



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Catarina Correia Silva

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Catarina Correia Silva

Grupo Trofa Saúde – Hospital Privado de Gaia

março e abril de 2023

Farmácia Central dos Carvalhos

janeiro a fevereiro e maio a julho de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Sara Neves

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Ana Pinto

Setembro 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, 13 de setembro de 2023

Ana Catarina Correia Silva

Agradecimentos

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por tudo o que aprendi lá, pelas memórias, pelas pessoas e por tudo o resto.

À professora Helena Carmo, por toda a paciência, dedicação e esforço durante o estágio curricular.

À Doutora Ana Pinto e à Farmácia Central dos Carvalhos por me terem acolhido, orientado e por tudo o que me ensinaram.

Às doutoras Sara Neves e Bárbara Florim e à Tânia, por todo o carinho, amizade e por tudo o que me ensinaram.

Agradecer aos meus pais porque sem eles isto não seria possível, agradecer por todo o carinho, apoio, por estarem sempre presentes tanto nas conquistas como nas derrotas e por todo o esforço que fizeram para que estes 5 anos fossem possíveis.

Agradecer ao Telmo, o meu porto de abrigo, por todo o carinho, amor, paciência e por estar sempre presente nas minhas conquistas e nunca me deixar ir abaixo nas derrotas.

Agradecer à minha família, por toda a preocupação, dedicação e apoio.

A todos os que se cruzaram comigo nestes 5 anos, a quem estive no mesmo “barco” que eu, conseguimos! Foi um prazer partilhar estes 5 anos convosco, obrigada por todo o apoio.

Aos meus amigos, que mesmo estando de fora, apoiaram-me sempre.

Um enorme obrigada a todos!

Resumo

Estes 5 anos de anos de estudo no mestrado integrado em ciência farmacêuticas terminam com o estágio curricular, onde tive a oportunidade de colocar em prática todo o conhecimento que adquiri. O estágio curricular apresenta uma duração de 6 meses, onde tive a oportunidade de conhecer o papel de um farmacêutico hospitalar durante 2 meses, de março a abril de 2023, e o papel de um farmacêutico comunitário, durante 4 meses, de janeiro a fevereiro e de maio a julho.

A primeira parte deste relatório divide-se em 2 secções, a secção A referente à farmácia hospitalar, onde é feita uma contextualização do estágio, descrevendo o espaço, as tarefas desempenhadas e as atividades desenvolvidas que surgiram de dúvidas e curiosidades relacionadas com alguns temas. A secção B é referente à farmácia comunitária, onde é também feita uma descrição da farmácia, as tarefas desenvolvidas diariamente, assim como as atividades desenvolvidas.

A segunda parte do relatório, descreve 2 temas de desenvolvimento no âmbito da farmácia comunitária. O primeiro tema surgiu aquando de um atendimento, sobre qual seria o melhor contraceptivo de emergência a utilizar numa mãe que amamentava e quais seriam as precauções que deveriam ser tomadas. Apesar de o acetato de ulipristal ser mais eficaz na prevenção de uma gravidez não desejada, o levonorgestrel é mais seguro devido à sua farmacocinética. Apenas uma pequena quantidade de fármaco passa para o leite materno, sendo eliminado em 8h. No entanto, existem várias opções de contraceção regular que a lactante pode utilizar logo após o parto, de modo a evitar o uso da contraceção de emergência e uma gravidez não desejada com pouco espaçamento em relação à última gravidez. O segundo tema de desenvolvimento surgiu quando, na farmácia, discutiram os tratamentos disponíveis para tratar a enxaqueca, destacando-se o erenumab, um anticorpo monoclonal recentemente desenvolvido. O erenumab veio inovar a terapia preventiva da enxaqueca, melhorando o número de utentes que aderem a este tratamento. Apenas com uma injeção mensal, diminui o número de dias de enxaqueca nos utentes através da redução da inflamação e da vasodilação vascular. Permite assim melhorar a qualidade de vida dos utentes.

Em síntese, este documento descreve 6 meses de estágio curricular, de pesquisa, de aprofundamento do conhecimento adquirido e de uma oportunidade de contacto com o dia a dia de um farmacêutico e o mundo do trabalho.

ÍNDICE GERAL

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo.....	v
Índice de figuras	viii
Índice de tabelas	viii
Anexos.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
PARTE I – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR.....	1
SECÇÃO A – FARMÁCIA HOSPITALAR.....	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2 - Cronograma de atividades.....	3
3 – Atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Validação da prescrição de uma solução oral de vancomicina	4
Atividade 2: Principais anestésicos utilizados em cirurgias e os seus adjuvantes	5
Atividade 3: Fármacos e vacinas administradas a recém-nascidos logo após o nascimento e durante o primeiro ano de vida.....	9
SECÇÃO B – FARMÁCIA COMUNITÁRIA	12
1 - Contextualização do estágio curricular	12
2 - Cronograma de atividades.....	13
3 – Atividades desenvolvidas	15
Atividade 1: Preparação individualizada da medicação.....	15
Atividade 2: Exemplo de revisão da medicação no âmbito do serviço de preparação individualizada da medicação.	17
Atividade 3: Intervenção farmacêutica durante o atendimento.....	21
PARTE 2 – TEMAS DE DESENVOLVIMENTO	24
TEMA DE DESENVOLVIMENTO 1 – A utilização da contraceção de oral de emergência durante a amamentação	24
INTRODUÇÃO	24
CICLO MENSTRUAL	24
CONTRACEÇÃO ORAL DE EMERGÊNCIA.....	26
Levonorgestrel.....	26
Acetato de Ulipristal.....	30
A CONTRACEÇÃO DURANTE A AMAMENTAÇÃO	33
Levonorgestrel e Acetato de Ulipristal durante a amamentação	33
Alternativas contraceptivas durante a amamentação.....	35
TEMA DE DESENVOLVIMENTO 2 – Erenumab e o tratamento da enxaqueca	36

INTRODUÇÃO	36
ENXAQUECA	36
ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA	40
ERENUMAB	41
CONCLUSÃO	46
Conclusão global	47
Bibliografia	48
Anexos	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Regulação do ciclo menstrual pelas diferentes hormonas [80].....	25
Figura 2: Concentração das diferentes hormonas ao longo do ciclo menstrual [81]	25
Figura 3: Levonorgestrel.....	26
Figura 4: Acetato de Ulipristal.....	30
Figura 5: Fisiopatologia da enxaqueca [115]	38
Figura 6: Relação entre as concentrações de erenumab e a inibição do fluxo sanguíneo dérmico [125]	42

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Cronograma de atividades desenvolvidas nos meses de março e abril no Hospital Privado de Gaia.	3
Tabela 2: Cronograma de atividades desenvolvidas nos períodos janeiro a fevereiro e maio a julho, na Farmácia Central dos Carvalhos.....	13
Tabela 3: Exemplo de posologia para análise de interações medicamentosas.	17
Tabela 4: Interações terapêuticas identificadas no regime posológico.	19
Tabela 5: Eficácia do levonorgestrel ao longo do tempo. [90]	28
Tabela 6: Interações medicamentosas entre o levonorgestrel e diferentes fármacos [87, 91] ...	29
Tabela 7: Interações medicamentosas do acetato de ulipristal.....	32
Tabela 8: Diferenças entre o levonorgestrel e o acetato de ulipristal na amamentação	33
Tabela 9: Alternativas de contraceção que podem ser utilizadas durante a amamentação	35

ANEXOS

Anexo 1: Formações externas frequentadas no decorrer do estágio em farmácia comunitária ..	57
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

DDU – dose unitária diária

FIFO – First in, first out

LASA – look alike, sound alike

RNA – Ácido Ribonucleico

RCM – Resumo das Características do Medicamento

AUC – Área sob a curva

IV – Intravenosa

SNC – Sistema Nervoso Central

WHO – World Health Organization

PAD - proteína de ligação à vitamina D

PVP – Preço de venda ao público

PVF – Preço de venda à farmácia

PVA – Preço de venda ao armazenista

OMS – Organização Mundial da Saúde

PIM – Preparação individualizada da medicação

GABA - Ácido Gama-aminobutírico

Mur-A - Enzima Uridina Difosfato-N-acetilglucosamina-enolpiruviltransferase

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

GlpT – Transportador de Glicerol-3-Fosfato

UhpT – Transportador de Glicose-Fosfato

AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclico

DIU - Dispositivo Intrauterino de Cobre

LH - Hormona Luteinizante

FSH - Hormona Folículo Estimulante

GnRH - Hormona Libertadora de Gonadotrofina

EMA - Agência Europeia do Medicamento

CGRP - Peptídeo Relacionado com o Gene da Calcitonina

Anti-rCGRP - Anticorpos Anti-recetor do CGRP

PARTE I – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR

SECÇÃO A – FARMÁCIA HOSPITALAR

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu no Hospital Privado de Gaia, que pertence ao Grupo Trofa Saúde, durante o mês de março e abril. O Hospital Privado de Gaia apresenta uma boa localização, estando situado no centro de Vila Nova de Gaia, na rua Fernão de Magalhães, nº2, perto do Gaia shopping e da autoestada, apresentando bons acessos. O hospital é composto por 4 torres, cada uma com uma respetiva cor, sendo que a farmácia está localizada no piso 5 da torre azul junto à oftalmologia. O grupo apresenta vários hospitais privados espalhados pelo país, sendo que a aquisição e a distribuição dos medicamentos destes hospitais são assegurados pela farmácia central localizada no Hospital Central em Bonfim. Os serviços farmacêuticos do hospital estão abertos de segunda a sexta das 8h às 20h e são constituídos por 2 farmacêuticas, a Dra. Sara Neves e a Dra. Bárbara Florim e por uma auxiliar, a Tânia Novo. Durante o meu estágio cumpri o horário das 8:30h às 17:30h, sob a orientação da Dra. Sara Neves.

Os dois computadores dos serviços farmacêuticos estão equipados com o sistema informático *THOM*, desenvolvido pela Ciberbit, uma subempresa do grupo Trofa Saúde, onde são validadas as prescrições e gerados os mapas com as medicações dos pacientes para proceder à dose unitária diária (DDU). Para além destas atividades, o sistema informático assiste o farmacêutico hospitalar na gestão e logística, gerindo e consultando os movimentos de *stocks*.

A farmácia central funciona como um armazém central onde os produtos são encomendados aos fornecedores, sendo de seguida rececionados, e por último distribuídos aos diferentes hospitais do grupo de acordo com as necessidades. Por vezes, na falta de algum produto, o hospital pode recorrer a outros hospitais do grupo ou até mesmo à farmácia comunitária, neste caso à farmácia Portela, de modo a garantir a chegada desse produto. Diariamente, e ao final do dia, recebemos uma encomenda com a medicação solicitada proveniente da farmácia central ou dos outros hospitais do grupo.

Na farmácia deste hospital, os produtos estão organizados de acordo com a forma farmacêutica: comprimidos, xaropes, ampolas, clisteres, inaladores, pomadas, colírios e saquetas e ainda por ordem alfabética. Para além da organização por formas farmacêuticas, são armazenados separadamente os meios de diagnóstico, material do bloco operatório, material da imagiologia, oncologia, hemoderivados, desinfetantes e soros. Os produtos inflamáveis estão guardados num armário próprio. Também existe um frigorífico onde são guardados os medicamentos que necessitam de estar no frio como vacinas, algumas ampolas, colírios, hemoderivados, injeções intraoculares, o recurónio e anticorpos monoclonais. Os medicamentos

manipulados são produzidos pela farmácia central, à qual é feita a sua requisição. Todos os estupefacientes, benzodiazepinas e psicotrópicos estão guardados num cofre, já que é necessário um maior controlo no circuito e dispensa destes medicamentos.

Tal como referido, uma das responsabilidades dos serviços farmacêuticos é a validação das prescrições e a preparação da DDU, que consiste na preparação individual da medicação de cada utente internado no hospital para um período de 24h. Esta medicação é posteriormente distribuída pelos diferentes serviços do hospital, nomeadamente: cuidados intermédios, cuidados continuados, internamentos cirúrgicos, neonatologia e serviço de medicina intensiva polivalente. Na validação das prescrições, o farmacêutico tem a responsabilidade de verificar a medicação prescrita e caso hajam erros, é necessário entrar em contacto com o médico e proceder à sua alteração.

A farmácia também apresenta uma zona de trabalho onde é efetuado o fracionamento, reembalamento e etiquetagem dos medicamentos. Quando é efetuado o fracionamento dos comprimidos é necessário fazer um registo que consiste no preenchimento de uma tabela com o nome do fármaco, a dosagem inicial e a dosagem final, o lote, a validade de 6 meses após o fracionamento, a assinatura do operador, a data de fracionamento e uma cópia da etiqueta utilizada.

2 - Cronograma de atividades

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar tive a oportunidade de executar as diferentes tarefas que esta área apresenta. Estas tarefas e os respectivos períodos em que decorreram estão descritas na tabela 1.

Tabela 1: Cronograma de atividades desenvolvidas nos meses de março e abril no Hospital Privado de Gaia.

Atividades realizadas	março					abril			
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Gestão de stocks									
Separação de pedidos									
Inventário									
Auditoria									
Preparação DDU									
Fracionamento, reembalamento e etiquetagem de medicamentos									
Visualização da validação de prescrições									
Validação de prescrições									

O inventário consistiu na contagem de todos os produtos presentes na farmácia e a comparação com o *stock* informático, de modo a comunicar à farmácia central as quantidades contadas para proceder a quebras ou acertos de forma a ajustar o stock.

Durante o meu período de estágio tive também a oportunidade de assistir a uma auditoria interna. A auditoria consistiu na análise de determinados parâmetros como os registos da monitorização da temperatura e da humidade na farmácia e no frigorífico, o controlo dos prazos de validade, a aplicação da metodologia “*first in, first out*” (FIFO), a existência de fichas de preparação dos medicamentos manipulados, medidas preventivas como por exemplo a listagem dos medicamentos “LASA” (*Look Alike, Sound Alike*), controlo dos estupefacientes e o registo do controlo dos gases medicinais.

A preparação da DDU, varia de acordo com os diferentes serviços presentes no hospital. No caso dos cuidados intermédios e continuados, como a medicação dos pacientes é constante, a preparação da DDU é feita de dois em dois dias. Já a medicação dos internamentos cirúrgicos, neonatologia e do serviço de medicina intensiva polivalente é preparada diariamente pois nestes serviços os doentes apresentam mais alterações na medicação e não ficam internados por longos

períodos. Como os serviços farmacêuticos do hospital encontram-se encerrados ao fim-de-semana, na sexta-feira é preparada a medicação para este período.

Na preparação da DDU é muito importante ter em atenção o nome da substância ativa e as respetivas dosagens, devido aos já referidos medicamentos LASA. Estes medicamentos apresentam nomes muito semelhantes, ou são medicamentos que contém diferentes dosagens e, como tal é necessário estar sempre com atenção para evitar erros que podem ser fatais. Exemplos de fármacos LASA são as enoxaparinas de diferentes dosagens: 20 mg/mL, 40 mg/mL, 60 mg/mL e 80 mg/mL e fármacos como a cefazolina e a ceftriaxona.

O fracionamento, reembalamento e etiquetagem de medicamentos que estão prescritos em doses não comercializadas ou que não estão inseridos no stock na farmácia permite respeitar a dose prescrita. Os medicamentos provenientes da farmácia Portela não estão individualmente identificados com o prazo de validade e o lote logo é necessário proceder à sua etiquetagem onde consta o nome da substância ativa, a dosagem, o lote e o prazo de validade de forma a cumprir os requisitos de segurança e as boas práticas da farmácia hospitalar. [3]

Durante o meu estágio também tive a oportunidade de visitar a farmácia central e observar a preparação de medicamentos manipulados e dos fármacos citotóxicos.

3 – Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Validação da prescrição de uma solução oral de vancomicina

Durante a validação de uma prescrição, deparamo-nos com a prescrição de 4 ampolas de vancomicina IV, de 1000 miligramas, 4 vezes ao dia. Segundo o resumo das características do medicamento (RCM), a posologia recomendada é 15 a 20mg/kg de peso corporal a cada 8 a 12h, não devendo exceder os 2g de vancomicina por dose. Deste forma, este paciente ia ter uma sobredosagem de vancomicina, o que poderia originar ototoxicidade com redução ou perda da audição, e nefrotoxicidade, com o aparecimento de insuficiência renal. [4] Assim, entramos em contacto com o médico de forma a explicar esta sobredosagem e obtivemos a resposta de que existia um erro na prescrição uma vez que essas ampolas seriam para a preparação da solução oral de vancomicina e que a dose passaria assim a ser de 250 mg de vancomicina, 4 vezes ao dia.

A solução oral de vancomicina está aprovada pela agência reguladora dos Estados Unidos da América, a *Food and drug administration* (FDA), desde janeiro de 2018, para o tratamento da diarreia provocada pela bactéria *Clostridium difficile* ou para o tratamento da enterocolite associada ao *Staphylococcus aureus*. A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico utilizado no tratamento de infeções graves provocadas por bactérias gram-positivas, principalmente a bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à metilina. O mecanismo de ação da vancomicina resulta na formação de pontes de hidrogénio com o ácido N-acetilmurâmico e a N-acetilglucosamina, impedindo a incorporação destes péptidos na matriz celular das bactérias gram-positivas, e

inibindo a síntese da parede celular, tendo uma ação bactericida. Para além disto, também altera a permeabilidade da membrana celular e a síntese do ácido ribonucleico (RNA). [5]

Para preparação da solução oral de vancomicina, a partir de uma ampola que contém 1000 mg de vancomicina em pó é necessário reconstituir o pó, com água estéril para a preparação de injetáveis. Segundo o RCM, 1 mL de solução contém 50 mg de vancomicina, logo são necessário 20 mL de água estéril para reconstituir 1000 mg de vancomicina. [4]

A posologia para o paciente era de 250 mg de vancomicina, 4 vezes ao dia. Assim, para obtermos uma dosagem de 250 mg, foi necessário retirar 5 mL da solução oral preparada. De seguida, diluíram-se estes 5 mL em 30 mL de água destilada. Antes de administrar ao doente, deve verificar-se que a solução apresenta um aspeto límpido e livre de partículas. Esta solução assim preparada é estável durante 48h quando armazenada entre 2-8 °C. [4]

Devido aos efeitos ototóxicos e nefrotóxicos que a vancomicina apresenta, é importante a monitorização da sua concentração no sangue quando é utilizada por longos períodos de tempo ou em doses elevadas pois a vancomicina apresenta uma janela terapêutica estreita. Uma monitorização periódica da função renal e a contagem completa das células sanguíneas permite garantir a segurança e a eficácia do tratamento. É recomendado manter os níveis terapêuticos séricos mínimos entre 15 e 20 mg/L, pois concentrações acima destes valores aumentam o risco de desenvolver lesão renal aguda. Para além disso, os valores diários da AUC (área sob a curva da concentração sanguínea versus tempo) devem ser mantidos entre 400 e 600 mg.h/L de forma a minimizar os efeitos secundários e maximizar a eficácia terapêutica. [6] No entanto, visto que a vancomicina quando é administrada por via oral, apresenta uma baixa absorção sistémica, não é necessária uma monitorização recorrente como acontece com a vancomicina administrada por via intravenosa, apresentado menos efeitos ototóxicos e nefrotóxicos. [7]

Atividade 2: Principais anestésicos utilizados em cirurgias e os seus adjuvantes

Os anestésicos utilizados durante as cirurgias são fornecidos pela farmácia, tendo o farmacêutico um papel ativo no seu fornecimento. Todas as semanas, o serviço do bloco operatório faz um pedido à farmácia para a reposição do stock de diversos materiais, sendo muitos destes fármacos anestésicos.

No bloco operatório, todos os dias ocorrem diversas cirurgias sendo que cada cirurgia requer um tipo específico de anestesia. As anestésias mais utilizadas no bloco operatório são: a anestesia geral balanceada, que consiste na utilização de vários anestésicos em conjunto; sedações simples, sem recorrer a anestesia geral, e raquianestésias que se resumem à administração de um anestésico local, diretamente no espaço subaracnoide, sendo utilizadas em cirurgias dos membros inferiores e cesarianas. [8]

A anestesia geral tem como objetivo a colocação do paciente num estado imóvel, inconsciente, e com uma redução da perceção e da transmissão dos estímulos da dor. A forma

mais comum de induzir a anestesia geral é a utilização de uma combinação de diferentes agentes anestésicos pois, apesar de um único anestésico permitir produzir inconsciência e imobilidade, não permite controlar as respostas do sistema nervoso autónomo, como é o caso do aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, já que seria necessário utilizar grandes dosagens destes anestésicos. Assim, a utilização de uma combinação de fármacos para induzir a anestesia geral permite não só diminuir a dose de cada um dos fármacos e minimizar os seus efeitos adversos como também intensificar os efeitos desejados. [9]

O **propofol** é um dos principais anestésicos intravenosos utilizados durante a anestesia geral balanceada para induzir e manter a anestesia. É administrado por via intravenosa (IV), apresentando uma rápida absorção e penetração na barreira hematoencefálica, o que permite que o paciente fique inconsciente cerca de 15-30 minutos após a sua administração. [10]

Este anestésico é um agonista do recetor GABA-A, que promove a entrada de iões cloreto para o interior da célula, hiperpolariza a membrana pós-sináptica, e inibe a despolarização neuronal, causando o efeito hipnótico pretendido. No entanto, este efeito é dependente da dosagem: uma dose mais baixa potencia as correntes de cloreto enquanto que doses mais elevadas atuam diretamente na abertura do canal de cloro. O aumento da concentração de propofol, diminui o fluxo sanguíneo cerebral e o metabolismo do tálamo que é responsável pelo processamento da informação a nível cerebral, causando sedação e hipnose. [11]

Comparativamente a outros fármacos, o propofol apresenta uma rápida recuperação da consciência e menos efeitos secundários. [10] Um dos efeitos secundários mais comuns é a dor durante a injeção porque o veículo é uma emulsão lipídica. Uma das formas de contornar esta dor é a administração de lidocaína. [11] A **lidocaína** é utilizada para prevenir a dor causada na administração do propofol e pode ser administrada por via intradérmica ou subcutânea. [12] Os anestésicos locais, como a lidocaína atuam nos canais de sódio dependentes da voltagem que estão presentes nas membranas das fibras nervosas, impedindo o fluxo de iões de sódio e assim a sua despolarização, causando o bloqueio da propagação do impulso ao longo das fibras nervosas sensoriais. A utilização de um anestésico local permite eliminar completamente a dor sem induzir inconsciência no paciente. [13]

Outros anestésicos também muito utilizados durante a anestesia geral balanceada são o **sevoflurano** e o **desflurano**. Estes anestésicos são hidrocarbonetos halogenados. O sevoflurano contém um átomo de flúor e um átomo de cloro, enquanto que o desflurano apenas apresenta um átomo de flúor. O mecanismo de ação pelo qual estes compostos atuam ainda não é bem compreendido, no entanto, muitos estudos demonstraram que vários recetores como o GABA-A, recetor da glicina, nicotina, canais de cálcio e de sódio, quando estão em contacto com estes compostos causam alguns efeitos como sedação, amnésia e bloqueio da condução nervosa. Relativamente aos recetores GABA-A e aos recetores de glicina, como são recetores pós-sinápticos inibitórios, estes anestésicos voláteis atuam exacerbando a inibição provocada por estes recetores,

causando sedação, amnésia e inibição dos reflexos espinais. No caso dos recetores de nicotina e dos canais de cálcio e sódio, como são recetores excitatórios, quando estão em contacto com estes fármacos, há uma inibição destes canais e destes recetores havendo alterações na memória, nociceção, condução nervosa e nos potenciais cardíacos. [14]

Uma vez que estes anestésicos são voláteis, quando são inalados e absorvidos a nível pulmonar, dissolvem-se no sangue de acordo com o coeficiente de solubilidade. O coeficiente de solubilidade é determinado pela razão entre a concentração do fármaco nos 2 compartimentos, ar e sangue. Quanto menor for o coeficiente de solubilidade, mais rapidamente o fármaco atravessa a barreira hematoencefálica acelerando o início da ação anestésica. [15]

Para proceder à administração do anestésico inalatório, por vezes, é necessário uma intubação endotraqueal. Assim, para facilitar esta intubação, prevenir o vômito e promover um relaxamento muscular de modo a facilitar a cirurgia, é administrado **brometo de rocurónio**.

O brometo de rocurónio é um agente bloqueador neuromuscular, não despolarizante, tendo como função o relaxamento muscular. Os relaxantes musculares não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos dos recetores colinérgicos nicotínicos, impedindo que a acetilcolina se ligue a estes recetores, bloqueando a formação dos potenciais de ação nas fibras musculares. [16, 17] Dado que o brometo de rocurónio é um relaxante muscular, irá provocar o relaxamento dos músculos respiratórios, sendo necessário assegurar uma ventilação assistida até que o doente recupere a respiração espontânea. [17]

Em alguns casos, para reverter a ação do brometo de rocurónio pode ser necessário administrar sugamadex. O **sugamadex** é uma gama-ciclodextrina, utilizada para reverter o bloqueio neuromuscular provocado pelo brometo de rocurónio. Este fármaco apresenta uma elevada afinidade para o rocurónio, formando-se um complexo sugamadex-rocurónio, reduzindo a quantidade disponível de rocurónio para se ligar aos recetores nicotínicos presentes na junção neuromuscular. [1,18]

Deve ser administrado de forma rápida, num bolus único. [1] Após a administração de sugamadex é esperado um retorno muscular dentro de 1 a 6 minutos. É recomendada a sua utilização em pacientes idosos, pacientes com obesidade mórbida ou com alguma patologia respiratória e em crianças. [19]

Para além dos fármacos mencionados, também é bastante comum utilizar opióides na indução das anestésias gerais balanceadas como é o caso do **alfentanilo**. O alfentanilo é um opióide sintético, análogo do fentanilo, que apresenta uma rápida absorção e início de ação, sendo utilizado como agente indutor da anestesia e analgésico. É administrado por via IV, em bolus, para cirurgias curtas, ou em perfusão, para cirurgias mais longas. [20]

Dado que o alfentanilo é um agonista dos recetores opióides μ , quando se liga a estes recetores origina diversos sinais intracelulares como: a inibição da adenilato ciclase, a redução da abertura dos canais de cálcio, a exacerbação das correntes de potássio e a ativação da proteína

cinase C. Estes sinais gerados conduzem à redução da excitabilidade celular e da neurotransmissão, ocorrendo assim hipnose e analgesia. [21]

No pós-operatório é bastante comum o aparecimento de náuseas e vômitos. Para prevenir estes efeitos adversos é utilizada a dexametasona. A **dexametasona** é o fármaco de primeira linha utilizado na prevenção das náuseas e dos vômitos. Este fármaco é um glucocorticoide e o mecanismo de ação pelo qual previne as náuseas e os vômitos ainda não é bem compreendido, no entanto, pensa-se que a utilização de gases inalatórios e de opióides durante a indução ou a manutenção da anestesia induzem vômitos. Assim, a utilização da dexametasona para reduzir a dor no pós-operatório através das suas propriedades anti-inflamatórias e, analgésicas e do seu elevado tempo de semi-vida, cerca de 36h a 72h, permite reduzir a dose de opióides utilizada, e consequentemente prevenir as náuseas e os vômitos associados aos opióides assim como a diminuição da motilidade e função intestinal também denominado de íleo paralítico. O íleo paralítico causa desconforto e dor abdominal com uma distensão abdominal, náuseas, vômitos e por vezes obstipação ou diarreia. [22, 23] O início de ação da dexametasona ocorre 1 a 2h após a sua administração IV, devendo ser administrada antes do início da cirurgia. [23]

Nas raquianestésias é bastante comum utilizar bupivacaína ou ropivacaína e sufentanilo.

O **sufentanilo** é também um análogo estrutural do fentanilo, no entanto, apresenta uma potência 10 vezes superior. É utilizado em conjunto com a bupivacaína nas raquianestésias, como analgésico complementar no tratamento da dor no pós-operatório, e na dor durante o trabalho de parto. [24] A **bupivacaína** é um anestésico local de ação prolongada e a sua combinação com um opióide sintético permite aumentar a sua potência e diminuir a sua dose. [25]

Existem 2 tipos de bupivacaína: a isobárica e a hiperbárica. A bupivacaína hiperbárica provém da bupivacaína isobárica, no entanto, houve uma adição de glucose que a tornou mais densa do que o líquido cefalorraquidiano. [26] A densidade afeta o padrão de distribuição e, deste modo, a bupivacaína hiperbárica apresenta uma maior distribuição no líquido cefalorraquidiano do que a bupivacaína isobárica, apresentando uma menor duração de ação mas um maior bloqueio do impulso nervoso na fibra nervosa sensorial. Ambas são amplamente utilizadas em cesarianas. [27]

Outro anestésico local muito utilizado no controlo da dor durante parto, e no pós-operatório, é a **ropivacaína**. É administrada por perfusão epidural contínua ou através de uma administração intermitente, em bolús, induzindo um bloqueio contínuo dos nervos periféricos. Para além do seu efeito anestésico, também exerce efeitos analgésicos e destaca-se pela sua longa duração da ação. [28]

Em procedimentos simples em que não é necessário induzir uma anestesia geral, é muito utilizado o midazolam e o fentanilo. Caso seja necessário aprofundar a anestesia utiliza-se geralmente o propofol em bolús.

O **midazolam** é um psicofármaco que pertence à família das benzodiazepinas e é bastante utilizado como pré-medicação antes da indução da anestesia. [29] Atua como agonista no recetor GABA-A, exacerbando a entrada de cloretos para dentro da célula, inibindo o mecanismo de neurotransmissão no sistema nervoso central. Dependendo da dose, o midazolam pode atuar como ansiolítico, em doses mais baixas, ou como sedativo, em doses mais elevadas. [30]

O midazolam, por ser um agente sedativo potente, deve ser administrado por via IV de forma lenta para se obter o efeito desejado, não devendo ser administrado por injeção rápida ou em bolus único. A dose utilizada é individualizada, variando de acordo com o estado físico, a idade e a restante medicação do paciente. O início de ação ocorre após 2 minutos atingindo-se o efeito máximo dentro de 5 a 10 minutos. [29]

O **fentanilo** é um opióide sintético de curta duração e com rápido início da ação apresentando propriedades sedativas e analgésicas. É utilizado no tratamento da dor intensa e como adjuvante da anestesia, sendo administrado por via IV. O mecanismo pelo qual a sua ação decorre foi descrito anteriormente. [19]

Uma vez que durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir a 2 cirurgias, esta atividade ajudou-me a compreender a utilização de diferentes fármacos nas diferentes cirurgias, as diferenças entre os anestésicos e também os motivos subjacentes à utilização de fármacos adjuvantes durante a cirurgia.

Atividade 3: Fármacos e vacinas administradas a recém-nascidos logo após o nascimento e durante o primeiro ano de vida

Durante o meu estágio tive a oportunidade de dispensar fármacos e vacinas requeridas pelo serviço de neonatologia. Deste forma, com muita curiosidade decidi procurar informação para aprofundar o meu conhecimento nesta área.

Logo após o nascimento, é administrada ao recém-nascido uma ampola de suplementação com vitamina K e é aplicada uma pomada oftálmica com oxitetraciclina. Mais tarde, e durante o primeiro ano de vida, é feita uma suplementação com vitamina D e são administradas 3 doses da vacina da hepatite B.

Segundo as *guidelines* recomendadas pela *World Health Organization* (WHO), logo após o nascimento deve ser administrado 1 mg de **vitamina K** por via intramuscular, na coxa, de modo a prevenir o aparecimento da doença hemorrágica do recém-nascido. [31] O fígado de um recém-nascido é ainda imaturo e, por isso, ainda não apresenta a capacidade de sintetizar os fatores de coagulação necessários e, para além disso, a transferência de vitamina K através da placenta da mãe também é muito limitada, assim como a quantidade de vitamina K que é secretada no leite materno. Deste modo, os recém-nascidos apresentam uma deficiência em vitamina K, podendo levar a um sangramento excessivo e grave. A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel que apenas é absorvida na presença de sais biliares e, tal como já referido, é indispensável para a síntese dos

fatores de coagulação. [32] Os fatores de coagulação que dependem da vitamina K são: fator II (protrombina), fator VII, fator IX, fator X e os inibidores da coagulação como as proteínas C e S. A carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico pela gama-glutamil carboxilase ativa os fatores de coagulação e as proteínas C e S. Durante este processo, a vitamina K é reduzida a epóxido. Este epóxido é convertido pela enzima vitamina K epóxido redutase num cofator que fica disponível para ser utilizado novamente pela gama-glutamil carboxilase. [33]

Para além da suplementação com vitamina K, a WHO recomenda a utilização de uma pomada oftálmica ou de uma solução anti-séptica imediatamente após o nascimento de modo a prevenir a oftalmia neonatal. [31]

A oftalmia neonatal é uma infeção ocular, também denominada conjuntivite neonatal, em que há uma secreção purulenta nos olhos do recém-nascido durante o primeiro mês de vida e é transmitida de forma vertical durante o parto vaginal quando a mãe está infectada. Os agentes responsáveis por esta infeção são bactérias sexualmente transmissíveis como *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, no entanto, também pode ser provocada por bactérias não sexualmente transmissíveis como *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus*. Se não for tratada atempadamente pode originar complicações graves como a perfuração da córnea resultando em cegueira. Assim, é muito importante prevenir o aparecimento desta infeção com a utilização de soluções anti-sépticas ou com antibióticos. [34] No hospital Trofa Saúde de Gaia, a pomada de oxitetraciclina é a mais utilizada nestes casos.

A oxitetraciclina é um agente antibacteriano de largo espectro da família das tetraciclina, sendo a primeira linha no tratamento de algumas infeções oculares provocadas por *Chlamydia trachomatis*. [35] O mecanismo de ação da oxitetraciclina ocorre através da formação de uma ligação reversível com a subunidade 30S dos ribossomas das bactérias sensíveis à oxitetraciclina impedindo que o aminoacil tRNA se ligue ao ribossoma, inibindo a síntese proteica.

A pomada é colocada no saco conjuntival, o espaço entre o olho e a pálpebra, tendo cuidado para evitar lesões no olho ou na pálpebra. De seguida massaja-se suavemente de forma a espalhar a pomada. Passado um 1 minuto é retirado o excesso de pomada e as pálpebras são limpas com algodão estéril. [36]

De seguida, a todos os recém-nascidos deve ser administrado, após o nascimento, a primeira dose da **vacina da hepatite B**. [31] O vírus da hepatite B é uma das principais causas de mortalidade e morbilidade em todo o mundo. Este vírus provoca uma hepatite crónica sendo uma das principais causas de doença hepática aguda e crónica. A principal via de transmissão é a transmissão vertical, ou seja, transmissão de uma mãe infectada para filho durante a gravidez ou durante o período perinatal e por isso, a principal estratégia para evitar a propagação deste vírus é a imunoprofilaxia passiva e ativa ao nascimento e o tratamento antiviral das mães que se encontrem infetadas. A vacina da hepatite B deve ser administrada até 24h após o nascimento e é necessário proceder à toma de mais 2 doses, uma aos 2 meses de idade, e a outra aos 6. [37]

Por último, uma vitamina que também é importante administrar aos recém-nascidos após o nascimento, é a **vitamina D**. [31] A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel adquirida através da exposição à luz solar e com a ingestão de alguns alimentos como leite, ovos e peixe. Nos seres humanos, a vitamina D é produzida na pele onde o 7-desidrocolesterol dá origem à vitamina D3 através da radiação UVB. De seguida, a vitamina D3 é convertida em 25-hidroxivitaminaD ([25(OH)D]) no fígado e, mais tarde é convertida em 1,25-di-hidroxivitaminaD ([1,25(OH)₂D]) nos rins. Tanto a 25(OH)D como a 1,25(OH)₂D circulam no sangue ligadas à proteína de ligação à vitamina D (PAD). Quando a 1,25(OH)₂D chega aos tecidos, dissocia-se da PAD e liga-se a recetores intracelulares de vitamina D desempenhando a sua principal função: manter a homeostasia do cálcio e do fósforo. [38]

Quando os bebés nascem podem apresentar uma deficiência em vitamina D porque, enquanto estão no útero, não estão a receber a vitamina D proveniente do sol, apenas obtêm a que é transferida através da placenta da mãe. Para além disso, após o nascimento, a quantidade de vitamina D excretada no leite materno pode não ser suficiente para as necessidades do recém-nascido. Assim, é recomendada a suplementação de vitamina D. [39] O serviço nacional de saúde (SNS) recomenda a ingestão de 400 unidades internacionais, ou seja, 10 µg por dia desde o nascimento até aos 12 meses de vida, independentemente da tipo de alimentação. [40]

A vitamina D é muito importante para o bebé porque permite a absorção do cálcio ingerido, possibilitando um bom desenvolvimento ósseo e o aparecimento de dentes fortes e saudáveis. Uma deficiência em vitamina D está associada a um comprometimento do crescimento e do desenvolvimento ósseo podendo dar origem raquitismo, inadequada mineralização óssea e uma maior incidência de morbilidade neonatal. O raquitismo é caracterizado por uma deficiente mineralização dos ossos e da cartilagem e como consequência, uma deformação óssea e atraso no crescimento. [41] Para além disso, a vitamina D também apresenta um papel importante no sistema imunitário: através da 1-alfa-hidroxilase, regula os genes que codificam as proteínas necessárias para as *gap junctions* (E-caderinas) e as *tight junctions*, mantendo a integridade das células epiteliais, uma vez que a primeira barreira mecânica que o microorganismo necessita de atravessar para provocar infeção é a pele. Por outro lado, a deficiência em vitamina D também pode afetar a mobilidade dos neutrófilos, que apresentam um papel importante na quimiotaxia. [42]

Para concluir, esta actividade permitiu-me perceber a importância na administração de certos fármacos aquando o nascimento de modo a evitar o aparecimento de certas doenças: como a doença hemorrágica do recém-nascido e a hepatite B, diminuindo a mortalidade e a morbilidade infantil. Para além disso, deu-me a conhecer as diferentes indicações terapêuticas das vitaminas D e K, assim como da pomada oftálmica, no recém-nascido que desconhecia.

SECÇÃO B – FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Central dos Carvalhos no período de 16 de janeiro a 28 de fevereiro e de 1 de maio a 15 de julho. Esta farmácia localiza-se no Largo França Borges, nos Carvalhos, que pertence à união de freguesias de Pedroso e Seixezelo, no concelho de Vila Nova de Gaia, distrito do Porto. Esta farmácia foi fundada em 1933 e está aberta de segunda a domingo, e até mesmo aos feriados das 8h às 24h. Durante o meu estágio, inicialmente fiz um horário das 8h às 16h e, depois, horários rotatórios de modo a experienciar as atividades em diferentes alturas do dia, sempre sob a orientação da Dra. Ana Pinto.

Esta é uma farmácia que apresenta uma grande movimentação diária, sendo considerada uma farmácia de referência na zona dos Carvalhos. Para além disso, apresenta uma boa rede de transportes públicos o que permite que o público que a frequenta seja heterogéneo. Apresenta gabinetes próprios para um atendimento personalizado, privado e dirigido ao utente onde oferece serviços farmacêuticos como a medição da pressão arterial. Apresenta também outros serviços como consultas de nutrição e podologia, entre outros, com uma periodicidade semanal ou quinzenal.

A zona de atendimento ao público apresenta 5 balcões de atendimento equipados com o sistema informático “Sifarma 2000” (desenvolvido e comercializado pela *Glintt*). No centro dos balcões há um caixeiro automático para pagamentos em numerário. A ordem de atendimento na farmácia é garantida através de um sistema de senhas. Atrás dos balcões, existem ainda uns lineares que se destinam a medicamentos não sujeitos a receita médica e outros produtos como é o caso de dentífricos, suplementos e repelentes, estando dispostos estrategicamente de acordo com a época do ano.

A farmácia central dos Carvalhos apresenta bastantes produtos de dermocosmética de diversas marcas como *La Roche Posey*, *Vicky*, *Bioderma*, *Caudalie*, sendo que cada marca ocupa um linear diferente e cada linear está organizado por tipos de pele: pele muito seca, pele seca, pele mista, pele oleosa com tendência acneica, pele sensível e reativa, pele com rosácea e pele madura.

O *backoffice* apresenta uma zona constituída por um computador equipado com o sistema informático Sifarma onde é feita a gestão e a receção das encomendas. Nesta zona são também elaboradas as reclamações e as devoluções dos respetivos medicamentos aos armazenistas. Este local está também equipado com gavetas onde são guardados os medicamentos, nomeadamente comprimidos, cápsulas, pomadas e pós para inalação, por ordem alfabética. Também apresenta diversas estantes onde são armazenados os medicamentos de maiores dimensões como por exemplo os xaropes. Estas estantes estão organizadas em secções que incluem xaropes, colírios, suplementos e medicamentos de uso veterinário, sendo que cada secção está novamente

organizada por ordem alfabética. Relativamente aos estupefacientes, estes estão guardados em gavetas não identificadas e dispostos também por ordem alfabética.

Para além disto, a farmácia apresenta ainda o serviço *VALORMED* onde os utentes podem deixar os medicamentos que se encontrem fora de prazo e caixas contendo, ou não, restos de medicamentos, tanto de uso humano, como de uso veterinário. Quando o contentor *VALORMED* está cheio é selado e recolhido pela transportadora. No centro de triagem, os resíduos são separados e classificados de modo a serem tratados. O vidro, o cartão e o plástico são reciclados e os restos de medicamentos são incinerados. [43]

2 - Cronograma de atividades

Durante o meu estágio tive a oportunidade de integrar as diferentes tarefas que a farmácia comunitária apresenta. Estas tarefas e os seus respetivos períodos estão presentes na tabela 2.

Tabela 2: Cronograma de atividades desenvolvidas nos períodos janeiro a fevereiro e maio a julho, na Farmácia Central dos Carvalhos.

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Maio	Junho	Julho
Integração na farmácia					
Gestão e conferência de encomendas					
Gestão de prazos de validades					
Gestão de receituário e faturação					
Gestão do armazém e stock					
Dispensação de medicamentos e produtos de saúde com supervisão					
Dispensação de medicamentos e produtos de saúde com autonomia					
Determinação de parâmetros bioquímicos					
Formação externa					
Projeto 1					
Projeto 2					

Nas primeiras semanas de estágio passei grande parte do tempo no *backoffice*, de modo a entender a disposição e a organização dos medicamentos para que, quando estivesse no atendimento ao utente conseguisse localizar e ir buscar os medicamentos de uma forma mais rápida e eficaz. Também tive pequenas formações sobre a receção de encomendas de forma a saber interpretar uma fatura e os diferentes componentes que apresenta, a diferença entre o preço de venda ao público (PVP), preço de venda à farmácia (PVF) e preço de venda ao armazenista (PVA), assim como os diferentes escalões de comparticipação. [44]

No *backoffice*, tive a oportunidade de rececionar diversas encomendas provenientes dos principais armazenistas da farmácia: Plural, Alliance e Empifarma. Estas encomendas eram realizadas diariamente através do Sifarma de forma a responder às necessidades pontuais dos utentes e também às necessidades gerais da farmácia. Na receção das encomendas o primeiro passo é verificar sempre a presença de medicamentos com temperatura de armazenamento baixa. Em seguida, analisam-se os produtos e insere-se no software Sifarma. No processo de receção das encomendas é muito importante analisar detalhadamente os diversos parâmetros da fatura como: número de embalagens recebidas, preço de custo do produto e o respetivo desconto, margens de preço e se houve alteração do PVP. Por último, é importante verificar se há reserva dos medicamentos presentes nesta encomenda e separá-las. Durante este período também aprendi a gerir e a regularizar devoluções quando termina o prazo de validade dos produtos, erros na encomenda ou quando os produtos chegam danificados. No caso de reclamações, é necessário entrar em contacto com o armazenista previamente, de forma a gerar um número de reclamação e acordar a troca do produto por outro igual ou por uma nota de crédito.

Mensalmente obtém-se, de forma informática, uma listagem dos prazos de validade dos medicamentos e de outros produtos cujo os prazos de validade estejam a terminar nos 3 meses posteriores para que haja uma monitorização detalhada destes medicamentos, garantindo que os produtos com validade mais reduzida tenham prioridade na venda, se isso for possível.

Diariamente é verificada a temperatura e a humidade do frigorífico, da zona de receção e da zona do armazém, de forma a monitorizar estes parâmetros. Esta monitorização ocorre duas vezes por dia, de manhã e ao final do dia.

Durante o meu estágio, procedi várias vezes à medição da pressão arterial e da pulsação, sendo um dos parâmetros mais frequentemente determinados em farmácia comunitária, apresentando uma elevada importância na nossa sociedade, visto que, grande parte dos utentes apresentam doenças cardiovasculares. Segundo a Direção Geral da Saúde, em indivíduos saudáveis, os valores de referência para a pressão arterial são expressos em função da pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica, 120/80 mmHg. [45] Para além da pressão arterial também executei a medição de parâmetros bioquímicos como colesterol, triglicérideos e glicemia. Os valores de referência para o colesterol total, em jejum, são <190 mg/dl, para os triglicérideos é <150 mg/mL e para a glicemia é <110 mg/dl. [46, 47]

No início do mês de maio iniciei o contacto com o atendimento e a dispensação clínica dos medicamentos, observando os atendimentos de outros colegas da farmácia. Durante o atendimento é extremamente importante escutar o utente com atenção, questionar acerca dos sintomas e da sua duração, de forma a fazer um aconselhamento farmacêutico adequado. É fundamental explicar ao utente como vai proceder à toma dos medicamentos e a duração do tratamento, alertando para possíveis erros na sua toma.

Entretanto, no final do mês de maio comecei a realizar atendimentos sob supervisão, de forma a ter auxílio em alguma dúvida no aconselhamento farmacêutico. No início do mês de junho, foi-me dada autonomia para realizar atendimentos de forma individualizada. O atendimento ao utente é responsável por grande parte do dia a dia de um farmacêutico comunitário e permite-nos conhecer melhor os medicamentos, as suas indicações terapêuticas e as suas posologias. Durante a dispensa de substâncias psicotrópicas ou estupefacientes, como apresentam elevado potencial de abuso e dependência, requerem um controlo especial, sendo necessário a apresentação de um documento de identificação para o seu levantamento. Assim, é necessário registar no sistema informático o nome do médico prescriptor, o nome e a morada do doente e o nome, a morada, a data de nascimento e o número de identificação do adquirente. [48]

No mês de junho tive a oportunidade de assistir à gestão do receituário e da faturação. Quando é dispensada uma receita manual é importante verificar se a receita se apresenta conforme, ou seja, se tem carimbo, vinheta, o organismo ou subsistema de saúde, a data e a assinatura do médico. Após a dispensa, outro farmacêutico deve analisar atentamente a receita manual e verificar se houve conformidade na medicação requisitada pelo médico e a medicação entregue ao utente, assim como as quantidades, as formas farmacêuticas e as dosagens. Caso sejam verificados erros devem ser corrigidos junto do utente. Todas as receitas manuais, após a sua dispensa, devem ser rubricadas, datadas e carimbadas pelo farmacêutico que dispensou. Após a verificação, devem ser assinadas pelo farmacêutico que analisou evidenciando que se encontram conformes. No final do mês, é necessário separar estas receitas de acordo com o lote e o organismo. Cada lote apresenta 30 receitas. Após esta separação, deve-se imprimir o Verbete de Identificação do Lote para cada lote. As receitas que apresentam comparticipação pelo Sistema Nacional de Saúde são enviadas para o Centro de Conferências de Faturas. Já as receitas que são comparticipadas por outras entidades, são enviadas para a Associação Nacional de Farmácias, que posteriormente irá distribuir às restantes entidades. Após este processo, se estiver tudo conforme, estas entidades procedem ao pagamento das respetivas comparticipações. [49]

Durante o meu estágio frequentei algumas formações externas, tanto no regime presencial como no regime online, de medicamentos, suplementos e dermocosmética, de modo, a aumentar o meu conhecimento. Estas formações encontram-se descritas no Anexo 1.

3 – Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação individualizada da medicação

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que existe adesão à terapêutica quando um paciente concorda e segue as recomendações do seu médico ou de outro profissional de saúde. Cerca de 50% da população com doenças crónicas, nos países desenvolvidos, não cumpre com a medicação presente na prescrição médica resultando numa não adesão à terapêutica, sucedendo no aumento da mortalidade e da morbilidade. [50]

Segundo a norma geral emitida pela ordem dos farmacêuticos, a preparação individualizada da medicação (PIM) é um serviço prestado pelo farmacêutico com o intuito de ajudar o doente na toma dos seus medicamentos. Assim, o farmacêutico apresenta a função de preparar os medicamentos de acordo com a posologia prescrita num sistema de acondicionamento que contém diversos compartimentos indicando, por escrito ou através de um pictograma, a regularidade e a frequência em que o paciente os deve tomar. [51, 52]

O principal objetivo da PIM é promover o uso correto do medicamento, a sua segurança e eficácia de modo a aumentar a qualidade de vida do utente. Pacientes que possuam dificuldades cognitivas, limitações ou que apresentem regimes posológicos complexos beneficiam deste serviço. [51]

A farmácia Central dos Carvalhos presta o serviço PIM a uma associação de solidariedade social (TEKTO) e a doentes polimedicados com capacidades reduzidas. Este serviço é realizado pela diretora técnica, a Doutora Sandra Marques, que prepara de forma individualizada a medicação de acordo com a periodicidade e a prescrição médica.

No primeiro contacto com o doente, é importante explicar em que consiste o serviço, quais são as vantagens, e como utilizar o sistema de acondicionamento. De seguida, caso o paciente queira aderir a este serviço, necessita de assinar o termo de consentimento informado que fica arquivado durante o período de tempo em que o serviço é prestado. É também necessário recolher informação sobre o paciente e da medicação que utiliza para proceder a uma avaliação das prescrições e da farmacoterapia. Caso sejam encontrados problemas relacionados com a medicação, estes devem ser resolvidos e comunicados ao médico prescritor e ao doente. Sempre que haja uma alteração da posologia, o paciente necessita de informar o farmacêutico com um documento que comprove a alteração. [51]

Durante esta atividade familiarizei-me com o procedimento de selagem a frio dos dispositivos de dispensação e fui capaz de identificar quais os medicamentos que podem ser colocados no sistema de acondicionamento devido à sua estabilidade. Desta forma, as cápsulas, comprimidos revestidos, comprimidos de libertação modificada e comprimidos gastrorresistentes podem ser acondicionados nestes dispositivos, pois permitem manter a sua estabilidade durante o período de tempo pretendido. Já medicamentos citotóxicos, fotossensíveis, com prazo de validade inferior a 28 dias, medicamentos que exijam refrigeração, formas orodispersíveis, efervescentes, sublinguais e pastilhas moles não podem ser acondicionados pois necessitam de condições de armazenamento específicas. Outras formas farmacêuticas como adesivos transdérmicos, dispositivos de inalação, xaropes, suspensões, cremes, colírios e injetáveis também não podem ser acondicionados no dispositivo de dispensação. Nestes casos, os medicamentos são entregues juntamente com o dispositivo de acondicionamento. No interior do dispositivo de acondicionamento existe uma área onde são descritos todos os medicamentos que estão presentes

neste dispositivo e os medicamentos que não podem ser acondicionados mas que estão presentes na prescrição e as suas posologias. [51]

Do meu ponto de vista, este serviço é bastante útil tanto para os utentes como para os farmacêuticos. Relativamente aos farmacêuticos, salienta-se o papel indispensável no bem-estar e na saúde do utente, mas consequentemente, o farmacêutico dispensa muito do seu tempo na PIM. No caso dos utentes, permite uma melhoria da qualidade de vida, previne duplicações ou esquecimentos e evita a não adesão à medicação, reduzindo a morbilidade e a mortalidade.

Apesar deste serviço apresentar um custo acrescido ao orçamento familiar do utente, o aumento da qualidade de vida e da saúde do paciente é uma mais valia, diminuindo as comorbilidades e a mortalidade referentes à não adesão da medicação. No âmbito de associações como a TEKTO, em lares e em doentes que não sejam autónomos, é imprescindível disponibilizar este serviço nas farmácias de modo a auxiliar estes pacientes.

Atividade 2: Exemplo de revisão da medicação no âmbito do serviço de preparação individualizada da medicação.

No âmbito da PIM, anteriormente descrita, foram pesquisadas eventuais interações medicamentosas. Para efetuar a revisão da medicação foram utilizadas as seguintes ferramentas: RCM, *Drugs.com*, *Pubmed* e *DrugBank*.

Tabela 3: Exemplo de posologia para análise de interações medicamentosas.

Fármacos/dosagem*	Peq. Almoço	Almoço	Jantar	Deitar
Olanzapina 10mg				2
Lorazepam 2,5mg	1/2	1/2		1
Haloperidol 5mg	1		1	
Cloridrato de trihexifenidilo 5mg	1		1	

*em número de comprimidos

A **olanzapina** é um psicofármaco que pertence à classe dos antipsicóticos atípicos, antimaníacos e estabilizadores do humor em virtude da sua afinidade para os recetores serotoninérgicos, dopaminérgicos e colinérgicos, apresentando uma atividade antagonista. Assim, exibe uma maior afinidade para o recetor D₂ da dopamina, diminuindo as alucinações e os delírios. [54, 55] É utilizada para o tratamento da esquizofrenia, episódios maníacos e na prevenção de recaídas nos doentes com perturbação bipolar. O regime posológico inicial é de 10 mg/dia, no entanto, de acordo com a situação clínica, este poderá ser ajustado para 5 a 20 mg por dia. Quando se pretende descontinuar a olanzapina, deve fazer-se de forma gradual. A toma da olanzapina pode ser feita aquando das refeições, pois os alimentos não interferem com a sua absorção. Este fármaco apresenta como efeitos adversos: sonolência, aumento de peso, eosinofilia, leucopenia e neutropenia, elevação dos níveis de colesterol, glucose e triglicerídeos, assim como aumento do apetite. [54]

O **lorazepam** é um ansiolítico que pertence à classe das benzodiazepinas de curta duração ligando-se ao local alostérico do recetor GABA-A. [56, 57] Assim, potencia o efeito do GABA que permite a entrada de iões cloreto na célula, diminuindo o limiar de excitabilidade, dificultando a despolarização neuronal, atuando como depressor do SNC. [58] Deste modo, é utilizado no tratamento da ansiedade e da insónia. O tratamento deve ser o mais curto possível, cerca de 8 a 12 semanas, e deve incluir um período de desabituação. Nos primeiros dias de tratamento, o regime posológico indicado é de 1,25 mg ao pequeno-almoço e ao almoço, e 2,50 mg ao deitar, sendo a posologia adaptada nos dias seguintes, de acordo com o paciente. [56] Com fármacos desta classe é fundamental ter atenção à tolerância e à dependência, quando são utilizados de forma repetida e durante um período de tempo longo. O mecanismo pelo qual o lorazepam desenvolve tolerância ainda não é bem conhecido, no entanto, pensa-se que haja uma alteração na sensibilidade do recetor devido à exposição prolongada dando origem a alterações nas subunidades do recetor GABA. Outra hipótese sugere que a utilização crónica de benzodiazepinas potencia a transmissão glutamatérgica através dos neurónios dopaminérgicos, levando à diminuição dos efeitos do GABA. Relativamente à dependência, esta provoca o aparecimento da síndrome de abstinência quando há uma rápida redução da dose ou uma interrupção abrupta da sua administração que é caracterizada pelo aumento da ansiedade, insónia, distúrbios sensoriais e convulsões. O mecanismo pelo qual as benzodiazepinas provocam dependência também não é bem conhecido, no entanto, sabe-se que as benzodiazepinas potenciam o sistema de recompensa. [58] É também importante ter em atenção que tanto o álcool como os fármacos antipsicóticos podem potenciar o efeito sedativo por contribuírem para o aumento da depressão do SNC. Este fármaco apresenta como efeitos indesejáveis sonolência, redução do estado de vigília, confusão, fadiga e dor de cabeça. [56]

O fármaco **haloperidol** é um antipsicótico típico que pertence ao grupo das butirofenonas. O seu mecanismo de ação decorre do bloqueio dos recetores de dopamina a nível central, levando ao desaparecimento dos delírios e das alucinações. [59] Para além disso, o haloperidol produz uma sedação psicomotora eficaz, daí ser utilizado na mania e outras síndromes de agitação. Este fármaco é então utilizado no tratamento da esquizofrenia, tratamento agudo do delírio, episódios maníacos moderados a graves, agitação psicomotora, agressividade persistente, perturbações de tiques e nos movimentos involuntários presentes na doença de Huntington. A posologia recomendada é de 2 a 10 mg por dia, sendo que, em pacientes que apresentem apenas um episódio de esquizofrenia, o tratamento recomendado é 2 a 4 mg por dia, no entanto, para pacientes com episódios múltiplos torna-se necessário ajustar a dose, podendo esta ser aumentada até 10 mg por dia. Os efeitos adversos deste fármaco são hiperprolactemia devido à supressão da inibição tónica mediada pela dopamina na secreção de prolactina, perturbações extrapiramidais, insónia, agitação e prolongamento do intervalo QT. [60]

O fármaco **cloridrato de trihexifenidilo** pertence ao grupo dos fármacos anticolinérgicos. Este fármaco apresenta um efeito inibitório no sistema nervoso parassimpático por ser antagonista muscarínico, diminuindo a rigidez muscular, tremor das extremidades, hipersalivação e bradicinesia associada à doença de Parkinson, assim como também ajuda nos efeitos extrapiramidais associados aos tratamentos com antipsicóticos. [61, 62] A posologia recomendada é 6 a 10 mg por dia. De acordo com o paciente, a dosagem deste fármaco pode ser dividida entre 3 a 4 vezes por dia e pode ser administrado antes ou após as refeições. O tratamento é administrado por tempo indeterminado. A utilização concomitante deste fármaco com álcool pode aumentar os efeitos sedativos. O cloridrato de trihexifenidilo apresenta como efeitos indesejáveis secura da boca, perturbações da visão, vertigens, náuseas, vômitos, obstipação e nervosismo. [61]

Neste regime terapêutico identificaram-se interações *major* e interações moderadas. Uma interação *major* é uma interação grave em que o risco supera o benefício ou interações em que a eficácia e a segurança ainda não foram demonstradas. Uma interação moderada pode resultar numa exacerbação dos sintomas ou da doença. Deste modo, a associação destes medicamentos não é recomendada sendo crucial alterar a farmacoterapia. [63]

Tabela 4: Interações terapêuticas identificadas no regime posológico.

	Olanzapina	Lorazepam	Haloperidol	Cloridrato de trihexifenidilo
Olanzapina				
Lorazepam				
Haloperidol				
Cloridrato de trihexifenidilo				

Vermelho: interações *major* Laranja: interações moderadas

De acordo com a pesquisa efetuada na base de dados *Drugs.com* e *DrugBank*, identificaram-se uma interação *major* e 4 interações moderadas.

A interação *major* ocorre entre a olanzapina e o lorazepam. Esta interação é classificada como *major* porque a eficácia e a segurança da utilização concomitante destes 2 fármacos ainda não foi demonstrada, e deste modo, a sua associação não é recomendada. [63] Esta interação está associada a reações adversas severas como hipotensão, bradicardia, excesso de sedação, depressão cardiorrespiratória e morte. O mecanismo de ação pelo qual ocorre esta interação ainda não é conhecido, no entanto, a olanzapina é um antagonista dos recetores α -1 adrenérgicos, o que poderá explicar a hipotensão provocada por esta interação. [64] É importante uma monitorização dos pacientes que façam terapia com estes 2 fármacos especialmente em idosos e em pessoas debilitadas. Vários fatores de risco como idade superior a 80 anos, disfagia, desnutrição, desidratação e pneumonia, aumentam a probabilidade destas reações adversas. Os pacientes

devem entrar em contacto com o seu médico caso sintam sintomas de hipotensão, tonturas ou desmaios, de modo a serem monitorizados. [63]

Entre as interações moderadas, destacam-se as que ocorrem entre o cloridrato de trihexafenidilato e o haloperidol e entre o cloridrato de trihexafenidilato e a olanzapina. [63] O haloperidol e a olanzapina atuam bloqueando os recetores dopaminérgicos D₂ podendo induzir sintomas semelhantes aos sintomas da doença de Parkinson, como bradicinesia, sendo dos fármacos que podem induzir esta doença. Assim, estes efeitos podem reduzir a eficácia do cloridrato de trihexafenidilo, pois exacerbam os sintomas da doença de Parkinson. Apesar da utilização do cloridrato de trihexafenidilo funcionar como tratamento dos sintomas extrapiramidais causados pelos fármacos antipsicóticos ou para o tratamento dos sintomas psicóticos na doença de Parkinson é importante ter em atenção esta interação pois, pode ser necessário um ajuste das dosagens dos 2 fármacos. [67] Em caso de sintomas de dor abdominal, febre, visão turva, confusão e alucinações é importante contactar o médico. Durante o verão, estes pacientes devem evitar exposições prolongadas ao sol pois estes fármacos interferem com o hipotálamo na regulação da temperatura inibindo a sudorese, podendo assim aumentar o risco de hipertermia. [63] Para além disso, a combinação destes 2 agentes pode aumentar a pressão intraocular. [65, 66]

Outra interação moderada encontrada é a interação entre olanzapina e o haloperidol. Apesar da utilização dos 2 fármacos antipsicóticos permitir obter melhores resultados no tratamento da esquizofrenia, esta pode levar ao prolongamento do intervalo QT. O prolongamento do intervalo QT pode dar origem a arritmias cardíacas como a Torsade de Pointes, que pode resultar numa deterioração ventricular e morte cardíaca. Assim, é importante a monitorização do paciente prevenindo o aparecimento do prolongamento do intervalo QT. [66, 68, 69]

Por fim, a última interação moderada é entre o lorazepam e o haloperidol. O haloperidol, para além de ser antagonista dos recetores dopaminérgicos, também atua, com menor afinidade, nos recetores serotoninérgicos (5-HT₂) e nos recetores da histamina (H₁). Deste modo, apresenta uma maior incidência de efeitos adversos como sedação. [70] O lorazepam, de acordo com o mecanismo de ação descrito em cima, também origina sedação. [58] Assim, a utilização concomitante de 2 fármacos que causam depressão do SNC, podem exacerbar estes efeitos, sendo necessário monitorizar estes pacientes.

Concluindo, a revisão da medicação possibilita a deteção de possíveis erros no regime posológico e interações entre a medicação, o que permite ao farmacêutico atuar de modo a solucioná-las e melhorar a qualidade de vida do paciente. Para além disto, esta atividade proporcionou-me o conhecimento de novos fármacos, dos seus mecanismos de ação, assim como das posologias recomendadas, reações adversas e interações medicamentosas.

Atividade 3: Intervenção farmacêutica durante o atendimento

Durante um atendimento, ainda sob supervisão, enquanto fazia a dispensação clínica da medicação contida na receita médica, foi comunicada uma infecção urinária, com indicação de duração desde há bastante tempo. Foi referida a toma anterior de 2 antibióticos, mas sem sucesso na resolução da infecção. Com base nesta informação, foi perguntado se já tinha sido adoptada previamente uma terapia com fosfomicina, e se tinham sido seguidas as indicações recomendadas, nomeadamente tomar 2 a 3 horas antes ou após a refeição, de modo a ter o estômago vazio. [71] Foi comunicado que essas instruções não foram observadas por não ter sido dada essa informação.

A **fosfomicina** é um antibiótico bactericida, de largo espectro, que atua eficazmente contra bactérias gram-negativas como a *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* e contra certas bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium* e *Streptococcus pneumoniae* sendo um dos fármacos de primeira linha no tratamento de infeções não complicadas do trato urinário. Este fármaco é um análogo do fosfoenolpiruvato, formando uma ligação com a enzima uridina difosfato-N-acetilglucosamina-enolpiruviltransferase (MurA), uma enzima fundamental na biossíntese dos peptidoglicanos que são constituintes essenciais da parede celular das bactérias. [72, 73] Assim, a fosfomicina reage com o grupo tiol de uma cisteína, formando um aducto covalente que inativa a enzima MurA, impedindo a formação do ácido N-acetilmurâmico a partir da N-acetilglucosamina e do fosfoenolpiruvato, resultando na perda da integração celular, lise celular, e por fim, morte da célula bacteriana. Para além da atividade bactericida, a fosfomicina apresenta uma ação imunomoduladora, modulando a função dos neutrófilos, linfócitos T e B através da variação dos níveis de TNF- α (fator de necrose tumoral), interleucinas e leucotrienos e reduz a adesão bacteriana ao epitélio urinário, através da inibição de adesinas presentes nas bactérias. [73, 74]

A fosfomicina é uma molécula pequena e hidrófila, com baixa ligação às proteínas plasmáticas e com uma boa disponibilidade oral, atingindo elevadas concentrações sanguíneas nos tecidos alvo como os pulmões, próstata, rins, fígado, líquido cefalorraquidiano, válvulas cardíacas e osso. Existem 3 formulações disponíveis: 2 formulações orais, a fosfomicina-trometamol e a fosfomicina-cálcio e uma formulação intravenosa, a fosfomicina dissódica. [72] É excretada na urina, sem sofrer alterações, e apresenta um tempo de semi-vida relativamente longo, entre 4 a 10 h. Deve ser administrada 2 a 3 h antes ou após a refeição de modo a ter o estômago vazio, atingindo uma maior concentração sérica. A administração juntamente com alimentos diminui significativamente a sua absorção. Assim, é recomendada a sua administração antes de deitar e após o esvaziamento da bexiga, aumentando o tempo de permanência no sistema urinário. Com a administração de fosfomicina-trometamol, o tratamento é feito utilizando apenas uma dose, pois apresenta recirculação entero-hepática, produzindo elevadas concentrações deste agente bactericida na urina durante 36 a 48 h. [71, 72]

Com o passar dos anos, verificou-se o desenvolvimento de estirpes bacterianas resistentes à fosfomicina. Esta resistência pode ocorrer através de 3 mecanismos. Pode haver uma redução da permeabilidade da fosfomicina, através da diminuição da sua captação. Para a fosfomicina atuar no interior da célula bacteriana, é necessário que seja captada pelos 2 principais transportadores responsáveis por este transporte: o transportador de glicerol-3-fosfato (GlpT) e o transportador de glicose-6-fosfato (UhpT). Estes transportadores são regulados pela adenosina monofosfato cíclica (AMPC). Mutações nos genes *ptsI* e *cyaA*, resultam numa reduzida concentração de AMPC, diminuindo a captação de fosfomicina. Para além disso, podem também ocorrer mutações nos genes que codificam os transportadores, *glpT* e *uhpT*, reduzindo também a captação de fosfomicina. [72, 73, 74]

Outro mecanismo de resistência são as mutações no gene *murA*, impedindo a ligação da fosfomicina à enzima alvo, a enzima MurA. As mutações mais comuns ocorrem na cisteína (Cys115) presente no local ativo da enzima, conferindo uma resistência intrínseca. Por último, várias enzimas bacterianas podem modificar a molécula de fosfomicina, tornando-a incapaz de exercer a sua função bactericida. Enzimas como as fosfonato quinases (FomA e FomB), catalisam a fosforilação da fosfomicina resultando em monofosfato de fosfomicina e, de seguida, em difosfato de fosfomicina, tornando a molécula ineficaz. Nas bactérias gram-negativas foi encontrada uma enzima, FosA, uma glutathione-S-transferase que utiliza o magnésio e o fósforo como cofatores, que cataliza a adição nucleófila de glutathione à molécula de fosfomicina, causando a abertura do anel epóxido, inativando a enzima. Já nas bactérias gram-positivas, existe uma enzima, FosB, que confere resistência à fosfomicina. Esta enzima é uma tiol-transferase que utiliza o magnésio como cofator e cataliza a adição nucleófila de cisteína à molécula de fosfomicina. Por último, a enzima FosX é uma epóxido hidrolase dependente de magnésio que utiliza como cofator a água e atua da mesma forma que a FosA e a FosB, adicionando H₂O à molécula, quebrando o anel epóxido, inativando a enzima. [72, 73, 75]

Durante o atendimento, foi também aconselhado um suplemento de arando vermelho. O arando vermelho é um fruto constituído por compostos inorgânicos como água, sais minerais, iodo e magnésio, mas também é bastante rico em compostos orgânicos como glucose, frutose, ácido quínico, ácido málico, ácido cítrico, vitaminas A e C, e compostos polifenólicos, como os taninos, que apresentam atividade antioxidante. De todos estes compostos, os que apresentam maior relevância, não só para o tratamento, mas também para a prevenção das infeções urinárias são os taninos. Os taninos presentes no arando vermelho são os flavonoides, antocianinas e proantocianidinas. As proantocianidinas do tipo A são os compostos responsáveis pela ação antibacteriana do arando vermelho, impedindo não só a adesão, como também a colonização das bactérias nas células epiteliais da parede da bexiga. Estas bactérias, nomeadamente a *E.Coli*, apresentam uma grande quantidade de flagelos e de fímbrias que são os principais responsáveis por estes processos. Assim, as proantocianidinas do tipo A que estão presentes nos suplementos

de arando vermelho, provocam alterações moleculares nestas fímbrias impedindo a adesão e a colonização das bactérias, prevenindo o aparecimento de infecções urinárias. [77]

Concluindo, esta intervenção farmacêutica permitiu-me não só melhorar o meu atendimento como também entender o quão crucial é dar sempre as indicações necessárias aos pacientes sobre a medicação que vão tomar. Para além disto, é muito importante estar atento às informações que são transmitidas pelos pacientes durante o atendimento.

PARTE 2 – TEMAS DE DESENVOLVIMENTO

TEMA DE DESENVOLVIMENTO 1 – A utilização da contraceção de oral de emergência durante a amamentação

INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária é geralmente o primeiro serviço onde as pessoas se dirigem quando há uma falha na contraceção ou quando há uma relação sexual não protegida. Assim, apresenta uma grande responsabilidade na educação sexual da população, desde o aconselhamento dos métodos contraceptivos à divulgação da informação e promoção da saúde sexual. Durante o meu estágio várias foram as utentes a solicitar a “pílula do dia seguinte”, incluindo uma utente que se encontrava a amamentar. Assim, surgiu a dúvida sobre qual seria a melhor opção de contraceção de emergência casos onde existam vários fatores condicionantes. Sabe-se que o farmacêutico apresenta um papel fundamental e ativo nestes casos, apelando para a utilização correta, segura e eficaz dos métodos contraceptivos, contribuindo para uma vida sexual ativa e segura, evitando uma gravidez não desejada.

A contraceção de emergência é definida pela Lei n.º 12/2001, de 29 de maio como “a utilização pela mulher de uma pílula anticoncecional, nas primeiras setenta e duas horas após uma relação sexual não protegida, não consentida, ou não eficazmente protegida por qualquer outro meio anticoncecional regular”. [78] É o único método farmacológico que pode ser utilizado após uma relação sexual não protegida ou uma falha na contraceção, de modo a prevenir uma gravidez não desejada.

Existem diferentes tipos de contraceção de emergência, como o dispositivo intrauterino de cobre (DIU), o contraceptivo oral de acetato de ulipristal e o contraceptivo oral de levonorgestrel. O mecanismo de ação pelo qual os contraceptivos orais de emergência ou a “pílula do dia seguinte” previnem a gravidez deve-se à inibição da ovulação, enquanto que o DIU de cobre funciona como um espermicida, provocando alterações nos espermatozóides e no óvulo, prevenindo assim a fertilização. Para além disto, pode também provocar alterações no endométrio, prevenindo a nidadação. A contraceção oral de emergência deve ser utilizada o mais precocemente possível de modo a obter a eficácia máxima. É importante salientar que a contraceção de emergência não é um método abortivo, nem teratogénico, pois não atua no óvulo após a sua fertilização, não interrompe uma gravidez em evolução, nem causa malformações no feto. [79]

CICLO MENSTRUAL

O ciclo menstrual é controlado por diferentes hormonas que regulam as diferentes fases deste ciclo e que incluem o desenvolvimento folicular, a ovulação, a fase lútea e a renovação do endométrio. As principais hormonas responsáveis pela regulação destes processos são a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo estimulante (FSH). Estas hormonas são secretadas pela

hipófise anterior, em consequência da secreção da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo. Estas hormonas, LH e FSH, vão atuar nos ovários produzindo estrogénio e progesterona (figura 1). [80]

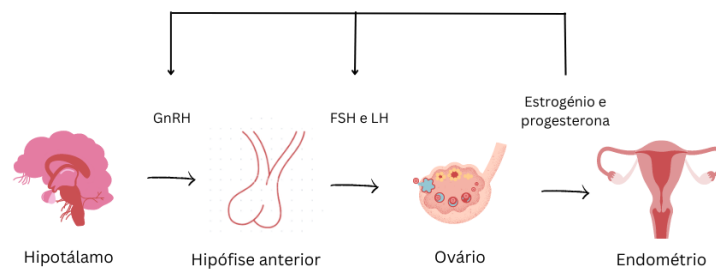


Figura 1: Regulação do ciclo menstrual pelas diferentes hormonas (adaptado de Hawkins & Matzuk, 2008) [80]

O ciclo menstrual apresenta 3 fases: a fase folicular, que representa o tempo de maturação de um folículo; a fase ovulatória correspondente à rutura do folículo maduro com a libertação do óvulo e a fase lútea que corresponde à fase após a libertação de óvulo onde ocorrem as alterações no endométrio. O primeiro dia do ciclo corresponde à fase folicular que se inicia com um aumento da concentração de FSH, estimulando o desenvolvimento de vários folículos no ovário. Ao longo desta fase, a concentração de FSH vai diminuindo e apenas 1 folículo, denominado folículo dominante, continua a amadurecer no folículo de Graaf, enquanto que os restantes degeneram. O folículo dominante estimula a produção de LH e de estrogénio, que irá atuar no útero, tornando-o mais espesso, de modo a fornecer um ambiente favorável à entrada de espermatozóides. Por volta do 14º dia, ocorre um pico de LH e de FSH, com rutura do folículo dominante e libertação do óvulo, entrando na fase ovulatória. Após a libertação do óvulo, o folículo dominante forma o corpo lúteo, entrando na fase lútea, que ocorre entre o dia 14º e o 28º dia. O corpo lúteo é responsável pela secreção de progesterona. Nesta fase há também um aumento da concentração de estrogénio e uma redução da concentração de LH e FSH. O estrogénio e a progesterona são responsáveis pelo revestimento do útero, tornando-o mais espesso e nutrido, permitindo um ambiente favorável para receber o embrião caso haja a fecundação do óvulo. Caso não haja fecundação, o corpo lúteo degenera, a concentração de progesterona e estrogénio diminuem, e as paredes do útero descamam, ocorrendo a menstruação, iniciando-se um novo ciclo. [81]

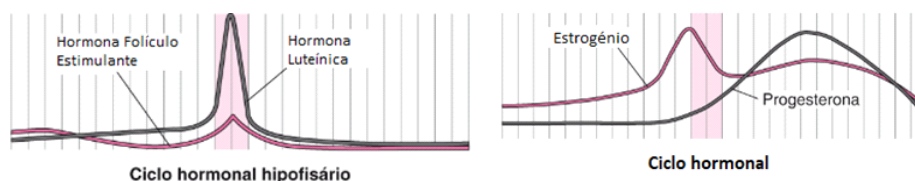


Figura 2: Concentração das diferentes hormonas ao longo do ciclo menstrual [81]

Os contraceptivos orais de emergência atuam na fase ovulatória, inibindo a rutura do folículo dominante e consequentemente, a libertação do óvulo, impedindo a fecundação.

CONTRACEÇÃO ORAL DE EMERGÊNCIA

Levonorgestrel

O levonorgestrel é um derivado sintético da progesterona, de segunda geração, muito utilizado para evitar uma gravidez indesejada. É considerado, pela OMS, a primeira linha de tratamento nestes casos e deve ser utilizado até 72h após a relação sexual desprotegida. Em Portugal estão disponíveis 2 formulações com 1,5 mg de levonorgestrel, podendo ser adquiridas sem receita médica. [82]

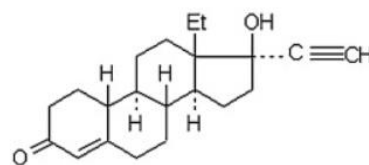


Figura 3: Levonorgestrel

- Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação do levonorgestrel ainda não é bem conhecido, no entanto, vários estudos referem que o levonorgestrel pode apresentar diferentes mecanismos de ação em diferentes alvos, nomeadamente: pode atuar no muco cervical, na maturação dos folículos, na ovulação e no endométrio. [83]

É importante salientar que o período fértil de uma mulher ocorre durante 6 dias: 5 dias antes do pico de LH, antes da ovulação, e no dia da ovulação. A fertilização do óvulo pode ocorrer 12 a 24 h após a ovulação, e após este tempo, o óvulo degenera. É também importante considerar que os espermatozóides apresentam-se viáveis no trato genital feminino durante 5 a 6 dias. [83]

Vários estudos *in vitro* revelaram que o levonorgestrel pode ter efeito sobre o muco cervical. Este muco fica mais espesso e alcalino impedindo o deslocamento dos espermatozóides, tornando-os inviáveis. No entanto, isto apenas acontece quando o levonorgestrel é utilizado como um contraceptivo diário e não apenas de forma pontual em situações de emergência. Um estudo de Nascimento e colaboradores, de 2007, confirmou a presença de espermatozóides viáveis após a administração de levonorgestrel 12 a 36 h após a relação sexual desprotegida. [83,84]

O *International Consortium for Emergency Contraception*, a *International Federation of Gynecology & Obstetrics* e a Federação Portuguesa de Ginecologia referem que o principal mecanismo de ação do levonorgestrel é a inibição ou o atraso da ovulação, porém, isto só acontece durante o desenvolvimento do folículo dominante, ou seja, antes de ocorrer o aumento da concentração de LH, cerca de 2 a 3 dias antes de ocorrer o seu pico. Durante este período, o pico de LH pode ser inibido, atrasado, ou atenuado. Quando a toma de levonorgestrel ocorre no dia anterior à ovulação ou no dia da ovulação, onde já ocorreu o pico de LH, a ovulação não é atrasada nem inibida, havendo uma falha na eficácia. [79, 83, 84]

O levonorgestrel poderá ter um efeito estabilizador no endométrio. Quando é administrado antes da ovulação, causará uma hemorragia endometrial nos 7 dias seguintes após a toma. Isto significa que há uma instabilidade no endométrio, tentando expulsar o embrião. O levonorgestrel pode causar algumas alterações químicas no endométrio como a perda de células ciliadas e das saliências presentes nas células epiteliais uterinas que dificultam a implantação do embrião e pode também provocar um aumento da concentração de glicodelina A, uma glicoproteína imunomoduladora, secretada pelo epitélio do endométrio e regulada pela progesterona. Assim, durante a ovulação, a concentração desta glicoproteína é baixa permitindo a ligação do óvulo e do espermatozóide. A administração de levonorgestrel, provoca um aumento da concentração de progesterona e, conseqüentemente, um aumento da concentração de glicodelina-A, inibindo a interação do espermatozóide e do óvulo. [84,85] Quando a toma de levonorgestrel ocorre no dia da ovulação, ou nos dias seguintes, ocorre o efeito oposto. No ciclo menstrual normal, a progesterona apresenta como função estabilizar e preparar o endométrio para a implantação do embrião. Quando o levonorgestrel é administrado após a ovulação, irá estabilizar o endométrio, aumentando a probabilidade de se desenvolver uma gravidez não desejada. [84]

- Farmacocinética:

O levonorgestrel é rapidamente absorvido quando é administrado por via oral e apresenta uma biodisponibilidade de quase 100% da dose administrada. Duas horas após a sua administração, atinge a concentração máxima média de, aproximadamente 16,2 ng/mL. [86] Uma grande parte da concentração sérica de levonorgestrel encontra-se ligada a proteínas plasmáticas como a albumina e a globulina de ligação às hormonas sexuais. Apenas 1,5% da concentração sérica de levonorgestrel encontra-se na forma livre. Este fármaco é excretado no leite materno, sendo que cerca de 0,1% da dose administrada é encontrada no lactente. [87,88] Este medicamento sofre hidroxilação pelas enzimas hepáticas CYP3A4 dando origem ao seu metabolito principal, o 3 α , 5 β -tetrahidrolevonorgestrel. [89] Estes metabolitos, através das enzimas glucuronidases hepáticas, sofrem glucoronidação, sendo eliminados de igual forma na urina e nas fezes. [87] O tempo de semi-vida, ou seja, o tempo necessário para que o levonorgestrel reduza a sua concentração para metade é de 29h. [86]

- Posologia e eficácia:

Para obter a eficácia máxima da contraceção de emergência, é necessário a toma única de 1,5 mg de levonorgestrel, o mais rapidamente possível após a relação sexual não protegida, até um máximo de 72h. A eficácia diminui com o passar do tempo, não sendo recomendada a sua administração após 72h, por falta de estudos que assegurem a eficácia. Assim, a maior eficácia ocorre quando o levonorgestrel é tomado nas primeiras 24h após a relação sexual. [87] A eficácia do levonorgestrel ao longo do tempo encontra-se descrita na tabela 5. [90]

Tabela 5: Eficácia do levonorgestrel ao longo do tempo. [90]

As taxas de gravidez após a utilização do levonorgestrel como contraceptivo oral de emergência, variam entre 0,6% e 3,1%. [91]

Tempo após a relação sexual não protegida e toma do levonorgestrel (horas)	Taxa de eficácia (%)
Até 24h	95
24 - 48h	85
48-72h	58
Após 72h	desconhecida

Caso haja vômitos nas 2-3h após a toma do medicamento é necessário repetir a sua toma. A doença de Crohn, por exemplo, entre outras patologias, onde a absorção está comprometida, diminui a eficácia deste fármaco. [87]

Alguns estudos afirmam que a eficácia do levonorgestrel pode estar comprometida em mulheres que apresentem um índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m², tendo como taxa de falha 5,8%. No entanto, não é recomendada a utilização de uma dose superior nestas mulheres, sendo aconselhada a toma de outro contraceptivo oral de emergência como o acetato de ulipristal ou a colocação do DIU de cobre. O DIU de cobre parece ser o método contraceptivo de emergência mais eficaz nestes casos, uma vez que a sua eficácia não está comprometida pelo peso corporal da utente. Caso não seja possível a colocação imediata do DIU, ou a administração do acetato de ulipristal, é indicada a toma do levonorgestrel independentemente do índice de massa corporal. [91]

- Contra-indicações e efeitos adversos:

O levonorgestrel é contra-indicado em utentes que apresentem alergias ao princípio ativo ou aos excipientes utilizados como amido de batata e de milho, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio e talco. Apesar de não ter efeitos nefastos no feto, o levonorgestrel é contra-indicado em grávidas, uma vez que a sua utilização não terá o efeito pretendido. Em Portugal apenas são comercializadas 2 formulações contendo levonorgestrel, e ambas contêm lactose mono-hidratada. Assim, utentes com intolerância à lactose, deficiência total de lactase, ou malabsorção de glucose-galactose, não devem proceder à toma deste fármaco. [87, 92]

Este contraceptivo oral de emergência apresenta um bom perfil de segurança com efeitos adversos leves e transitórios. O efeito mais comum é a alteração do período menstrual. Quando o levonorgestrel é tomado no início do ciclo, por norma, encurta a duração do ciclo menstrual, no entanto, quando é administrado a meio do ciclo, pode não ter efeito na duração ou pode prolongar a sua duração, surgindo a hemorragia menstrual 5 a 7 dias depois do dia esperado. Caso não haja perda de sangue ou o período seguinte apresentar um atraso a partir de 5 dias, é recomendada a realização de um teste de gravidez. Outros efeitos adversos frequentes são: náuseas, vômitos,

cefaleias, dor abdominal baixa e *spotting* (hemorragia não relacionada com a menstruação). [87, 91]

- Interações medicamentosas:

O levonorgestrel apresenta algumas interações com outros medicamentos que se encontram descritas na tabela 6.

Tabela 6: Interações medicamentosas entre o levonorgestrel e diferentes fármacos [87, 91]

Fármacos	Interações
Indutores enzimáticos hepáticos (indutores da enzima CYP3A40): barbitúricos, primidona, fenitoína, carbamazepina, medicamentos com <i>Hypericum perforatum</i> , rifampicina, ritonavir, rifabutina e griseofulvina	Aumentam o metabolismo do levonorgestrel diminuindo a sua concentração
Ciclosporina	Inibe o metabolismo da ciclosporina, aumentando a sua toxicidade

No caso das utentes necessitarem de utilizar a contraceção de emergência enquanto fazem terapia com estes fármacos, é aconselhada a utilização do DIU de cobre como primeira linha, pois não interfere com a sua eficácia. No entanto, se as mulheres não tiverem possibilidade de colocar o DIU de cobre, a *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* recomenda a utilização de 3 mg de levonorgestrel. [91]

- Advertências de utilização:

A contraceção oral de emergência é um método ocasional e não deve ser utilizada como método contraceptivo regular. Não é recomendada a sua repetição durante o mesmo ciclo menstrual devido à possibilidade de o alterar. As utentes devem marcar uma consulta com o seu médico de forma a adotar um método contraceptivo regular e eficaz. [87]

Caso o período menstrual não surja até 5 dias depois da data prevista é importante excluir a possibilidade de gravidez. Nestes casos, é fundamental considerar a hipótese de uma gravidez ectópica, visto que o levonorgestrel impede a ocorrência tanto da ovulação como também da fertilização. Mesmo que haja uma hemorragia uterina, é importante salientar que a gravidez ectópica pode avançar. Deste modo, o levonorgestrel não é recomendado a utentes com probabilidade de terem uma gravidez ectópica. [87]

O levonorgestrel é excretado no leite materno, deste modo, a lactante deve amamentar e só depois tomar o levonorgestrel evitando assim a exposição do lactente a este fármaco. Após a toma, não deve amamentar pelo menos durante 8 h. [87]

Acetato de Ulipristal

O acetato de ulipristal é também utilizado na contraceção de emergência, numa dosagem de 30 mg, podendo ser administrado até 120 h após a relação sexual desprotegida. Este fármaco é um modulador seletivo do recetor da progesterona, de segunda geração, tratando-se de um derivado da 19-norprogesterona que apresenta efeitos antagonistas, efeitos agonistas e efeitos parciais nos recetores alvo. Em maio de 2009 foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para prevenir uma gravidez não desejada aquando de uma relação sexual não protegida, sendo comercializado em mais de 20 países a nível mundial. É o contraceptivo oral de emergência de primeira linha devido à sua eficácia e segurança. [93]

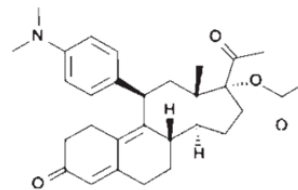


Figura 4: Acetato de Ulipristal

- Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação do acetato de ulipristal ainda não é bem conhecido, no entanto, pensa-se que pode atuar em diferentes alvos: na ovulação, no endométrio e nos espermatozoides. [94]

O acetato de ulipristal liga-se aos recetores da progesterona e exerce os seus efeitos dependendo da concentração plasmática de progesterona: quando a concentração de progesterona é baixa, atua como agonista, quando a concentração de progesterona aumenta, atua como antagonista bloqueando o pico de LH, retardando e inibindo a ovulação. [94]

Relativamente à função espermática, o acetato de ulipristal tem um papel antagonista da progesterona, impedindo a reação acrossómica, ou seja, bloqueia a exocitose das enzimas hidrolíticas presentes nas vesículas dos espermatozoides, impedindo a degradação da zona pelúcida do ócito, dificultando a fertilização do ócito. Para além disso, impede também a captação de cálcio para espermatozoides, reduzindo a sua movimentação. [94]

Vários estudos afirmam que o acetato de ulipristal pode apresentar alguma atividade no endométrio, quando utilizado durante a fase lútea e como tratamento contínuo, induzindo uma redução da espessura do endométrio e uma inativação das glândulas endometriais, gerando um ambiente desfavorável à nidadação. [94]

- Farmacocinética:

O acetato de ulipristal é administrado por via oral, sendo rapidamente absorvido e atinge a concentração plasmática máxima média, 176 ± 89 ng/mL, no espaço de 1h, com uma AUC de 556 ± 260 ng.h/mL. [95] Quando o acetato de ulipristal é administrado juntamente com alimentos que apresentam alto teor de gordura, a concentração plasmática máxima decresce 45% e são necessárias 3 h para atingir o pico plasmático. A biodisponibilidade sanguínea aumenta 25% em relação à administração deste fármaco em jejum. Mais de 94% deste fármaco encontra-se ligado

a proteínas plasmáticas como a albumina, a lipoproteína de alta densidade e a glicoproteína ácida α -1. [93, 95]

Uma hora após a ingestão do acetato de ulipristal, 58% da dose administrada permanece sem alteração metabólica. A metabolização do acetato de ulipristal ocorre no fígado, maioritariamente pela CYP3A4, mas também com a intervenção da CYP1A2 e da CYP2D6. Esta metabolização origina metabolitos mono-desmetilados, di-desmetilados e hidroxilados. Os metabolitos mono-desmetilados são farmacologicamente ativos com propriedades farmacocinéticas semelhantes ao acetato de ulipristal, enquanto que os metabolitos di-desmetilados são inativos. [96]

O acetato de ulipristal é uma molécula lipófila sendo encontrada no plasma até 5 dias depois da sua administração. Deste modo, é também excretado no leite materno, sendo necessário evitar a amamentação durante uma semana após a sua toma devido ao tempo de permanência no organismo. [95, 96] O tempo de semi-vida do acetato de ulipristal é de 32h com uma clearance média de 76,8 L/h. Cerca de 90% deste composto é eliminado nas fezes, sendo o restante eliminado na urina. [96]

- Posologia e eficácia:

A toma do acetato de ulipristal, tal como no caso do levonorgestrel, deve ser o mais rápida possível desde a relação sexual não protegida para obter a máxima eficácia, até um máximo de 120 h. É administrado, numa única toma, um comprimido com 30 mg de acetato de ulipristal. Contrariamente ao levonorgestrel, a eficácia do acetato de ulipristal não diminui com o passar do tempo. [97] A eficácia deste método contraceptivo varia de acordo com o ciclo menstrual, se a ovulação já tiver ocorrido, a sua eficácia diminui. [98] Em comparação como o levonorgestrel, o acetato de ulipristal apresenta uma maior eficácia a inibir e a retardar a ovulação durante o pico de LH, o que não acontece com o levonorgestrel, obtendo-se assim 79% de eficácia na prevenção de uma gravidez indesejada aquando do pico de LH com o acetato de ulipristal e apenas 14% de eficácia com o levonorgestrel. [94]

Este método contraceptivo pode ter uma eficácia reduzida em mulheres que apresentam um índice de massa corporal superior a 30 kg/m², sendo recomendada a utilização do DIU de cobre. Como foi dito anteriormente, a eficácia do DIU de cobre não está comprometida pelo peso corporal da utente, sendo o método mais aconselhável nestes casos. Caso não seja possível a colocação do DIU no tempo pretendido, é importante a toma do contraceptivo de emergência o mais rapidamente possível após a relação sexual não protegida, independentemente do peso corporal. [95]

- Contra-indicações e efeitos adversos:

O acetato de ulipristal é contra-indicado em utentes que apresentem alergias ao princípio ativo ou aos excipientes utilizados como povidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio,

entre outros. Apesar de não terem sido identificados efeitos teratogénicos em vários estudos com animais, este fármaco não deve ser administrado a mulheres grávidas. Utentes que apresentem insuficiência hepática grave ou asma grave controlada por glucocorticóides orais não devem utilizar este fármaco. Este medicamento contém lactose pelo que utentes com intolerância à galactose, deficiência total de lactase, ou mal absorção de glucose-galactose também não devem utilizar este medicamento. [95]

A utilização em simultâneo de acetato de ulipristal e levonorgestrel não é recomendada. [95]

Os efeitos adversos mais comuns e relatados pelas utentes são: cefaleia, sensibilidade mamária, náuseas e dor abdominal. [93]

- Interações medicamentosas:

As principais interações medicamentosas do acetato de ulipristal estão sumariamente apresentadas na tabela 7.

Tabela 7: Interações medicamentosas do acetato de ulipristal

Fármacos	Interações
Indutores da CYP3A4 (rifampicina, barbitúricos, fenitoína)	Diminuição da concentração plasmática do acetato de ulipristal, diminuindo a sua eficácia [95]
Inibidores CYP3A4	Aumento da concentração máxima e da biodisponibilidade [95]
Contracetivos hormonais combinados ou apenas com progestagénios	A ação moduladora do acetato de ulipristal no recetor da progesterona faz diminuir o efeito destes medicamentos [95]

- Advertências de utilização:

O acetato de ulipristal não deve ser utilizado como método contraceptivo regular mas apenas para uso ocasional. Caso haja um atraso de mais de 7 dias da data prevista do período menstrual é recomendada a realização de um teste de gravidez. Tal como com o levonorgestrel é também importante excluir a possibilidade de uma gravidez ectópica. Este fármaco diminui o risco de gravidez aquando de uma relação não protegida, no entanto, também diminui a eficácia da contraceção hormonal regular quando utilizados concomitantemente sendo, por isso, recomendada a utilização de um método barreira até ao próximo período menstrual de forma a proteger as relações sexuais seguintes. [95]

Utentes que amamentam e que necessitem de utilizar o acetato de ulipristal, não podem amamentar durante uma semana após a toma do acetato de ulipristal pois durante este período é excretado no leite materno. [95]

A CONTRACEÇÃO DURANTE A AMAMENTAÇÃO

Após o parto, a mulher pode voltar a engravidar rapidamente mesmo antes de retomar o ciclo menstrual ou estando a amamentar. [100] A contraceção no pós-parto é muito importante para prevenir uma gravidez não desejada e permitir um intervalo considerável entre gestações, de forma a promover a qualidade na saúde da mulher e das crianças, evitando uma morte materna ou neonatal. [99, 101]

Depois do parto, com a expulsão da placenta, os níveis de progesterona e estrogénio diminuem, e os níveis de LH e FSH são retomados, recomeçando o ciclo menstrual. Nestas mulheres, a ovulação recomeça novamente passado 45 a 94 dias após o parto. Durante a amamentação, a sucção do lactente nos mamilos emite impulsos nervosos que estimulam a produção e a libertação da prolactina pela hipófise anterior. A libertação de prolactina, inibe a produção de GnRH e consequentemente a libertação de LH e FSH, impedindo que ocorra a ovulação. Assim, a lactação pode atuar como método contraceutivo não hormonal. Por vezes, este método contraceutivo pode não ser eficaz, especialmente, quando não há uma amamentação contínua, sendo necessário recorrer a métodos contraceutivos regulares ou a métodos contraceutivos de emergência. No entanto, existe ainda alguma controvérsia na utilização de métodos contraceutivos hormonais durante a amamentação devido ao seu possível impacto na saúde infantil. [99]

Levonorgestrel e Acetato de Ulipristal durante a amamentação

A contraceção de emergência pode ser utilizada 21 dias após o parto, de modo a impedir uma gravidez não desejada. A primeira linha de tratamento em mulheres que estão a amamentar é o levonorgestrel devido à sua farmacocinética. [105]

Tabela 8: Diferenças entre o levonorgestrel e o acetato de ulipristal na amamentação

	Levonorgestrel	Acetato de Ulipristal
Concentração presente no leite materno	0.1% [88]	1% [95]
Tempo em que é atingida a concentração máxima no leite materno	2 a 3 horas após a toma [102]	1 hora após a toma [99, 104]
Precauções durante a amamentação	Evitar a amamentação durante 8 horas após a toma [88]	Devem evitar amamentar durante 1 semana, mas devem continuar a tirar o leite e a descartá-lo para não deixarem de produzir [95]
Impacto no lactente	Sem efeito no desenvolvimento infantil [103]	Desconhecido
Impacto no leite materno	Sem efeito na qualidade e quantidade do leite [103]	Desconhecido

Relativamente ao tempo em que é atingida a concentração máxima de levonorgestrel no leite materno, um estudo com 12 lactantes que receberam uma única dose de 1,5 mg de levonorgestrel, 6 a 12 semanas após o parto, determinou que um lactente em média bebe 800 mL de leite por dia. No dia em que a mãe faz a toma do levonorgestrel, o lactente está exposto a 1,6 µg de levonorgestrel e nos dias seguintes esta quantidade decresce para 0,3 µg. Apesar da concentração de levonorgestrel ser elevada no primeiro dia e o levonorgestrel ser completamente biodisponível, não há nenhum risco de acumulação deste fármaco no lactente com apenas uma dose, sendo aconselhável suspender a amamentação apenas durante 8h após a toma. [103]

De modo a determinar o tempo em que é atingida a concentração máxima de acetato de ulipristal no leite materno, 12 lactantes procederam à toma de 30 mg de acetato de ulipristal e coletaram amostras do leite materno durante 24h para posterior análise. A excreção média de acetato de ulipristal no leite materno foi de 22,7 µg/L nas primeiras 24 h após a toma, 2,96 µg/L após 2 dias, 1,56 µg/L no terceiro dia, 1,04 µg/L no quarto dia e 0,69 µg/L após 5 dias da toma, sendo por isso necessário evitar a amamentação durante 1 semana. [99, 104]

Relativamente ao acetato de ulipristal, não foram encontrados estudos que determinem o impacto deste fármaco no lactente nem no leite materno.

Alternativas contraceptivas durante a amamentação

Existem várias alternativas contraceptivas, sumariamente descritas na tabela 9 que são eficazes e seguras e que podem ser utilizadas durante a amamentação de forma a evitar a utilização da contraceção de emergência e uma gravidez não desejada muito próxima da gravidez anterior, prevenindo a morte neonatal e materna.

Tabela 9: Alternativas de contraceção que podem ser utilizadas durante a amamentação

Métodos	Eficácia
Método da amenorreia gestacional [105]	• Método temporário que só apresenta alta eficácia se a mulher amamentar exclusivamente, ainda não estiver menstruada e que o parto tenha sido há menos de 6 meses. • No entanto, é aconselhável utilizar um método contraceptivo barreira como o preservativo.
DIU de cobre [101, 106]	• Não apresenta efeito na qualidade, quantidade e na duração da amamentação. • Pode ser colocado nas primeiras 48h após o parto. • Altera as características do muco cervical e do útero e diminui a mobilidade dos espermatozoides.
Contraceptivos apenas com progestagénios (comprimidos, implantes, DIU, injeções) [99, 101]	• Suprime o pico de LH e FSH impedindo a maturação do folículo e a ovulação, causa o espessamento do muco e inibe o espessamento do endométrio. • Baixo efeito na qualidade e quantidade do leite materno. • Não apresentam impacto negativo no crescimento e desenvolvimento infantil. • Utilização 6 semanas após o parto.

CONCLUSÃO

Para concluir, a contraceção de emergência é possível ser utilizada nestes casos desde que sejam respeitados os intervalos para a retoma da amamentação de forma a evitar a exposição do recém-nascido. Apesar de o acetato de ulipristal ser mais eficaz na prevenção de uma gravidez não desejada, o levonorgestrel é mais seguro devido à sua farmacocinética. Apenas uma pequena quantidade de fármaco passa para o leite materno, sendo eliminado em 8h. No entanto, existem várias opções de contraceção de regular que a lactante pode utilizar logo após o parto, de modo a evitar o uso da contraceção de emergência e uma gravidez não desejada com pouco espaçamento em relação à última gravidez.

TEMA DE DESENVOLVIMENTO 2 – Erenumab e o tratamento da enxaqueca

INTRODUÇÃO

No dia a dia, muitos utentes recorrem à farmácia comunitária à procura de um medicamento eficaz para o tratamento de enxaqueca, uma dor de cabeça intensa, que é diferente das cefaleias habituais, com sensibilidade à luz e a movimentos bruscos, náuseas, vômitos e que já não se resolve com apenas a toma de paracetamol ou ibuprofeno. A enxaqueca é um problema bastante comum no quotidiano, podendo incapacitar os utentes para a sua vida habitual.

Segundo a OMS, a dor de cabeça é um dos principais problemas de saúde pública, devido à incapacidade que gera e aos custos financeiros que acarreta. A enxaqueca pode iniciar na puberdade, mas é mais comum na faixa etária dos 35 aos 45 anos, principalmente em mulheres, devido às alterações hormonais. A ansiedade e a depressão são mais comuns nestes indivíduos do que em indivíduos saudáveis. [107]

Dada a minha curiosidade sobre este tópico, especialmente sobre os tratamentos desta condição e as inovações terapêuticas que têm surgido, decidi abordá-lo neste tema de desenvolvimento.

ENXAQUECA

A cefaleia é o termo médico para a dor de cabeça e, segundo a *International Headache Society*, as cefaleias podem estar divididas em cefaleias primárias e cefaleias secundárias. As cefaleias primárias resultam de hiperatividade e alterações químicas que ocorrem no cérebro, aumentando a sensibilidade dos vasos sanguíneos, músculos e nervos, originando dor, e são inerentes a qualquer problema de saúde. Já as cefaleias secundárias têm origem em alterações que ocorrem no dia a dia como o consumo de álcool, desidratação, sobredosagem de medicação, entre outras situações. [108]

A enxaqueca é um tipo de cefaleia primária caracterizada por episódios de dores muito intensas intercalados por episódios sem sintomas. [109] Estas dores intensas podem tornar-se de tal forma incapacitantes, que transtornam o dia a dia dos utentes. O *Global Burden of Disease Study*, em 2013, revelou que a enxaqueca é a sexta maior causa mundial de anos perdidos devido à incapacidade e a segunda maior causa mundial de incapacidade, afetando cerca de 18% das mulheres e 6% dos homens. [110] Existem 2 tipos de enxaqueca: enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura. A enxaqueca sem aura apresenta sintomas como dor pulsátil de um lado da cabeça que piora com esforço físico ou movimentos bruscos da cabeça, náuseas, vômitos, intolerância à luz, ao ruído e a alguns cheiros. Já a enxaqueca com aura apresenta sintomas mais complexos, como perturbações da visão com perda unilateral momentânea da visão e turvação, pode também sentir-se um formigueiro num dos lados da face ou das mãos, podendo originar uma paralisia momentânea da face com dificuldade em falar ou uma paralisia dos membros. [109]

Para além disso, a enxaqueca é também dividida em enxaqueca episódica e enxaqueca crónica. A enxaqueca crónica corresponde a uma intensificação da enxaqueca episódica com uma maior frequência das crises e intensificação da dor. [111]

Cerca de 12% da população na Europa e na América do Norte sofre de enxaqueca, sendo que 75% desta percentagem são mulheres. [111]

Fisiopatologia:

A fisiopatologia da enxaqueca ainda não é bem conhecida, no entanto, existem várias teorias que permitem entender o que desencadeia esta dor. Nos dias de hoje, pensa-se que esta dor tenha uma origem neurovascular, ou seja, há uma ativação do sistema trigeminovascular, um sistema composto por neurónios sensoriais que se localizam no gânglio trigeminal e inervam a vasculatura cerebral, e também a duramater, com posterior alteração vascular e vasodilatação que se torna dolorosa. Os vasos sanguíneos meníngeos e corticais superficiais são inervados por fibras nervosas sensitivas que fazem parte do sistema trigeminovascular. Quando há uma crise de enxaqueca, as fibras sensitivas presentes na duramater libertam neuropeptídeos vasoativos como a substância P, o peptídeo relacionado com o gene calcitonina (CGRP), e a neuroquinina A, que provocam uma resposta inflamatória e um aumento da sensibilidade das fibras nervosas a estímulos como movimentos bruscos, tosse e movimentos cefálicos, dando origem à dor. O CGRP é expresso no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico, sendo libertado pelos neurónios sensoriais das fibras C não mielinizados e atua nos neurónios das fibras Aδ que são pouco mielinizados. Esta substância é um neuropeptído pró-inflamatório com uma potente ação vasodilatadora que interfere na transmissão nociceptiva. [112] O mecanismo de ação pelo qual provoca as crises de enxaqueca ainda não é conhecido, no entanto, pensa-se que o CGRP induz a transcrição de genes via proteína quinase A e C, causando uma sensibilidade duradoura nos neurónios. Nos gânglios trigeminais, o CGRP ativa as cascatas de sinalização que interagem com os recetores que estão presentes nas células da glia e nas células vasculares e produzem óxido nítrico via AMPc e via óxido nítrico sintase endotelial, exacerbando a libertação de CGRP e aumentando a produção de mediadores pró-inflamatórios. Este neuropeptído pode ser considerado um biomarcador permitindo o diagnóstico da enxaqueca crónica visto que, os níveis sanguíneos de CGRP, se encontram elevados em pacientes com enxaqueca em relação aos indivíduos sem enxaqueca. [113]

Uma das teorias que tenta explicar a fisiopatologia da enxaqueca é a teoria neurogénica que se baseia num fenómeno chamado “depressão cortical alastrante de Leão” descrito por Leão em 1940. Esta depressão é uma propagação lenta de uma onda de despolarização neuronal e glial de curta duração, que se propaga através do córtex cerebral com um aumento do fluxo de iões de cálcio, sódio e potássio, seguida de uma inibição de longa duração da atividade neuronal. Pensa-se que a dor sentida na enxaqueca é causada pelo extravasamento de proteínas plasmáticas na

duramater que origina uma inflamação neurogénica. Este extravasamento pode ser bloqueado por substâncias exógenas, como o sumatriptano. [114]

Durante as crises de enxaqueca, existem alterações nas concentrações dos neurotransmissores, há uma redução da concentração de serotonina e uma exacerbação de dopamina. A estimulação dopaminérgica dá origem à maior parte dos sintomas encontrados durante as crises de enxaqueca, com bocejar constantemente, irritabilidade, hiperatividade, náuseas e vômitos. A redução da concentração de serotonina estimula a libertação de neuropeptídeos vasoativos que iniciam o processo inflamatório. Assim, a estimulação dos recetores serotoninérgicos como 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, que estão presentes nos vasos sanguíneos e nas terminações nervosas, pelos triptanos, apresenta uma ação anti-enxaqueca, com um efeito vasoconstritor e um bloqueio da inflamação neurogénica. [114]

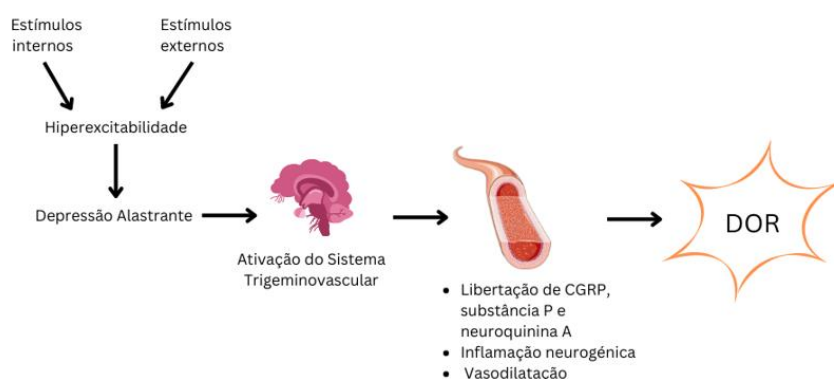


Figura 5: Fisiopatologia da enxaqueca (adaptado de Maurice Vincent, 1997) [115]

Tratamento

A escolha do tratamento depende de vários fatores como a frequência e a intensidade das crises, se o utente fica incapacitado de realizar a sua vida habitual, e se apresenta sintomas como náuseas e vômitos. [112]

O tratamento da enxaqueca tem como base medidas não farmacológicas e medidas farmacológicas. Relativamente às medidas não farmacológicas, estas compreendem alterações no estilo de vida como hábitos alimentares, rotinas de sono, diminuição do stress e a prática de exercício físico, que ajudam no combate à enxaqueca. Utentes que não apresentam hábitos regulares de sono, têm menor qualidade do sono e são mais suscetíveis a sofrer de enxaqueca. Outros fatores desencadeantes de enxaqueca são: o jejum, as alterações atmosféricas como o frio ou uma exposição à luz solar muito forte e as flutuações hormonais que ocorrem mais no sexo feminino. [116]

A terapia farmacológica deve ser feita logo no início dos sintomas de modo a evitar uma crise. A utilização de paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides como ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, são as alternativas de primeira linha para o tratamento dos primeiros sintomas associados à crise de enxaqueca. Também podem ser utilizados antieméticos como a domperidona

e a metoclopramida para o tratamento das náuseas e dos vômitos associados a estas crises, permitindo também a completa absorção dos fármacos analgésicos. Com estes medicamentos antieméticos é muito importante proceder a uma monitorização dos efeitos secundários, como a sedação. [116]

O tratamento farmacológico específico permite reverter ou reduzir a dor e os sintomas associados. [112] Para este fim, são utilizados os triptanos, como o sumatriptano e o zolmitriptano, em comprimido ou em spray nasal. O spray nasal proporciona uma melhoria rápida e efetiva da enxaqueca pois ocorre uma absorção mais rápida do fármaco, encontrando-se no compartimento sanguíneo após 30 a 60 minutos da sua administração. Os triptanos são agonistas dos recetores 5-HT_{1B/1D} que apresentam uma boa eficácia e segurança no tratamento da enxaqueca devido ao seu efeito vasoconstritor, no entanto, são contra-indicados em utentes com hipertensão arterial não controlada, doença coronária, cerebrovascular e vascular periférica. [110] Para além disso, inibem também a libertação de CGRP pelas fibras sensitivas terminais, diminuindo a segregação de mediadores pró-inflamatórios e assim a inflamação. [113] Devem ser utilizados apenas dois a três dias por semana. [112]

É comum a utilização de um tratamento preventivo quando o paciente apresenta 4 ou mais crises de enxaqueca por mês, de forma a reduzir a frequência, a duração e a gravidade das crises de enxaqueca com o objetivo de diminuir o impacto da enxaqueca no dia a dia do utente e melhorar a sua qualidade de vida. O tratamento preventivo de primeira linha inclui fármacos como anticonvulsivantes, antidepressivos, beta-bloqueadores e antagonistas dos canais de cálcio. [110]

Os anticonvulsivantes como o topiramato e o ácido valpróico são utilizados no tratamento preventivo da enxaqueca. O ácido valpróico potencia a atividade neuro-excitatória do GABA, inibindo os sinais excitatórios e, em doses elevadas, aumenta a concentração extracelular de serotonina, dopamina e dos seus metabolitos ativos. Para além disso, atenua e atrasa onda de despolarização neuronal e glial. Os efeitos adversos mais comuns associados a este fármaco são: náuseas, vômitos e desconforto gastrointestinal. Segundo a FDA, este fármaco apresenta um efeito teratogénico, por isso, está contraindicado no tratamento da enxaqueca em gestantes. Já o topiramato atua sobre os canais de cálcio, inibe a sua atividade e assim, reduz a frequência das ondas de despolarização, inibe também a atividade excitatória do glutamato e a libertação de CGRP. Em resumo, diminui a transmissão excitatória e aumenta a transmissão inibitória. O efeito adverso mais comum neste medicamento é parestesia que é caracterizada por uma sensação de formigamento ou dormência no rosto, nas mãos e nas pernas. [112]

Na classe dos antidepressivos, apenas a amitriptilina apresenta uma eficácia comprovada. A função deste fármaco é inibir da recaptção da noradrenalina e da 5-hidroxitriptamina (5-HT). [116] A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico terciário que atua aumentando os níveis de noradrenalina e serotonina na fenda sináptica, prevenindo oscilações no limiar de despolarização, evitando as crises de enxaquecas. Para além disso, atua em diferentes recetores como α_1

adrenérgicos, recetores muscarínicos e recetores H₁ e H₂. Também bloqueia os canais de cálcio, sódio e potássio. Este fármaco apresenta como efeito secundário sedação, podendo ser bastante útil para os utentes que apresentam distúrbios do sono, melhorando o início e a manutenção do sono. [117] Para além deste efeito secundário, pode originar também boca seca, gosto metálico, retenção urinária e visão turva. [112]

Os fármacos beta-bloqueadores como o propranolol, que é um beta-bloqueador seletivo, e o metoprolol, que é um beta-bloqueador não seletivo, são bastante utilizados na prevenção das crises de enxaqueca. [116] A sua utilização deve-se à capacidade que eles têm de inibir a produção de óxido nítrico através da inibição da enzima óxido nítrico sintase endotelial, uma vez que o óxido nítrico ativa o complexo trigeminovascular, desencadeando assim uma crise de enxaqueca. [118] Os beta-bloqueadores estão contraindicados em doentes com asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença de Raynaud e doença vascular periférica. Os efeitos adversos mais comuns na utilização destes fármacos são: hipotensão, bradicardia e impotência. [112]

Os antagonistas dos canais de cálcio como a flunarizina e o verapamilo também são utilizados no tratamento da enxaqueca e também de forma preventiva, mas o mecanismo pelo qual atuam na enxaqueca é desconhecido. No entanto, o efeito adverso mais comum durante a utilização da flunarizina é o aumento do peso corporal. [112]

Como segunda linha de tratamento preventivo, utilizam-se anticorpos monoclonais anti-CGRP como fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab e anticorpos anti-recetor do CGRP (anti-rCGRP) como o erenumab. O erenumab liga-se, de forma reversível, ao recetor do CGRP e bloqueia-o. Dependendo da sua concentração pode inibir até 99% a atividade do recetor. Já os anti-corpos monoclonais anti-CGRP ligam-se especificamente ao CGRP impedindo que este se ligue ao recetor e exerça a sua atividade. [112]

No tratamento preventivo ou profilático é importante iniciar com uma dose baixa e aumentar de forma gradual. É também importante avisar o utente que a melhoria dos sintomas apenas começa 4 semanas após o início do tratamento. A terapêutica preventiva deve ser mantida durante 6 a 9 meses. [112]

Apenas 17% a 20% dos doentes com enxaqueca crónica aderem à terapia de prevenção. As principais causas de descontinuação são a falta de eficácia e os efeitos secundários que estes fármacos provocam. Os efeitos secundários mais sentidos são: boca seca, confusão mental, sonolência e fadiga. [115, 119]

ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA

Os anticorpos monoclonais vieram revolucionar a terapêutica da enxaqueca. Estes anticorpos monoclonais têm como alvo o CGRP e o seu recetor, e foram inicialmente sintetizados para a medição do CGRP por radioimunoensaios. A partir de 2013, desenvolveram-se 3 anticorpos monoclonais humanizados anti-CGRP e um anticorpo humano anti-rCGRP. Visto que

os anticorpos monoclonais apresentam uma grande dimensão, não atravessam a barreira hematoencefálica e, por isso, exercem o seu efeito através de uma ação periférica no gânglio trigeminal, onde o CGRP e o seu recetor se encontram em elevada concentração. [119]

A utilização de anticorpos monoclonais traz inúmeras vantagens como a grande especificidade que têm com o alvo, a ausência de metabolização hepática e assim, a diminuição dos efeitos adversos e de interações medicamentosas e uma melhor tolerabilidade. Apresentam também a vantagem de terem uma longa semi-vida permitindo que a sua administração seja espaçada, aumentando a adesão à terapêutica. Como desvantagem, apresentam a incapacidade de administração por via oral, devido à grande dimensão das proteínas e à baixa permeabilidade transmembranar e a possibilidade de reações locais aquando da administração subcutânea. [119]

ERENUMAB

O erenumab é um anticorpo monoclonal IgG₂ 100% humano, utilizado, tal como foi referido anteriormente, na prevenção da enxaqueca, e que tem como alvo o recetor do CGRP, ao contrário dos outros anticorpos como o galcanezumab e eptinumab que têm como alvo a molécula CGRP. [119, 120]

Foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado pela FDA para a prevenção da enxaqueca no adulto, em maio de 2018 e o único aprovado pela EMA em julho de 2018 para a profilaxia da enxaqueca episódica em adultos com mais de 4 dias de crises por mês. Este anticorpo monoclonal já é comercializado nos Estados Unidos da América e na Europa sob a forma de injeção subcutânea com uma dose de 70 mg, podendo ser administrada em doses de 70 mg ou 140 mg por mês, dependendo do tipo de enxaqueca. Só em fevereiro de 2021 é que este medicamento recebeu comparticipação pelo Serviço Nacional de Saúde, tornando a sua utilização mais acessível a nível de custo monetário. [119, 122]

- **Mecanismo de ação**

O erenumab é um anticorpo monoclonal que inibe competitivamente e de forma seletiva o recetor do CGRP, ligando-se reversivelmente ao local de ligação do CGRP, entre as subunidades CALCRL/RAMPI, impedindo a ligação do CGRP ao recetor. Este fármaco apresenta uma elevada seletividade e especificidade para o recetor, não atuando noutros recetores da família da calcitonina, como os recetores da amilina. Visto que este anticorpo monoclonal apresenta um elevado peso molecular, não consegue atravessar a barreira hematoencefálica, atuando em recetores que se encontram à periferia como os recetores presentes no sistema trigeminovascular. Este anticorpo monoclonal diminui a libertação de glutamato induzido pelo CGRP a partir das fibras sensoriais, reduzindo a sensibilidade periférica e central. Para além disto, bloqueia também a libertação de mediadores pró-inflamatórios e de óxido nítrico induzido pelo CGRP reduzindo ainda mais a sensibilidade. [123]

Estudos in vitro, como o estudo da capsaicina, uma molécula que provoca vasodilatação, demonstrou que o erenumab impede, dependendo da dose, a vasodilatação provocada por esta molécula, atuando como um vasoconstritor. [124] Este estudo consistiu na aplicação tópica de capsaicina no antebraço, de modo a ativar os recetores presentes nas terminações nervosas nociceptivas, induzindo a libertação de CGRP no local e assim, o aumento do fluxo sanguíneo dérmico. O fluxo sanguíneo foi medido com laser de Doppler em vários tempos ao longo do estudo: antes da aplicação da capsaicina, logo após a sua aplicação, e 30 minutos depois. Este estudo permitiu determinar, de forma repetida e reproduzível, a ação vasoconstritora causada pelo erenumab em utentes saudáveis e utentes com enxaqueca. Neste estudo foram testadas várias doses de erenumab desde 1 mg até 140 mg e estavam presentes 108 utentes, sendo que 80 eram utentes saudáveis e 28 eram utentes com enxaqueca. Na figura 6 encontram-se representados os resultados deste estudo. [125]

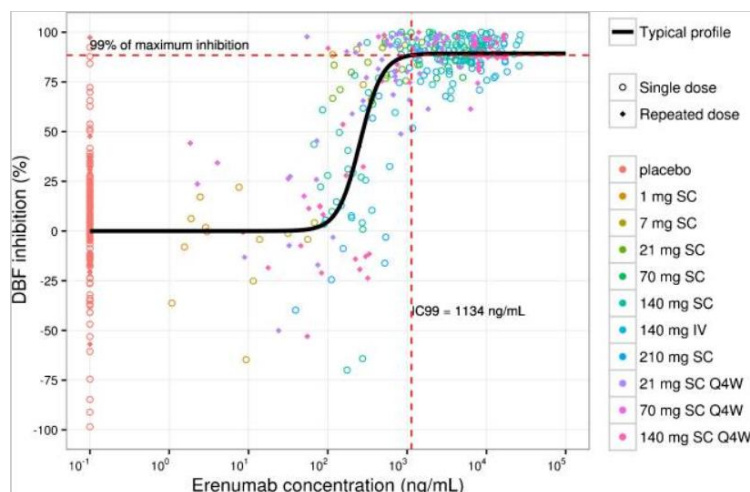


Figura 6: Relação entre as concentrações de erenumab e a inibição do fluxo sanguíneo dérmico. [125]

Nesta figura, podemos verificar que o aumento gradual da concentração de erenumab, inibe a libertação de CGRP e, consequentemente, o aumento do fluxo sanguíneo. A relação entre as concentrações de erenumab e a inibição do fluxo sanguíneo foi sigmoide atingindo um patamar. [125]

- Farmacocinética

Após a injeção de 70 mg de erenumab, o sistema linfático apresenta um papel importante na absorção, sendo considerado a principal via de transporte deste anticorpo monoclonal, atingindo, em média, uma concentração sérica máxima de 6,25 µg/mL, entre 4 a 6 dias com uma AUC média de 171 dia.µg/mL. O tempo de semi-vida média, demonstrado nos ensaios de fase I com 109 participantes saudáveis e com enxaqueca foi de 21 dias, sendo justificável apenas uma injeção mensal. É detetado no plasma 30 a 160 dias após a administração. A administração de doses superiores permite que o erenumab seja encontrado no plasma 100 dias depois da administração, nomeadamente para doses superiores a 70 mg. Na dose de 140 mg, em média, a

concentração sérica máxima é de 9,93 µg/mL, sendo atingida 11 dias após a administração com uma AUC média de 367 dia.µg/mL. [118, 123] Ambas as dosagens apresentam uma biodisponibilidade absoluta média de 82%. [120]

Devido à estrutura proteica dos anticorpos monoclonais, estes são transportados no sistema linfático por endocitose, pinocitose ou por transporte passivo. Relativamente à distribuição, quando é administrada uma dose de 140 mg de erenumab, o volume médio de distribuição é 3.86L. Dado que os anticorpos monoclonais penetram pouco nos tecidos, quando passam o endotélio vascular, ligam-se a componentes do líquido intracelular, como o recetor Fc neonatal dificultando a sua distribuição. O erenumab liga-se ao recetor Fc neonatal de forma reversível e dependente do pH, impedindo a sua degradação e, consequentemente, apresenta um elevado tempo de semi-vida. [120, 121]

O erenumab não é metabolizado pelo citocromo P450 no fígado, nem eliminado pelo sistema renal, pelo que pacientes com um compromisso renal ou hepático não apresentam grandes diferenças na farmacocinética em relação a indivíduos com uma função hepática e renal normal. [120]

Este fármaco pode ser eliminado por 2 vias distintas: a depuração linear que resulta numa via de eliminação lenta com o auxílio do sistema retículo-endotelial hepático e outra via de depuração não linear, ou de eliminação rápida, em que há a degradação ou internalização do complexo recetor-erenumab. A depuração não linear é dependente da quantidade de erenumab que está ligada ao recetor e da densidade do recetor alvo, enquanto a depuração linear é independente da concentração do fármaco mantendo-se constante, num valor de 0.214 L/dia. [125]

- Posologia

É recomendada uma injeção subcutânea de 70 mg de erenumab uma vez por mês, ou seja, a cada 4 semanas. No entanto, há pacientes que são diagnosticados com enxaqueca crónica e podem beneficiar de uma dose mais elevada, de 140 mg de erenumab ou duas injeções subcutâneas de 70 mg. [120]

Alguns estudos constataram que, ao fim de 3 meses de tratamento, os pacientes demonstraram benefício clínico. Os pacientes que não evidenciarem alguma resposta ao fim dos 3 meses devem descontinuí-lo. É necessária uma avaliação constante do paciente e do tratamento para definir a continuidade do tratamento. [120, 124]

Este fármaco é utilizado por via subcutânea através de uma seringa ou de uma caneta pré-cheia, em que todo o conteúdo deve ser injetado e é destinado para uso único, devendo ser descartado após a utilização. Pode ser auto-administrado pelo paciente ou por alguém com a formação para administração de injetáveis. Deve ser administrado no abdómen, na coxa e em

último recurso, na zona exterior do braço. O local de injeção deve ser alternado, não sendo administrado em locais que se encontrem com dor, inflamados, duros ou com hematose. [120]

- Eficácia e segurança:

Um estudo de fase III, STRIVE, que avaliou a eficácia e a segurança do erenumab 70 mg em 312 doentes e 140 mg em 318 doentes na prevenção da enxaqueca, demonstrou que este fármaco, nas respetivas dosagens, reduziu o número de dias de enxaqueca por mês em 3,2 e 3,7 dias durante os 3 meses de estudo em comparação com o placebo que apresentava 316 doentes e apenas reduziu esse número em 1,8 dias. Este estudo iniciou-se com pacientes que tinham, em média, 8,3 dias de crise de enxaqueca por mês, havendo assim uma redução de mais de 50% no número médio de dias de enxaqueca por mês. Relativamente à incapacidade física, também houve uma melhoria nos seus valores aquando da toma deste fármaco. [124]

Ensaio de fase II, testaram diferentes dosagens de erenumab verificando a eficácia e a segurança do tratamento. Apenas as doses de 70 mg e 140 mg demonstraram uma redução significativa do número de dias com crise de enxaqueca, não ocorrendo nenhum efeito adverso que colocasse em causa a segurança. [119]

- Efeitos adversos

O CGRP é uma substância vasodilatadora que apresenta um papel importante na manutenção da homeostasia cardiovascular. Sendo um potente vasodilatador, apresenta um papel essencial na regulação fisiológica da pressão arterial, evitando danos cardíacos e vasculares causados pela hipertensão. A administração intravenosa de CGRP, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, permite melhorar a contratilidade cardíaca e em casos de isquemia cerebral, permite a recuperação do fluxo sanguíneo cerebral evitando a perda de células neuronais. Deste modo, a utilização de fármacos que bloqueiam o recetor CGRP resulta numa perda da função protetora do CGRP. [126]

Durante os ensaios clínicos ocorreram eventos cerebrovasculares e cardíacos como um enfarte agudo do miocárdio e um acidente vascular isquémico após a primeira dose de erenumab, no entanto, estes pacientes já apresentavam fatores de risco vasculares e já faziam medicação com vasoconstritores e por isso, a ocorrência não foi considerada relacionada com o fármaco em estudo. [119, 126]

Outros efeitos adversos comunicados foram a reação no local da injeção com dor, prurido e eritema; reações cutâneas e de hipersensibilidade após a injeção que resultou em erupção cutânea, prurido e edema. Houve alguns casos de anafilaxia e angioedema entre os pacientes. O desenvolvimento de anticorpos anti-erenumab foi de 6,3% na dose de 70 mg e 2,6% na dose de 140 mg, no entanto, não houve qualquer alteração na eficácia e na segurança deste fármaco perante estes anticorpos. [120]

A obstipação é um dos principais efeitos secundários que ocorre em 20% dos pacientes, assim como náuseas (7%), fadiga (5%) e depressão (3%). Para alguns pacientes, a obstipação pode diminuir a qualidade de vida. [127]

- Limitações no seu uso e contraindicações:

Tal como dito anteriormente, apesar de o erenumab ser uma imunoglobulina 100% humana, pode ativar o sistema imunológico e produzir anticorpos anti-erenumab, podendo neutralizar este fármaco, diminuindo assim a sua eficácia. Em estudos de longo prazo, a produção de anticorpos anti-erenumab apenas ocorreu em 2 a 8% dos pacientes não se verificando uma redução da eficácia. [123]

Este medicamento está contra-indicado em pacientes que tenham hipersensibilidade à substância ativa ou a outros excipientes presentes neste medicamento como sacarose, polissorbato 80, ácido acético glacial e hidróxido de sódio. [120]

- Interações medicamentosas:

As interações medicamentosas afetam significativamente a biodisponibilidade de um fármaco, assim como a sua concentração sanguínea e, portanto, a sua segurança e eficácia. Dado que este medicamento não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, as interações anticorpo-fármaco são pouco prováveis. Alguns estudos foram realizados em utentes saudáveis para identificar as interações entre o erenumab e os contraceptivos orais e também entre o erenumab e o sumatriptano. Nestes estudos não foram encontradas interações. [120, 121]

- Advertências de utilização

É muito importante ter em atenção o aparecimento de reações de hipersensibilidade aquando do uso do erenumab, minutos após a sua administração, ou até mesmo mais de uma semana após o seu uso. Os pacientes devem ser alertados relativamente a sintomas como erupção cutânea, angioedema e reações anafiláticas, devendo ser iniciada uma terapêutica adequada e, em casos mais graves, ponderar descontinuar o tratamento. [120]

Dado que, a obstipação é uma reação adversa muito frequente é importante avisar os pacientes sobre este risco, de modo a procurarem ajuda médica caso a obstipação não se resolva ou agrave. Pacientes com obstipação recorrente ou que façam medicação que diminua a motilidade gastrointestinal têm maior probabilidade de sofrer obstipação aquando do tratamento com erenumab. [120]

Este medicamento deve ser conservado no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C a 8 °C e devem-se manter as seringas dentro do acondicionamento secundário de forma a proteger da luz. [120]

CONCLUSÃO

Para concluir, a enxaqueca é um problema de saúde cada vez mais prevalente na nossa sociedade, deixando as pessoas incapacitadas para o seu dia a dia. A utilização de anticorpos monoclonais veio inovar a terapia profilática da enxaqueca, melhorando os problemas de adesão e continuação dos tratamentos, assim como a sua eficácia. A administração mensal do erenumab apresenta uma maior comodidade para o paciente e, pelo facto de passar a ser participado pelo Serviço Nacional de Saúde, tornar-se-á mais acessível a todas as pessoas. É um medicamento considerado seguro e com poucos efeitos adversos, quando comparado aos restantes fármacos utilizados no tratamento preventivo da enxaqueca. Este fármaco permitiu a redução do número de dias com enxaqueca, diminuindo a quantidade de analgésicos utilizados e proporcionando uma melhor qualidade de vida aos doentes.

Conclusão global

O estágio curricular permite consolidar todo o conhecimento adquirido ao longo do mestrado integrado em ciências farmacêuticas e aplicá-lo no mundo do trabalho. Apresenta-se também como uma importante etapa do percurso, permitindo-nos entender como funciona o mundo do trabalho e preparar-nos para o que virá.

Durante o meu estágio em farmácia comunitária foi notório o papel que o farmacêutico desempenha na sociedade e, como, muitas vezes, a farmácia é considerada a primeira linha de cuidados, onde os utentes pedem auxílio para qualquer problema de saúde. O farmacêutico comunitário desempenha um papel ativo e responsável nestes casos, sendo da sua responsabilidade apelar para a utilização correta dos medicamentos, divulgar informação e promover a saúde.

Relativamente à farmácia hospitalar, apesar de não interagir tanto com os utentes, o farmacêutico hospitalar também apresenta um papel bastante ativo e responsável na validação das prescrições, garantido a medicação e a sua correta utilização. Para além disso, desempenha um papel também muito importante na resolução de problemas relacionados com a medicação.

Em suma, a realização do estágio curricular, assim como o desenvolvimento deste relatório de estágio, permitiu-me crescer tanto a nível profissional como a nível pessoal, desenvolvendo e aperfeiçoando competências como espírito crítico e capacidade de pesquisa e facultou-me bases e competências para iniciar a minha entrada no mercado do trabalho.

Bibliografia

- [1] European Medicines Agency (2013). Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). Em Bridion: Sugamadex [Internet]. Países Baixos: EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information_pt.pdf
- [2] Portaria nº 981/98, da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (1998). Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Diário da República: II Série nº 216/98. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%C2+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>
- [3] Ordem dos Farmacêuticos. (06 Maio 2019). *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar* https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo_d_manual_de_boas_praticas_de_farmac_a_hospitalar_21223437045d07678534ad5.pdf Acedido em: 15/03/2023
- [4] Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A. (2021) Vancomicina 1000 mg. Pó para concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento (Aprovado em 05/03/2021 pelo Infarmed). Amadora: Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.
- [5] DrugBank. (2005). *Vancomycin*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00512>. Acedido em 22/03/2023
- [6] Rybak, M. J., Le, J., Lodise, T. P., Levine, D. P., Bradley, J. S., Liu, C., Mueller, B. A., Pai, M. P., Wong-Beringer, A., Rotschafer, J. C., Rodvold, K. A., Maples, H. D., & Lomaestro, B. M. (2020). Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(11). <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>
- [7] Shivali Patel, Preuss, C. V., & Bernice, F. (2019, October 29). *Vancomycin*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/>
- [8] Olawin AM, M Das J. Spinal Anesthesia. [Updated 2022 Jun 27]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537299/>
- [9] Egan, T. D., & Svensen, C. H. (2018). Multimodal General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 127(5), 1104–1106. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000003743>
- [10] DrugBank. (2005). *Propofol*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00818> Acedido em 27/04/2023
- [11] Sahinovic, M. M., Struys, M. M. R. F., & Absalom, A. R. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*, 57(12), 1539–1558. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>
- [12] B. Braun Medical, Unipessoal Lda. (2013). Lidocaína 1% Braun 10 mg/mL Solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 24/04/2013 pelo Infarmed). Barcarena: B. Braun Medical, Unipessoal Lda.
- [13] Barletta, M., & Reed, R. (2019). Local Anesthetics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(6), 1109–1125. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.07.004>

- [14] Stachnik, J. (2006). Inhaled anesthetic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 63(7), 623–634. <https://doi.org/10.2146/ajhp050460>
- [15] Jedlicka, J., Groene, P., Linhart, J., Raith, E., Mustapha, D., & Conzen, P. (2021). Inhalationsanästhetika. *Der Anaesthesist*, 70(4), 343–355. <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00908-1>
- [16] Gulenay M, Mathai JK. Depolarizing Neuromuscular Blocking Drugs. [Updated 2022 Nov 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532996/>
- [17] B. Braun Melsungen A.G. (2018). Brometo de Rocurônio B. Braun 10mg/mL Solução injetável ou para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 15/05/2020 pelo Infarmed). Melsungen: B. Braun Melsungen A.G.
- [18] Kaarthik Chandrasekhar, & Jeffers, J. L. (2019, February 20). *Sugammadex*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470263/>
- [19] Sokół-Kobielska, E. (2013). Sugammadex - indications and clinical use. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 45(2), 106–110. <https://doi.org/10.5603/AIT.2013.0023>
- [20] Hameln Pharma GmbH (2020). Alfentanilo Hameln 5mg/10 mL Solução injetável ou para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 18/01/2018 pelo Infarmed). Hameln: Hameln Pharma GmbH
- [21] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*; 2012-. Opioids. [Updated 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547864/>
- [22] Chu, C.-C., Hsing, C.-H., Shieh, J.-P., Chien, C.-C., Ho, C.-M., & Wang, J.-J. (2014). The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *European Journal of Pharmacology*, 722, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.008>
- [23] Myles, P. S., & Corcoran, T. (2021). Benefits and Risks of Dexamethasone in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003898>
- [24] Hameln Pharma GmbH (2019). Sufenta 0.005 mg/mL Solução injetável ou para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 11/01/2019 pelo Infarmed). Hameln: Hameln Pharma GmbH
- [25] Lv, B., Wang, W., Wang, Z., Wang, X., Wang, J., Fang, F., & Mi, W. (2014). Efficacy and safety of local anesthetics bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in combination with sufentanil in epidural anesthesia for labor and delivery: a meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 30(11), 2279–2289. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.946127>
- [26] Sia, A. T., Tan, K. H., Sng, B. L., Lim, Y., Chan, E. S., & Siddiqui, F. J. (2013). Use of hyperbaric versus isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005143.pub2>
- [27] Bluemed, Unipessoal Lda. (2022) Bupinostrum 0,5% Hiperbárica: 20 mg/4 mL Solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 02/12/2022 pelo Infarmed). Fânzeres: Bluemed, Unipessoal Lda.

- [28] Neogen, N.V. (2019). Ropegen 2 mg/ml Solução injetável ou para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 09/10/2019 pelo Infarmed). Anderlecht: Neogen, N.V.
- [29] Accord Healthcare, S.L.U. (2022) Midazolam Accord 15mg/5mL Solução injetável ou para perfusão : resumo das características do medicamento (aprovado em 22/05/2022 pelo Infarmed). Barcelona: Accord Healthcare, S.L.U.
- [30] Schüttler, J., Schwilden, H. (2008). *Modern anesthetics*. Springer Berlin, Heidelberg, 2008, 498.
- [31] World Health Organization. (2017, maio 02). *WHO recommendations on newborn health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review* <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MCA-17.07> Acedido em 17/04/2023
- [32] Jullien, S. (2021). Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC Pediatrics*, 21(S1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02701-4>
- [33] Ardell, S., Offringa, M., Ovelman, C., & Soll, R. (2018). Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008342.pub2>
- [34] Castro Ochoa, K. J., & Mendez, M. D. (2021). *Ophthalmia Neonatorum*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551572/>
- [35] Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A. (2021) Terricil Pomada oftálmica: resumo das características do medicamento (aprovado em 22/10/2021 pelo Infarmed). Linda-a-Velha: Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A.
- [36] Moore, D. L., & MacDonald, N. E. (2015). Preventing Ophthalmia Neonatorum. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 26(3), 122–125. <https://doi.org/10.1155/2015/720726>
- [37] Veronese, P., Dodi, I., Esposito, S., & Indolfi, G. (2021). Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 27(26), 4182–4193. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.4182>
- [38] Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., Povoroznyuk, V., Balatska, N., Barbosa, A. P., Karonova, T., Rudenka, E., Misiorowski, W., Zakharova, I., Rudenka, A., Łukaszewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Łaszczyńska, N., Abramowicz, P., Bhattoa, H. P., & Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- [39] Soper H. (2021, April 30). Signs of Vitamin D Deficiency in Babies. *SneakPeek®*. <https://sneakpeektest.com/canada/blog/signs-of-vitamin-d-deficiency-in-babies/> Acedido em: 24/04/2023
- [40] Serviço Nacional de Saúde. Direção Geral da Saúde. (2009) *Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D - Portal das Normas Clínicas*. Normas.dgs.min-Saude.pt. <https://normas.dgs.min-saude.pt/2019/08/14/prevencao-e-tratamento-da-deficiencia-de-vitamina-d/> Acedido em: 24/04/2023
- [41] Tan, M. L., Abrams, S. A., & Osborn, D. A. (2020). Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013046.pub2>
- [42] Clancy, N., Chike Onwuneme, Carroll, A. S., McCarthy, R. L., McKenna, M. J., Murphy, N., & Molloy, E. J. (2013). Vitamin D and neonatal immune function. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(7), 639–646. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.746304>

- [43] Valormed. *Processo - Valormed Institucional*. Valormed <https://valormed.pt/como-fazemos/processo/> Acedido em 01/02/2023
- [44] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. (2019) Margens de Comercialização em Portugal. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1647560/Informa%C3%A7%C3%B5es+para+c%C3%A1lculo+de+PVP+de+Medicamentos+%28margens%2C+factores+e+sites%29_2019+%28atualizado+11_10_2019%29/4938e9f9-dcb5-4fcf-a305-59adf3d30b5c Acedido em: 25/07/2023
- [45] Norma nº 020/2011 de 28/09/2011 atualizada a 19/03/2013. Direção Geral da Saúde: Hipertensão Arterial: Definição e classificação. https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/hipertensao-arterial_definicao-e-classificacao.pdf Acedido em 25/07/2023
- [46] Norma nº 002/2011 de 14/01/2011. Direção Geral de Saúde: Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf> Acedido em: 25/07/2023
- [47] Norma nº 019/2011 de 28/09/2011 atualizada em 11/05/2017. Direção Geral de Saúde.: Abordagem Terapêutica das dislipidémias no adulto. <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto.pdf> Acedido em 25/07/2023
- [48] Portaria n.º 224/2015, da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (2015). Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utente. Diário da República: I Série, nº 144/2015 https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A1A_Port_224_2015_1ALTVF.pdf Acedido em: 25/07/2023
- [49] INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 24/2014, de 31 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113-D1A1_Port_24_2014_VF_REV.pdf Acedido em: 25/07/2023
- [50] Burkhart, P. V., & Sabaté, E. (2003). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. *Journal of Nursing Scholarship*, 35(3), 207–207. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2003.tb00001.x>
- [51] Ordem dos Farmacêuticos. (09 Outubro 2018). *Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM)* https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_18348271_75bf58d479434f.pdf Acedido em: 24/02/2023
- [52] Venalink: O melhor serviço para ajudar os seus pacientes. *Preparação Individualizada da Medicação (PIM)* VENALINK. <https://www.venalink.es/pt-pt/> Acedido em 04/03/2023
- [53] Lim, B., Sproule, B. A., Zahra, Z., Sunderji, N., Kennedy, S. H., & Rizvi, S. J. (2020). Understanding the effects of chronic benzodiazepine use in depression: A focus on neuropharmacology. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(5), 243–253. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000316>
- [54] Alter, S.A. (2020). Olanzapina 10mg comprimido revestido por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 22/04/2020 pelo Infarmed). Coíma: Alter, S.A.
- [55] DrugBank. (2005). *Olanzapine*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00334>. Acedido em 05/03/2023
- [56] Generis Farmacêutica, S.A. (2021). Lorazepam 2,5mg comprimido: resumo das características do medicamento (aprovado em 20/08/2021 pelo Infarmed). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.
- [57] DrugBank. (2005). *Lorazepam*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00186>. Acedido em 05/03/2023

- [58] Lim, B., Sproule, B. A., Zahra, Z., Sunderji, N., Kennedy, S. H., & Rizvi, S. J. (2020). Understanding the effects of chronic benzodiazepine use in depression: a focus on neuropharmacology. *Int Clin Psychopharmacol*, 35(5), 243-253. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000316>
- [59] DrugBank. (2005). *Haloperidol*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00502> Acedido em 06/03/2023
- [60] Janssen Farmacêutica Portugal, Lda. (2020) Haldol 5mg comprimido: resumo das características do medicamento (aprovado em 22/10/2020 pelo Infarmed). Porto Salvo: Janssen Farmacêutica Portugal, Lda.
- [61] Teofarma, S.r.l. (2009). Artane 5mg comprimido: resumo das características do medicamento (aprovado em 11/09/2009 pelo Infarmed). Valle Salimbene: Teofarma, S.r.l.
- [62] DrugBank. (2005). *Artane*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00376> Acedido em 06/03/2023
- [63] Drugs.com. *Drug Interaction Report*. Drugs.com. Know more. Be sure. https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=2245-4717%2C1230-729%2C1488-0%2C1744-0&interaction_list_id=0&professional=1&types%5B%5D=major&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication#filterSection Acedido em: 26/02/2023
- [64] Naso, A. R. (2008). Optimizing patient safety by preventing combined use of intramuscular olanzapine and parenteral benzodiazepines. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(12), 1180–1183. <https://doi.org/10.2146/ajhp070460>
- [65] Divac, N., Stojanović, R., Savić Vujović, K., Medić, B., Damjanović, A., & Prostran, M. (2016). The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4938154>
- [66] DrugBank. (2005) Drug Interaction Checker. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker#results> Acedido em 10/03/2023
- [67] Acquaviva, E., Gasquet, I., & Falissard, B. (2007). Antipsychotics dosage and antiparkinsonian prescriptions. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-14>
- [68] Waleekhachonloet, O., Limwattananon, C., & Rattanachotphanit, T. (2019). Coprescription of QT interval-prolonging antipsychotics with potentially interacting medications in Thailand. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 10, 204209861985488. <https://doi.org/10.1177/2042098619854886>
- [69] Beach, S. R., Celano, C. M., Sugrue, A. M., Adams, C., Ackerman, M. J., Noseworthy, P. A., & Huffman, J. C. (2018). QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*, 59(2), 105–122. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.10.009>
- [70] Miller, D. D. (2004). Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 6(Suppl 2), 3-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16001094>
- [71] Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda. (2020) Fosfomicina Monoril 3000 mg Granulado para solução oral: resumo das características do medicamento (aprovado em 10/08/2020 pelo Infarmed). Lisboa: Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda.
- [72] Aghamali, M., Sedighi, M., Zahedi bialvaei, A., Mohammadzadeh, N., Abbasian, S., Ghafouri, Z., & Kouhsari, E. (2019). Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance. *Journal of Medical Microbiology*, 68(1), 11–25. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000874>

- [73] Falagas, M. E., Athanasiaki, F., Voulgaris, G. L., Triarides, N. A., & Vardakas, K. Z. (2019). Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013>
- [74] Carlone, N., Borsotto, M., Am Cuffini, & Savoia, D. (1987). *Effect of Fosfomycin Trometamol on Bacterial Adhesion in Comparison with Other Chemotherapeutic Agents*. 13(1), 86–91. <https://doi.org/10.1159/000472869>
- [75] Silver, L. L. (2017). Fosfomycin: Mechanism and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(2), a025262. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025262>
- [76] Rammo, R. N. N. (2013). Inhibitory Effect of Cranberry Fruit Extracts on Adhesion of Urinary Tract Infection Bacteria. *Journal of Al-Nahrain University Science*, 16(4), 182–187. <https://doi.org/10.22401/jnus.16.4.22>
- [77] Guay, D. R. P. (2009). Cranberry and Urinary Tract Infections. *Drugs*, 69(7), 775–807. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969070-00002>
- [78] Lei nº12/2001, de 29 de Maio. Contraceção de emergência. Diário da República n.º 124/2001, Série I-A. Assembleia da República. Lisboa. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/lei_12-2001.pdf#:~:text=Lei%20n.%C2%BA%2012%2F2001%2C%20de%2029%20de%20Maio%20Contracep%C3%A7%C3%A3o,Garantir%20o%20recurso%20atempado%20%C3%A0%20contracep%C3%A7%C3%A3o%20de%20emerg%C3%Aancia%3B
- [79] Pacheco, A., Costa, A., Lanhoso, A., Santos, A., Rodrigues, C., Rebelo, C., Capela, E., Águas, F., Geraldes, F., Solheiro, H., Martins, I., Silva, I., Neves, J., Marques, J., Palma, F., Sousa, F., Gomes, G., Almeida, M., Carvalho, M., Mendes, N., Martins, N., Caramelo, O., Bombas, T. Ferraz T. (2020) Consenso sobre contraceção. https://www.spdc.pt/images/CONSENSOS_FINAL.pdf Acedido em: 02/06/2023
- [80] Hawkins, S. M., & Matzuk, M. M. (2008). The Menstrual Cycle. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1135(1), 10–18. <https://doi.org/10.1196/annals.1429.018>
- [81] McLaughlin, J. E. (2022, April 4). *Ciclo menstrual*. Manual MSD Versão Saúde Para a Família; Manuais MSD. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/biologia-do-sistema-reprodutor-feminino/ciclo-menstrual> Acedido em: 04/06/2023
- [82] Khorrami, A. R., & Mehrseresht, S. (2008). Synthesis and evaluation of a selective molecularly imprinted polymer for the contraceptive drug levonorgestrel. *Journal of Chromatography B*, 867(2), 264–269. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.04.017>
- [83] Gemzell-Danielsson, K., Berger, C., & P.g.l., L. (2013). Emergency contraception — mechanisms of action. *Contraception*, 87(3), 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.021>
- [84] Kahlenborn, C., Peck, R., & Severs, W. B. (2015). Mechanism of Action of Levonorgestrel Emergency Contraception. *The Linacre Quarterly*, 82(1), 18–33. <https://doi.org/10.1179/2050854914y.0000000026>
- [85] Endler, M., Li, R., & Gemzell-Danielsson, K. (2022). Effect of levonorgestrel emergency contraception on implantation and fertility: a review. *Contraception*. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.01.006>
- [86] Natavio, M., Stanczyk, F. Z., Molins, E. A. G., Nelson, A., & Jusko, W. J. (2019). Pharmacokinetics of the 1.5 mg levonorgestrel emergency contraceptive in women with normal, obese and extremely obese body mass index. *Contraception*, 99(5), 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.01.003>

- [87] Gedeon Richter, Plc. (2021). Postinor 1,5 mg comprimido: resumo das características do medicamento (aprovado em 06/08/2021 pelo Infarmed) Budapeste: Gedeon Richter, Plc.
- [88] Bick, A. J., Louw-du Toit, R., Skosana, S. B., Africander, D., & Hapgood, J. P. (2021). Pharmacokinetics, metabolism and serum concentrations of progestins used in contraception. *Pharmacology & Therapeutics*, 222, 107789. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107789>
- [89] Stanczyk, F. Z., & Roy, S. (1990). Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception*, 42(1), 67–96. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(90\)90093-B](https://doi.org/10.1016/0010-7824(90)90093-B)
- [90] Norma, Ema, N., Nome, P., Castel-Branco, M., Carlos, N., & Barbosa, M. Boas práticas de farmácia comunitária. *Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência* https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf Acedido em: 01/06/2023
- [91] Cleland, K., Raymond, E. G., Westley, E., & Trussell, J. (2014). Emergency Contraception Review. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 57(4), 741–750. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000056>
- [92] Laboratoire HRA Pharma (2023). Norlevo 1,5 mg comprimido: resumo das características do medicamento (aprovado em 15/02/2023 pelo Infarmed). Chatillon: Laboratoire HRA Pharma
- [93] Snow, S. J., Melillo, S. M., & Jarvis, C. I. (2011). *Ulipristal Acetate for Emergency Contraception*. 45(6), 780–786. <https://doi.org/10.1345/aph.1p704>
- [94] Rosato, E., Farris, M., & Bastianelli, C. (2016). Mechanism of Action of Ulipristal Acetate for Emergency Contraception: A Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00315>
- [95] European Medicines Agency (2014). Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). EllaOne [Internet]. França: EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf Acedido 05/06/2023
- [96] Islam, M. S., Afrin, S., Jones, S. I., & Segars, J. (2020). Selective Progesterone Receptor Modulators—Mechanisms and Therapeutic Utility. *Endocrine Reviews*, 41(5). <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa012>
- [97] Shrader, S., Hall, L. C., Ragucci, K. R., & Rafie, S. (2011). *Updates in Hormonal Emergency Contraception*. <https://doi.org/10.1592/phco.31.9.887>
- [98] New drugs: Ulipristal acetate. (2016). Australian Prescriber. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.082> Acedido em: 05/06/2023
- [99] Sridhar, A., Salcedo, J. Optimizing maternal and neonatal outcomes with postpartum contraception: impact on breastfeeding and birth spacing. *matern health, neonatol and perinatol* 3, 1 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40748-016-0040-y>
- [100] SPS - Specialist Pharmacy Service. (2020, October 28). Emergency contraception and breast-feeding. <https://www.sps.nhs.uk/articles/emergency-contraception-and-breast-feeding/> Acedido em: 20/06/2023
- [101] Pieh Holder, K. L (2015). Contraception and Breastfeeding. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 58(4), 928–935. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000157>

- [102] SPS - Specialist Pharmacy Service. (2020, august 6) Medicines Q&As Which emergency contraceptives can be used while breastfeeding? https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/UKMi_QandA_Emergency-Contraception-Final.pdf Acedido em 22/06/2023
- [103] Oral Levonorgestrel. (2006). PubMed; National Library of Medicine (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501294/> Acedido em: 07/06/2023
- [104] Ulipristal. (2006). PubMed; National Institute of Child Health and Human Development. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500655/> Acedido em: 07/06/2023
- [105] Floyd, S. (2020). Postpartum Contraception Options. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 47(3), 463–475. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.04.007>
- [106] World Health Organization. (2022, março 30). WHO recommendations on maternal and newborn care for a positive postnatal experience <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045989> Acedido em 25/06/2023
- [107] World Health Organization: WHO. (2016, April 8). Headache disorders. Who.int; World Health Organization: WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> Acedido em: 01/07/2023
- [108] CUF. Cefaleias. CUF. Wwww.cuf.pt. from <https://www.cuf.pt/saude-a-z/cefaleias> Acedido em: 01/07/2023
- [109] CUF. Enxaqueca. CUF. Wwww.cuf.pt. <https://www.cuf.pt/saude-a-z/enxaqueca> Acedido em: 01/07/2023
- [110] Aguilar-Shea, A. L., Membrilla MD, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2022). Migraine review for general practice. *Atención Primaria*, 54(2), 102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>
- [111] Szkutnik-Fiedler, D. (2020). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug–Drug Interactions of New Anti-Migraine Drugs—Lasmiditan, Gepants, and Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP) Receptor Monoclonal Antibodies. *Pharmaceutics*, 12(12), 1180. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121180>
- [112] Parreira, E., Ribeiro, C., Gens, H., Palavra, F., Marques, I., Carrilho, I., Luzeiro, I., Martins, I., Machado, I., Monteiro, J., Pereira, L., Rodrigues, M., Esperança, P., Gil-Gouveia, R., Machado, S. (2021). Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias - 2021 Suplemento 1. Volume 21. <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2021/07/Portuguese-Headache-treatment-guidelines-of-the-Portuguese-Headache-Society-2021.pdf> Acedido em: 01/07/2023
- [113] Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H., & Aurora, S. K. (2019). CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59(5), 659–681. <https://doi.org/10.1111/head.13529>
- [114] Fernando, J., & Barros, R. Artigo de Revisão Bibliográfica Mestrado Integrado em Medicina Genética da Enxaqueca Maria João Canavez Peixoto. <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/62164/2/GENTICA%20DA%20ENXAQUECA.pdf> Acedido em: 05/07/2023
- [115] Vincent, M. (1997). Fisiopatologia da enxaqueca (ou migrânea). *Medicina (Ribeirão Preto)*, 30(4), 428–436. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v30i4p428-436>
- [116] Silberstein, S. D. (2015). Preventive Migraine Treatment. *Lifelong Learning in Neurology*, 21, 973–989. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000199>

- [117] Burch, R. (2019). Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Current Treatment Options in Neurology*, 21(4). <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0557-2>
- [118] Danesh, A., & Gottschalk, P. C. H. (2019). Beta-Blockers for Migraine Prevention: a Review Article. *Current Treatment Options in Neurology*, 21(4). <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0556-3>
- [119] Gouveia, G. R., Parreira, E. (2018) Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. *Revolução Terapêutica Há Muito Esperada?*. *Sinapse*, 18 (1), 50-65
- [120] European Medicines Agency (2023). Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). Em Aimovig: Erenumab[Internet]. Irlanda: EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_pt.pdf
- [121] Szkutnik-Fiedler, D. (2020). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug–Drug Interactions of New Anti-Migraine Drugs—Lasmititan, Gepants, and Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP) Receptor Monoclonal Antibodies. *Pharmaceutics*, 12(12), 1180. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121180>
- [122] Netfarma (2023) Novartis recebe Aprovação de financiamento para o SNS de Aimovig. Netfarma.pt. <https://www.netfarma.pt/novartis-recebe-aprovacao-de-financiamento-para-o-sns-de-aimovig/> Acedido em 15/07/2023
- [123] Andreou, A. P., Fuccaro, M., & Lambru, G. (2020). The role of erenumab in the treatment of migraine. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 13. <https://doi.org/10.1177/1756286420927119>
- [124] Markham, A. (2018). Erenumab: First Global Approval. *Drugs*, 78(11), 1157–1161. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0944-0>
- [125] Vu, T., Ma, P., Chen, J. S., de Hoon, J., Van Hecken, A., Yan, L., Wu, L. S., Hamilton, L., & Vargas, G. (2017). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Erenumab (AMG 334) and Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow in Healthy and Migraine Subjects. *Pharmaceutical Research*, 34(9), 1784–1795. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2183-6>
- [126] de Vries, T., Villalón, C. M., & MaassenVanDenBrink, A. (2020). Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacology & Therapeutics*, 211, 107528. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107528>
- [127] Robbins, L. (2019). Erenumab Side Effects. Headache: *The Journal of Head and Face Pain*, 59(7), 1088–1089. <https://doi.org/10.1111/head.13589>

Anexos

Anexo 1: Formações externas frequentadas no decorrer do estágio em farmácia comunitária

Formações	Local	Duração
Lafemidia - Tratamento das infecções vaginais	Farmácia Central dos Carvalhos	10 minutos
Nutricia - Suplementação e Alimentação por sonda	Farmácia Central dos Carvalhos	20 minutos
Elgydium - cuidados gerais	Farmácia Central dos Carvalhos	20 minutos
Caudalie - curso geral	Online	2h
FRONTPRO - comprimidos mastigáveis para cães	Farmácia Central dos Carvalhos	20 minutos
Bayer - Supradyn, Bepanthen, Gynocanesten	Farmácia Central dos Carvalhos	20 minutos
Menarini - medicamentos de venda livre	Farmácia Central dos Carvalhos	20 minutos
Esteve Pharmaceuticals - Dormidina, Aquaral e Retinest	Farmácia Central dos Carvalhos	20 minutos
Papillon - cuidados gerais	Farmácia Central dos Carvalhos	40 minutos
Vichy - cuidados gerais	Farmácia Central dos Carvalhos	20 minutos
La Roche Posay - cuidados gerais	Farmácia Central dos Carvalhos	20 minutos
Cerave - cuidados gerais	Farmácia Central dos Carvalhos	20 minutos
Reckitt - Nurofen, Gaviscon e Gavinatura	Online	1h



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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