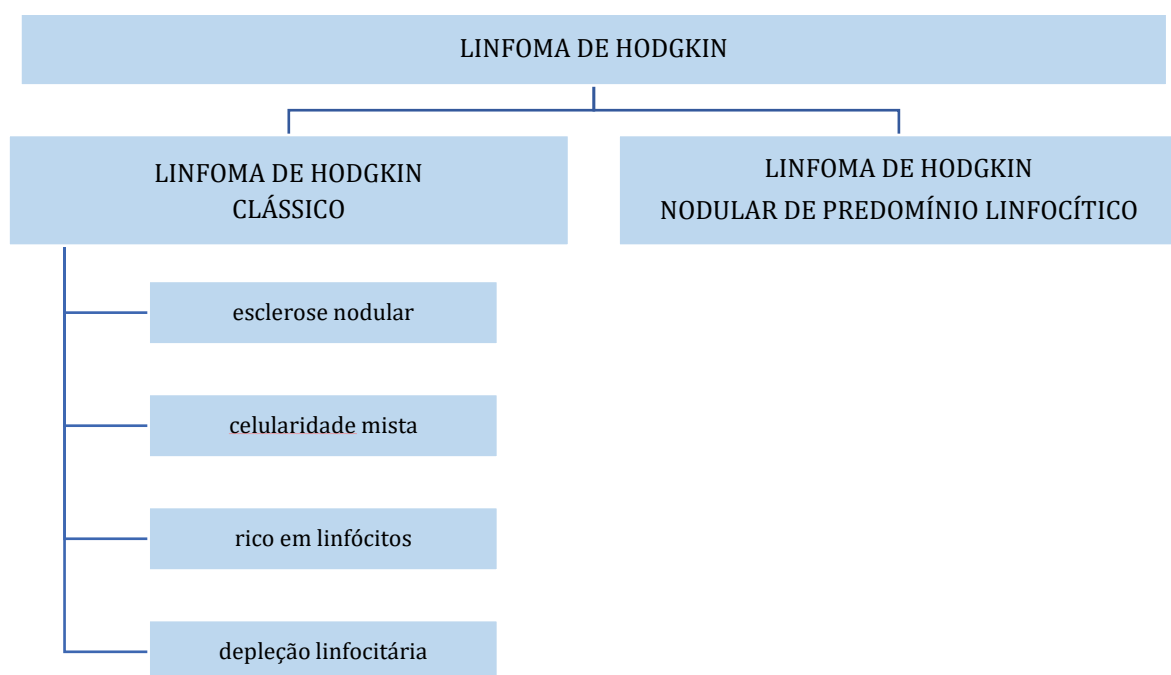
O último período do estágio hospitalar foi destinado à análise de um caso clínico selecionado pela Dra. Bárbara Santos. Trata-se de um homem de 52 anos, diagnosticado em outubro de 2020 com um linfoma de Hodgkin clássico, de subtipo não classificável, em estágio avançado (IV B). Apresentou-se com sintomas e lesões ósseas líticas. Fez tratamento de 1ª linha seguindo um protocolo com os fármacos adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD) em 6 ciclos. Apresentou recidiva precoce em 12/2021. Cumpru tratamento de 2ª linha com os fármacos brentuximabe-vedotina (BV) e etoposido, metilprednisolona, citarabina e cisplatina (ESHAP) em 3 ciclos (março, abril e maio de 2022). Em julho é demonstrada nova progressão. Foi efetuada nova biópsia que confirmou o diagnóstico inicial. Encontra-se a fazer tratamento de 3ª linha com pembrolizumab em

monoterapia. Fez tomografia por emissão de positrões que não mostra resposta adequada ao esquema; para além disso encontra-se clinicamente pior. Trata-se de um doente jovem para quem se mantém a intenção de ser transplantado. Tendo em conta os esquemas de tratamento prévios, propõe-se que o doente seja tratado com gentamicina, vinorelbina e doxorubicina lipossómica (GVD) em associação com pembrolizumab.

Desenvolvimento:

Os linfomas malignos, tanto o linfoma de Hodgkin quanto o linfoma não-Hodgkin, representam um grupo diverso de patologias que surgem a partir de uma proliferação clonal de linfócitos. Cada um dos mais de 30 tipos únicos de linfomas é uma doença com uma história natural diferente. Essa heterogeneidade biológica dá origem a diferenças significativas entre os linfomas relativamente à epidemiologia, características patológicas, apresentação clínica e tratamento ideal. (7)

Figura 1 – Classificação do linfoma de Hodgkin



O linfoma de Hodgkin é dividido em duas doenças distintas: linfoma de Hodgkin clássico e linfoma de Hodgkin de predomínio nodular. (8) O linfoma de Hodgkin clássico é ainda dividido em 4 subtipos: esclerose nodular, celularidade mista, depleção de linfócitos e rico em linfócitos. (9) Em contraste com a maioria dos outros linfomas humanos, nos quais as células neoplásicas são a população principal dos constituintes do tumor, as células neoplásicas de Hodgkin e Red-Sternberg representam geralmente menos de 10% do volume do tumor num ambiente inflamatório. (8)

O linfoma e Hodgkin surge da transformação clonal das células de origem da célula B, originando as células binucleadas Reed-Sternberg características desta doença. A causa é desconhecida, mas a história familiar e associações ambientais parecem desempenhar um papel importante. Alguns destes fatores incluem: história de tratamento com fenitoína, radioterapia ou quimioterapia e infeção pelo vírus Epstein-Barr ou vírus da imunodeficiência humana. (10–12)

Em relação ao tratamento usado nos casos de linfoma de Hodgkin clássico, este deve ter por base o estágio da doença. O sistema mais utilizado para descrever a extensão do linfoma de Hodgkin é a classificação Lugano, baseada no antigo sistema Ann Arbor. Os estádios são descritos por números romanos de I a IV. Os linfomas de Hodgkin estágio limitado (I ou II) que afetam um órgão fora do sistema linfático, têm a letra E adicionada ao seu estágio (por exemplo, estágio IE ou IIE). Além dessa numeração, também pode ser colocada a letra “A”, quando o paciente não apresenta nenhum dos sintomas constitucionais, ou seja, febre, sudorese noturna e perda de peso; ou a letra “B”, quando o paciente tem esses sintomas. O paciente deste caso clínico está em estágio avançado e com sintomas, sendo, portanto, classificado como IV B, de acordo com este critério. (13,14)

De acordo com as diretrizes recomendadas pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica, o tratamento de primeira linha para linfoma de Hodgkin em estágio avançado é o protocolo ABVD em 6 ciclos de 28 dias, como foi feito pelo paciente. Entretanto o doente sofreu uma recidiva precoce, sendo necessário uma segunda linha de tratamento. (15)

Para tal, escolheu-se usar BV e ESHAP. O BV é um conjugado anticorpo-fármaco que liberta um agente anticancerígeno que causa a morte apoptótica das células, de forma seletiva, em células tumorais que expressam a proteína CD30. Há evidência de que o uso de BV é eficaz no linfoma de Hodgkin clássico, especialmente antes do transplante autólogo de células tronco, como é o caso do doente deste caso clínico. (16)

O paciente fez 3 ciclos de BV e ESHAP e pouco tempo depois apresentou progressão. No momento o paciente está em monoterapia com pembrolizumab, que é um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga ao recetor de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos T, que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos T. (17)

O recurso a anticorpos direcionados à PD-1 mostrou-se então uma nova opção de tratamento para pacientes com múltiplas recaídas. Estudos preliminares avaliando anticorpos

anti-PD-1 mostraram altas taxas de resposta e remissões duráveis num número relevante de pacientes com recorrência da doença após terapia com BV. Com base nesses resultados, os anticorpos anti-PD-1 nivolumab e pembrolizumab foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento destes pacientes. (18)

Mesmo com o uso de pembrolizumab o paciente não apresenta resposta adequada, por isso, a estratégia agora é associar o pembrolizumab com GVD. Estudos mostram que a associação de pembrolizumab com GVD possui um efeito sinérgico. Provavelmente o sucesso desta associação deve-se à modulação imune de GVD para aumentar o impacto do pembrolizumab. Em particular, a gemcitabina, pode aumentar a imunidade celular através do aumento da expressão do complexo de histocompatibilidade major-1 em células tumorais e aumentar a maturação e função das células dendríticas. Em alguns estudos, essa associação de pembrolizumab e GVD mostrou uma taxa elevada de remissão completa (acima de 90%), sendo por isso a próxima opção de tratamento para o paciente. (19–22)

Entretanto, para fazer uso dessa combinação de fármacos é preciso solicitar uma autorização à Comissão de Farmácia e Terapêutica do hospital.

Conclusão:

Com esse caso clínico pude compreender melhor o linfoma de Hodgkin, o estadiamento da doença e a terapêutica usada. Além disso, percebo quão importante é o papel do farmacêutico no tratamento de pacientes que recidivam, estando sempre atento aos ensaios clínicos e novas terapias para a patologia em questão.

3.2 Atividade 2: Formulação de um colutório contendo nistatina e lidocaína

Contextualização:

Durante a quinta semana do estágio curricular estive no setor de farmacotecnia de medicamentos não estéreis e foi-me solicitada a preparação deste colutório para os pacientes oncológicos.

Desenvolvimento:

A mucosite oral é uma inflamação da mucosa oral que pode ser induzida por tratamentos oncológicos. A radioterapia parece causar mucosite oral em 80% dos pacientes, a quimioterapia em 20-80%, dependendo do regime, e mais de 75% dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea sofrem desse efeito colateral. Essa complicação geralmente começa 5 a 10 dias após o tratamento e dura entre 7 e 14 dias. É bem conhecido que os fármacos quimioterápicos visam células saudáveis que se multiplicam rapidamente, como as da mucosa oral. Isso danifica o revestimento mucoso da boca, levando a atrofia e úlceras. Dados da literatura já estabeleceram uma relação positiva entre mucosite oral e a colonização por *Candida albicans*, sendo a nistatina um dos principais agentes usados na farmacoterapia contra este fungo. (23)

A nistatina é produzida pela bactéria *Streptomyces noursei* e demonstra ter uma ampla atividade contra o fungo responsável pela candidíase oral. O mecanismo de ação da nistatina consiste na ligação ao ergosterol da membrana plasmática fúngica, provocando alterações na permeabilidade da membrana ao formar poros que promovem o extravasamento intracelular de potássio e prejudicam a viabilidade fúngica. (24)

A lidocaína é um anestésico aminoamida, que foi aprovado nos Estados Unidos na década de 1940 e é amplamente utilizado na prática clínica. (25) Com relação à sua farmacodinâmica, a lidocaína é um bloqueador não seletivo dos canais de sódio dependentes de voltagem, e como consequência, a despolarização é diminuída e o limiar de excitação é aumentado, resultando numa insensibilidade local reversível. (26)

Segundo a farmacopeia europeia, os colutórios são enxaguatórios bucais compostos por uma solução aquosa destinada ao uso em contato com a membrana mucosa da cavidade oral e não devem ser engolidos. (27) Para preparar a formulação em questão, segui a ordem de preparação que contém as informações necessárias incluindo a quantidade de matéria-prima necessária e a técnica de preparação, conforme mostra a tabela 2.

A Portaria nº 594/2004 aprova as boas práticas na preparação de medicamentos manipulados em farmácias de oficina e hospitalar, garantindo a segurança e qualidade do medicamento, bem como fornece a documentação necessária para sua preparação. (28)

Depois de preparado, fiz os ensaios de verificação de cor (amarelo leitoso) e aspeto (homogêneo após agitação), preenchi os dados na ordem de preparação, coleí o exemplar do rótulo e assinei como operador.

Tabela 2 - Ficha de preparação de colutório com nistatina e lidocaína

Matéria-prima	Quantidade para 250 mL
Nistatina 100000 U/mL	30 mL
Lidocaína gele 2%	30g (1 bisnaga)
Bicarbonato de sódio 8,4%	41,7 mL
Água purificada	qbp 250 mL
Técnica de preparação	
1. Dispersar, em gobelé, a lidocaína gele na nistatina;	
2. Adicionar metade da água e o bicarbonato de sódio, agitando com vareta;	
3. Transferir para proveta graduada e completar o volume com água purificada;	
4. Homogeneizar e transferir para frasco de vidro âmbar.	

Conclusão:

Com essa atividade consegui entender que é de grande relevância a adaptação do tratamento de um paciente, mas também que a falta do produto disponibilizado pela indústria, dificulta o acesso dos pacientes oncológicos a estes tratamentos.

3.3 Atividade 3: Fracionamento de aflibercept em injeções intravítreas

Contextualização:

Durante a quinta semana do estágio curricular estive também no setor de farmacotecnia de medicamentos estéreis. Um procedimento frequente na oftalmologia é a administração de injeções intravítreas, usadas para diversas patologias. Contudo, alguns fármacos possuem custo elevado, fazendo com que nos hospitais públicos, para rentabilizar recursos, se opte pelo fracionamento destes fármacos. Uma destas situações ocorre com a degenerescência macular da idade, doença para a qual uma das opções terapêuticas é o aflibercept.

Desenvolvimento:

Em países desenvolvidos, a degenerescência macular da idade é uma das causas de perda de visão do centro do olho, causando cegueira em muitos idosos. Em todo o mundo, estima-se que quase 9% das pessoas com idade compreendida entre 45 e 85 anos tenham degenerescência macular da idade. Cerca de 10% das pessoas com esta patologia desenvolvem um tipo específico chamado de doença macular relacionada com a idade neovascular (húmida), que resulta de novos vasos sanguíneos que se desenvolvem na camada interna do olho, a coroide. Se um paciente com esse tipo específico não for tratado, o olho afetado pode desenvolver outros problemas incluindo cegueira. (29)

O crescimento de novos vasos sanguíneos em paciente com doença macular relacionada com a idade neovascular é induzido por um processo complexo que envolve a proteína sinalizadora designada por fator de crescimento endotelial vascular A. O aflibercept é um dos fármacos que bloqueiam essa proteína. (29)

Este fármaco está disponível no mercado numa apresentação de 40 mg/mL de solução injetável em seringa pré-cheia. Teoricamente, seria de uso único e individual, mas como o produto é de muito elevado custo, justifica-se o fracionamento do mesmo, sendo que uma seringa pré-cheia, se manipulada com muito cuidado, consegue ser fracionada em 3 doses unitárias de 0,07mL (correspondendo a uma dose de 2,8 mg do fármaco). Essa seringa deve ser manipulada com muito cuidado, tanto para evitar o desperdício do fármaco, pois o êmbolo só consegue ejetar o produto (não existe retorno), como também para segurança do profissional que a manipula, já que é um fármaco considerado perigoso (risco para a gestação) pelo *National Institute for Occupational Safety and Health*. (30)

Conclusão:

Com esta atividade vejo que o fracionamento hospitalar, principalmente de fármacos de alto custo, pode gerar uma grande economia para a instituição e ainda assim garantir a segurança e eficácia do medicamento. Tudo isso só é possível graças ao profissional farmacêutico, que está capacitado para tal procedimento.

SECÇÃO B – Farmácia Castro

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária decorreu entre os meses de janeiro e maio de 2023 na Farmácia Castro, situada numa zona residencial de Gondomar. Devido à sua localização, próxima do Centro de Saúde de Gondomar, tem bastante movimento durante todo o período de funcionamento (segunda a sexta de 9:00 - 22:00 h e sábado de 9:00 – 21:00h) e, tem como principal atividade a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica. Entretanto, como também é uma zona de conexão para outras regiões, também há procura para situações de emergência, aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica e produtos de saúde e bem-estar.

A equipa de trabalho é composta por 10 profissionais, sendo uma enfermeira, 2 técnicos de farmácia e 7 farmacêuticos. Durante o período do estágio estive sob a orientação da Dra. Angelina Castro, que é a diretora técnica e proprietária da farmácia, contudo tive a oportunidade de aprender com cada colega, o que foi uma experiência fantástica.

A Farmácia Castro é muito bem estruturada, tendo o privilégio de ser grande e espaçosa, possui um amplo salão de entrada onde os utentes possuem acomodações para a espera do atendimento. Possui também muitas prateleiras e gondolas para expor os produtos e os utentes são chamados por um sistema de senhas. A farmácia conta com um gabinete de apoio ao utente, onde são realizados vários serviços farmacêuticos, como determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e administração de injetáveis.

Além disso, a farmácia conta ainda com um laboratório espaçoso e equipado para preparações de medicamentos manipulados simples, como soluções, pomadas e cremes. O *backoffice* é, como os restantes espaços, espaçoso e muito bem organizado, e conta com um robô, que ajuda a otimizar o espaço e diminuir os erros de dispensação, tornando assim o processo de armazenamento e receção de encomendas dos medicamentos mais eficaz.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela 3, abaixo, mostra o cronograma seguido no estágio na Farmácia Castro:

Tabela 3 – Cronograma do estágio realizado na Farmácia Castro

Atividade/Setor	Período
Receção e armazenamento de encomendas	janeiro - abril
Observação de atendimento	fevereiro
Atendimento e dispensa	fevereiro - maio
Gestão de reservas	fevereiro - maio
Determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos	fevereiro - maio
Preparação de manipulados	março - maio

O estágio na Farmácia Castro teve início em janeiro de 2023 e a primeira atividade a ser realizada foi a receção e armazenamento das encomendas. Todo o processo está bem definido e organizado. As encomendas chegam duas vezes por dia, por volta das 10:00 horas e depois por volta das 16:00 horas, e a seguir damos prioridade para rececionar os medicamentos termolábeis e armazená-los em frigorífico próprio. Nesse período tive a oportunidade de conhecer o sistema informático usado na farmácia, o Sifarma, e perceber a organização dos produtos, como aqueles que podem ir para o robô e aqueles que não devem ir para o robô.

Já no mês de fevereiro estive a observar o atendimento e, com isso, fui percebendo aos poucos como funciona o módulo de atendimento no Sifarma. Além disso, estive atenta para perceber como gerir o atendimento, já que temos o robô para auxiliar. Devemos, assim que possível, solicitar a dispensa, pois isso ainda demora alguns instantes e podemos gerir o tempo com outras questões importantes, como perguntar se o utente já usa esse medicamento, registar na ficha do utente, ou explicar a posologia, por exemplo.

Ainda no fim do mês de fevereiro, comecei a realizar com autonomia o atendimento e dispensa de medicamentos. Para poder dar resposta quando algum medicamento não estava disponível, aprendi a gerir as reservas, que normalmente chegam muito rapidamente.

Quando os utentes solicitavam os serviços para determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos, eu encaminhava para o gabinete e aí realizava a respetiva determinação, sendo a mais comum a determinação da tensão arterial. Com o tempo, também tive oportunidade de observar o funcionamento do laboratório e a preparação dos medicamentos manipulados. Assim, a partir de março, já estava apta a fazer com autonomia as formulações que os utentes solicitavam.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Manipulação de pomada de enxofre a 10%

Contextualização:

Durante o período de estágio surgiram algumas solicitações de medicamentos manipulados, sendo o mais comum a pomada de enxofre, que normalmente é usada para casos de escabiose. Sendo assim, foi-me solicitado, depois de observar algumas vezes, que fizesse uma pomada de enxofre a 10% para atender a uma prescrição médica.

A escabiose, conhecida popularmente como sarna, é uma infecção parasitária causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei* variante *hominis*. A fêmea adulta mede cerca de 0,3 × 0,4 mm e tem aproximadamente o dobro do tamanho do ácaro macho. Esses parasitas podem mover-se aproximadamente 2,5 cm por minuto na superfície quente do corpo. As fêmeas grávidas cavam passagens superficiais, chamadas tocas (cerca de 0,5 a 5 mm por dia), no estrato córneo, onde geralmente permanecem durante todo o restante ciclo de vida, entre quatro e seis semanas, e colocando entre dois e três ovos por dia. As larvas eclodem dois a três dias depois (os fármacos escabicidas não ovicidas devem, portanto, permanecer na epiderme durante, pelo menos, esse tempo), atingem a superfície cutânea e desenvolvem-se em ninfas nas pregas da pele e folículos. Dentro de 9-17 dias, originam ácaros sexualmente maduros. Os ácaros machos morrem após a fertilização, enquanto as fêmeas grávidas voltam a enterrar-se na pele e o ciclo recomeça. (31)

A principal queixa dos pacientes é o prurido noturno, e as pápulas eritematosas, escoriadas e disseminadas, que são geralmente vistas no tronco anterior e nos membros. A infestação é considerada eliminada se, 1 semana após o término do tratamento, não houver manifestações de sarna ativa (sem lesões ativas e sem prurido noturno). O prurido pode persistir até 2-4 semanas após o tratamento. (32)

Desenvolvimento/Intervenção:

Os tratamentos que podem ser usados para escabiose são: 1) creme de permetrina a 5%, aplicado da cabeça aos pés e lavado após 8 a 12 horas. Deve ser repetido após 7-14 dias; 2) ivermectina oral 200 microgramas/Kg em duas doses com uma semana de intervalo; 3) loção de benzoato de benzilo 10-25% aplicada uma vez ao dia à noite em 2 dias consecutivos e com reaplicação em 7 dias; 4) enxofre 6-33%, sendo o tratamento mais antigo em uso, como creme, pomada ou loção.(32)

Os fármacos tópicos constituem a primeira linha de tratamento e a ivermectina oral está reservada para casos recorrentes e difíceis de tratar. O enxofre é o tratamento mais antigo, apresentando como principais vantagens a baixa toxicidade, podendo ser usado em mulheres grávidas ou a amamentar e bebês com menos de 2 meses, e o baixo custo. Contudo, tem mau odor, mancha as roupas e tem aplicação incômoda. A pomada de enxofre a 10% deve ser aplicada durante 3 noites consecutivas, permitindo a atuação durante 24 horas, tomando banho antes de cada aplicação. De acordo com sua concentração, o enxofre pode ter várias funções farmacológicas, como queratolítico, antissético, parasiticida. Numa concentração de 6 a 10% apresenta ação escabicida. Contudo, ainda não é claro o mecanismo de ação do enxofre no tratamento da escabiose. (32–36)

A preparação dessa formulação é simples, mas deve ser feita com cuidado para que o produto fique completamente homogêneo. A Farmácia Castro já possui uma ficha de preparação do manipulado, que se encontra na tabela 4. Na prescrição que me foi atribuída, foi solicitada uma preparação de 300g de pomada de enxofre a 10%. Sendo assim, usei 30g de enxofre e 270g de vaselina.

Como o laboratório dispõe de um Unguator®, que é um sistema elétrico de homogeneização, utilizei essa máquina para agilizar o processo. Esse equipamento possui recipiente de mistura próprio, que encaixa no bastão que sustenta a hélice, sendo também a embalagem do medicamento, como mostra a figura 2.



Figura 2 – Unguator®

Depois de preparar a formulação, devemos colocar o rótulo do produto, que deve conter: 1) nome do doente; 2) fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico – enxofre a 10%; 3) identificação da farmácia – Farmácia Castro; 4) número do lote atribuído – exemplo: 22042023.1; 5) instruções especiais/ condições de conservação – conservar em

temperatura ambiente e com franco bem fechado; 6) via de administração – medicamento para aplicação cutânea; 7) posologia – aplicar 3 noites consecutivos; 8) prazo de utilização do medicamento preparado – 1 mês e 9) identificação do farmacêutico diretor técnico.(28) Além disso, colocamos o preço de venda ao público do produto, que é orientado pela Portaria nº 769/2004.(37)

Tabela 4 – Ficha de preparação de enxofre 10% - 300g

	Rubrica do operador
1 - Limpar a hélice do unguator® com água destilada, secando-a em seguida, com papel absorvente.	
2 - Verificar o estado de limpeza do recipiente de mistura do unguator®.	
3 - Pesar 30g enxofre sobre um papel.	
4 - Pesar metade da vaselina, ou seja, 135g, no recipiente do unguator®.	
5 - Adicionar o enxofre diretamente ao recipiente do unguator®.	
6 – Adicionar a restante vaselina, ou seja, 135g e tapar o recipiente.	
7 - Encaixar o recipiente na máquina e misturar, fazendo movimentos verticais (começar com velocidade baixa e de seguida a velocidade elevada, permanecendo assim por aproximadamente 5min).	
8 - Abrir a tampa do recipiente, observar a homogeneidade do produto e retirar a hélice.	
9 - Retirar a hélice do agitador e fechar o recipiente convenientemente.	
10 - Limpar a hélice com papel absorvente.	
11 - Lavar a hélice com água corrente quente, e, de seguida, com água destilada.	
12 - Lavar os utensílios utilizados e secar o material.	

Conclusão

A pomada de enxofre é um produto de execução fácil, e que requer pouco tempo de execução, fornece um tratamento eficaz e possui um ótimo custo-benefício para o utente. O profissional farmacêutico tem grande importância na preparação do medicamento manipulado, garantindo a segurança e eficácia do tratamento.

Atividade 2: Medição automatizada da pressão arterial

Contextualização:

Durante um atendimento, uma utente solicitou que eu verificasse sua pressão arterial, pois estava a sentir dores de cabeça e achava que poderia ser essa a causa do problema. Encaminhei a senhora ao gabinete e solicitei que sentasse por alguns minutos. Depois, com um equipamento automatizado, medi a pressão arterial da utente.

Desenvolvimento:

A hipertensão é a condição na qual os vasos sanguíneos apresentam pressão elevada persistentemente. A pressão sanguínea é criada pela força do sangue contra as artérias conforme é bombeado pelo coração. A hipertensão é uma doença séria e pode aumentar o risco de outras doenças, como cardíacas, cerebrais e renais. É uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo, com mais de mil milhões de pessoas afetadas pela doença. (38)

Segundo a Direção Geral de Saúde, o diagnóstico de hipertensão arterial é definido como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg. (39)

A *European Society of Hypertension* recomenda o uso de um dispositivo eletrónico automatizado de braço que seja validado por uma organização científica. Com o uso destes equipamentos recomenda ainda que seja realizada num ambiente silencioso, com temperatura agradável, que o utente permaneça sentado e relaxado por 3-5 minutos, que não haja conversa do paciente ou da equipa durante as medições e estar por pelo menos 30 minutos sem exercícios, sem ingestão de alimentos, sem cafeína e sem fumar. (40)

Além disso, o utente deve estar com as costas apoiadas na cadeira, as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, braço descoberto apoiado na mesa e o meio do braço ao nível do coração. Devem ser feitas 3 leituras e usar a média das 2 últimas. (40)

Conclusão:

É de extrema importância verificar a pressão arterial, principalmente em pacientes hipertensos. Com essa atividade pude conhecer melhor as recomendações para medir a pressão arterial de um utente para que o valor apontado pelo equipamento seja real.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Análogos do *Glucagon-like peptide 1* em Diabetes Mellitus

1.1 Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2019 a Diabetes Mellitus (DM) estava entre as 10 principais causas de morte no mundo, independente da capacidade financeira e localização dos países. (41) Portugal é o segundo país da União Europeia com maior prevalência, de 13,6% na idade adulta (20 -79 anos), predominantemente no sexo masculino, em qualquer faixa etária. (42,43)

De acordo com o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes existe uma relação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a diabetes, sendo que cerca de 90% da população diabética apresenta excesso de peso ou obesidade. A prevalência da DM nas pessoas obesas ($IMC \geq 30$) é aproximadamente 4 vezes maior do que nas pessoas com IMC normal ($IMC = 18,5 - 24,9$). (43)

1.2 Fisiopatologia

A DM é uma doença metabólica crónica caracterizada pela alteração da secreção de insulina e graus variáveis de resistência periférica à insulina, promovendo hiperglicemia. A longo prazo a hiperglicemia causa sérios danos no coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. A DM é classificada em 3 tipos, de acordo com a etiologia de cada uma, em diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e diabetes gestacional. (44–46)

A diabetes gestacional é uma complicação grave da gravidez, em que mulheres sem diagnóstico prévio de diabetes desenvolvem hiperglicemia crónica durante a gestação. Acredita-se que as células β pancreáticas se deterioreem devido à produção excessiva de insulina em resposta ao consumo excessivo de energia e resistência à insulina, deteriorando as células ao longo do tempo. (47)

A DM1 é caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas que é causada por um processo autoimune, normalmente levando à deficiência absoluta de insulina. Os principais sintomas incluem necessidade de urinar com frequência, sede, fome constante, perda de peso, alterações na visão e fadiga. Esses sintomas podem começar repentinamente.

Por ser autoimune, é geralmente caracterizada pela presença de anticorpos, nomeadamente anticorpos dirigidos contra a insulina, descarboxilase do ácido glutâmico e proteína tirosina fosfatase IA-2.(46,48)

A DM2 representa mais de 90% das pessoas com DM e é uma condição caracterizada pela secreção deficiente de insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas, resistência tecidual à insulina, e uma resposta inadequada de secreção de insulina compensatória. Além disso, novos estudos sugerem um papel para a desregulação de adipocinas, anormalidades na microbiota intestinal, desregulação imunológica e inflamação como importantes fatores fisiopatológicos na DM2. (49–53)

Em geral, a DM2 desenvolve-se gradualmente, sem qualquer sintoma óbvio. Sendo assim, a DM2 é diagnosticada pela detecção de níveis de glicemia elevados em testes de rotina. Acredita-se que a progressão da doença comece com um estado de resistência à insulina. Os tecidos que anteriormente eram responsivos à insulina tornam-se relativamente refratários à ação da hormona, necessitando de níveis mais elevados para responder de modo apropriado. Na maioria dos casos, esta resistência resulta de obesidade ou de um estilo de vida sedentário, embora a predisposição molecular não esteja bem caracterizada nestes pacientes. (54)

Em relação à fisiopatologia da DM2, a doença ocorre devido a um mau funcionamento dos ciclos de feedback entre a ação da insulina e a secreção da insulina, resultando em níveis anormalmente elevados de glicose sanguínea. No caso de disfunção das células β pancreáticas, a secreção de insulina é reduzida, limitando a capacidade do organismo em manter os níveis fisiológicos de glicose. Por outro lado, a resistência à insulina contribui para o aumento da produção de glicose no fígado e diminuição da captação da glicose tanto no músculo, quanto no fígado e no tecido adiposo. Mesmo que ambos os processos ocorram no início da doença e contribuam para o seu desenvolvimento, a disfunção celular normalmente é mais grave do que a resistência à insulina. No entanto, quando ambas as situações estão presentes, a hiperglicemia é amplificada, levando à progressão da DM2.(55)

Embora a fisiopatologia da diabetes não tenha sido completamente elucidada até ao presente momento, é verdade que a doença tem uma componente genética importante, pois ocorre com maior frequência em pares de gémeos monozigóticos comparativamente a pares de gémeos dizigóticos. (56) Uma grande variedade de fatores do estilo de vida também é de grande importância para o desenvolvimento de DM2, como o sedentarismo, inatividade

física, tabagismo e consumo de álcool. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a obesidade é o fator de risco mais importante para a DM2, podendo influenciar, como anteriormente dito, o desenvolvimento da resistência à insulina e a progressão da doença.(57,58)

1.3 Diagnóstico e fármacos na diabetes mellitus tipo 2

O diagnóstico de DM2 é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral:

- a) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (ou $\geq 7,0$ mmol/L); ou
- b) Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL (ou 11,1 mmol/L); ou
- c) Glicemia ≥ 200 mg/dL (ou 11,1 mmol/L) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose; ou
- d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.(59)

O principal objetivo da terapia farmacológica na DM2 consiste em normalizar os parâmetros metabólicos para reduzir os riscos de complicações a longo prazo. As estratégias farmacológicas geralmente passam por uma ou mais das seguintes: 1) retardar a velocidade de absorção da glicose no intestino; 2) aumentar a secreção de insulina pelas células β pancreáticas; 3) aumentar a sensibilidade à insulina nos tecidos-alvo e 4) reduzir a reabsorção renal da glicose.(54)

Os fármacos que não são secretagogos da insulina, como não atuam diretamente na função pancreática, podem ser usados em diferentes fases da doença, pois à medida que a doença progride, o pâncreas vai produzindo cada vez menos insulina. Deste modo, o tratamento da DM2 pode necessitar de insulinoterapia assim que os outros fármacos não consigam manter a glicemia equilibrada.(54) Os mecanismos de ação dos fármacos não insulínicos estão resumidamente descritos na tabela 5.

O foco do tratamento da DM2 tem sido tradicionalmente o controle glicêmico, como dito anteriormente, mas a importância do tratamento multifatorial tem sido destacada nas diretrizes de tratamento. Essa abordagem inclui a melhoria dos fatores de risco cardiovascular, incluindo hiperglicemia, sobrepeso/obesidade, hipertensão e dislipidemia. Diretrizes recentes também recomendam priorizar agentes anti hiperglicêmicos com benefício demonstrado no desfecho cardiovascular em pacientes com doença cardiovascular. (60–63)

Tabela 5 – Fármacos não insulínicos utilizados na Diabetes Mellitus

ESTRATÉGIA FARMACOLÓGICA	CLASSE TERAPÊUTICA	MECANISMO DE AÇÃO	EXEMPLOS
Reduzir/retardar a absorção dos hidratos de carbono	Inibidores da glucosidase intestinal α	Inibidor competitivo da glucosidase intestinal α	Acarbose
Secretagogos da insulina	Sulfonilureias	Inibição dos canais de K^+ nas células β pancreáticas	Glibenclamida Glicazida
	Derivados da D-fenilalanina	Inibição dos canais de K^+ nas células β pancreáticas	Nateglinida
	Inibidores de DPP-IV	Bloqueia a degradação do GLP1	Sitagliptina
	Agonistas do recetor GLP-1	Ativação do recetor GLP-1	Semaglutido
Sensibilizadores da insulina	Biguanidas	Redução da gliconeogénese e aumento da sensibilidade à insulina	Metformina
	Tiazolidinedionas	Agonistas dos recetores nucleares $PPAR\gamma$ (adipócitos), aumentando a transcrição de genes envolvidos no metabolismo da glicose e de ácidos gordos	Pioglitazona
Reduzir a reabsorção renal da glicose	Inibidores SGLT2	Inibe o co-transportador Na^+ /glicose 2	Dapaglifozina

1.4 Efeito incretina

O efeito incretina ocorre quando comparamos a secreção de insulina em duas situações: glicose ingerida por via oral e a mesma quantidade de glicose administrada por via venosa. Surpreendentemente, a secreção de insulina é diferente e a via oral origina níveis mais elevados de insulina. Isso ocorre devido às incretinas, que são hormonas intestinais que potenciam, de modo dependente de glicose, a secreção de insulina após a ingestão de uma refeição. As duas incretinas mais bem estudadas, o polipéptido insulínico dependente de glicose (GIP) e o GLP-1, exercem as suas ações sobre a insulina por meio de recetores acoplados à proteína G distintos, altamente expressos nas células β das ilhotas.(64)

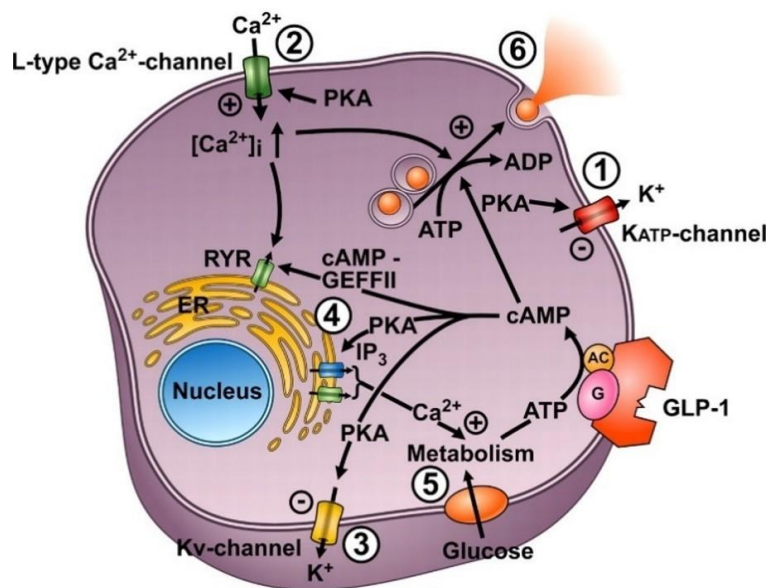


Figura 3 – Ações celulares do GLP-1 que levam à estimulação da secreção de insulina. Retirado de (66). O GLP-1 se liga ao recetor acoplado à proteína G ativando a adenilato ciclase, com isso os níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclica aumentam, levando à ativação da proteína cinase A, que medeia os mecanismos moleculares que resultam na secreção de insulina.

Juntos, GLP-1 e GIP, são responsáveis por 50 a 70% da insulina total secretada após a carga oral de glicose e contribuem para o controlo da hiperglicemia pós-prandial. (65) Os efeitos sobre a secreção de insulina são mantidos apenas até que um nível “normal” de glicose plasmática seja alcançado, minimizando assim o risco de hipoglicemia. Como mostra a figura 3, a sinalização do recetor GLP-1 envolve a ativação da adenilato ciclase, que ativa a adenosina monofosfato cíclica, que por sua vez ativa a proteína cinase A, resultando na secreção de insulina.(66)

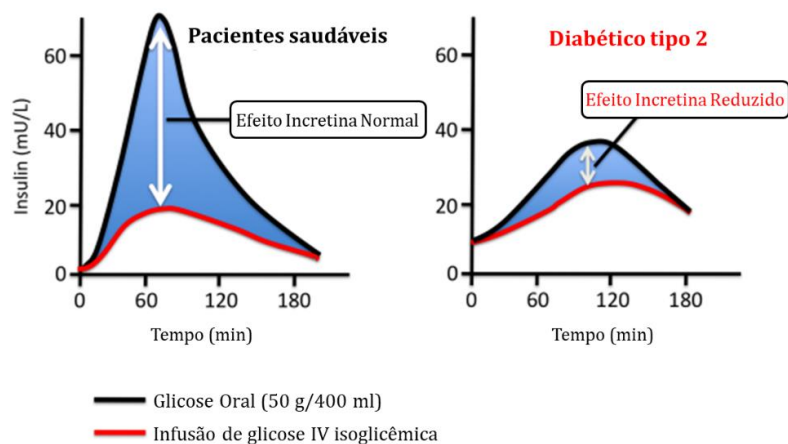


Figura 4 – Diabetes e efeito incretina. Há uma liberação muito maior de insulina em resposta à administração oral de glicose em comparação com a mesma quantidade de glicose por infusão intravenosa. Esse “efeito incretina” resulta da liberação de péptidos de incretina na via gastrointestinal após a ingestão de alimentos. Esses péptidos estimulam a liberação adicional de insulina além daquela produzida pelo efeito direto da glicose plasmática nas células beta pancreáticas. Conforme ilustrado pela área em azul, tanto o GLP-1 quanto o GIP são responsáveis por aproximadamente 70% da insulina pós-prandial em pacientes saudáveis. Já os pacientes com DM2 têm um efeito incretina marcadamente diminuído (aproximadamente 36% da insulina pós-prandial). Adaptado de (145).

O efeito incretina está acentuadamente reduzido na DM2, mostrando uma falta de resposta da redução da glicemia mediada pelas incretinas. Isso acontece devido à redução da atividade ou dessensibilização dos recetores GIP e redução do nível circulante pós-prandial de GLP-1. Estudos mostram que a hiperglicemia crónica diminui a expressão dos recetores GLP-1 e GIP e essa diminuição provavelmente contribui para uma redução do efeito incretina na DM2. (67,68) A Figura 4 mostra a redução do efeito incretina nos pacientes diabéticos.

1.5 Glucagon-like-peptide – 1

O GLP-1 foi isolado pela primeira vez em 1986 a partir de extratos da mucosa intestinal suína com base na sua ação insulínica.(69) Essa hormona peptídica é secretada pelas células L, localizadas no epitélio intestinal e são distribuídas pelo jejuno, íleo e cólon. As células L expressam o gene da glucagina, resultando na produção de proglucagon, um peptídeo de 160 aminoácidos. O proglucagon é armazenado em grânulos intracelulares onde sofre processamento pós tradução e é clivado pela pré-hormona convertase 1/3, para produzir, entre outros peptídeos, o GLP-1.(70–72)

A célula L é uma célula do “tipo aberta”, com um prolongamento citoplasmático apical que está em contacto directo com os nutrientes que chegam ao lúmen intestinal. A glicose é um forte estimulador da secreção de GLP-1, e há um consenso de que o

transportador de glicose dependente de sódio 1 é o sensor de glicose luminal dominante nas células L. (70)

Assim, depois do contacto com os nutrientes, o GLP-1 é libertado e entra na circulação na sua forma intacta, GLP-1(7-36) amida. É rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) que cliva os dois primeiros aminoácidos no N-terminal. O metabolito resultante, GLP-1(9-36)NH₂, já não possui atividade insulínica. (73) Como resultado dessa rápida degradação, menos de 10% do GLP-1 libertado atinge os seus órgãos-alvo intacto. (74)

O GLP-1 intacto liga-se ao seu único recetor conhecido, um recetor acoplado à proteína G classe B1. Além da expressão nas células pancreáticas α , β e δ , o recetor é expresso em vários outros tecidos, incluindo o intestino, estômago, pulmão, coração, rins e várias regiões do sistema nervoso central, como o hipotálamo e o tronco cerebral, nomeadamente no trato solitário, responsável por veicular informações relacionadas ao paladar. Além disso, os recetores GLP-1 são expressos por alguns dos neurónios do gânglio nodoso do nervo vago e acredita-se que intercedem a mediação neural dos efeitos do GLP-1. (75–77)

1.6 Desenvolvimento de agonistas do recetor GLP-1 (GLP-1 RA)

A identificação do GLP-1 desencadeou o desenvolvimento de agonistas do recetor GLP-1 (GLP-1 RAs). Estudos em seres humanos com DM2 mostraram a atividade insulínica do GLP-1, que foi acompanhada de uma redução de curto prazo na glicose plasmática. (78) No entanto, descobriu-se que o GLP-1 é degradado proteoliticamente e inativado pela ubíqua enzima DPP-4 e, tanto a molécula intacta de GLP-1, quanto os metabolitos gerados pela DPP-4, foram rapidamente eliminados da circulação, com uma semi-vida de eliminação de aproximadamente 2 minutos. Apesar da duração do efeito ser curta e não permitir a utilização terapêutica do péptido, isso permitiu provar o conceito teórico de que a estimulação do recetor GLP-1 é um método adequado para reduzir a glicemia em indivíduos com DM2. (78–80)

Também ajudou a esclarecer os três principais mecanismos que levam à redução da glicemia: (a) ações insulínicas dependentes de glicose; (b) supressão da hipersecreção de glucagona, exceto por episódios caracterizados por hipoglicemia e (c) uma desaceleração do esvaziamento gástrico, que foi associada a efeitos marcantes na glicemia pós-prandial. (78,81,82)

Foram descritas alterações agudas relativamente precoces no apetite, saciedade e consumo de alimentos após administração de GLP-1, resultando numa redução correspondente na ingestão calórica, aumentando assim a motivação para desenvolver compostos que mimetizem a fisiologia do GLP-1, mas que sejam resistentes à inativação proteolítica da DPP-4 e com cinética de eliminação mais lenta para permitir frequências de administrações razoáveis. (83)

Como um produto de serendipismo, o primeiro agonista GLP-1 a ser desenvolvido foi o exenatido, cujo composto parental foi isolado da saliva do lagarto monstro de Gila (*Heloderma suspectum*), que foi identificado como homólogo ao GLP-1 mamífero e capaz de ligar e ativar os recetores GLP-1. O exendina-4 sintético foi denominado exenatido e, sem modificações adicionais, foi o primeiro GLP-1 RA aprovado para tratar DM2. Após essa aprovação várias empresas farmacêuticas estimularam o desenvolvimento de GLP-1 RAs com maior eficácia e maior duração de ação. (84)

1.7 Fármacos GLP-1 RAs disponíveis em Portugal em 2023

Existem atualmente 4 fármacos GLP-1 RAs aprovados para DM2, disponíveis em Portugal: liraglutido, exenatido, dulaglutido e semaglutido. A tabela 6 compara as suas principais características.

Tabela 6 – GLP-1 RAs atualmente disponíveis em Portugal para DM2. [adaptado de (85)]

	Liraglutido (Victoza®)	Exenatido (Bydureon®)	Dulaglutido (Trulicity®)	Semaglutido (Ozempic®)
Data de aprovação (FDA e EMA)	25 janeiro 2010 30 junho 2009	26 janeiro 2012 17 junho 2011	18 setembro 2014 21 novembro 2014	5 dezembro 2017 8 fevereiro 2018
Ensaio clínico fase III	LEAD	DURATION	AWARD	SUSTAIN
Homologia com o GLP-1 nativo	97%	53%	90%	94%
Dose e frequência de administração	0,6 – 1,8 mg 1x/dia	2mg 1x/semana	0,75 – 1,5 mg 1x/semana	0,25 – 1 mg 1x/semana
Tempo de semi- vida	13 h	NR*	5 dias	1 semana
Evidência de eliminação renal	Não	Sim	Não	Sim**
Eficácia na redução da HbA1c	Alta	Intermediária	Alta	Altíssima
Efeito sobre o peso	Alto	Baixo	Intermediário	Altíssimo
Efeitos adversos gastrointestinais	Intermediário	Baixo	Intermediário/ Alto	Intermediário/ Alto

*A absorção extremamente lenta do exenatido, administrado uma vez por semana, não permite a identificação de um pico;**Insignificante em pacientes com insuficiência renal terminal.

1.7.1 Exenatido

A exendina-4, forma natural do exenatido, tem uma homologia de sequência de aminoácidos de 53% com o GLP-1 de mamíferos, no entanto, é resistente à degradação pela DPP-4. Como resultado, o exenatido tem uma duração de ação muito maior em comparação ao GLP-1 endógeno, com uma semivida de 2,4 horas. O primeiro análogo do exenatido sintético foi desenvolvido e comercializado como Byetta®, tendo duração de ação curta e administração duas vezes ao dia. Entretanto, esse fármaco já não está disponível em Portugal. (86)

Posteriormente o exenatido foi desenvolvido numa nova formulação, com o princípio ativo libertado lentamente (Bydureon®), e uma administração única a cada semana. De uma forma geral, a tecnologia consiste em encapsular o medicamento em microesferas injetáveis que se degradam lentamente *in situ* e libertam o fármaco na circulação de forma sustentada. A matriz estrutural da microesfera é composta por um polímero biodegradável de poli-(ácido láctico-co-ácido glicólico).(87)

O exenatido de libertação prolongada foi comparado com o liraglutido em pacientes com DM2 que estavam a ser tratados com antidiabéticos orais no estudo DURATION-6. As reduções na HbA1c foram significativamente maiores em pacientes com liraglutido em comparação com exenatido (-1,48% versus -1,28%). Além disso, o grupo com liraglutido demonstrou perda de peso superior a 0,9kg em comparação com o grupo exenatido. Ambos os fármacos reduziram significativamente a glicose plasmática em jejum (-38,2 mg/dL no liraglutido e -31,7 mg/dL no exenatido). O grupo tratado com liraglutido apresentou taxas mais altas de náuseas, vômitos e diarreia em comparação com exenatido, apesar de ambos apresentarem atenuação dos sintomas ao longo do tempo. (88)

1.7.2 Liraglutido

O liraglutido possui homologia de 97% em relação ao GLP-1 nativo. Nesse fármaco, uma cadeia lateral de ácido gordo livre foi acoplada ao peptídeo que promove a ligação à albumina no plasma e no líquido intersticial. Apenas uma pequena porção de liraglutido (aproximadamente 1 a 2%) circula na forma livre (não ligada à albumina), pronta para difundir-se nos tecidos e ligar-se aos recetores. A fração ligada à albumina forma um reservatório que promove uma ação prolongada. No geral, a semivida de eliminação é de aproximadamente 13 horas, tornando-se uma formulação adequada para uma única administração diária.(89)

O ensaio clínico LEAD analisou a eficácia e segurança do liraglutido em períodos que variaram entre 26 e 52 semanas. Este programa foi um empreendimento abrangente, incluindo 5796 pacientes e investigando uma ampla gama de opções terapêuticas no espectro da progressão da DM2. A eficácia e segurança do liraglutido, administrado como monoterapia ou em combinação com vários medicamentos antidiabéticos orais, foi comparada com a administração de insulina glargina, exenatido, sitagliptina e várias combinações de glimepirida, metformina e rosiglitazona. (90)

Estes estudos demonstraram a eficácia e segurança do liraglutido, tanto como monoterapia como em terapia combinada com 1 ou 2 agentes antidiabéticos orais. Além de fornecer um controlo glicémico robusto, o liraglutido induziu uma redução de peso corporal na maioria dos pacientes, reduziu a pressão arterial e os triglicerídeos, e foi bem tolerado, apresentando risco mínimo de hipoglicemia. (91)

1.7.3 Dulaglutido

O dulaglutido é um GLP-1 RA que apresenta 90% de semelhança com o GLP-1 endógeno. É formado por duas cadeias idênticas ligadas por dissulfeto, cada uma das quais contém uma sequência de análogo do GLP-1 humano modificado, ligado de forma covalente por um pequeno elo peptídico, a um fragmento de cadeia pesada de imunoglobulina G4 humana modificada. Assim, o dulaglutido também é resistente à degradação pela DPP-4.(92)

O estudo AWARD-6 comparou a administração de 1,5mg de dulaglutido, uma vez por semana, com a administração diária de 1,8mg de liraglutido em pacientes com DM2 que usavam metformina. A alteração média na HbA1c foi de -1,42% e -1,36% nos grupos dulaglutido e liraglutido, respetivamente. A redução de peso foi significativamente maior no grupo liraglutido em comparação com dulaglutido (-3,61 kg versus -2,9 kg). Além disso, o estudo não mostrou diferença nos efeitos adversos gastrointestinais entre os grupos. Para o estudo AWARD-1 as reações adversas gastrointestinais foram semelhantes para os grupos dulaglutido 1,5 mg e exenatido 2mg. (93,94)

No estudo AWARD-4, o dulaglutido apresentou melhor eficácia na redução da HbA1c e na redução do peso quando comparado com a insulina glargina.(95)

1.7.4 Semaglutido

O semaglutido possui uma estrutura semelhante ao liraglutido (GLP-1 com uma cadeia lateral de ácido gordo livre). No entanto, a alanina na posição 2 do péptido, que é reconhecida pela DPP-4, foi trocada pelo ácido α -aminobutírico para tornar a molécula totalmente resistente à DPP-4. A ligação da cadeia lateral do ácido gordo parece mais forte, de modo que a eliminação parece ainda mais lenta, permitindo uma administração única a cada semana.(96,97)

Os estudos SUSTAIN são um conjunto de ensaios clínicos fase III que verificaram a segurança e eficácia do semaglutido, comparando com placebo e com outros fármacos usados para tratamento da DM2. O estudo SUSTAIN-1 comparou o semaglutido (0,5 e 1mg) com placebo, mostrando uma redução de 1,45% da HbA1c no grupo do semaglutido 0,5 mg e uma redução de 1,55% no grupo semaglutido 1 mg comparativamente com o placebo. (98)

O estudo SUSTAIN-3 randomizou pacientes que usavam metformina, tiazolidinedionas e/ou sulfonilureias para o grupo semaglutido 1 mg ou exenatido 2mg, durante 56 semanas sem interromper a terapêutica com seus respetivos antidiabéticos orais. O semaglutido foi superior ao exenatido em relação à redução da HbA1c (-1,5% *versus* -0,9%). Houve também significativamente mais perda de peso no grupo semaglutido em comparação com exenatido (-5,6 kg *versus* -1,9 kg). (99)

Já o estudo SUSTAIN-7 randomizou pacientes que usavam metformina em 4 grupos: semaglutido (0,5 mg e 1 mg) e dulaglutido (0,75 mg e 1,5 mg). O semaglutido 0,5 mg melhorou os níveis de HbA1c numa extensão significativamente superior do que o dulaglutido 0,75mg (-1,5% *versus* -1,1%) e o semaglutido 1 mg também provocou uma redução a HbA1c significativamente maior em comparação ao dulaglutido 1,5 mg (-1,8% *versus* -1,4%).(100)

Em 2019 foi aprovado pela FDA, e em 2020 pela EMA, a formulação oral de semaglutido (com o nome comercial Rybelsus®) que, no entanto, ainda não é comercializada em Portugal. (101,102)

1.8 Conclusão

Mesmo com uma vasta gama de opções terapêuticas para DM2, alguns pacientes não conseguem controlar seus níveis glicémicos e isso acarreta complicações, principalmente ao nível cardiovascular. Os análogos do GLP-1 são uma classe de fármacos que chegaram ao mercado para renovar a esperança de quem sofre com essa doença, pois os estudos mostram grandes benefícios, tanto na redução dos níveis de HbA1c, como em outros aspetos importantes, como a perda de peso.

Atualmente em Portugal, estão disponíveis 4 fármacos dessa classe e é importante perceber as diferenças entre eles para fazer o melhor uso da terapêutica. Apesar de apresentarem uma grande frequência e efeitos adversos gastrointestinais, é importante o farmacêutico esclarecer que são sintomas que tendem a desaparecer com o tempo a assim melhorar a adesão do tratamento.

Tema 2 – Contraceção hormonal com foco na contraceção de emergência

2.1 Introdução

A saúde sexual e reprodutiva é um estado de bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade em todos os aspetos relativos ao sistema reprodutivo, às suas funções e processos. Nesse sentido, os cuidados de saúde reprodutiva devem promover uma vida sexual satisfatória e segura, garantindo que as pessoas possam decidir livremente se e quando querem ter filhos. (103)

O número de mulheres que desejam usar o planeamento familiar aumentou acentuadamente nas últimas duas décadas, de 900 milhões em 2000 para quase 1,1 mil milhões em 2020. (104) Além disso, o uso de métodos contraceptivos evita riscos relacionados à gravidez, especialmente para adolescentes. Por outro lado, quando os nascimentos são separados por menos de dois anos, a taxa de mortalidade infantil é 45% maior do que quando os nascimentos são separados por 2-3 anos e é 60% maior do que quando os nascimentos têm quatro ou mais anos de diferença. (105)

A proporção de mulheres em idade reprodutiva que usam algum método contraceptivo aumentou em todas as regiões do mundo desde 2000, especialmente nas regiões onde o uso de contraceptivos era tradicionalmente raro. (104) Em Portugal, de acordo com a legislação em vigor, as consultas de planeamento familiar e os métodos contraceptivos são gratuitos para os utilizadores dos serviços públicos de saúde. (106)

Ainda assim, segundo a Direção Geral de Saúde, em Portugal, nos anos de 2018, 2019 e 2020 registaram-se, respetivamente, 14.336, 14.696 e 13.777 interrupções da gravidez nas primeiras 10 semanas, por opção da mulher. Isso pode estar relacionado com a falta de informação sobre a contraceção, com a baixa frequência de consulta de ginecologia/planeamento familiar ou ainda com o uso inadequado do método contraceptivo escolhido. (107)

A contraceção de emergência é a última oportunidade para evitar uma gravidez não desejada, que é um problema comum em todo o mundo. Além disso, é especialmente importante para alcançar 4,6 milhões de mulheres em risco de gravidez, que não usam um método contraceptivo regularmente, fornecendo uma ligação para o uso de um método contraceptivo contínuo. (108)

2.2 Ciclo menstrual

De um modo geral, o ciclo menstrual está fundamentado no eixo hipotálamo-hipófise-ovários. O hipotálamo segrega e liberta a hormona libertadora de gonadotrofinas, que por sua vez atua a nível da hipófise anterior, onde são sintetizadas e armazenadas as gonadotrofinas, hormona folículo estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH). A FSH estimula a maturação dos folículos ovarianos e, com ela, a secreção de estrogénios que influenciam o desenvolvimento folicular e provoca a proliferação do endométrio. A LH influencia, predominantemente, a produção de progesterona pelo corpo lúteo, e é responsável pela transformação secretória do endométrio, preparando-o para receber o embrião. As hormonas produzidas nos ovários, por sua vez, regulam o hipotálamo, fechando o ciclo. (109,110)

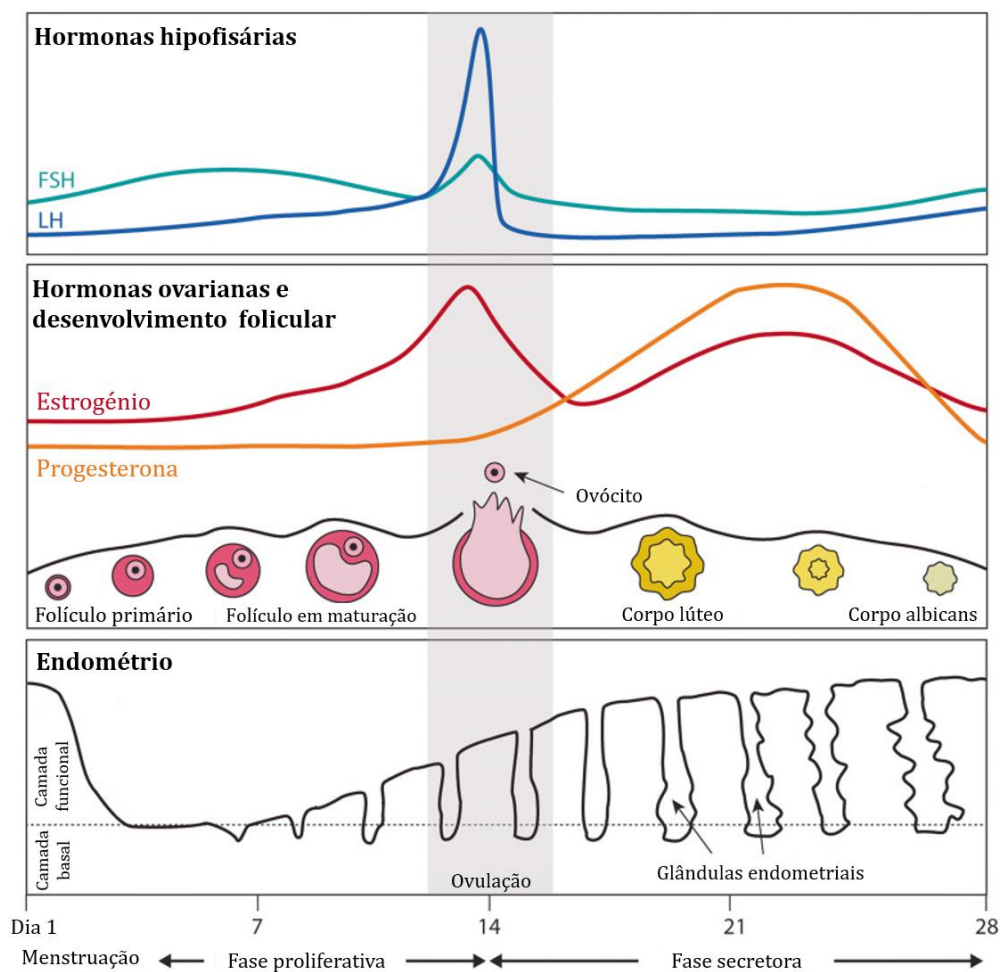


Figura 7 – Ciclo menstrual. Adaptado de (146).

Por convenção, o ciclo menstrual inicia-se com a menstruação. A primeira fase do ciclo é chamada de folicular ou proliferativa, na qual, por influência principalmente da FSH, ocorre a maturação de vários folículos. Habitualmente, apenas um folículo se desenvolve mais rapidamente do que os outros. Os próprios folículos começam a produzir estrogénio e inibina, que provoca um *feedback* negativo na produção de FSH pela hipófise. Com o amadurecimento folicular, ocorre um pico na produção de estrogénio, que por sua vez estimula a secreção de LH. O pico de LH resulta em ovulação, onde o folículo se rompe e liberta o ovócito. A segunda fase do ciclo menstrual ocorre a seguir à ovulação e é conhecida como fase lútea ou secretora, onde o folículo rompido passa a ser chamado de corpo lúteo, libertando progesterona, que por sua vez prepara o endométrio para receber o embrião. Na ausência de fertilização, o corpo lúteo degenera, formando o corpo albicans, resultando concomitantemente numa queda dos níveis de progesterona. Isso provoca a menstruação e o reinício do ciclo. (111,112)

A figura 4 ilustra o processo relatado anteriormente.

2.3 Tipos de contraceção hormonal

A Sociedade Portuguesa da Contraceção divide os métodos contraceptivos em 6 tipos: contraceção oral combinada, contraceção progestativa, contraceção de emergência, métodos contraceptivos reversíveis de longa duração, métodos de barreira e naturais e, por último, a contraceção definitiva. Destes, apenas os 4 primeiros possuem intervenção hormonal.(113)

A contraceção oral combinada, normalmente a mais prescrita, consiste na associação de estrogénios e progestativos, onde o segundo é o maior responsável pela prevenção da gravidez, enquanto o primeiro regula o sangramento menstrual. Os comprimidos podem ser monofásicos (com a mesma dosagem durante todo o ciclo) ou multifásicos (com dosagens que variam semanalmente para um ou ambos componentes). (113,114)

A tabela 7 lista os progestativos usados em Portugal, que são derivados da 19-nortestoterona, da 17 OH-progesterona e da espironolactona. (113,115)

Tabela 7 – Progestativos usados na contraceção.

Derivados da 19-nortestoteron	Derivados da 17 OH-progesterona	Derivados da espironolactona
Levonorgestrel Norgestimato Gestodeno Desogestrel Dienogeste	Acetato de ciproterona Acetato de clormadinona Acetato de nomegestrol	Drospirenona

Os progestativos atuam na prevenção da gravidez ao inibir o desenvolvimento folicular. O seu mecanismo de ação baseia-se num *feedback* negativo no hipotálamo para diminuir a frequência da libertação pulsátil da hormona libertadora de gonadotrofinas. Como consequência, será reduzida a secreção de FSH e LH e o folículo não se desenvolve, impedindo o aumento dos níveis de estrogénio. Sem folículo desenvolvido e sem pico de LH para libertar o folículo, a ovulação é impedida. (114,116)

O estrogénio também tem algum efeito na inibição do desenvolvimento folicular devido ao *feedback* negativo na hipófise anterior, contudo, os seus efeitos não são tão proeminentes quanto os da progesterona. Outro mecanismo de ação da progesterona é tornar o muco cervical mais espesso, dificultando a locomoção dos espermatozoides.(114,116)

A contraceção progestativa consiste na utilização apenas da progesterona para evitar a gravidez. Uma das grandes vantagens desse método é justamente a ausência de estrogénio. Alguns estudos mostram que o uso de preparações combinadas contendo estrogénio, principalmente o etinilestradiol, conferem um risco aumentado para tromboembolismo venoso. Assim, pessoas que já possuem fatores de risco para tromboembolismo venoso podem beneficiar do uso deste tipo de contraceção. (117)

O último método contraceptivo hormonal é a contraceção de emergência que será discutida com maior detalhe em seguida.

2.4 Contraceção de emergência

Referências de preparações pós-coito podem ser encontradas desde 1500 AC em papiros egípcios, mas só recentemente a pesquisa contraceptiva foi capaz de atender essa necessidade. O desenvolvimento de métodos hormonais de contraceção de emergência

remonta à década de 1960, quando foram realizados os primeiros testes em humanos com altas doses de estrogénio para serem administradas depois do coito. Já a inserção de um dispositivo intrauterino como contraceção de emergência foi relatado pela primeira vez em 1976. (118)

Em Portugal, a contraceção de emergência está regulada pela Lei nº 12/2001 de 29 de maio (119), que visa garantir o recurso atempado à contraceção de emergência, reforçar o direito à informação sobre o significado, a natureza e as condições de utilização, garantir o acesso às consultas de planeamento familiar e reforçar os meios de prevenção da gravidez não desejada, nomeadamente na adolescência. Os contracetivos de emergência permitem prevenir a gravidez após uma relação sexual não protegida ou se houver falha do método contracetivo usado. Eles estão disponíveis gratuitamente nos centros de saúde, mas também podem ser encontrados nas farmácias. (119)

Assim os métodos contracetivos de emergência são usados após o coito, mas antes que ocorra a gravidez, e são destinados a um uso ocasional, em vez de uma forma regular de contraceção. (118)

Existem dois tipos principais de contraceção de emergência: hormonal e não hormonal. O método não hormonal é o dispositivo intrauterino de cobre, que é o método mais eficiente e pode ser usado até 5 dias depois da relação sexual, mantendo sua taxa de eficácia em mais de 99%. Embora inserido apenas por um profissional de saúde habilitado, o DIU, como não usa hormonas, não aumenta o risco de trombose, sendo uma vantagem para muitas pessoas e atuando durante todo o ciclo menstrual. (113,120,121) Os métodos hormonais, disponíveis na farmácia comunitária, detalham-se em seguida.

2.4.1 Acetato de ulipristal

Mecanismo de ação

Dentro do grupo hormonal de contracetivos de emergência existem 2 opções em Portugal: acetato de ulipristal e levonorgestrel. O ulipristal é um modulador seletivo do recetor de progesterona e derivado da 19-norprogesterona. Foi desenvolvido com o intuito de aumentar a especificidade para os recetores de progesterona exercendo, essencialmente, atividade antagonista nos tecidos que os expressam. (122,123)

O mecanismo de ação do ulipristal passa por inibir ou atrasar a ovulação ao suprimir o aumento de LH. Como contracetivo de emergência, tem sido atribuído exclusivamente ao

mecanismo de retardar a ovulação por vários dias até que os espermatozoides depositados não sejam mais capazes de fertilizar o óvulo. Como o ulipristal tem uma semi-vida longa (32 horas), é capaz de retardar a ovulação após o tempo de vida do espermatozoide. Esse método inibe a ovulação mesmo que o aumento de LH já tenha começado. (122,124,125)

Até o momento não houve relatos de quaisquer reações adversas imunes atribuídas ao atraso da ovulação pelo ulipristal. Os espermatozoides são capazes de fertilizar um óvulo desde alguns minutos após a relação sexual até 120 horas (5 dias) depois da relação. Por outro lado, o óvulo só é capaz de ser fertilizado até 24 horas após a ovulação. Assim, o ulipristal não possui efeito quando administrado mais de 24 horas após a ovulação. (122,126,127)

Alguns estudos mostraram que o ulipristal pode alterar alguns parâmetros endometriais, embora estudos *in vitro* não mostrem diferença na capacidade de implantação dos embriões quando expostos ou não ao ulipristal, (128) ou seja, um efeito anti-implantação é improvável. Contudo, a FDA mantém na embalagem a mensagem de que “alterações no endométrio que possam afetar a implantação também podem contribuir para sua eficácia”, já que essa hipótese pode impedir algumas mulheres de usar este fármaco. (129)

Farmacocinética

Após uma administração de 30 mg, o ulipristal é rapidamente absorvido e atinge uma concentração plasmática máxima aproximadamente 1h (0,5-2,0 h) após a ingestão. Se administrado junto com uma refeição com elevado teor de gorduras, sua concentração plasmática máxima atrasa de 0,75 h para 3h.(122)

Quanto à distribuição deste fármaco, sabe-se que ele se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (> 98%), como a albumina e proteínas de alta densidade. Como é um composto lipofílico, é excretado no leite materno. Quanto à biotransformação, esta é feita principalmente por via hepática através das enzimas do citocromo P450, principalmente pela CYP3A4 e em menor extensão pela CYP1A2 e CYP2A6. Uma pequena quantidade (6%) do fármaco inalterado sofre eliminação renal. (122)

Interações medicamentosas

Em relação às interações medicamentosas com o ulipristal, o uso no último mês de fármacos que são indutores da CYP3A4 pode reduzir a eficácia do ulipristal. São exemplos: primidona, fenobarbital, dexametasona, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, griseofulvina, medicamentos que contenham Erva de São João, efavirenz,

nevirapina, rifabutina e rifampicina. Além disso, fármacos usados para aumentar os níveis de pH gástrico, como antiácidos, antagonistas dos recetores de histamina H2 e inibidores da bomba de prótons, também são contraindicados. Uma vez que tanto o ulipristal como os progestativos ligam-se aos recetores de progesterona, é aconselhado esperar 5 dias entre a toma deste e o início/retoma de um contraceptivo hormonal. (122,130,131)

Por outro lado, pensa-se que os inibidores da CYP3A4 (como a eritromicina e itraconazol) são capazes de inibir o metabolismo do ulipristal e aumentar sua concentração plasmática. (122)

Contraindicações e reações adversas

Nenhum efeito teratogénico ou defeito congénito foi associado ao ulipristal quando tomado durante a gravidez por mulheres que não sabiam que estavam grávidas. Embora não haja resultados adversos associados à amamentação, as diretrizes do Estados Unidos recomendam evitar a amamentação nas primeiras 24 horas após o uso de ulipristal, enquanto as diretrizes europeias sugerem um período maior, de 7 dias após o uso de ulipristal. (130,132,133)

Segundo a OMS, não há restrições médicas ao uso de ulipristal como contraceptivo de emergência. Todavia, o fabricante sugere cautela em mulheres com asma grave não controlada por glicocorticoides orais, com disfunção hepática grave, problemas hereditários de intolerância à galactose e deficiência total de lactase ou défice de absorção de glucose-galactose. (122,134)

As reações adversas do ulipristal incluem menstruação atrasada, cefaleia, dismenorreia, náusea, fadiga, dor abdominal e dor nas costas. Caso ocorra vômito dentro de 3 horas após a administração, a dose deve ser repetida.

Eficácia

A taxa de eficácia do ulipristal é variável de acordo com o tempo em que foi administrado após a relação sexual. A tabela 8 compara a taxa de eficácia, em relação ao tempo de administração após a relação sexual, entre esse e outros métodos contraceptivos de emergência.

Tabela 8 – Taxa de eficácia dos contraceptivos de emergência [adaptado de (108)]

Método	Tempo decorrido após relação sexual desprotegida	Taxa de eficácia	Nº de mulheres que engravidam/ 1000 mulheres
DIU de cobre	Até 5 dias	> 99%	1
Acetato de ulipristal	0 – 24 horas	99,1%	5
	0 – 72 horas	98,6%	
	0 – 120 horas	98,7%	
Levonorgestrel	0 – 24 horas	95%	10
	24 – 48 horas	85%	
	48 – 72 horas	58%	

Em relação a mulheres com sobrepeso e obesidade, o ulipristal apresenta as mesmas concentrações séricas independentemente do IMC, contrastando com o levonorgestrel, e sendo por isso mais eficaz nesta população do que o levonorgestrel.(132,135)

2.4.2 Levonorgestrel

Mecanismo de ação

O segundo fármaco do grupo de contraceptivos de emergência que recorre ao uso de hormonas é o levonorgestrel (1,5mg), que deve ser administrado por via oral até 72 horas após a relação sexual desprotegida ou com falha no método contraceptivo usado. O levonorgestrel é um esteroide sintético derivado da 19-nortestosterona amplamente usado nas formulações contraceptivas. (136,137)

O principal mecanismo de ação do levonorgestrel é a supressão da LH pela hipófise, que atrasa ou inibe a ovulação. Os estudos realizados até à data são inconclusivos em mostrar se este fármaco também pode interferir na fertilização por espessamento do muco cervical e comprometimento do transporte tubário do esperma ou do óvulo. A melhor evidencia disponível sugere que ele funciona apenas antes da ocorrência da ovulação e não inibe a implantação do óvulo fertilizado. (114,123,138–140)

Contraindicações e reações adversas

O levonorgestrel não é recomendado para mulheres com disfunção hepática grave. Além disso, síndromes de déficit de absorção graves, como na doença de Crohn, podem diminuir a eficácia deste fármaco.(141)

Existem alguns efeitos adversos que este fármaco pode acarretar, como: cefaleias, náuseas, dor abdominal baixa, hemorragia não relacionada com a menstruação, fadiga, tonturas, diarreia, vômitos, sensibilidade mamária e atraso na menstruação. Do mesmo modo que com o ulipristal, se ocorrer vômito dentro de 3 horas após a administração de levonorgestrel, a dose deve ser repetida. (130,141)

Farmacocinética

O levonorgestrel administrado por via oral é rapidamente absorvido, atingindo um nível sérico máximo ao fim de 2 horas e não sofre efeito de primeira passagem. Este fármaco liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, principalmente à globulina de ligação às hormonas sexuais (65%). Apenas uma pequena porção (1,5%) dos níveis séricos correspondem à forma livre.(141)

Seguindo as vias conhecidas do metabolismo dos esteroides, a biotransformação do levonorgestrel ocorre pelas enzimas hepáticas (principalmente pela CYP3A4) e os seus metabolitos são excretados após glucuronidação em proporções aproximadamente equivalentes na urina e nas fezes. (141)

Interações medicamentosas

À semelhança do que acontece com o acetato de ulipristal e restantes métodos hormonais, ocorrem interações importantes se o levonorgestrel for administrado concomitantemente com indutores enzimáticos, pois estes induzem o seu metabolismo e reduzem a sua eficácia, por exemplo como acontece com anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona e carbamazepina), antimicrobianos (greseoflúvina, rifabutina, rifampicina e ritonavir) e algumas plantas (hipericão ou erva de São João – *Hypericum perforatum*). (108,130)

Eficácia

Não são necessários exames físicos, teste laboratoriais ou teste de gravidez antes de administrar o levonorgestrel e este pode ser usado independentemente do dia do ciclo menstrual. Contudo, como mostrado na tabela 8, a taxa de eficácia do levonorgestrel diminui acentuadamente quanto mais tempo passar após a relação sexual desprotegida. (136,142)

Evidências sugerem que a eficácia de levonorgestrel pode diminuir em pacientes com peso superior a 75 kg ou IMC superior a 26 kg/m². Estudos farmacocinéticos com a administração de 1,5 mg de levonorgestrel mostraram que o nível sérico em mulheres com obesidade (IMC $\geq$ 30) foi 50% menor do que em mulheres com IMC normal (entre 18 e 25) e que o aumento da dose para 3,0 mg em mulheres obesas resultou em concentrações séricas iguais às obtidas com a dose de 1,5mg em mulheres com IMC normal. Assim, pode ser considerado o aumento da dose em mulheres obesas. (135,143,144)

2.5 Conclusão

Os contraceptivos de emergência de uso oral, levonorgestrel 1,5mg ou acetato de ulipristal 30 mg, em dose única, atuam inibindo ou adiando a ovulação, mas não impedem a fertilização ou a implantação, nem têm efeitos adversos na gravidez. A janela de ação do ulipristal é mais ampla do que a do levonorgestrel, pois pode impedir a ovulação após o início do aumento da LH. Contudo, o DIU de cobre continua a ser o contraceptivo de emergência mais eficaz, inclusive em mulheres obesas.

O trabalho resultante deste levantamento bibliográfico foi apresentado à equipa da Farmácia Castro e encontra-se no anexo I.

Conclusão global

Graças às oportunidades de estágio em farmácia hospitalar e comunitária, pude compreender que o profissional farmacêutico deve procurar constantemente manter-se atualizado face ao avanço científico para desempenhar sua função com a melhor qualidade possível.

Essa experiência mostrou-me a importância da profissão, principalmente na farmácia comunitária, onde a interação com os utentes é mais próxima e podemos ver a satisfação do utente por ver as suas dúvidas esclarecidas. Durante esse período percebi a importância de questionar o utente e construir uma relação de confiança, na qual este se sinta tranquilo em revelar suas dúvidas e preocupações.

Termino essa etapa com um enorme orgulho, satisfação e tendo a certeza que, seja qual for meu trajeto, quero ajudar e fazer a diferença na vida das pessoas.

Bibliografia

1. Diário da República. Decreto lei nº 15/1993. Diário da República. 22 de janeiro de 1993;234–52.
2. Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Registo de medicamentos derivados de plasma. 2000.
3. Diário da República. Despacho nº 8345/2012 de 21 de junho. 2012;2ª série, nº 119:21847.
4. Diário da República. Despacho nº 8599/2009 de 26 de março. 2009;2ª série, nº 60:11420.
5. INFARMED. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. Determina que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiem de um regime excecional de comparticipação. 2016;
6. INFARMED. Despacho nº 9767/2014 de 21 de julho. Determina a comparticipação a 100 % dos medicamentos destinados ao tratamento de doentes com doença de Crohn ou Colite Ulcerosa. 2014.
7. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. Radiol Clin North Am [Internet]. março de 2008 [citado 7 de junho de 2023];46(2):175–98. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18619375/>
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Barreto de Oliveira Araujo I, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Nature - Leukemia [Internet]. 2022;36:1720–48. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
9. The Revised European American Lymphoma Classification (REAL) | SEER Training [Internet]. [citado 7 de junho de 2023]. Disponível em: <https://training.seer.cancer.gov/lymphoma/abstract-code-stage/morphology/real.html>
10. Sánchez-Aguilera A, Montalbán C, De La Cueva P, Sánchez-Verde L, Morente MM, García-Cosío M, et al. Tumor microenvironment and mitotic checkpoint are key factors in the outcome of classic Hodgkin lymphoma. Blood [Internet]. 15 de julho de 2006 [citado 7 de junho de 2023];108(2):662–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16551964/>
11. Tiacci E, Döring C, Brune V, Van Noesel CJM, Klapper W, Mechttersheimer G, et al. Analyzing primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells to capture the molecular and

- cellular pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 29 de novembro de 2012 [citado 7 de junho de 2023];120(23):4609–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22955914/>
12. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. Vol. 35, *Leukemia*. Springer Nature; 2021. p. 968–81.
 13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 9 de setembro de 2014 [citado 7 de junho de 2023];32(27):3059. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24913411/>
 14. Lugano classification for staging of lymphomas - UpToDate [Internet]. [citado 7 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F66651>
 15. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 1º de outubro de 2018;29:iv19–29.
 16. Garcia-Sanz R, Sureda A, De La Cruz F, Canales M, Gonzalez AP, Pinana JL, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Annals of Oncology* [Internet]. 1º de abril de 2019 [citado 7 de junho de 2023];30(4):612–20. Disponível em: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419311081/fulltext>
 17. INFARMED. Resumo das características do medicamento: pembrolizumab.
 18. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 1º de julho de 2017 [citado 7 de junho de 2023];35(19):2125–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28441111/>
 19. Duffy AG, Greten TF. Immunological off-target effects of standard treatments in gastrointestinal cancers. Vol. 25, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2014. p. 24–32.
 20. Moskowitz AJ, Shah GL, Schoder H, Hancock H, Davey T, Joong C, et al. High Complete Response Rate Observed with Second-Line Chemo-Immunotherapy with

- Pembrolizumab and GVD (Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin) in Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 13 de novembro de 2019;134(Supplement_1):2837.
21. Wills B, Ganesan N, Shah GL, Wong P, Argyropoulos K V., Sen F, et al. Immune Signature of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin As Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood* [Internet]. 15 de novembro de 2022 [citado 7 de junho de 2023];140(Supplement 1):9286–8. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-160206>
 22. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, Ganesan N, Hancock H, Davey T, et al. T099: High efficacy and durability of second-line therapy with pembrolizumab, gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin in the phase II study for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Hemasphere* [Internet]. 3 de outubro de 2022 [citado 7 de junho de 2023];6:45–6. Disponível em: https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/10005/T099__High_efficacy_and_durability_of_second_line.99.aspx
 23. Simões CA, Castro JFL de, Cazal C. Candida Oral como Fator Agravante da Mucosite Radioinduzida. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 31 de março de 2011 [citado 7 de junho de 2023];57(1):23–9. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/681>
 24. Chamorro-Petronacci C, García-García A, Lorenzo-Pouso AI, Gómez-García FJ, Padín-Iruegas ME, Gándara-Vila P, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 1º de março de 2019 [citado 7 de junho de 2023];24(2):e172. Disponível em: </pmc/articles/PMC6441600/>
 25. Gordh T, Gordh TE, Lindqvist K. Lidocaine: The Origin of a Modern Local Anesthetic. *Anesthesiology* [Internet]. 1º de dezembro de 2010 [citado 7 de junho de 2023];113(6):1433–7. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fcef48>
 26. Voute M, Morel V, Pickering G. Topical Lidocaine for Chronic Pain Treatment. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2021 [citado 7 de junho de 2023];15:4091. Disponível em: </pmc/articles/PMC8487862/>
 27. European Pharmacopeia. Vol. 10. 2019. 921 p.

28. Ministério da Saúde. Portaria nº 594/2004, de 2 de junho de 2004. 2004.
29. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 8 de fevereiro de 2016 [citado 7 de junho de 2023];2016(2). Disponível em: [/pmc/articles/PMC5030844/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401444/)
30. Connor T, MacKenzie B, DeBord D, Trout D, O’Callaghan J, Ovesen J, et al. NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Setting, 2020. 2020.
31. Arlian LG, Vyszenski-Moher DL. Life cycle of *Sarcoptes scabiei* var. *canis*. *Journal of Parasitology*. 1988;74(3):427–30.
32. Ishii N, Asai T, Asahina A, Ishiko A, Imamura H, Kato T, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of scabies in Japan (third edition): Executive Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Scabies. *Journal of Dermatology*. 1º de setembro de 2017;44(9):991–1014.
33. Karthikeyan K. CDC - Scabies - Resources for Health Professionals - Medications. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. junho de 2019;92(3).
34. Mendes AP. Escabiose Tratar eficazmente e controlar a transmissão. *Ordem dos Farmacêuticos* [Internet]. 20 de abril de 2016; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625010>
35. Tavares M, Selores M. Escabiose recomendações práticas para diagnóstico e tratamento. *Nascer e Crescer Revista de pediatria do centro hospitalar do Porto*. 2013;XXII, nº 2:80–6.
36. Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world-its prevalence, complications, and management. Vol. 18, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2012. p. 313–23.
37. MINISTÉRIOS DA ECONOMIA E DA SAÚDE. Portaria nº 769/2004. 2004.
38. Campbell NRC, Burnens MP, Whelton PK, Angell SY, Jaffe MG, Cohn J, et al. 2021 World Health Organization guideline on pharmacological treatment of hypertension: Policy implications for the Region of the Americas. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2022;46.
39. Afonso AD. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE Hipertensão Arterial: definição e classificação Profissionais do Sistema Nacional de Saúde [Internet]. 2011. Disponível em: www.dgs.pt

40. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 1º de julho de 2021;39(7):1293–302.
41. OMS. As 10 principais causas de morte [Internet]. 2020 [citado 28 de maio de 2023]. Disponível em: https://www-who-int.translate.goog/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-PT
42. OECD. Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle [Internet]. OECD; 2020. (Health at a Glance: Europe). Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_82129230-en
43. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2019.
44. CDC. What is diabetes? | CDC [Internet]. [citado 28 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html>
45. Brutsaert EF. Diabetes mellitus (DM) - Distúrbios endócrinos e metabólicos [Internet]. 2022 [citado 28 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%B3rbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-e-dist%C3%B3rbios-do-metabolismo-de-carboidratos/diabetes-melito-dm>
46. Diabetes WHO [Internet]. [citado 28 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
47. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. Molecular Sciences The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018; Disponível em: www.mdpi.com/journal/ijms
48. Falorni A, Brozzetti A. Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1º de março de 2005;19(1):119–33.
49. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Molecular Sciences Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020; Disponível em: www.mdpi.com/journal/ijms
50. Viana Abranches M, Cristina Esteves de Oliveira F, Lopes da Conceição L, do Carmo Gouveia Peluzio M. Obesity and diabetes: the link between adipose tissue dysfunction

- and glucose homeostasis. 2015; Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0954422415000098>
51. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. Vol. 51, *EBioMedicine*. Elsevier B.V.; 2020.
 52. Gage M, Huang Z, Institutet K, Elliott J, Vandiedonck C, Girard D. How dysregulation of the immune system promotes diabetes mellitus and cardiovascular risk complications. *Front Cardiovasc Med*. 2022;
 53. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep* [Internet]. junho de 2013 [citado 28 de maio de 2023];13(3):435–44. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494755/>
 54. Golan DE. *Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*, 2ª Edição.
 55. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–34.
 56. Poulsen P, Grunnet LG, Pilgaard K, Storgaard H, Alibegovic A, Sonne MP, et al. Increased risk of type 2 diabetes in elderly twins. *Diabetes* [Internet]. junho de 2009 [citado 31 de maio de 2023];58(6):1350–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336677/>
 57. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* [Internet]. 13 de dezembro de 2001 [citado 31 de maio de 2023];414(6865):782–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742409/>
 58. Belkina AC, Denis G V. Obesity genes and insulin resistance. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. outubro de 2010 [citado 31 de maio de 2023];17(5):472–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585247/>
 59. Afonso AD, Moura FH, Digitally G, Henrique F, George M, George HM. Norma 2/2011 Diagnóstico e classificação da Diabetes Mellitus [Internet]. 2011. Disponível em: www.dgs.pt
 60. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* [Internet]. 1º de janeiro de 2018 [citado 6 de junho de 2023];41(Suppl 1):S73–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222379/>

61. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 1º de janeiro de 2015 [citado 6 de junho de 2023];38(1):140–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538310/>
62. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2017 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract* [Internet]. 1º de fevereiro de 2017 [citado 6 de junho de 2023];23(2):207–38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095040/>
63. Stone JA, Houlden RL, Lin P, Udell JA, Verma S. Cardiovascular Protection in People With Diabetes. *Can J Diabetes* [Internet]. 1º de abril de 2018 [citado 6 de junho de 2023];42 Suppl 1:S162–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650091/>
64. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Vol. 17, *Cell Metabolism*. 2013. p. 819–37.
65. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;
66. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. 2007; Disponível em: www.prv.org
67. Pathak V, Vasu S, Flatt PR, Irwin N. Effects of chronic exposure of clonal β -cells to elevated glucose and free fatty acids on incretin receptor gene expression and secretory responses to GIP and GLP-1. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2014 [citado 30 de maio de 2023];16(4):357–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164718/>
68. Xu G, Kaneto H, Laybutt DR, Duvivier-Kali VF, Trivedi N, Suzuma K, et al. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* [Internet]. junho de 2007 [citado 30 de maio de 2023];56(6):1551–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17360984/>

69. Holst JJ, Ørskov C, Vagn Nielsen O, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* [Internet]. 26 de janeiro de 1987 [citado 31 de maio de 2023];211(2):169–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3542566/>
70. EISSELE R, GÖKE R, WILLEMERS S, HARTHUS H -P, VERMEER H, ARNOLD R, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1992 [citado 31 de maio de 2023];22(4):283–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1499644/>
71. Lee YC, Brubaker PL, Drucker DJ. Developmental and tissue-specific regulation of proglucagon gene expression. *Endocrinology* [Internet]. 1990 [citado 31 de maio de 2023];127(5):2217–22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2226310/>
72. Ørskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FGA, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* [Internet]. 1986 [citado 31 de maio de 2023];119(4):1467–75. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3530719/>
73. Hansen L, Deacon CF, Ørskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* [Internet]. 1999 [citado 31 de maio de 2023];140(11):5356–63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10537167/>
74. Hjøllund KR, Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition increases portal concentrations of intact glucagon-like peptide-1 (GLP-1) to a greater extent than peripheral concentrations in anaesthetised pigs. *Diabetologia* [Internet]. agosto de 2011 [citado 31 de maio de 2023];54(8):2206–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21604085/>
75. Hoare SRJ. Mechanisms of peptide and nonpeptide ligand binding to Class B G-protein-coupled receptors. *Drug Discov Today* [Internet]. 15 de março de 2005 [citado 31 de maio de 2023];10(6):417–27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15808821/>
76. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 [citado 31 de maio de 2023];132(6):2131–57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498508/>

77. Hisadome K, Reimann F, Gribble FM, Trapp S. Leptin Directly Depolarizes Preproglucagon Neurons in the Nucleus Tractus Solitarius: Electrical Properties of Glucagon-Like Peptide 1 Neurons. *Diabetes* [Internet]. agosto de 2010 [citado 31 de maio de 2023];59(8):1890. Disponível em: [/pmc/articles/PMC2911066/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1911066/)
78. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741–4.
79. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* [Internet]. 1995 [citado 31 de maio de 2023];44(9):1126–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7657039/>
80. Deacon CF, Pridal L, Klarskov L, Olesen M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am J Physiol* [Internet]. setembro de 1996 [citado 31 de maio de 2023];271(3 Pt 1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8843738/>
81. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* [Internet]. 1993 [citado 31 de maio de 2023];91(1):301–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8423228/>
82. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* [Internet]. abril de 1993 [citado 31 de maio de 2023];38(4):665–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8462365/>
83. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* [Internet]. 1º de fevereiro de 1998 [citado 31 de maio de 2023];101(3):515–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9449682/>
84. Yap MKK, Misuan N. Exendin-4 from *Heloderma suspectum* venom: From discovery to its latest application as type II diabetes combatant. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 1º de maio de 2019;124(5):513–27.

85. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. Vol. 12, Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. SAGE Publications Ltd; 2021.
86. Kyriacou A, Baker Ahmed A. Exenatide Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Pharmaceuticals [Internet]. 2006;3:2554–67. Disponível em: www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals
87. Beth DeYoung M, MacConell L, Sarin V, Trautmann M, Herbert P. Encapsulation of Exenatide in Poly-(D,L-Lactide-Co-Glycolide) Microspheres Produced an Investigational Long-Acting Once-Weekly Formulation for Type 2 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2011;13(11).
88. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet [Internet]. 2013 [citado 5 de junho de 2023];381(9861):117–24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141817/>
89. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Vol. 46, Molecular Metabolism. Elsevier GmbH; 2021.
90. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. Diabetes Res Clin Pract. 1º de julho de 2012;97(1):27–42.
91. McGill JB. Insights from the Liraglutide Clinical Development Program--the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) studies. Postgrad Med [Internet]. maio de 2009 [citado 5 de junho de 2023];121(3):16–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19491536/>
92. INFARMED. Resumo das características do medicamento: dulaglutido.
93. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care. 2014;37(8):2159–67.
94. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 11 de outubro de 2014 [citado 5 de junho de 2023];384(9953):1293–1301.

- 2023];384(9951):1349–57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018121/>
95. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* [Internet]. 23 de maio de 2015 [citado 5 de junho de 2023];385(9982):2057–66. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26009229/>
 96. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Derving Karsbøl J, Lasseter K. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet*. 1º de novembro de 2017;56(11):1381–90.
 97. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 24 de setembro de 2015;58(18):7370–80.
 98. Sorli C, Harashima S ichi, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1º de abril de 2017;5(4):251–60.
 99. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 1º de fevereiro de 2018 [citado 6 de junho de 2023];41(2):258–66. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246950/>
 100. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1º de abril de 2018;6(4):275–86.
 101. FDA. FDA approves first oral GLP-1 treatment for type 2 diabetes | FDA [Internet]. 2019 [citado 6 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes>
 102. INFARMED. Resumo das características do medicamento: semaglutido.

103. United Nations. General Assembly. Special Session of the Review and Appraisal of the Implementation of the Programme of Action of the International Conference on Population and Development (1999 : New York NY), United Nations Population Fund. Programme of action : adopted at the International Conference on Population and Development, Cairo, 5-13 September 1994. 1994. 50 p.
104. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World family planning 2020 highlights : accelerating action to ensure universal access to family planning. 2020. 39 p.
105. The Alan Guttmacher Institute. Family Planning Can Reduce High Infant Mortality Levels [Internet]. 2002. Disponível em: www.guttmacher.org
106. Diário da República. Lei nº 3/1984, de 24 de Março. Educação sexual e planeamento familiar. Diário da República. 1984;série 1,nº 71.
107. DGS. RELATÓRIO DE ANÁLISE PRELIMINAR DOS REGISTOS DAS INTERRUPÇÕES DA GRAVIDEZ [Internet]. 2022. Disponível em: www.dgs.pt
108. Pacheco A, Rosa Costa A, Martins I, Palma F, Sousa F, Do M, et al. Recomendações sobre Contraceção de Emergência [Internet]. Disponível em: www.spdc.pt
109. Owen JA. Physiology of the menstrual cycle. Am J Clin Nutr [Internet]. 1º de abril de 1975 [citado 10 de junho de 2023];28(4):333–8. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/28.4.333>
110. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. Anim Reprod Sci. abril de 2011;124(3–4):229–36.
111. Hawkins SM, Matzuk MM. Menstrual Cycle: Basic Biology. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2008 [citado 10 de junho de 2023];1135:10. Disponível em: [/pmc/articles/PMC2913133/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/113510/)
112. Thiagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. StatPearls [Internet]. 24 de outubro de 2022 [citado 10 de junho de 2023]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
113. Pacheco PA, Rosa Costa A, Lanhoso A, Teresa A, Santos A, Rodrigues C, et al. CONSENSO SOBRE CONTRACEÇÃO 2020 Sociedade Portuguesa da Contraceção. 2020.
114. Cooper DB, Patel P, Mahdy H. Oral Contraceptive Pills. A History of Intellectual Property in 50 Objects [Internet]. 24 de novembro de 2022 [citado 10 de junho de 2023];224–31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>

115. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* [Internet]. setembro de 2008 [citado 10 de junho de 2023];61(1-2):171-80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434889/>
116. Wood AJJ, Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraception. *N Engl J Med* [Internet]. 27 de maio de 1993 [citado 10 de junho de 2023];328(21):1543-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8479492/>
117. Heikinheimo O, Toffol E, Partonen T, But A, Latvala A, Haukka J. Systemic hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1º de agosto de 2022 [citado 10 de junho de 2023];101(8):846. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9564731/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3564731/)
118. Van Look PF, von Hertzen H. Emergency contraception. *Br Med Bull* [Internet]. 1993 [citado 10 de junho de 2023];49(1):158-70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8324605/>
119. Diário da República. Lei nº 12/2001, de 29 de maio. Contraceção de emergência. 2001;1ª série, nº 124.
120. Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2 de agosto de 2017 [citado 10 de junho de 2023];2017(8). Disponível em: [/pmc/articles/PMC6483633/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/283633/)
121. U.S. Department of Health and Human Services. Intrauterine Copper Contraceptive. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. 21 de junho de 2021 [citado 10 de junho de 2023]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500653/>
122. INFARMED. Resumo das características do medicamento: acetato de ulipristal.
123. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception - Mechanisms of action. Em: *Contraception*. 2013. p. 300-8.
124. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* [Internet]. 2010 [citado 10 de junho de 2023];25(9):2256-63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20634186/>
125. Passaro MD, Piquion J, Mullen N, Sutherland D, Zhai S, Figg WD, et al. Luteal phase dose-response relationships of the antiprogestin CDB-2914 in normally cycling

- women. Hum Reprod [Internet]. 1º de setembro de 2003 [citado 10 de junho de 2023];18(9):1820–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12923133/>
126. Llen A, Ilcox JW, Larice C, Einberg RW, Onna D, Aird DB. Timing of Sexual Intercourse in Relation to Ovulation — Effects on the Probability of Conception, Survival of the Pregnancy, and Sex of the Baby. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332301> [Internet]. 7 de dezembro de 1995 [citado 10 de junho de 2023];333(23):1517–21. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199512073332301>
 127. Snow SE, Melillo SN, Jarvis CI. Ulipristal acetate for emergency contraception. Ann Pharmacother [Internet]. junho de 2011 [citado 10 de junho de 2023];45(6):780–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21666089/>
 128. Li HWR, Resche-Rigon M, Bagchi IC, Gemzell-Danielsson K, Glasier A. Does ulipristal acetate emergency contraception (ella®) interfere with implantation? Contraception [Internet]. 1º de novembro de 2019 [citado 10 de junho de 2023];100(5):386–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351035/>
 129. FDA, cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2010. Disponível em: www.fda.gov/medwatch.
 130. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Emergency contraception. London; 2017 mar.
 131. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ, et al. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2016 [citado 10 de junho de 2023];65(4):1–66. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27467319/>
 132. Haeger KO, Lamme J, Cleland K. State of emergency contraception in the U.S., 2018. Contracept Reprod Med [Internet]. dezembro de 2018 [citado 10 de junho de 2023];3(1). Disponível em: [/pmc/articles/PMC6123910/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351035/)
 133. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2016 [citado 10 de junho de 2023];65(3):1–104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27467196/>
 134. World Health Organization. Reproductive Health and Research, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015.

135. Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, Nandakumar R, Cremers S, Davis AR, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception*. 1º de maio de 2017;95(5):464–9.
136. Pacheco PA, Rosa Costa A, Lanhoso A, Teresa A, Santos A, Rodrigues C, et al. Consenso sobre contraceção Revisão científica da responsabilidade da Sociedade Portuguesa da Contraceção (SPDC). 2020.
137. Durand M, Del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, De M, Cruz-Hinojosa L, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. 2001.
138. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception — mechanisms of action. *Contraception* [Internet]. 1º de março de 2013 [citado 11 de junho de 2023];87(3):300–8. Disponível em: <http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010782412007500/fulltext>
139. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*. novembro de 2011;84(5):486–92.
140. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Ståbi B, Danielsson KG. Emergency Contraception With Mifepristone and Levonorgestrel: Mechanism of Action. Vol. 100. 2002.
141. INFARMED. Resumo das características do medicamento: levonorgestrel.
142. Practice Bulletin No. 152: Emergency Contraception. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 1º de setembro de 2015 [citado 11 de junho de 2023];126(3):e1–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287787/>
143. Festin MPR, Peregoudov A, Seuc A, Kiarie J, Temmerman M. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies. *Contraception* [Internet]. 1º de janeiro de 2017 [citado 11 de junho de 2023];95(1):50. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5357708/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287787/)
144. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception*. outubro de 2011;84(4):363–7.

145. Incretins & Diabetes - TUSOM | Pharmwiki [Internet]. 2022 [citado 21 de junho de 2023]. Disponível em: https://tmedweb-tulane-edu.translate.goog/pharmwiki/doku.php/incretins_diabetes?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-PT
146. Chumduri C, Turco MY. Organoids of the female reproductive tract. J Mol Med (Berl) [Internet]. 1º de abril de 2021 [citado 11 de junho de 2023];99(4):531. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8026429/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34080264/)

Anexo I - Formação interna – Contraceção de emergência



Lei nº 12/2001, de 29 de Maio Contraceção de Emergência

1

Garantir o recurso dentro do prazo

2

Reforçar o direito a informação

3

Garantir o acesso às consultas de planeamento familiar subsequente

4

Reforçar os meios de prevenção da gravidez não desejada



Lei nº 12/2001, de 29 de Maio

Artigo 2.º Conceitos



Lei nº 12/2001, de 29 de Maio

Artigo 3.º Acesso

1 – Os meios contraceptivos de emergência são disponibilizados:

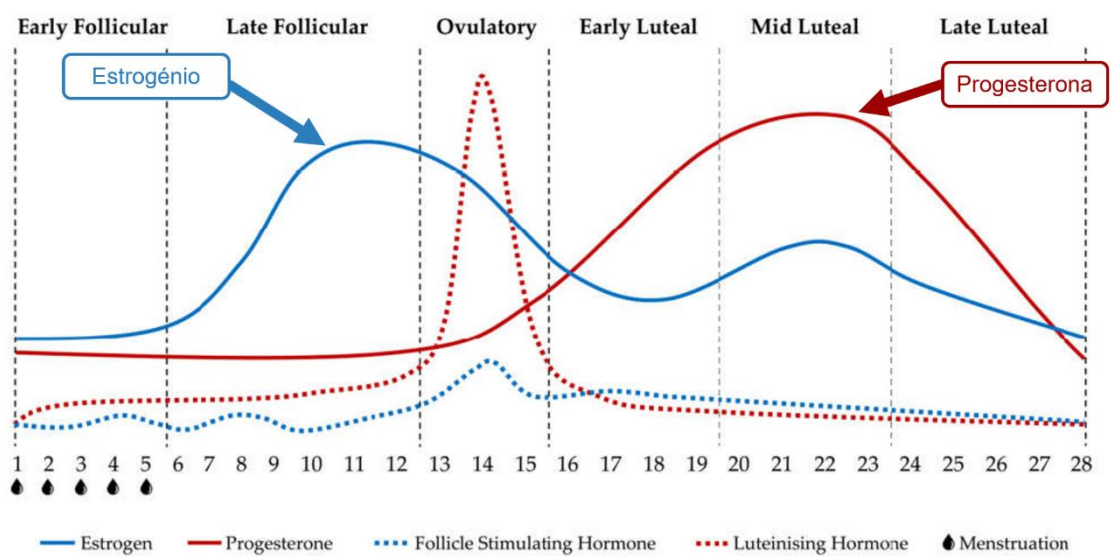
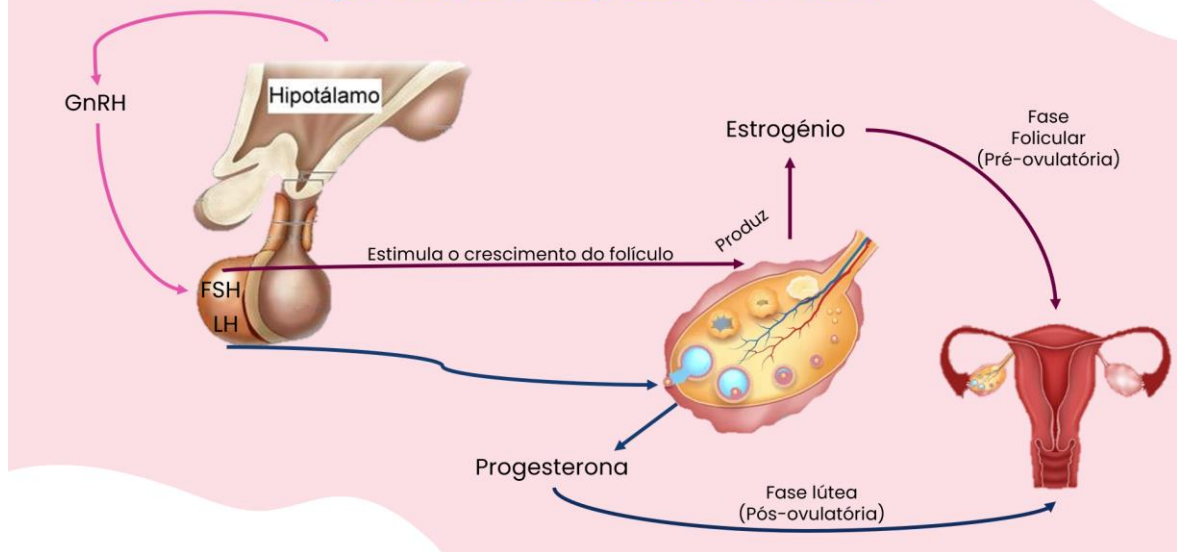
- a) **Gratuitamente, nos centros de saúde**, nos horários normais de funcionamento, nas consultas de planeamento familiar, ginecologia e obstetrícia dos hospitais, nos centros de atendimento de jovens com protocolo de articulação com o Serviço Nacional de Saúde;
- b) **Nas farmácias**, mediante prescrição médica ou, na ausência desta, os de venda livre.

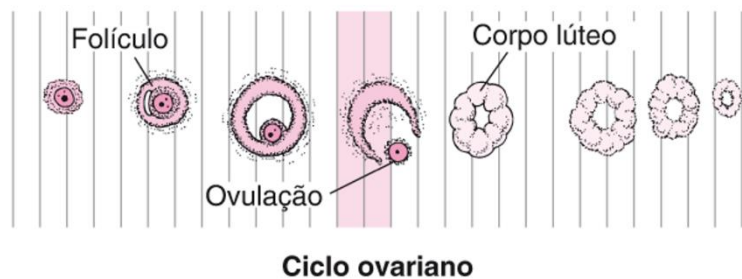
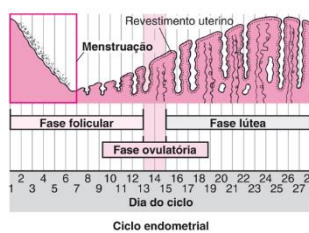
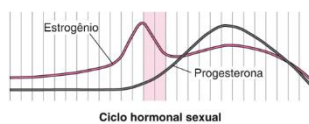
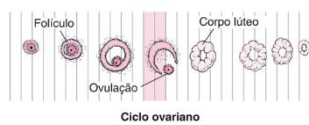
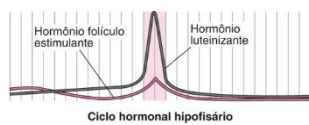
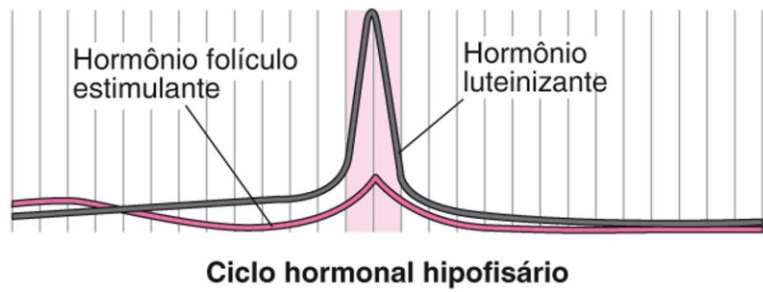
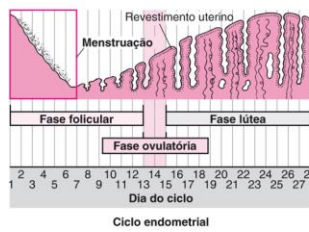
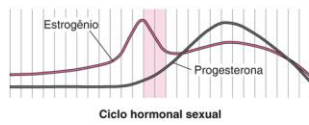
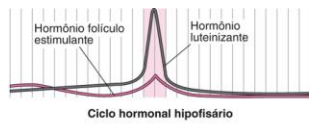


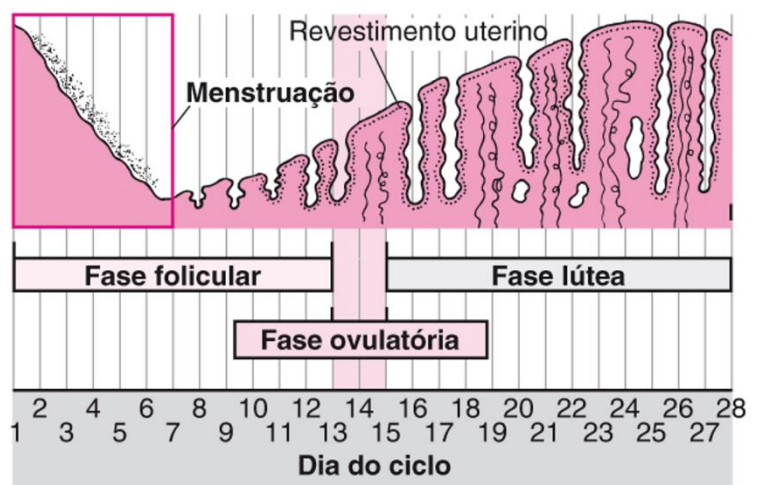
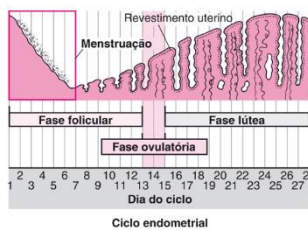
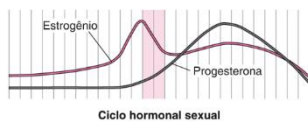
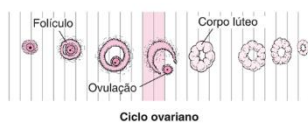
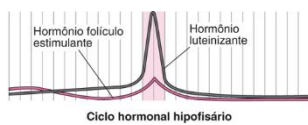
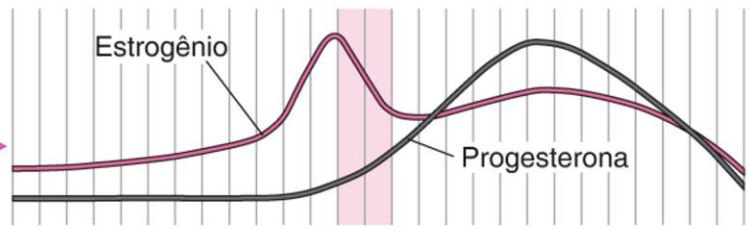
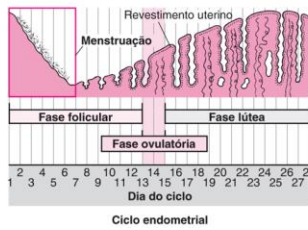
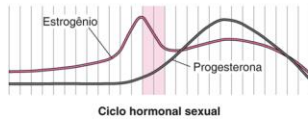
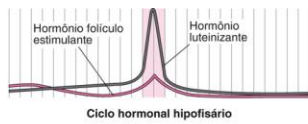
Ciclo Menstrual



Sistema regulador do eixo hipotálamo-hipófise-ovários





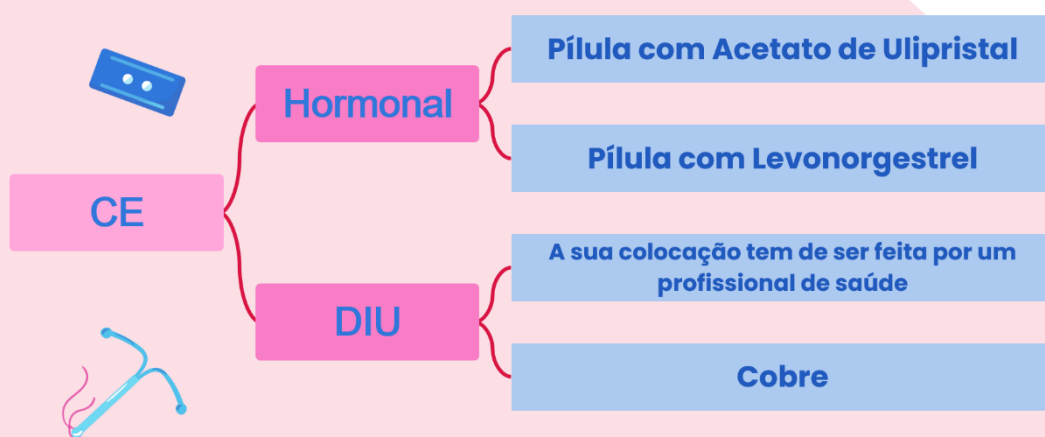




Tipos de contraceção de emergência disponíveis em Portugal



Contraceção de emergência (CE)



Métodos de CE disponíveis em Portugal

Método	Categoria medicamentosa	Via de administração	Acessibilidade	Posologia
DIU de cobre	Dispositivo intrauterino de cobre	Intrauterino	Gratuito nas consultas de PF do SNS	Aplicação única
Acetato de ulipristal	Modulador seletivo dos recetores de progesterona	Oral	Venda livre em farmácias	Toma única (30mg) Até 120 horas
Levonorgestrel	Progestativo	Oral	Gratuito nas consultas de PF do SNS e urgências ginecológicas hospitalares Venda livre em farmácias e nos estabelecimentos autorizados para venda de medicamentos	Toma única (1,5mg) Até 72 horas

DIU de cobre

Cu^{2+}
 Cu^{2+}
 Cu^{2+}
 $\text{TNF-}\alpha$

Células imunes se agregam no endométrio provocando uma intensa inflamação endometrial

DIU de cobre

+99% de EFICÁCIA
por **DEZ ANOS** se posicionado corretamente

DISPOSITIVO EM FORMATO DE T COM FIO DE COBRE
É o maior tamanho de DIU disponível no mercado.

LIBERA ÍONS DE COBRE, que geram uma inflamação local, prejudicando a ação dos espermatozoides

COLOCAÇÃO NO ÚTERO **SEM CIRURGIA**

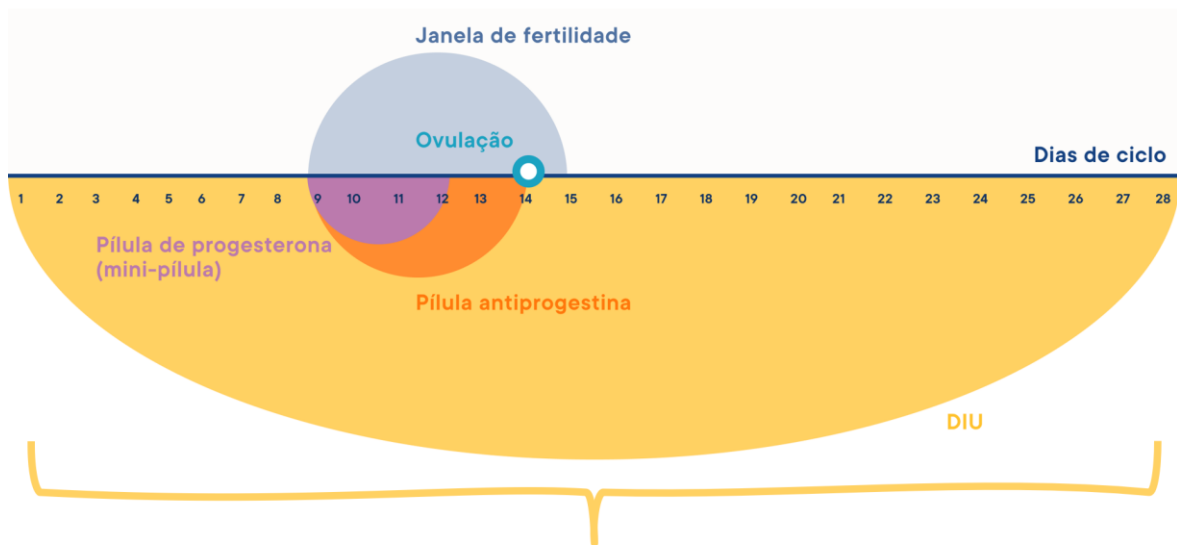
SEM HORMÔNIOS
Não aumenta o risco de **trombose**

E É UM MÉTODO **REVERSÍVEL**:
assim que retirado, é possível engravidar

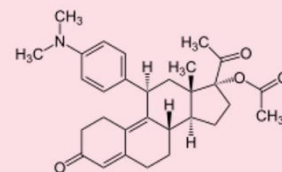
INDICADO PARA CONTRACEÇÃO

PODE PROMOVER **AUMENTO DO FLUXO MENSTRUAL**

Período de atuação

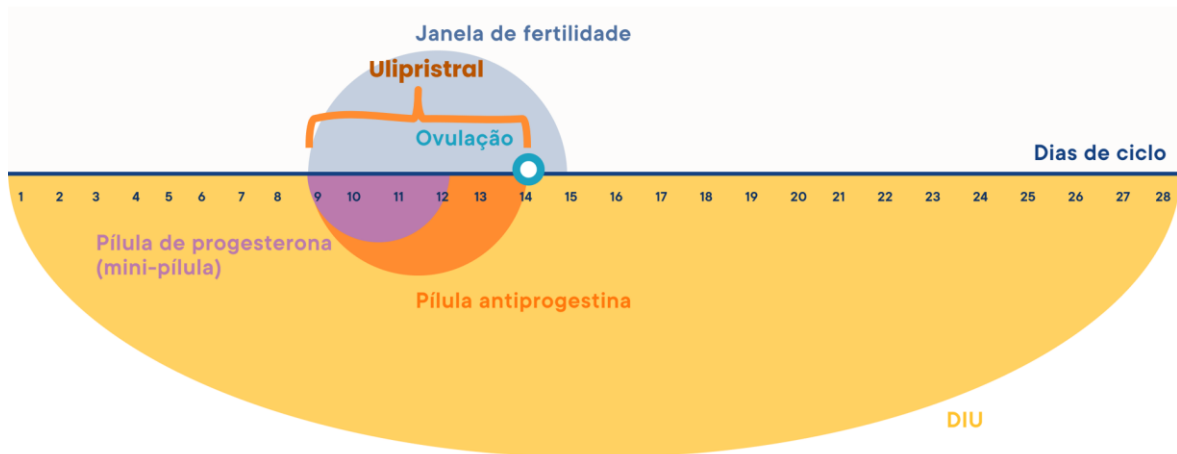


Ulipristal



- Modulador seletivo do recetor da progesterona
- Inibe ou atrasa a ovulação através da supressão do aumento da hormona luteinizante (LH)

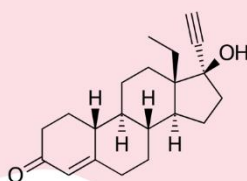
Período de atuação



POSTINOR®



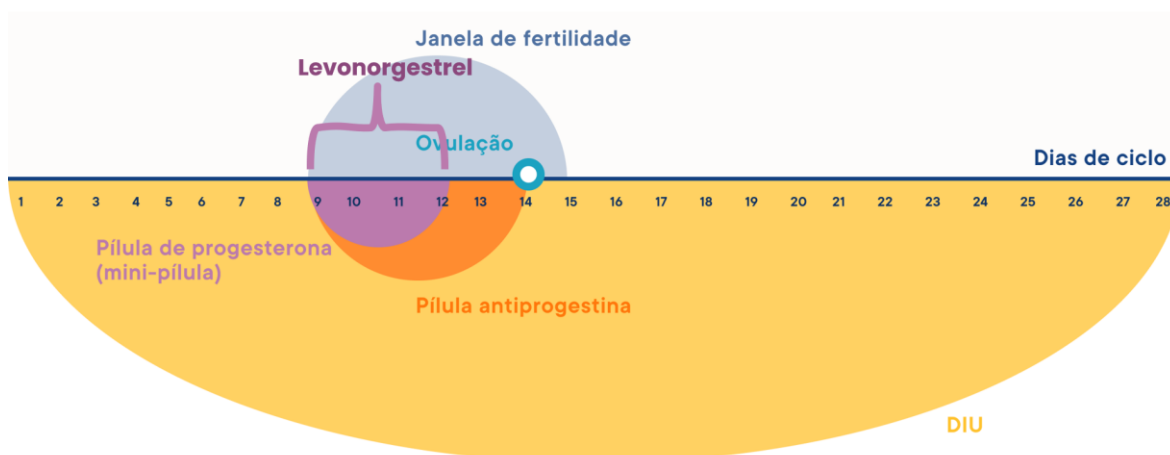
Levonorgestrel



- Atua a nível da hipófise bloqueando o pico de LH.
- Inibe ou atrasa a ovulação por um período que pode ir até 5 dias.
- Atua na fase pré-ovulatória precoce.

- Não tem qualquer efeito se já se tiver iniciado a subida de LH ou no dia do pico de LH.
- Não tem qualquer efeito na fase ovulatória e pós-ovulatória

Período de atuação



Mecanismo de ação

Método	Modo de ação	Fase do ciclo em que atua	Ovulação	Fertilização	Implantação
DIU	Toxicidade do cobre sobre os espermatozoides Alterações endometriais	Pré-ovulatória, ovulatória e pós-ovulatória	Sem efeito	Impede	Possível interferência
AUP	Impede o pico pré-ovulatório de LH Impede a rotura folicular	Pré-ovulatória precoce e tardia	Inibe ou atrasa a ovulação por 5 dias	Sem efeito	Sem efeito
LNG	Impede o pico pré-ovulatório de LH	Pré-ovulatória precoce	Inibe ou atrasa a ovulação até 3 dias	Sem efeito	Sem efeito

Taxas de eficácia da contraceção de emergência



	Tempo decorrido	Taxa de eficácia	Nº de mulheres que engravidam/ 1000 mulheres
DIU	5 dias	>99%	1
Acetato de ulipristal	0 – 24 horas	99,1%	5
	0 – 72 horas	98,6%	
	0 – 120 horas	98,7%	
Levonorgestrel	Até 24 horas	95%	10
	De 24 - 48 horas	85%	
	De 48 - 72 horas	58%	
	Após 72 horas (não administrar)	desconhecida	-

Processo de indicação farmacêutica para a contraceção de emergência



Interações

A terapia concomitante com fármacos indutores enzimáticos pode induzir o metabolismo da pílula e reduzir a sua efetividade. Estão neste grupo os seguintes fármacos:

Anticonvulsivantes

Fenobarbital
Fenitoína
Fosfenitoína
Primidona
Carbamazepina

Antimicrobianos

Griseofluvína
Rifabutina
Rifampicina
Ritonavir

Plantas

Hipericão ou erva de São João
(*Hypericum perforatum*)

A toxicidade da ciclosporina pode ser aumentada pelo levonorgestrel

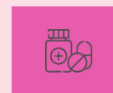
Efeitos adversos



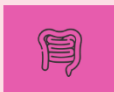
Dor de cabeça



**Sensibilidade
mamária**



Náuseas



Dor abdominal



Dismenorreia



**Perturbações do
humor**



Alguma dúvida?



SNS
SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE

**A porta de entrada
do Serviço Nacional de Saúde**



sns24.gov.pt



808 24 24 24



App



Balcão



@rebecalinhares1708



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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