



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Joana Abreu Loureiro

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Joana Abreu Loureiro



Národný Ústav Detských Chorôb

janeiro a abril de 2024



Farmácia da Cruz

maio a agosto de 2024

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Hospitalar: PharmDr. Katarina Šumská

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a Maria Manuela Ferreira

Setembro de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de setembro de 2024

Joana Abreu Loureiro

Resumo

O estágio curricular marca o início do contacto com a prática profissional farmacêutica, constituindo a última unidade curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O presente relatório descreve a minha experiência ao longo de seis meses nas áreas de Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária. Através do Programa Erasmus +, tive a oportunidade de estagiar durante três meses (de 22 de janeiro a 22 de abril) no hospital *Národný Ústav Detských Chorôb*, em Bratislava. Posteriormente, realizei o meu estágio na Farmácia da Cruz, no Porto, tendo estagiado durante três meses (de 13 de maio a 13 de agosto).

O relatório encontra-se dividido em duas partes. A primeira parte diz respeito ao enquadramento e contextualização dos estágios, onde pude apresentar o local dos estágios, as equipas que me acompanharam e todas as atividades e tarefas que pude realizar e contribuir profissionalmente. Em relação às atividades, foquei-me em temáticas relevantes que aconteceram no meu dia-a-dia e que envolveram diferentes abordagens e pesquisas bibliográficas na sua realização. Na secção de Farmácia Hospitalar destaquei como atividades, a preparação de cápsulas de sildenafil para um paciente pediátrico com hipertensão pulmonar, em que é descrita a pertinência deste medicamento nesta doença; a intervenção farmacêutica durante a preparação de uma solução de nutrição parentérica para um recém-nascido e, por último, a preparação de uma solução de bevacizumab, um anticorpo monoclonal, no tratamento de meduloblastoma de um paciente pediátrico. Na secção de Farmácia Comunitária destaquei como atividades: a “Notificação de uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM) durante um contexto de atendimento farmacêutico”, onde abordei a intervenção farmacêutica no âmbito da referenciação de uma RAM; a “Dispensa da espironolactona para o tratamento da acne”, onde descrevi o uso *off-label* deste medicamento no tratamento da acne em pacientes do sexo feminino e, por último, a “Intervenção farmacêutica num caso de interação entre Azitromicina e Domperidona”, onde abordei a interação grave existente entre estes medicamentos e o risco aumentado de ocorrência de uma arritmia cardíaca, assim como a respetiva intervenção farmacêutica.

A segunda parte engloba o desenvolvimento de dois temas científicos que me suscitaram curiosidade durante a realização do estágio em Farmácia Comunitária. Um dos temas aborda o mais recente contraceptivo oral combinado (COC) que é composto por um estrogénio natural seletivo, o estetrol. Esta característica confere ao COC um perfil de segurança e benefício-risco mais favorável comparativamente a outros COC existentes no mercado. O segundo tema descreve o abuso de tamoxifeno por frequentadores de ginásios, o que tem gerado, nos últimos anos, uma crescente preocupação em relação à forma como esses indivíduos adquirem o medicamento.

Agradecimentos

Setembro de 2019 embarcava numa viagem com destino ao Porto, mais concretamente, com destino à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Foi um percurso desafiante a todos os níveis, de muito trabalho mas, acima de tudo, de muitas alegrias. Prestes a concluir mais uma etapa, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que me motivaram e me permitiram crescer nesta Instituição. Assim, agradeço:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e nela a todos os docentes e não docentes, pelo ensino de excelência, rigor académico e pelo compromisso e dedicação na capacitação dos estudantes para a prática profissional mas, acima de tudo, na formação de indivíduos íntegros e críticos. Em especial, ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, o meu orientador de estágio, pela sua constante disponibilidade e pelo acompanhamento valioso ao longo destes seis meses.

À equipa da Farmácia da Cruz, por me terem acolhido de forma tão calorosa e por me terem proporcionado um ambiente de aprendizagem tão enriquecedor. Um agradecimento especial à minha monitora, Dr^a Maria Manuela Ferreira, pela generosidade na partilha do seu conhecimento e pela excelente orientação.

À equipa do Národný Ústav Detských Chorôb e a todos os profissionais de saúde com quem tive o privilégio de me cruzar, pelo acolhimento, pela partilha inestimável de conhecimentos e inclusão em todo o processo clínico e pela incrível experiência cultural que me proporcionaram.

À AEFUP, à Comissão de Acompanhamento e às demais associações nas quais estive envolvida, por me terem permitido fazer parte de algo tão significativo como é a representação dos estudantes e a participação ativa nas suas lutas. Aqui cresci e vi crescer, não só colegas, mas também amigos. Juntos, enfrentámos desafios, celebrámos conquistas e construímos pontes para um futuro melhor.

Aos meus pais e irmão, agradeço todo o amor, apoio e força que sempre me deram. Permitiram-me sonhar e acreditar que seria capaz de superar cada desafio ao longo deste percurso. Sem vocês, nada disto teria sido possível.

Aos meus amigos, companheiros incansáveis nesta jornada, agradeço por todos os jantares fora de horas, pelas palavras de ânimo nos momentos difíceis e por partilharem comigo tantas gargalhadas. A vossa amizade tornou este caminho mais leve e repleto de boas memórias.

A todos, um sincero, obrigada!

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualization of the curricular Internship	1
2. Schedule of activities and explanation.....	2
3. Developed activities	4
3.1 Activity 1 - Preparation of Sildenafil 5 mg capsules for a patient with Idiopathic Pulmonary	
Arterial Hypertension.....	4
3.2 Activity 2 – Pharmaceutical Intervention: Aminovenous N-Paed as a solution in the	
preparation of parenteral nutrition in a newborn.....	6
3.3 Activity 3 - Preparation of Bevacizumab (BEV) solution for the treatment of	
medulloblastoma in a pediatric patient.....	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1. Contextualização do estágio curricular	11
2. Cronograma e sua explicação	12
3. Atividades desenvolvidas	14
3.1 Atividade 1: Notificação de uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM) durante um	
contexto de atendimento farmacêutico	14
3.2 Atividade 2: Dispensa da Espironolactona para o tratamento da acne	16
3.3 Atividade 3: Intervenção farmacêutica num caso de interação entre Azitromicina e	
Domperidona	18
Parte 2 - Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – E4/Drospirenona: Um Contracetivo Oral Combinado diferenciador no mercado	21
1. Introdução.....	21
2. Fisiologia do ciclo menstrual	22
3. Mecanismo de ação dos Contracetivos Oraís Combinados	23
4. Drospirenona	24
5. Estetrol	25
6. Estetrol versus Etinilestradiol.....	26
6.1 Avaliação do risco de desenvolvimento de TEV consoante a combinação	
estrogénio/progestagénio.....	27

6.2. Avaliação do perfil lipídico consoante a combinação estrogénio/progestagénio	30
7. Conclusão	31
Tema 2 – O abuso de tamoxifeno por indivíduos que frequentam ginásios	32
1. Mecanismo de biossíntese da testosterona	32
2. Mecanismo fisiológico da testosterona	34
3. Complicações subsequentes do abuso de esteroides anabolizantes androgénicos	36
4. Ginecomastia	37
5. Tamoxifeno	38
6. Utilização do tamoxifeno por indivíduos que frequentam ginásios.....	39
7. Conclusão	41
Conclusão global	42
Bibliografia	43
Anexos.....	50

Índice de Figuras

Figura 1. Representação gráfica do ciclo menstrual da mulher.....	23
Figura 2. Representação das estruturas químicas de EE e E4.....	27
Figura 3. Representação do comportamento dos marcadores de estrogenicidade hepática e de hemostasia, quando em combinações de E4/Drospirenona e em combinações de EE/Drospirenona. Este estudo foi retirado: CORNELIS KLUFT, Y. Z., MARIE MAWET, CHRISTINE KLIPPING, INGRID J.M. DUIJKERS, JACOLINE NEUTEBOOM, JEAN-MICHEL FOIDART, HERJAN COELINGH BENNINK 2017. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. Contraception, 95, 140-147	29
Figura 4. Representação do mecanismo de biossíntese da testosterona.....	33
Figura 5. Representação das vias clássica e não clássica da ação da testosterona.....	35
Figura 6. Representação da estrutura química do tamoxifeno.....	39

Índice de Tabelas

Table 1. Graphical representation of my time in the different departments of the hospital.....	2
Tabela 2. Representação das tarefas desenvolvidas durante o meu período de estágio.....	12
Tabela 3. Representação dos efeitos do estetrol nos tecidos, que o distingue de outros estrogénios do mercado.....	26

Índice de Anexos

Annex 1. Representative table of the manipulated medicines prepared in the Individualized Medication Preparation Department.....	50
Annex 2. Medical prescription of parenteral nutrition for a newborn with AVSD.....	52

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

α -MSH – Melanócitos alfa

API – Active Pharmaceutical Ingredient

APC – Proteína C ativada

AR – Recetor de Androgénio

ASIH – Hipogonadismo Induzido por Esteroides Anabolizantes

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVSD – Atrioventricular Septal Defect

A4 – Androstenediona

BEV – Bevacizumab

cGMP – cyclic guanosine monophosphate

CNS – Central Nervous System

COC – Contracetivo Oral Combinado

DHT – Di-hidrotestosterona

EAA – Esteroides Anabolizantes Androgénicos

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EGFR – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico

EE – Etinilestradiol

ER – Recetor de Estrogénio

E2 – Estradiol

E4 – Estetrol

FSH – Hormona Folículo-Estimulante

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofina

HDL-C – Lipoproteínas de alta densidade

HPG – Hipotálamo-Pituitária-Gonadal

HPO – Hipotálamo-Pituitária-Ovário

HSP – Proteínas de Choque Térmico

LDL-C – Lipoproteínas de baixa densidade

LH – Hormona Luteinizante

NÚDCH – National Institute of Children's Disease

PAH – Pulmonary Arterial Hypertension

PCT – Terapia Pós-Ciclo

PDE5 – phosphodiesterase type 5

PN – Parenteral Nutrition

POMC – Pró-opiomelanocortina

RAAS – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

RAM – Notificação de uma Reação Adversa a Medicamentos

RNA – Ácido ribonucleico

SERMs – Moduladores Seletivos de Recetores de Estrogénio

SHBG – Globulina de Ligação à Hormona Sexual

TEV – Trombembolismo VenosoSHBG

TFPI – Inibidor do Fator Tecidual

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualization of the curricular Internship

Through the Erasmus+ Program I had the opportunity to intern at the National Institute of Children's Disease (NÚDCH), located in the center of Bratislava, for three months (January 22 - April 22). This public hospital is considered to be the largest children's hospital in Slovakia, providing differentiated healthcare services in various clinical areas.¹ It provides specialized outpatient and inpatient care for patients from birth up to and including 18 years of age, treating patients of varying degrees of illness severity.¹ As there are many children admitted with rare and difficult-to-diagnose diseases, the hospital receives donations throughout the year from relatives of hospitalized children and from insurance companies who donate funds and modern medical equipment to the hospital in order to enable ongoing scientific research and personalized treatment of numerous patients.¹ In addition, the hospital establishes an educational base between secondary, university and higher education institutions and health professionals, eventually welcoming students from various areas of health.¹

The hospital is made up of six pharmaceutical services departments, located in different areas of the hospital. The Medical Devices and Disinfection Department is located on floor -1 and stores all the medical devices that supply the hospital and protective material used during the coronavirus disease of 2019 pandemic, the Clinical Pharmacy Department, the Individual Preparation of Drugs Department, the Cytostatic Preparation Department, the Public Pharmacy Department are located on floor 0 of the hospital and the Individual Preparation of Drugs, Sterile and Diagnostic Solutions Preparation is located on floor 1. The hospital is made up of pharmacists, laboratory technicians and administrative staff, who are distributed among the different hospital pharmaceutical services and are part of multidisciplinary teams with the aim of providing differentiated and excellent healthcare. During my internship, I was always accompanied by the pharmacist in charge of the department I was in, so that I could carry out the different tasks I set myself with rigor and critical thinking.

This international curricular experience allowed me to get in touch with different healthcare models to those in Portugal, making this experience very enriching due to the constant exchange of knowledge with healthcare professionals. In addition, after joining the six departments, I was able to get closer to the role of the hospital pharmacist and understand their importance in validating

and adjusting doses, developing treatment protocols, preparing formulations and controlling active substances, medicines and prescriptions, contributing to the more efficient use of healthcare resources.

2. Schedule of activities and explanation

During my three-month internship at the NÚDCH, I had the opportunity to work in the different departments of the hospital shown in **table 1** and I also had the chance to visit the medical department of pediatric hematology and oncology, accompanied by Doctor Thomàs and Pharmacist Vlasta Kakosova.

Table 1. Graphical representation of my time in the different departments of the hospital.

Department	January	February	March	April
Clinical Pharmacy				
Individual Preparation of Drugs				
Visit to the Medical Department of Pediatric Hematology and Oncology				
Individual Preparation of Drugs, Sterile and Diagnostic Solutions				
Public Pharmacy				
Cytostatic Preparation				

In January and the last week of April, I joined the Clinical Pharmacy Department, where I attached special requests for medication because they required special authorizations or financial support, such as growth hormones, monoclonal antibodies and vaccines, made through direct contact with health insurance companies. In this way, I attached all the documentation to the file in alphabetical order of the patient's surname, considering the drug, dosage and supplier (if known). Each order

contained the patient's information, their diagnosis, observations and additional tests, as well as the doctor's information and specialty. All this bureaucratic stuff was difficult to do because the paperwork was in slovak. At the same time, I responded to requests for the dispensation of medicines for the different departments and services in the hospital. In the last week of January and the first two weeks of February, I was part of the Individual Preparation of Drugs, where I played a role in preparing and dispensing medicines that were prepared in a personalized way, considering the patient's weight, age and pathological condition (some examples of preparation can be found in Annex 1). It is essential to be rigorous and careful when carrying out the preparation, as we are preparing very small quantities for very small children, and many preparations are being used off-label. All the medicines prepared had a specific label based on the form of administration: the white label corresponded to oral administration and the red label corresponded to a topical formulation. We also had a white and blue label that corresponded to an opioid medication. If we must fill a prescription for an opioid medication (for example, methadone hydrochloride solution), its preparation and dispensation is the sole responsibility of the pharmacist in charge of Clinical Pharmacy and is handed to the nurses in charge for safety reasons.

In February and the first two weeks of March, I was also part of the Individual Preparation of Drugs, Sterile and Diagnostic Solutions Department, where I prepared different individual parenteral nutrition preparations for hospitalized patients and every Monday and Thursday for patients at home. I was also able to control medicinal substances and infusion solutions manufactured at the request of other medical institutions, in addition to the NÚDCH units. During this period, I had the opportunity to visit the Medical Department of Hematology and Oncology. During this visit, I visited two cancer patients, one diagnosed with leukemia and who had recently undergone a bone marrow transplant, and the other with a brain tumor. It was possible to observe different side effects of taking medication, such as the continuous use of corticosteroids, where it was possible to observe moon face, redness and the torso covered in stretch marks, and the use of anticancer drugs which leads to painful mucositis in patients. This visit allowed me to connect and associate the whole process of preparing treatments and therapeutic follow-up with a face, a fragile and unprotected face.

In March I joined the Public Pharmacy Department, more specifically the galenic laboratory, as it was difficult to follow the whole process of pharmaceutical advice and dispensing medication due to the language barrier. During this time, I prepared various formulations, such as: macrogol 400, in sachets of 100 with four grams and ten grams for the treatment of constipation in children; thirty propranolol creams, each with ten grams, for the treatment of hemangioma in children.

In April, I joined the Cytostatic Preparation Department, where I was an observer and assistant in the preparation of cytostatic solutions for inpatients and outpatients. Since we were dealing with carcinogenic substances for protocol safety, only the hospital pharmacist prepared the different cytostatic solutions. In this department, the hospital pharmacist plays an active role in monitoring the patient's clinical condition, meeting every Monday with the doctor in charge.

3. Developed activities

3.1 Activity 1 - Preparation of Sildenafil 5 mg capsules for a patient with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

The Department of Individualized Medication Preparation prepares off-label medicines for the paediatric population every day, in other words, prescriptions for a particular medicine that are outside the scope of the therapeutic indications approved in the respective regulatory authorities, either for a different therapeutic indication than those approved, or for an authorized indication but with different specifications than those approved, such as a different dosage or for a different patient group.² This clinical practice is common in therapeutics due to the few clinical trials and studies that exist in children.³ It was only in 2023 that the Food and Drug Administration approved the use of Sildenafil for the treatment of pediatric patients aged between 1 year and 17 years with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) due to its demonstrated efficacy in the treatment of primary PAH and in the treatment of PAH associated with congenital heart disease in terms of improving exercise capacity or pulmonary hemodynamics.⁴

During my internship in this department, I responded to a doctor's prescription to prepare ten 5 mg capsules of Sildenafil for a pediatric patient with PAH. PAH is a rare and progressive disease characterized by blockage and narrowing of the pulmonary arteries.⁵ This condition arises from adverse vascular remodeling associated with vasoconstriction, causing restricted blood flow arteries.⁵ This increase in pulmonary arterial resistance and consequent increase in right ventricular afterload leads to adaptation mechanisms in the heart muscle which, if there is no timely clinical intervention, can result in heart failure and premature death arteries.⁵ This condition affects around 4 to 10 cases per million children per year, with a prevalence of 20 to 40 cases per million in Europe.⁸ Its diagnosis is established through cardiac catheterization and is defined as a mean arterial pressure in the pulmonary artery equal to or greater than 25mmHg at rest.⁵ This disease is further classified into five different groups, defined by the World Health Organization, based on the causes and clinical characteristics presented. In this specific case, PAH is classified as group 1 and can also be defined as an idiopathic or hereditary disease or as a complication of other conditions,

such as connective tissue diseases, human immunodeficiency virus infection, portal hypertension, congenital heart disease and schistosomiasis.⁶ Although the natural history of the disease is generally progressive and fatal, we currently have therapeutic approaches that allow us to achieve positive results.⁶ One of these is oral therapy with Sildenafil, which is the most widely used treatment option for pediatric patients with PAH, having been used off-label for a long time.⁹ Sildenafil belongs to the class of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors and is a potent and selective inhibitor of the enzyme that degrades cyclic guanosine monophosphate (cGMP).¹⁴ In addition to this enzyme being present in the corpora cavernosa of the penis, PDE5 also exists in the pulmonary vasculature and is responsible for the hydrolysis of cGMP.¹⁴ By inhibiting PDE5, Sildenafil causes an increase in cytoplasmic levels of cGMP in the smooth muscle cells of the pulmonary vessels, promoting selective vasodilation of the pulmonary vascular bed, and to a lesser extent, promotes vasodilation in the systemic circulation, resulting in relaxation.¹⁴ This drug is a water-soluble aromatic compound and is rapidly absorbed.¹⁴ It has two metabolization pathways: a main pathway where it undergoes the action of the hepatic microsomal isoenzyme CYP3A4, transforming into the metabolite N-desmethylsildenafil with a half-life of approximately 4 hours and with a potency for PDE5 of approximately 50% of that of the initial drug, and a minor pathway where it undergoes the action of the hepatic microsomal isoenzyme CYP2C9.¹⁴ The recommended dose for a pediatric patient aged between 1 year and 17 years, weighing less than or equal to 20 kg is 10 mg three times a day and for a patient weighing more than 20 kg it is 20 mg three times a day.¹⁴ After receiving the medical prescription, calculations were made to obtain the amount of powder needed to prepare the ten 5 mg capsules. Once the calculations had been prepared, we proceeded to comply with the laboratory's hygiene and safety regulations. I sanitized my hands, put on a mask and then placed all the material needed to make the formulation on the bench. Using an analytical balance, I weighed strictly out the required amount of active pharmaceutical ingredient (API) powder (0.050g) and then the required amount of sucrose (4.00g). I mixed all the components in a mortar and filled the ten capsules. Next, I counted the capsules and manually checked that all the capsules were tightly closed, so that no capsules were opened or damaged during the journey to the pediatric patient. Finally, all the capsules were placed in a cardboard envelope with a hand-written label with the following information: initials of the department, name of the medication, quantity and dosage, date of preparation, expiry date, API batch and the operator's signature, and placed outside the department to be picked up by the nurses.

This time in the department enabled me to acquire skills in the area of preparing and dispensing a manipulated medicine. This pharmaceutical practice is extremely important, giving the advantage

of personalizing the patient's therapy, adjusting doses and pharmaceutical forms according to each patient's individual needs.

3.2 Activity 2 – Pharmaceutical Intervention: Aminovenous N-Paed as a solution in the preparation of parenteral nutrition in a newborn

Atrioventricular Septal Defect (AVSD) is a congenital heart defect that presents a variable degree of atrial and ventricular septal defect, together with a common atrioventricular orifice, which may or may not be divided into a left and right orifice.^{15,16} This condition is rare, accounting for 5% of heart defects diagnosed in children, and is more prevalent in children with Down's Syndrome.^{15,16} Treatment often requires the child to undergo heart surgery, which is postponed until the child is around 4 to 6 months old.²⁰ Before surgery, the goals of treatment are to control the symptoms of congestive heart failure and ensure adequate weight gain.²⁰

The sterile solution preparation department is responsible for preparing Parenteral Nutrition (PN) for patients in the hospital as well as for patients at home. This function is the responsibility of the pharmacists and laboratory technicians, who work together to ensure that there is double control over the preparation. As a first step, we received a medical prescription for all-in-one total PN (all the components mixed in a single infusion bag) from the Surgery Department for a newborn child with AVSD. We began by confirming that each component in the prescription was appropriate for the child's age and made the respective calculations based on the formula provided by "Company B.Braun" in order to check the stability of the electrolytes. This prescription [Annex 2] contained a 10% solution of Aminoplasma Hepa, a component that is contraindicated in children under 2 years of age, as there are no clinical studies and no proven safety that indicate that its composition meets the nutritional requirements that babies and very young children need for their growth and development.¹⁹ In Slovakia, each prescription carries a unique ten-digit code assigned to each patient, with the first six numbers corresponding to date of birth and gender and the last four digits being assigned randomly, making it possible to access the patient's age. In this way, the pharmacist's intervention quickly led to the identification of the inappropriate medical prescription for this patient and so a telephone call was established with the prescribing doctor in order to advise the Aminovenous N-Paed solution instead of a 10% solution of Aminoplasma Hepa. Aminovenous N-Paed solution is a solution for infusion and is similar in composition to breast milk.¹⁷ It provides normal and increased intake needs for essential and non-essential L-amino acids, with a composition that is beneficial for newborns, babies and premature infants alike.¹⁷ The main objectives of perioperative nutritional support are to minimize the negative protein balance, with the aim of maintaining muscle, immune and cognitive functions and improving postoperative

recovery.¹⁸ For this reason, PN is one of the treatment options to prevent malnutrition in patients who have undergone a surgical operation.¹⁸ It should guarantee the supply of macronutrients such as carbohydrates, lipids, amino acids and micronutrients such as minerals and vitamins, and is indicated when enteral nutrition does not fully cover energy and nutritional needs or when administration via the gastrointestinal tract is not possible due to a serious disorder of digestion, absorption and motility.²¹ Generally, PN is added in a specific order of components in order to avoid any precipitation or unwanted chemical reaction, with carbohydrates (glucose) being administered first, followed by amino acids, electrolytes (NaCl, KCl, KH_2PO_4 6%, $MgSO_4$, Calcium gluconate) and finally lipids.²¹ After the prescription had been corrected, the different prescriptions that were to be prepared that same day had to be entered into the computer in order to print the different labels with the composition, expiry date and date of administration of the PNs. In this case, as we were preparing a bag of more than 500 mL and without vitamins, the PN could be stored for up to 4 days in the cold. In the laboratory, all safety measures were taken to keep the environment and the preparation sterile. First, I put on sterile shoes, washed my hands, put on a disposable gown, cap and mask, disinfected my hands and entered the sterile room. Before entering the room, all the necessary components, equipment and materials were laid out by the lab technician and washed with benzyl alcohol. When I entered the room, there was a pair of sterile gloves placed on the table by the lab technician, which I quickly put on to start the preparation. The filler machine, a highly specialized piece of equipment that automates the process of dosing and filling nutritional solutions into sterile containers, was used to fill the prescription.²² Although this equipment is very efficient, the components corresponding to the NaCl, Mg and Ca electrolytes had to be added manually to the laminar flow chamber, as they were stored in ampoules.²² For this reason, and contrary to what would happen in a completely manual preparation, the filler machine adds the lipid component and half of the amino acid component that remained to be added as the penultimate step of the preparation in order to clean the filling tubes for the next preparation. Finally, in the laminar flow chamber, I manually added the three electrolytes mentioned, using a syringe and placing the infusion bottle under the action of gravity, and the laboratory technician assisted the process by placing the PN bag slightly folded to allow air to escape. After the preparations were finished, they were placed in a separate room until the health assistants and nurses were notified to pick them up. After the day's preparations were finished, the room was cleaned and placed under specific sterility conditions.

PN is part of a critical therapeutic intervention that improves the living conditions of all those who are at risk of malnutrition, who depend on these energy reserves for a limited period of time and who cannot receive adequate nutrition through the gastrointestinal tract.²¹ For this intervention

to be implemented effectively and safely, the pharmacist takes a leading and active role in assessing and adjusting the dose, taking into account all the specific nutritional needs of each patient, in the compatibility and stability of the electrolytes in order to make the preparation well tolerated and avoid electrolyte and metabolic imbalances for the patient, and in preparing the formulation in order to guarantee patient safety, preventing potentially fatal infectious complications.

3.3 Activity 3 - Preparation of Bevacizumab (BEV) solution for the treatment of medulloblastoma in a pediatric patient

NÚDCH receives children with all types of cancer, with medulloblastoma being the second most prevalent cancer at the hospital. Medulloblastoma is the most common malignant brain tumor in children, making up almost 20% of all pediatric brain tumors and is categorized as an embryonic neuroepithelial tumor of the cerebellum, as it forms in fetal cells and remains after birth.^{24,25} Due to its high proliferative rate and risk of metastasizing to other areas of the central nervous system (CNS) through the cerebrospinal fluid and even to other parts outside the CNS, although this is less frequent, all medulloblastomas are classified as grade IV tumors.^{25,26} It is currently possible to classify them based on their genetic characteristics, with four subgroups identified: WNT-activated, SHH-activated TP53 wildtype, SHH-activated TP53-mutant and non-WNT/non-SHH and based on their histological categories, which include classic medulloblastoma, desmoplastic/nodular, anaplastic/large cell and medulloblastoma with extensive modularity, allowing for a more integrated diagnosis and a more appropriate therapeutic approach.²⁶

In the Cytostatics Department, patients' data is filed in dossiers according to their diagnosis and in each dossier, there is their clinical file, which contains all the chemotherapy cycles carried out to date. In this way, there is constant pharmacotherapeutic monitoring, in order to see if there have been any interruptions or reductions in the dose, for example in situations of severe infections at the time or depending on the response to the therapy. In this prescription, I prepared a solution of BEV 10 mg/kg for a patient with relapsed medulloblastoma, to be administered as an intravenous infusion, with the help of the pharmacist in charge of the laboratory. This patient was on the fifteenth day of his twelfth cycle of chemotherapy. BEV is a monoclonal antibody that binds to the vascular endothelial growth factor (VEGF).²⁷ VEGF is the main factor involved in vasculogenesis and angiogenesis.^{27,29} When this bond is established, VEGF binding to its receptors Flt-1 and KDR (VEGFR-2) on the surface of endothelial cells is inhibited.²⁷ Neutralization of VEGF's biological activity regresses tumor vascularization, normalizes the remaining vasculature of the tumor and inhibits the formation of new vessels, thus inhibiting tumor growth.²⁷ This type of treatment is not a standard protocol and is considered in specific situations where there has been no response to

standard treatment or in situations that recur after initial treatment.^{26,30} It is often combined with other chemotherapeutic agents such as irinotecan and temozolomide, due to their proven efficacy in reducing mass, reducing oedema and preventing metastases.²⁶ Before proceeding with the preparation, it was necessary to determine the appropriate dose of BEV based on the patient's weight (18.1 kg). To do this, I multiplied the dose prescribed by the doctor (10mg/kg) by the patient's weight to determine the total dose in milligrams ($10 \text{ mg} \times 18.1 \text{ kg} = 181 \text{ mg}$). Since each 4 mL vial contained 100 mg of BEV (the equivalent of 1 mL of concentrate contains 25 mg of BEV), I divided the total dose by the concentration of the solution to obtain the volume needed in milliliters to be removed from the vials ($181 \text{ mg} / 25\text{mg/mL} = 7.24 \text{ mL}$). The final concentration of the BEV solution must be kept within the range of 1.4 mg/mL to 16.5 mg/mL, so we opted to use 0.9% NaCl solution for injection in a total volume of 100 mL to dilute the amount of BEV.²⁷ After this first phase, I put on the sterile equipment (gown, cap, disposable gloves and mask and sterile shoes) to protect myself and maintain the sterile conditions of the room, washed and disinfected my hands and entered the laboratory. The room has positive pressure conditions, slightly higher than the outside environment, in order to prevent contaminants from entering. I put the sterile gloves on over the disposable gloves, and we proceeded to place the material and solutions in the laminar flow chamber, after disinfecting them. All the material that arrives in the room for the different preparations is placed through a specific window to avoid contamination. Using a sterile syringe, we removed the calculated volume (7.24 mL) of BEV from the infusion bottles and transferred it to a 100 mL infusion bag containing 0.9% NaCl. When removing BEV from the bottle, it is important to handle the liquid slowly and carefully, without shaking it, in order to avoid agglomerates that interfere with the dosage and routes of administration. In addition, BEV is a sensitive protein that can be denatured and alter its effectiveness when shaken vigorously.²⁷ Afterwards, we gently mixed the infusion bag to ensure the homogeneity of the solution.²⁷ Before finalizing the preparation, all preparations should be visually inspected for the presence of particles or staining, as administering solutions under these conditions can cause serious adverse reactions such as embolism, infection or inflammation in the blood vessels.²⁷ We then labeled the preparation with the patient's name, the dose, the date and time of preparation, the storage conditions and the operator's signature and placed the preparation in a box so that it could be collected by the nurse or health assistant from the corresponding department. If the solution is not to be administered immediately, it should be stored in a refrigerated environment (2°C to 8°C) and protected from light.²⁷

My time in this department has allowed me to come into contact with different therapeutic approaches, many of them off-label, which are adapted and personalized on a daily basis in order

to respond to the different adversities that arise in the initially proposed therapeutic plan. I also had the opportunity to closely monitor the pharmacist's role in therapeutic decisions and adjustments, working closely with the different health professionals.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

Durante estes três meses de estágio, decorridos entre os dias 13 de maio e 13 de agosto, tive a oportunidade de integrar a equipa da Farmácia da Cruz. Esta farmácia está situada na rua Costa Cabral, no Porto, e conta com mais de 100 anos de serviço no cuidado e manutenção da saúde dos seus utentes. O seu horário de funcionamento é das 9h às 19h15 todos os dias úteis da semana e das 9h às 13h aos sábados, sendo que dispõe ainda de um serviço de entrega ao domicílio de medicação. Durante este período, estagiei desde as 9h às 17h com uma pausa de uma hora para almoço, fazendo um total de 35 horas semanais.

A sua localização numa zona residencial faz com que a farmácia acolha maioritariamente utentes mais idosos, proporcionando um acompanhamento farmacoterapêutico constante e efetivo da sua medicação crónica, e pontualmente utentes estrangeiros que se encontram a morar temporariamente por esta zona. Além disso, esta farmácia encontra-se em estreita proximidade com o Centro Hospitalar Conde Ferreira, acabando por dar resposta a diversos pedidos de medicação desta Instituição de Saúde, e em proximidade com a Academia de Música de Costa Cabral, acabando por acolher alguns utentes mais jovens.

Durante este período fui acompanhada pela Dr^a Maria Manuela Ferreira, proprietária e Diretora Técnica da Farmácia, pelas Farmacêuticas Dr^a Helena Gomes e Dr^a Daniela Almeida e pela Técnica de Farmácia Maria Clotilde Santos, que me permitiram compreender o papel amplo do farmacêutico na área da Saúde Pública, desde o seu contributo na gestão e otimização da terapêutica, no incentivo de boas práticas e comportamentos saudáveis e na prevenção da doença e suas complicações.³⁴ Tive ainda a oportunidade de participar em conferências e formações de diferentes temáticas, tanto em formato *webinar* como em formato presencial, que contribuíram para um melhor aconselhamento terapêutico nas distintas situações clínicas ligeiras que foram aparecendo durante o estágio.

A Farmácia da Cruz presta diversificados serviços aos seus utentes desde a determinação de parâmetros bioquímicos, como a medição de colesterol total e glicemia, avaliação da pressão arterial, a determinação do índice de massa corporal, a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e injetáveis e a dispensa de medicamentos hospitalares. Além disso, permite a recolha de embalagens e medicamentos fora de uso e de prazo, através do programa VALORMED.

2. Cronograma e sua explicação

Durante estes três meses de estágio, tive a oportunidade de participar ativamente nas diversas atividades da Farmácia da Cruz, estando estas representadas na **tabela 2**.

Tabela 2. Representação das tarefas desenvolvidas durante o meu período de estágio.

Tarefas	Maio	Junho	Julho	Agosto
Confirmação e receção de encomendas				
Armazenamento e reposição de <i>stock</i>				
Gestão e regularização de devoluções				
Registo das condições de temperatura				
Observação de atendimentos				
Gestão de encomendas feitas por telefone (Instituições de Saúde e utentes)				
Gestão de reservas				
Medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos				
Atendimento com supervisão; Aconselhamento farmacêutico; Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica e outros produtos de saúde; Dispensa de medicamentos hospitalares				
Formações				

Durante o meu primeiro mês de estágio fiquei encarregue exclusivamente das tarefas de *backoffice*. Fiquei responsável pela confirmação e receção de encomendas, onde efetuava a confirmação das

datas de validade, quantidades e condições físicas do medicamento, e, posteriormente, armazenava e repunha o *stock* nos espaços da farmácia, o que me auxiliou no reconhecimento e familiarização dos espaços de armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde. Fiquei encarregue da gestão e regularização de devoluções, tendo criado a partir do sistema *Sifar* guias de devolução a respeito do medicamento e/ou produto de saúde a devolver, tendo, posteriormente, regularizado a nota de crédito enviada pelo fornecedor a respeito da mesma. Estas tarefas permitiram-me conhecer os medicamentos e outros produtos de saúde de modo a conseguir posteriormente aconselhá-los aos utentes. Todas as segundas-feiras fazia o registo no computador das temperaturas determinadas pelos termómetros de ambiente e de frio. Na primeira segunda-feira de cada mês, o registo das temperaturas era impresso e arquivado num dossiê correspondente. Através deste sistema, é possível controlar as variações de temperatura a que os medicamentos são sujeitos e a que se encontram armazenados.

Durante os primeiros meses de estágio (maio e junho) fui observando os atendimentos das farmacêuticas. Foi bastante importante acompanhar de perto o aconselhamento farmacêutico realizado, tanto em situações clínicas ligeiras que foram aparecendo como também no acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes crónicos com registo na farmácia. Durante estes dois meses, tive a oportunidade de treinar o aconselhamento farmacêutico através de casos práticos fornecidos pela Diretora Técnica, Dr^a Maria Manuela Ferreira. No final do mês de junho pude intervir e conduzir os atendimentos com supervisão.

No mês de junho comecei a auxiliar no atendimento do telefone da Farmácia, onde pude esclarecer dúvidas relacionadas com a toma dos medicamentos dos utentes, no agendamento da administração de vacinas na farmácia, na preparação de encomendas solicitadas pelos utentes. Tive ainda a tarefa de gerir as reservas, à medida que os medicamentos e produtos de saúde pretendidos davam entrada no sistema informático. Estas reservas eram dispensadas no sistema previamente ao cliente chegar de modo a evitar tempo extra de espera para o utente.

Nos meses de julho e agosto comecei a medir a pressão arterial e os parâmetros bioquímicos aos clientes da farmácia. Através deste contacto mais próximo entre o utente e o farmacêutico apelei à adoção de estilos de vida mais saudáveis e hábitos alimentares mais variados e com pouco ou nenhum sal, dado que a maioria dos utentes era hipertenso controlado. Iniciei também o atendimento ao balcão com supervisão, no entanto sempre que me surgia alguma dúvida ou questão, dirigia-me a uma das farmacêuticas da equipa, que prontamente me ajudava.

Durante todo o estágio, tive a oportunidade de ir a formações, *workshops* e *webinars* de diferentes temáticas, o que me permitiu ficar a conhecer melhor determinados produtos de saúde e saber em

que situações melhor se adaptam. Além disso, foram também pertinentes numa vertente social, tendo sido enriquecedora a troca de ideias com diferentes profissionais da área farmacêutica.

3. Atividades desenvolvidas

3.1 Atividade 1: Notificação de uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM) durante um contexto de atendimento farmacêutico

No decorrer do meu estágio, surgiu uma utente que gostaria de esclarecer uma dúvida em relação à forma como estava a tomar a sua medicação, alertando para a dificuldade que estava a ter para conseguir manter a posologia devido às náuseas e insónias que a medicação lhe estava a causar. Esta utente encontrava-se a fazer o tratamento com a associação de cloridrato de naltrexona, na dosagem de 8 mg, e cloridrato de bupropiom, na dosagem de 90 mg sendo que já estava na segunda caixa de tratamento, e chegou a fazer quatro comprimidos por dia durante dois dias seguidos, mas não aguentou as náuseas e insónias provocadas e decidiu reduzir para três comprimidos por dia durante uma semana. No momento em que se dirigiu à farmácia, encontrava-se a fazer um comprimido de manhã e outro comprimido à noite, e apesar de já não ter náuseas, continuava com insónias. Esta utente tem 72 anos e tem excesso de peso, já tendo utilizado a solução injetável de 6 mg/mL de liraglutido, no entanto não tem qualquer comorbidade relacionada com o peso e não é fumadora. Apresenta um estilo de vida saudável, uma alimentação equilibrada e pratica regularmente exercício físico.

Este medicamento é utilizado para tratar a obesidade ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) e o excesso de peso ($\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) quando estamos na presença de uma ou mais comorbidades relacionadas com o peso (por exemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia ou hipertensão controlada) como complemento de uma dieta baixa em calorias e com aumento de exercício físico.¹⁴ O mecanismo de ação em volta da associação de naltrexona e bupropiom na supressão do apetite não é bem conhecido, no entanto pode ser explicado através da ação destes componentes no núcleo arqueado do hipotálamo e no sistema dopaminérgico mesolímbico.¹⁴ O bupropiom é um fraco inibidor da dopamina neuronal e da reabsorção da norepinefrina, que vai estimular os neurónios pró-opiomelanocortina (POMC) no núcleo arqueado do hipotálamo a produzir melanócitos alfa (α -MSH).¹⁴ Estes α -MSH irão ligar-se ao recetor 4 da melanocortina noutras regiões do cérebro, promovendo uma sensação de saciedade e reduzindo o apetite.¹⁴ Simultaneamente à libertação de α -MSH, os neurónios POMC vão também libertar β -endorfina, um agonista endógeno dos recetores opiáceos μ , que irá mediar um *feedback* negativo sobre os neurónios POMC, levando a uma inibição da libertação de α -MSH.¹⁴ A associação de naltrexona a esta formulação, impede que

a β -endorfina exerça o seu *feedback* negativo sobre os neurónios POMC, uma vez que a naltrexona é um antagonista opiáceo *mu*, o que conduz a que os neurónios POMC permaneçam mais tempo ativos, aumentando a quantidade libertada de α -MSH.¹⁴ Desta forma, há uma ativação mais potente e duradoura dos neurónios POMC, amplificando os efeitos sobre a saciedade e reduzindo a ingestão de alimentos.¹⁴ Após o início do tratamento, a dose deve ser aumentada ao longo de um período de quatro semanas, iniciando-se por apenas um comprimido de manhã na primeira semana, seguindo-se de um comprimido de manhã e outro à noite na segunda semana, seguindo-se de dois comprimidos de manhã e outro à noite na terceira semana e dois comprimidos de manhã e outros dois à noite na quarta e seguintes semanas.¹⁴ Tendo em conta esta sequência de tomas, torna-se fundamental cumprir a terapêutica para que esta tenha a eficácia pretendida. Apesar da insónia ser uma reação adversa conhecida e descrita no resumo das características do medicamento, o desconforto e a intolerância causados estão a limitar o correto uso do medicamento pela utente e por isso torna-se importante notificar as reações ao Portal RAM de forma a existir uma constante atualização e monitorização da frequência e gravidade das reações adversas em diferentes populações e condições de uso. Através desta prática, torna-se possível o contínuo desenvolvimento de estratégias com o objetivo de encontrar alternativas terapêuticas que sejam melhor toleradas e eficazes para os doentes. Para notificar uma RAM é necessário aceder ao Portal RAM e identificar o medicamento suspeito de a estar a causar fornecendo informações a respeito da dose, posologia, número de lote e indicação terapêutica de uso, além disso é necessário descrever o período em que se iniciou a medicação e o período em que se iniciaram os sintomas da utente e por quanto tempo se manifestou essa reação.³³ Neste caso, as reações adversas diminuíram de intensidade a partir do momento que a utente reduziu o número de comprimidos administrados por dia. Foi necessário pedir algumas informações pessoais ao utente como nome, género, idade, data de nascimento, altura e peso, assim como outros medicamentos que estivesse a tomar em simultâneo.³³ Além da notificação da reação adversa ao portal RAM, foi estabelecida uma ligação telefónica com o laboratório do medicamento na tentativa de perceber se existia a possibilidade da utente alterar a forma de administrar o medicamento, ou seja, em vez de tomar um comprimido de manhã e outro comprimido à noite, fazer dois comprimidos de manhã de modo a conseguir descansar, mas sem alterar a eficácia e segurança do medicamento. O laboratório prontamente atendeu ao caso e respondeu que iriam investigar, tendo em conta que não existia nenhum estudo a respeito desta alteração, sendo importante contactar o seu médico prescritor.

O farmacêutico comunitário é um profissional de saúde que o cidadão reconhece confiança e que frequentemente recorre de forma a esclarecer as suas dúvidas em relação à medicação e ao correto uso do medicamento.³¹ Além disso, este encontra-se num papel de destaque para a deteção e

identificação de suspeitas de RAMs, auxiliando os profissionais de farmacovigilância a trabalhar a informação fornecida.³¹ A par disto, desde 2012 que qualquer cidadão nacional pode notificar uma RAM e torna-se importante sensibilizar, informar e alertar os cidadãos para a necessidade de notificarem reações inesperadas que possam ter surgido após a toma contínua de um medicamento e que após a sua suspensão tenham desaparecido.³²

3.2 Atividade 2: Dispensa da Espironolactona para o tratamento da acne

Durante um atendimento ao balcão, deparei-me com uma prescrição médica que continha a espironolactona na dosagem de 100 mg para tratar a acne de uma utente do sexo feminino. Neste atendimento, foi possível identificar uma prescrição médica *off-label* de espironolactona, ou seja, tratou-se da dispensa de um medicamento fora do âmbito da indicação terapêutica aprovada na respetiva autorização de introdução no mercado.²

A acne é uma doença inflamatória crónica comum que afeta as unidades pilossebáceas da pele.³⁴ Esta patologia é altamente prevalente, sendo que 80 a 90% da população padece desta patologia ao longo da sua vida e, em função do grau de desenvolvimento, pode chegar a ter consequências psicológicas e sociais para o paciente.³⁵ O início da acne normalmente coincide com o início da puberdade, quando a produção de sebo é maior.³⁶ Por este motivo, existe uma maior incidência em adolescentes e uma incidência relativamente baixa em crianças pré-puberdade.³⁶ As lesões podem apresentar-se em várias fases inflamatórias, onde se incluem as cicatrizes de acne e hiperpigmentação, e podem ser encontradas em áreas diferentes do corpo, sendo as mais frequentes no rosto, peito, parte superior das costas e parte superior dos braços, uma vez que estas são áreas com alta densidade de glândulas sebáceas.³⁸ O desenvolvimento de acne é desencadeado por diferentes fatores patológicos como o aumento da produção de sebo, a descamação folicular irregular, a colonização microbiana com *Propionibacterium acnes* e a própria inflamação da área. Este conjunto de fatores conduz ao entupimento do poro que é agravado pela hiperqueratinização e excesso de produção de sebo. Paralelamente, as bactérias anaeróbias (principalmente *Propionibacterium acnes*) proliferam e os mediadores inflamatórios sintetizados são libertados originando um desenvolvimento de graus crescentes de gravidade em formas inflamatórias de acne.^{34,38} Além disso, estudos sugerem que os mecanismos reguladores neuroendócrinos, a dieta e os fatores genéticos e não genéticos poderão contribuir para o processo multifatorial da patogenicidade da acne.³⁴

A espironolactona é um diurético poupador de potássio que atua por inibição competitiva na ligação aos recetores dependentes da aldosterona que se encontram nos locais das trocas sódio-potássio no túbulo contornado distal do rim.¹⁴ Para além disso, tem ainda uma atividade anti-

androgénica moderada por inibição das interações entre a di-hidrotestosterona (DHT) e o recetor intracelular androgénico, diminuindo os efeitos dos androgénios como acne, hirsutismo e alopecia androgénica.^{14,40} Demonstrada esta evidência, a espironolactona começou a ser utilizada *off-label* para o tratamento do hiperandrogenismo, que se trata de um desequilíbrio hormonal provocado pela concentração aumentada de hormonas androgénicas, como a testosterona, e que atinge mulheres em idade reprodutiva.⁴⁰ Como os androgénios intervêm na atividade das glândulas sebáceas e consequentemente na produção de sebo, estes foram implicados na fisiopatologia da acne, o que levou à aceitação atual da espironolactona como uma alternativa de tratamento da acne na mulher.³⁹ Cerca de um terço das pessoas que sofrem de acne recebem longos tratamentos com antibióticos orais juntamente com tratamentos tópicos, tornando-se uma das causas de exposição a antibióticos orais em idades mais jovens.³⁹ A espironolactona torna-se uma opção terapêutica eficaz em casos de acne resistente a tratamentos convencionais, como a terapia hormonal, a isotretinoína e os antibióticos orais, assumindo também um papel na redução do uso de antibióticos orais na acne.³⁹ Esta molécula é bem tolerada e os seus efeitos colaterais estão relacionados com a dose e incluem diurese (29%), irregularidades menstruais (22%), sensibilidade mamária (17%), aumento mamário, fadiga, dor de cabeça e tonturas.³⁶ Devido aos seus efeitos secundários, a espironolactona normalmente não é prescrita a homens uma vez que o seu uso a longo prazo pode causar ginecomastia, perda de libido e feminização geral o que conduz à interrupção voluntária do tratamento.³⁵ Para além disto, estudos em animais mostraram a feminização de um feto masculino no início da gestação.³⁵ Por este motivo, o uso concomitante de um COC é frequentemente recomendado para regular a menstruação e prevenir a gravidez em muitas pacientes.³⁶

Como futura farmacêutica, no momento da dispensa do medicamento, alertei a utente para evitar a toma de suplementos contendo potássio e o consumo de alimentos ricos em potássio dietético como bananas, abacate, ameixa, vegetais de folha verde, tomate, entre outros, uma vez que o excesso de potássio no sangue (hipercalemia) resulta em consequências para o sistema cardiovascular como arritmias cardíacas potencialmente fatais, acidose tubular renal e pode ainda contribuir para o desenvolvimento de neuropatia periférica.³⁷ A par disto, seria importante existir uma monitorização frequente dos níveis de potássio sérico em pacientes mais velhos e em pacientes que estejam a tomar concomitantemente Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina, Bloqueadores de Recetores de Angiotensina, Anti-inflamatórios Não Esteroides e digoxina devido ao risco aumentado de hipercalemia.³⁶ Foram ainda comunicados à utente alguns efeitos secundários mais frequentes que poderiam existir como um aumento da frequência urinária e irregularidades menstruais.³⁶ Através desta dispensa e aconselhamento farmacêutico, pude

compreender o desdobramento de diversas alternativas terapêuticas que podem ser aplicadas de modo a haver uma resposta eficaz e segura por parte do utente e com baixos riscos e efeitos indesejáveis.

3.3 Atividade 3: Intervenção farmacêutica num caso de interação entre Azitromicina e Domperidona

Durante um atendimento ao balcão, um utente facultou-me a sua prescrição médica que continha um antibiótico, azitromicina na dosagem de 500 mg, e um antiemético, domperidona na dosagem de 10 mg. Rapidamente o sistema *Sifarma* alertou-me para a interação grave existente entre estes dois medicamentos. Primeiramente, questionei se a medicação prescrita era para a mesma pessoa e o utente respondeu afirmativamente e que a medicação seria para o próprio tomar. A partir deste momento, foi considerada a interação grave existente com a toma concomitante destes dois medicamentos e foi explicada ao utente a mesma.

A azitromicina é um azalido, pertencente ao grupo dos antibióticos macrólidos, que interfere com o crescimento e replicação das bactérias por inibir a sua síntese proteica.^{14,41} Para isso, esta molécula liga-se ao ácido ribonucleico (RNA) 23 S da subunidade ribossomal 50 S da bactéria e inibe a tradução do RNA mensageiro. Esta molécula é utilizada para tratar e prevenir certas infeções bacterianas, como infeções do ouvido médio, faringite, pneumonia, bronquite e sinusite.^{14,41} Também é eficaz contra certas infeções sexualmente transmissíveis, como uretrite não-gonocócica, clamídia e cervicite.^{14,41} A domperidona é um antagonista dos recetores da dopamina (D2), com propriedades antieméticas e gastrocinéticas.¹⁴ Desta forma, encontra-se indicada para o alívio de náuseas e vómitos. Esta molécula não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, mas favorece a libertação de prolactina através da glândula pituitária, uma vez que a dopamina inibe a secreção desta substância e ao bloquear esse efeito inibitório ocorrerá um aumento da libertação de prolactina.¹⁴ Apesar de ser um efeito indesejável raro, o uso de domperidona pode causar hiperprolactinemia.¹⁴

Tanto a azitromicina como a domperidona quando utilizadas em monoterapia possuem registos de casos de prolongamento do intervalo QT.¹⁴ Segundo a comunicação dirigida aos profissionais de saúde, publicada em 2014 pelo Infarmed, é contraindicado o uso de medicamentos contendo domperidona quando coadministrado com medicamentos que prolongam o intervalo QT, desta forma é possível minimizar os riscos cardíacos.⁴³ O intervalo QT corresponde ao tempo desde o início da despolarização até o final da repolarização ventricular, sendo esta última responsável pela maior parte do intervalo, uma vez que a despolarização decorre de forma rápida, em casos de

ausência de doença.⁴² Os canais de sódio são principalmente responsáveis pela despolarização, no entanto, a corrente de sódio tardia contribui para a repolarização. Já os canais de cálcio são importantes na fase após a despolarização inicial, de modo a que o potencial de ação se estabilize durante um curto período de tempo e os canais de potássio desempenham um papel importante na repolarização.⁴² No caso de existirem alterações nestes recetores, podem ocorrer consequências graves no potencial de ação cardíaco, por exemplo, anormalidades nos canais de potássio podem prolongar a repolarização e desta forma resultar num prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.⁴² O prolongamento do intervalo QT pode ser acompanhado por pós-despolarizações arritmogénicas e predispõe os pacientes a uma condição conhecida como Torsades de Pointes, uma forma potencialmente fatal de taquicardia ventricular polimórfica.⁴² Palpitações, síncope e tonturas são os principais sintomas em pacientes que apresentam prolongamento do intervalo QT, devendo procurar ajuda médica.⁴² Desta forma, durante o atendimento ao balcão, foi explicada a interação grave correspondente ao risco aumentado de surgir uma arritmia cardíaca por prolongamento do intervalo QT induzido pelo uso concomitante de medicamentos e que implicações poderia ter para o utente. Nesta situação, foi necessário proceder à substituição da domperidona uma vez que a azitromicina é um antibiótico e foi prescrito de acordo com o agente bacteriano em causa, sendo o mais adequado para o paciente em questão, fazendo deste modo um correto e responsável uso do antibiótico.⁴⁴ De forma a auxiliar a substituição da domperidona, procurei uma substância ativa que tivesse o mesmo efeito terapêutico da domperidona de modo a sugerir ao médico a substituição da mesma por outro que não tivesse o mesmo risco aumentado de arritmia cardíaca. A partir de uma chamada telefónica, foi sugerido ao médico a troca da domperidona pela metoclopramida. A metoclopramida é um antagonista dos recetores dopaminérgicos D2, que possui propriedades antieméticas, permitindo o alívio de náuseas e vômitos.¹⁴ Além disso, é ainda um antagonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT3 e agonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT4, sendo utilizada para o alívio de vômitos provocados pela quimioterapia e radioterapia.¹⁴ Comparativamente à domperidona, a metoclopramida não possui nenhuma interação identificada com a azitromicina, sendo segura a administração concomitante dos dois medicamentos.^{14,45}

Através desta intervenção, foi possível estar mais consciente do papel ativo do farmacêutico na identificação de interações medicamentosas e respetiva intervenção na procura de soluções com base em evidência científica que permitam auxiliar o utente. Neste caso, fiquei ciente da associação da domperidona ao risco aumentado de arritmias ventriculares graves e morte súbita cardíaca, tendo verificado um maior risco em doentes com idade superior a 60 anos, em doentes que tomavam diariamente doses superiores a 30 mg e em doentes que tomavam concomitantemente

outros medicamentos que prolongavam o intervalo QT ou que inibiam a CYP3A4.⁴³ Ao mesmo tempo, foi ainda possível estabelecer um elo de proximidade entre classes de profissionais de saúde distintas em prol da saúde do utente.

Parte 2 - Temas de desenvolvimento

Tema 1 – E4/Drospirenona: Um Contraceutivo Oral Combinado diferenciador no mercado

Contextualização:

Durante um atendimento na Farmácia da Cruz, surgiu-me uma prescrição médica com um COC que continha uma composição de hormonas distintas às existentes no mercado até ao momento. O medicamento dispensado tinha como combinação 3 mg de drospirenona e 15 mg de estetrol (E4) na forma mono-hidratada.

Uma vez que este medicamento se diferenciava pela sua composição de estrogénios, procurei aprofundar os meus conhecimentos nesta área, comparando os atuais COC comercializados que continham o mesmo progestagénio presente nesta composição (Drospirenona) mas que diversificavam o composto estrogénico, de modo a analisar os diferentes mecanismos de ação, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, assim como os principais riscos existentes para a saúde da utilizadora.

1. Introdução

Em Portugal, de acordo com o 4º Inquérito Nacional de Saúde, 85,4% das mulheres em idade fértil utiliza um método contraceutivo sendo o mais frequentemente utilizado a contraceção hormonal com pílula, representando 62,3% dessas mulheres.⁴⁶ Por este motivo e como futuros profissionais de saúde, cabe-nos assegurar que determinado método contraceutivo não acresça morbilidade à utilizadora, não agrave uma situação médica pré-existente e que se existir patologia médica, a mesma não interfira na eficácia do método contraceutivo escolhido.⁴⁶

Desde 1956 que os COC sofreram algumas alterações e melhorias, como reduções de dose, alterações no regime de dosagem, uso de progestagénios mais seletivos e substituição de estrogénios sintéticos por naturais.⁵⁰ Desta forma, atualmente as mulheres têm a possibilidade de optar por novos compostos de contraceção hormonal combinada com diferenças entre si em termos de tipos e dosagens de hormonas, vias de administração, intervalo livre e duração do ciclo, com o objetivo de garantir o seu bem-estar sexual e reprodutivo.⁴⁶

2. Fisiologia do ciclo menstrual

A ovulação e a menstruação fisiológicas ocorrem como resultado da libertação pulsátil da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo, que estimula a secreção da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH) pela glândula pituitária.⁴⁸ Estas hormonas vão atuar nas células do ovário e vão produzir androgénios e estradiol.⁴⁸ Este eixo hipotálamo-pituitária-ovário (HPO) é regulado por mecanismos de *feedback* negativo e positivo.⁴⁸

O ciclo menstrual ovulatório é constituído por três fases: a fase folicular, também designada por fase proliferativa, a fase ovulatória e a fase lútea, também designada por fase secretora.⁴⁸ O estradiol é a hormona principal da fase folicular enquanto a progesterona é a hormona principal da fase lútea.⁴⁸ A fase folicular do ciclo menstrual começa com o início da menstruação, em que é expelido o endométrio formado no ciclo anterior, caracterizada pela presença de sangramento vaginal, e termina com a ovulação.⁴⁸ Esta fase é determinante para definir a duração do ciclo da mulher, uma vez que é a fase que mais varia de uma mulher para outra assim como entre diferentes ciclos da mesma mulher.⁴⁸ Esta fase pode durar entre 7 a 22 dias, mas, em média, tem uma duração de cerca de 14 dias.⁴⁸ Durante a fase folicular inicial, o hipotálamo é estimulado a produzir GnRH devido aos baixos níveis de estradiol e progesterona, resultando na secreção de LH e FSH pela glândula pituitária.⁴⁸ A presença de LH estimula as células *theca* do ovário a produzir androgénios, enquanto a FSH atua diretamente nas células granulosas do ovário para converter os androgénios em estradiol através da ação da enzima aromatase.⁴⁸ A FSH é adicionalmente responsável pelo recrutamento de folículos primordiais e pela sua maturação e crescimento, levando à formação de um folículo dominante.⁴⁸ Durante a fase folicular tardia, o folículo dominante produz quantidades crescentes de estradiol, o que estimula a proliferação do revestimento endometrial.⁴⁸ À medida que os níveis de estradiol aumentam, dá-se um mecanismo de *feedback* negativo que resulta na diminuição dos níveis de LH e FSH.⁴⁸ Paralelamente, os níveis de estradiol continuam a aumentar até que atingem um pico crítico de aproximadamente 200 pg/mL, onde permanecem por, pelo menos, 36 horas.⁴⁸

Durante este período, o eixo HPO que estava regulado por *feedback* negativo passa a estar regulado por *feedback* positivo, resultando num fenómeno de crescimento exponencial de LH a meio do ciclo, desencadeando a ovulação.⁴⁸ Durante a ovulação, o folículo maduro quebra e liberta um ócito, que se encontra pronto para ser fecundado pelo espermatozoide.⁴⁸ Após a ovulação, o folículo que sofreu a rutura transforma-se em corpo lúteo.⁴⁸ A partir deste momento, inicia-se a fase lútea que dura em média cerca de 14 dias.⁴⁸ Durante esta fase, o corpo lúteo produz progesterona e, em menores quantidades, estradiol, sob a influência da LH.⁴⁸ O aumento dos níveis

de progesterona resulta num revestimento proliferativo endometrial para um possível implante, num aumento de temperatura corporal e num engrossamento do muco cervical, que durante as fases proliferativa e ovulatória permaneceu fino e aquoso para permitir a fecundação.⁴⁸ Na ausência de fecundação, o corpo lúteo degenera, dando origem ao corpo *albicans*, resultando na diminuição dos níveis circulantes de estradiol e progesterona.⁴⁸ A diminuição das hormonas leva ao derramamento do revestimento endometrial e à menstruação, recomeçando um novo ciclo menstrual.⁴⁸ No caso de existirem interrupções em alguma fase do processo ou alterações relacionadas com o eixo HPO, poderão ocorrer distúrbios menstruais, como menstruação irregular e sangramento menstrual intenso.⁴⁸ Na **figura 1** encontra-se ilustrada as variações dos níveis das hormonas envolvidas no ciclo menstrual, assim como a evoluções dos folículos ao longo das diferentes fases do ciclo, que foram abordadas anteriormente.

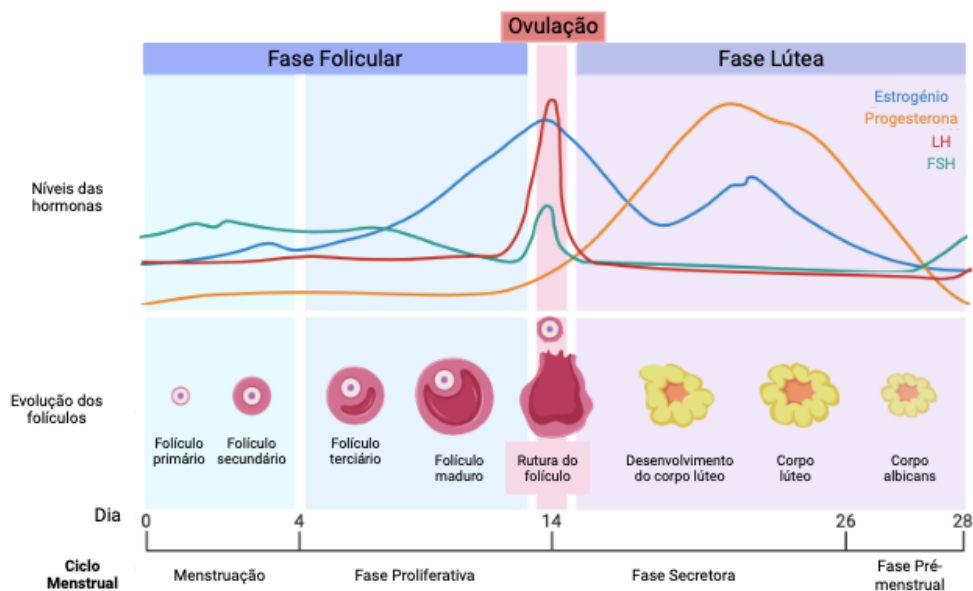


Figura 1. Representação gráfica do ciclo menstrual da mulher. Legenda: LH – hormona luteinizante, FSH – hormona folículo-estimulante.

3. Mecanismo de ação dos Contracetivos Orais Combinados

Os COC têm como função prevenir a gravidez.⁴⁷ Desta forma, são constituídos por um progestagénio, que inibe a ovulação, e um estrogénio, que contribui para a atividade contraceptiva e equilibra a ação do progestagénio, potenciando um padrão de hemorragia adequado e evitando sintomatologia associada a um eventual défice estrogénico.⁴⁶ Uma vez administrados por via oral, irão interferir com a função ovariana, inibindo o desenvolvimento folicular e a ovulação e, por consequência, a formação do corpo lúteo.⁴⁹ Este mecanismo terá uma redução acentuada na

secreção de estradiol produzido pelos folículos ovarianos e causará a ausência de produção de progesterona.⁴⁹ Tanto os estrogénios como os progestagénios, quando administrados em monoterapia, são capazes de inibir a FSH e a LH de forma a impedir a ovulação, no entanto, a administração combinada de ambos aumenta os efeitos antigonadotrópicos.⁴⁹ O efeito dos COC na secreção de FSH e LH é rápido, diminuindo os níveis circulantes destas hormonas no primeiro dia de administração.⁴⁹ No entanto, são necessários pelo menos 7 dias de administração diária ininterrupta de COC para suprimir o desenvolvimento folicular.⁴⁹ A secreção de FSH e LH é retomada imediatamente após o último dia de administração dos comprimidos ativos, o que explica o risco de gravidez acidental devido a lapsos nas tomas e o rápido retorno da fertilidade após a descontinuação do uso de COC.⁴⁹ O desenvolvimento de novos folículos inicia-se durante o intervalo de 7 ou 4 dias, dependendo do regime escolhido, de administração de comprimidos inativos ou de pausa.⁴⁹ Dependendo do tipo de COC que se escolha, podemos ter diferentes esquemas terapêuticos de modo a perfazer um ciclo de 28 dias.^{49,51} Podemos adotar um ciclo de 21 dias de comprimidos ativos, seguido de um ciclo de 7 dias de comprimidos inativos (placebo) ou de pausa, em que ocorre uma hemorragia de privação, que poderá ser um pouco mais longa e intensa devido à presença de um período mais prolongado sem hormonas.^{49,51} Ou podemos optar por um ciclo de 24 dias de comprimidos ativos, seguido de um ciclo de 4 dias de comprimidos inativos (placebo) ou de pausa, em que ocorre uma hemorragia de privação.^{49,51} Uma vez que neste regime há uma exposição contínua e prolongada de hormonas, poderá ocorrer menos sintomas relacionados com a quebra hormonal, como dor de cabeça, inchaço ou alterações de humor, que algumas mulheres sentem durante a semana sem comprimidos ativos.^{49,51} Durante a utilização dos COC, o muco cervical também sofre alterações, permanecendo mais espesso e altamente viscoso, devido à ação dos progestagénios, de modo a impedir a penetração dos espermatozoides.⁴⁹ No endométrico ocorrem alterações que impossibilitam a implantação embrionária, uma vez que a administração de estrogénios e progestagénios de forma exógena e contínua evita que o endométrio prolifere e, por isso, a sua espessura é mais fina e é menos vascularizado.⁴⁹ Uma vez que o endométrio não se desenvolve como no ciclo menstrual fisiológico, o sangramento esperado durante a fase de privação hormonal será menor, já que existe menos tecido endometrial para ser expelido.⁴⁹

4. Drospirenona

A drospirenona é um progestagénio sintético derivado da 17-alfa-espironolactona e que apresenta um perfil farmacológico muito semelhante à hormonal natural progesterona.⁴⁷ Possui propriedades progestagénicas, antigonadotrópicas, antiandrogénicas e ligeiras propriedades

antimineralocorticóides.^{47,55} O seu efeito antimineralocorticóide pode compensar a atividade mineralocorticóide dos estrogénios e, desta forma, reduzir a retenção de líquidos e evitar aumentos da pressão arterial, observados em COC que contêm etinilestradiol (EE) e diferentes tipos de progestagénio.^{47,50} Os seus efeitos antiandrogénicos podem reduzir a acne, a oleosidade capilar, a dermatite seborreica e ainda melhorar o perfil lipídico em algumas mulheres.^{47,50} Para além de apresentar um impacto neutro principalmente ao nível do peso corporal, existem evidências clínicas que demonstram que o uso deste progestagénio em monoterapia na dosagem de 4 mg em mulheres com a PA sistólica basal > 130 mm Hg ou PA diastólica > 85 mm Hg, permitiu reduzir significativamente os seus valores de PA.⁵⁰ Por este motivo, a drospirenona tornou-se uma opção terapêutica vantajosa em mulheres hipertensas devido ao seu impacto clínico no sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS).⁵⁰

5. Estetrol

O E4 pertence à família de estrogénios naturais, onde se incluem os estrogénios estrona, estradiol (E2) e estriol.⁵² É produzido a partir do fígado fetal humano, podendo ser detetado na circulação materna durante a gravidez a partir da nona semana de gestação até logo após o nascimento.⁵⁰ A sua estrutura química é composta por quatro grupos hidroxilo, que lhe conferem um perfil farmacocinético e metabólico distinto de todos os estrogénios existentes até ao momento.^{50,52} Após a administração oral, o E4 é rapidamente absorvido, possuindo elevada biodisponibilidade e um tempo de semivida longo (> 24h).⁵³ Posteriormente, sofre metabolismo de fase II, formando dois conjugados inativos, o E4-3-glucuronido e o E4-glucuronido-sulfato, que são excretados na urina.⁵² O E4 liga-se especificamente aos recetores de estrogénio (ERs) α e β com uma afinidade quatro a cinco vezes maior para o ER α , no entanto tem a particularidade de atuar como um agonista dos ER α nuclear e como um antagonista dos ER α de membrana.⁵² Por este motivo, o E4 foi caracterizado como o primeiro estrogénio nativo com atividade tecidual seletiva e foi classificado de forma diferente dos moduladores seletivos de ER.⁵⁴ Como resultado da sua seletividade tecidual, há um menor impacto nos parâmetros do fígado, dos tecidos mamários e na hemostasia e um efeito benéfico no endométrio, nos tecidos uterovaginais, no sistema cardiovascular, no osso e no sistema nervoso central.^{52,54} Na **tabela 3** encontram-se representados os seus efeitos nos diferentes tecidos. A sua potência estrogénica é menor do que a do EE e do E2. No entanto, em doses de 5 a 20 mg, demonstrou eficácia na contraceção quando combinado com a drospirenona e padrões favoráveis de sangramento vaginal.⁵²

Tabela 3. Representação dos efeitos do estetrol nos tecidos, que o distingue de outros estrogénios do mercado.

Impacto do estetrol nos tecidos	
Sistema Nervoso Central	Alívio dos sintomas vasomotores (sudorese intensa, palpitações, calor súbito). ^{54,58}
Glândulas Mamárias	Impacto diferencial na proliferação de células mamárias (estrogénio fraco na estimulação de células epiteliais mamárias). ^{52,54}
Ossos	Prevenção da desmineralização óssea (reduz a reabsorção óssea e potencia o aumento da formação óssea). ^{50,52} Prevenção da osteoporose. ^{50,52}
Sistema Reprodutor Feminino	Manutenção dos tecidos uterovaginais (diminuição do risco de hiperplasia endometrial e prevenção da atrofia vaginal). ^{52,58}
Sistema Cardiovascular	Efeitos cardioprotetores, que melhoram a função endotelial vascular. ^{52,58} Aumento da produção de óxido nítrico (vasodilatação). ^{52,58} Prevenção da aterosclerose. ⁵²
Fígado	Não se liga à globulina de ligação à hormona sexual (SHBG). ⁴⁷ Impacto mínimo nos parâmetros da hemostasia e impacto limitado no perfil lipídico. ^{52,58}

6. Estetrol *versus* Etinilestradiol

Atualmente, é possível encontrar os compostos EE ou, mais recentemente, E4 como componente estrogénico na composição dos COC em associação com a drospirenona. Estes componentes estrogénicos apresentam um papel importante na contraceção hormonal, no entanto apresentam características distintas entre si que lhes confere diferentes formas de atuação e diferentes riscos para a saúde da utilizadora.

O EE é um potente estrogénio sintético que se distingue do E2 por apresentar um grupo etinil no carbono 17, tendo sido o estrogénio mais utilizado nas composições de COC nos últimos anos.⁵³ O EE é metabolizado mais lentamente, apresentando um tempo de semivida de 10-24h, resultando

numa exposição mais consistente e prolongada e com menor necessidade de doses elevadas.⁵³ Embora o EE seja geralmente seguro em doses inferiores ou iguais a 50 µg, as preocupações em relação a alguns dos seus efeitos adversos persistem, como o risco de complicações cardiovasculares, tanto relacionados com eventos arteriais, como hipertensão, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC), como relacionadas com eventos venosos, como trombose venosa profunda e embolia pulmonar.⁵⁹ Foi demonstrado que o EE tem um risco dependente da dose de tromboembolismo, atribuído à ativação de fatores de coagulação e outros efeitos hemostáticos, no entanto a redução na dose de EE (< 50 µg) resultou numa diminuição da incidência de tromboembolismo venoso (TEV), AVC isquémico e EAM.⁵⁹ Na **figura 2** encontram-se representadas as estruturas químicas do EE e do E4.

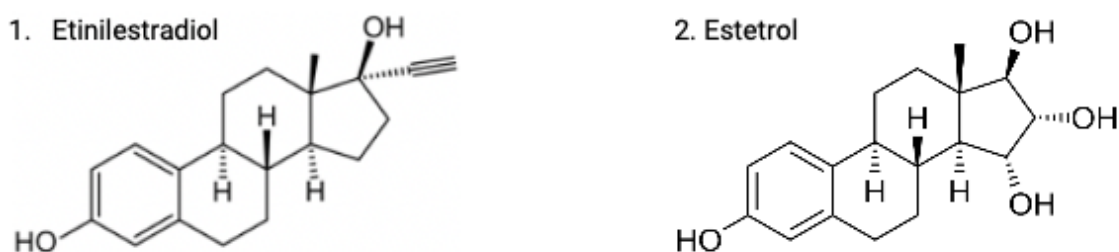
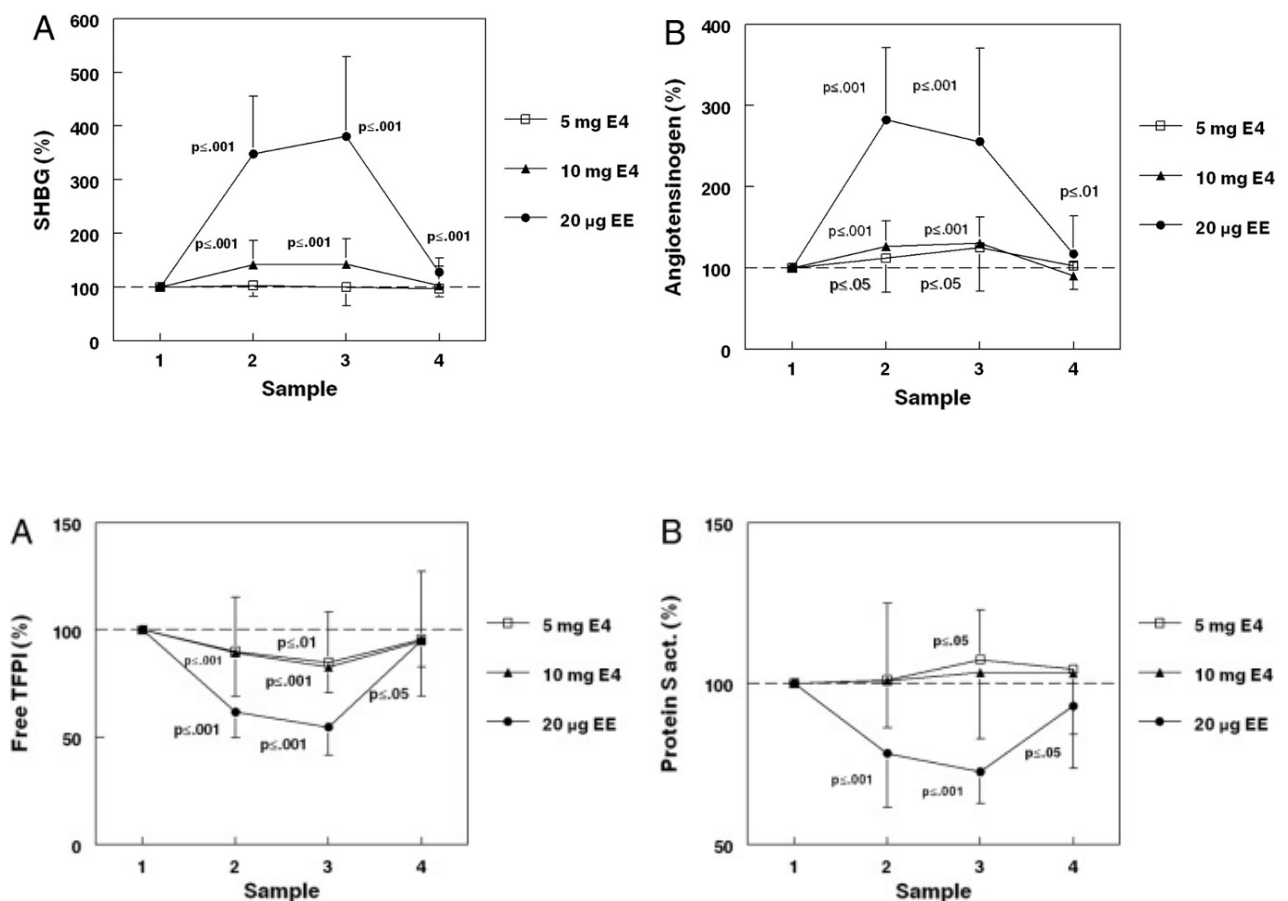


Figura 2. Representação das estruturas químicas de EE e E4.

6.1 Avaliação do risco de desenvolvimento de TEV consoante a combinação estrogénio/progestagénio

O fígado desempenha um papel crítico na hemostasia, uma vez que sintetiza a maioria dos fatores de coagulação, proteínas anticoagulantes e constituintes do sistema fibrinolítico.⁵³ O risco de TEV em utilizadoras de contraceção hormonal é um efeito adverso raro, mas grave, que se deve ao forte impacto dos estrogénios no fígado e, em particular, na síntese de fatores de coagulação hepática que desencadeiam uma mudança para um estado pró-trombótico.⁵³ O risco de TEV associado à contraceção hormonal pode ser influenciado pela dosagem de estrogénio, pela natureza dos componentes estrogénicos e progestagénicos em contraceptivos combinados, bem como pela via de administração.^{53,56} A SHBG é uma proteína sensível ao estrogénio, que é produzida pelo fígado e que reflete o impacto estrogénico de um composto no fígado.⁵⁶ O angiotensinogénio é uma proteína produzida pelo fígado e que desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial, sendo um precursor na cascata do RAAS.⁵³ Desta forma, qualquer alteração nos seus níveis poderá ter impacto no sistema cardiovascular.⁵³ O Inibidor do Fator Tecidual (TFPI), a proteína S e

a antitrombina são anticoagulantes naturais, com um papel importante na regulação do sistema de coagulação, prevenindo a formação excessiva de coágulos.^{53,56} Quando os níveis destas proteínas são alterados pelos estrogénios presentes nos COC, há um impacto direto sobre o risco de ocorrência de um evento trombótico.^{53,56} A resistência à Proteína C ativada (APC) é também um marcador importante de risco trombótico, uma vez que esta resistência reduz a eficácia do sistema de regulação da coagulação sanguínea, sendo um dos mecanismos responsáveis pela trombose.^{53,56} Na **figura 3** encontra-se ilustrado o impacto das diferentes doses de E4 (5 mg e 10 mg) e EE (20 µg), em combinação com a drospirenona na dosagem de 3 mg, nos diversos marcadores de hemostasia.⁵³ Estes dados foram obtidos ao fim do terceiro ciclo de tratamento e foram comparados com o estado de pré-tratamento (100%).⁵³ Todas as combinações foram administradas de acordo com o regime de 24/4 dias.⁵³ A partir desta análise, é possível avaliar o risco de desenvolvimento de um efeito adverso trombótico entre COC.⁵³



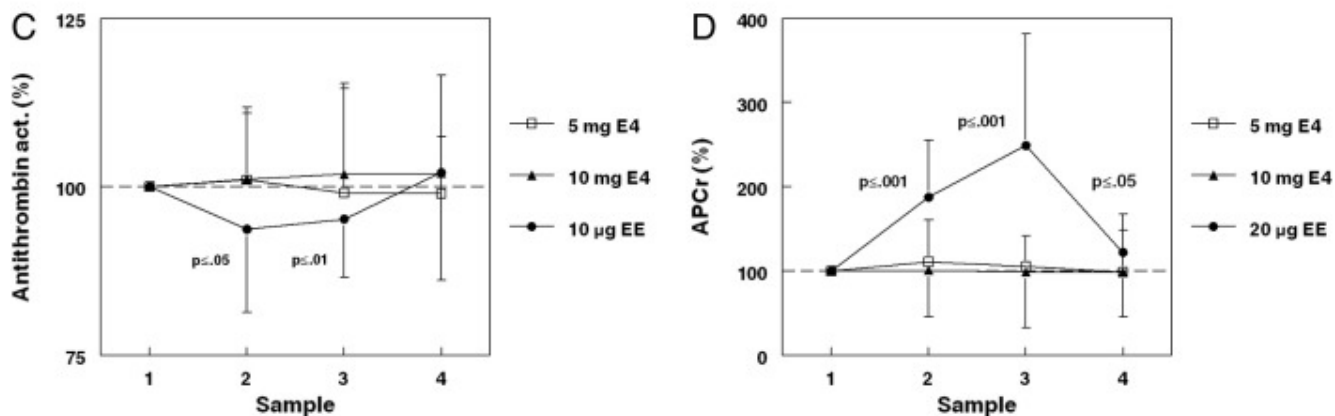


Figura 3. Representação do comportamento dos marcadores de estrogenicidade hepática e de hemostasia, quando em combinações de E4/Drospirenona e em combinações de EE/Drospirenona. Este estudo foi retirado do artigo: CORNELIS KLUFT, Y. Z., MARIE MAWET, CHRISTINE KLIPPING, INGRID J.M. DUIJKERS, JACOLINE NEUTEBOOM, JEAN-MICHEL FOIDART, HERJAN COELINGH BENNINK 2017. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*, 95, 140-147. Legenda: SHBG – Hormona de ligação às hormonas sexuais, E4 – estetrol, EE – etinilestradiol, Free TFPI - Inibidor do Fator Tecidual Livre, Protein S act. – Atividade da Proteína S, Antithrombin act. – Atividade da antitrombina, APCr - Resistência à Proteína C Ativada.

Resultados:

- No grupo EE/Drospirenona, tanto a SHBG como o angiotensinogénio aumentaram significativamente no terceiro ciclo, tendo-se verificado os seguintes valores: 381% e 256% da linha de base, respetivamente.⁵³ No grupo E4/Drospirenona de 5 mg, a SHBG não sofreu qualquer alteração, permanecendo na linha base (100%), enquanto o angiotensinogénio sofreu uma ligeira alteração, tendo-se obtido o valor de 125% da linha base.⁵³ No grupo E4/Drospirenona de 10 mg, tanto a SHBG como o angiotensinogénio sofreram uma ligeira alteração, tendo-se obtido um resultado de 143% e 131% da linha de base, respetivamente.⁵³ Desta forma é possível verificar que, em comparação com o EE de 20 µg, tanto o E4 na dosagem de 5 mg como na dosagem de 10 mg, teve pouco efeito sobre a SHBG e um menor efeito no angiotensinogénio.⁵³

Relativamente às proteínas anticoagulantes:

- As combinações de 5 mg e 10 mg de E4 com a drospirenona mostraram um impacto menor na redução dos níveis de TFPI e da proteína S em comparação com 20 µg de EE com a

drospirenona.⁵³ O tratamento com 20 µg de EE resultou numa redução mais significativa nos níveis de TFPI e da proteína S, o que sugere um maior potencial pró-trombótico, uma vez que uma redução no TFPI poderá levar a uma formação excessiva de coágulos e aumentar, desta forma, o risco de trombose.^{53,56}

- Não houve reduções significativas na atividade da antitrombina nas combinações com 5 mg e 10 mg de E4 com a drospirenona, enquanto a combinação com 20 µg de EE resultou numa ligeira redução.⁵³ A preservação da atividade da antitrombina nos tratamentos com E4 resulta num menor impacto no sistema anticoagulante comparado com o EE, uma vez que as enzimas pró-coagulantes como a trombina e o fator Xa permanecerão inibidas e, desta forma, é assegurado o equilíbrio do sistema de coagulação.^{53,56}
- A combinação com 5 mg e 10 mg de E4 teve um menor aumento na resistência à APC em comparação com 20 µg de EE.⁵³ A APC é uma proteína anticoagulante que inibe os fatores de coagulação, como os fatores Va e VIIIa, evitando a formação excessiva de coágulos sanguíneos.⁵⁶ Quando um COC apresenta resistência a esta proteína, há uma incapacidade da APC inibir adequadamente estes fatores de coagulação, desencadeando-se um desequilíbrio na regulação natural da coagulação sanguínea.⁵⁶

No que concerne ao risco de ocorrência de um TEV é possível verificar que os COC contendo E4 apresentam um perfil de segurança mais favorável comparativamente aos COC contendo o potente composto estrogénico EE.⁵³ Por este motivo, em mulheres com um maior risco de complicações cardiovasculares, a escolha de um COC contendo E4 poderá ser uma opção terapêutica mais segura para a utilizadora.⁵³

6.2. Avaliação do perfil lipídico consoante a combinação estrogénio/progestagénio

Os estrogénios têm um efeito positivo no metabolismo lipídico, aumentando as lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) e diminuindo as lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), enquanto os progestagénios, dependendo do seu tipo, podem neutralizar esses efeitos estrogénicos positivos.⁵⁷ Contrariamente a outros progestagénios, a drospirenona contribui com um efeito mais favorável no metabolismo lipídico.⁵⁷ Foi efetuado um estudo que avaliou as alterações nos parâmetros lipídicos de mulheres saudáveis após o tratamento com E4/Drospirenona e EE/Drospirenona durante seis ciclos.⁵⁷ No presente estudo, não houve grandes efeitos nos parâmetros lipídicos, exceto para os triglicédeos.⁵⁷ Altos níveis séricos de triglicédeos são uma das contraindicações para o uso de COC, devido ao risco aumentado de surgirem complicações

cardiovasculares.^{47,57} Assim como se verificou anteriormente, neste estudo o E4 demonstrou uma atividade menor no fígado, causando um aumento menor (24,0%) nos níveis séricos de triglicerídeos em comparação com o EE/Drospirenona, que causou um aumento de 65,5%.⁵⁷ O EE/Drospirenona aumentou ligeiramente o HDL-C e o E4/Drospirenona não teve qualquer efeito significativo no HDL-C, evidenciando o seu menor impacto estrogénico no fígado.^{57,59}

7. Conclusão

Os COC são um método confiável de contraceção reversível utilizado por mulheres em todo o mundo.⁵⁹ Apesar da sua eficácia, os relatos referentes a eventos trombóticos e complicações cardiovasculares constituem uma preocupação para as utilizadoras, sendo uma das razões do contínuo desenvolvimento de novos compostos que melhorem a tolerabilidade e segurança dos mesmos.⁵⁹

O EE é o estrogénio mais utilizado na contraceção hormonal combinada. No entanto, este estrogénio pode afetar a síntese de diversas proteínas hepáticas relacionadas com processos de coagulação e de fibrinólise, levando a um aumento dos fatores de coagulação e à diminuição da atividade fibrinolítica, contribuindo para um desequilíbrio hemostático do organismo.⁵³ Para mitigar estes riscos, a dose de EE contida nos COC tem vindo a ser progressivamente reduzida ao longo das últimas décadas.⁵³ Paralelamente, é importante conhecer o impacto de um COC sobre o perfil lipídico, de modo a existir uma opção mais adequada com base no risco cardiovascular da paciente.⁵⁷ Isso é particularmente relevante em mulheres com histórico de doenças cardiovasculares ou fatores de risco, como hipertensão ou obesidade.⁵⁷

Mais recentemente, foi introduzido no mercado a combinação E4/Drospirenona que apresentou um perfil benefício-risco favorável face a outros COC disponíveis no mercado.^{47,59} O E4 é um estrogénio seletivo natural que permite minimizar o impacto dos efeitos estrogénicos nos diferentes órgãos e tecidos, como no fígado e nos tecidos mamários, de forma a evitar complicações a longo.⁵⁸

Tema 2 – O abuso de tamoxifeno por indivíduos que frequentam ginásios

Nos últimos quarenta anos, o uso de esteroides anabolizantes androgénicos (EAA) tornou-se uma prática comum entre atletas amadores com o objetivo de aumentar o seu desempenho físico e melhorar a sua imagem e aparência estética.⁶⁰ Os EAA são compostos sintéticos derivados da testosterona e que possuem ações semelhantes quando administrados numa dose apropriada.⁶⁰ Para além das suas propriedades anabólicas que proporcionam o crescimento muscular, força e perda de gordura, estes compostos possuem propriedades androgénicas que causam efeitos masculinizantes como o crescimento da barba, o engrossamento da voz e o aparecimento de caracteres sexuais secundários masculinos.⁶¹ Por este motivo, os EAA são vistos como as substâncias de eleição para o desempenho e melhoria da imagem junto de atletas de competição e amadores.⁶¹

1. Mecanismo de biossíntese da testosterona

Os androgénios são hormonas esteroides sexuais, ou seja, são produzidos a partir do colesterol através da sinalização de uma cascata de enzimas que é codificada por genes comuns a todos os órgãos produtores de esteroides, sendo eles as gónadas e o córtex suprarrenal.⁶² Estes androgénios são essenciais à vida uma vez que contribuem para o desenvolvimento sexual e para a reprodução humana, mas também modulam outros órgãos e tecidos, incluindo os ossos, os músculos, o tecido adiposo, a pele, o cabelo, o cérebro e o sistema cardiovascular, influenciando assim o crescimento, a forma do corpo e o comportamento humano.⁶²

A testosterona é a principal hormona sexual masculina produzida a partir das células de *Leydig*, que se encontram localizadas nos testículos.⁶² Encontra-se presente na mulher numa concentração de cerca de 15 vezes menor do que no homem, sendo que os seus precursores são biossintetizados no córtex suprarrenal e nos ovários e, posteriormente, são convertidos em testosterona nos tecidos periféricos.⁶²

A produção de androgénios pelas gónadas adultas é controlada pelo eixo hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG), que envolve a libertação da GnRH e, consequentemente, a libertação de gonadotrofinas, a LH e a FSH, sendo este eixo regulado por mecanismos de *feedback* positivo e negativo.⁶² Este sistema de produção de androgénios é específico consoante o sexo do indivíduo e, consequentemente, os órgãos-alvo de atuação também.⁶²

No homem, as células de *Leydig* testiculares produzem e segregam testosterona em abundância, tendo uma taxa diária de produção de 5-7 mg, sendo que cerca de 90-95% da testosterona

circulante chega aos órgãos-alvo e exerce o seu efeito através do recetor de androgénio (AR), enquanto 5-10% da testosterona é convertida em DHT, através da ação da 5 α -redutase, na próstata ou na pele.⁶² A DHT é um androgénio endógeno mais potente do que a testosterona uma vez que possui uma afinidade para o AR de 5-10 vezes superior à afinidade da testosterona para o AR.⁶² Apenas 0,1% de testosterona é convertida em estrogénios através da ação da enzima aromatase, codificada pelo gene CYP19A1, nos tecidos periféricos (por exemplo, osso, tecido adiposo ou cérebro), onde estas hormonas exercem o seu efeito através do ER.⁶²

Na mulher, as células *theca*, localizadas nos ovários, ao serem estimuladas pela LH vão produzir androstenediona (A4), sendo a maior parte convertida em estradiol pela aromatase nas células granulosas do ovário.⁶² Apenas uma pequena quantidade de A4 é convertida periféricamente em testosterona e DHT nos folículos pilosos ou nas glândulas sudoríparas, através da enzima HSD17B.⁶² Na **figura 4** encontra-se representado o mecanismo de biossíntese da testosterona descrito anteriormente.

Todos os esteroides, como a testosterona, a di-hidrotestosterona e o estrogénio, exercem *feedback* negativo sobre o eixo HPG.⁶²

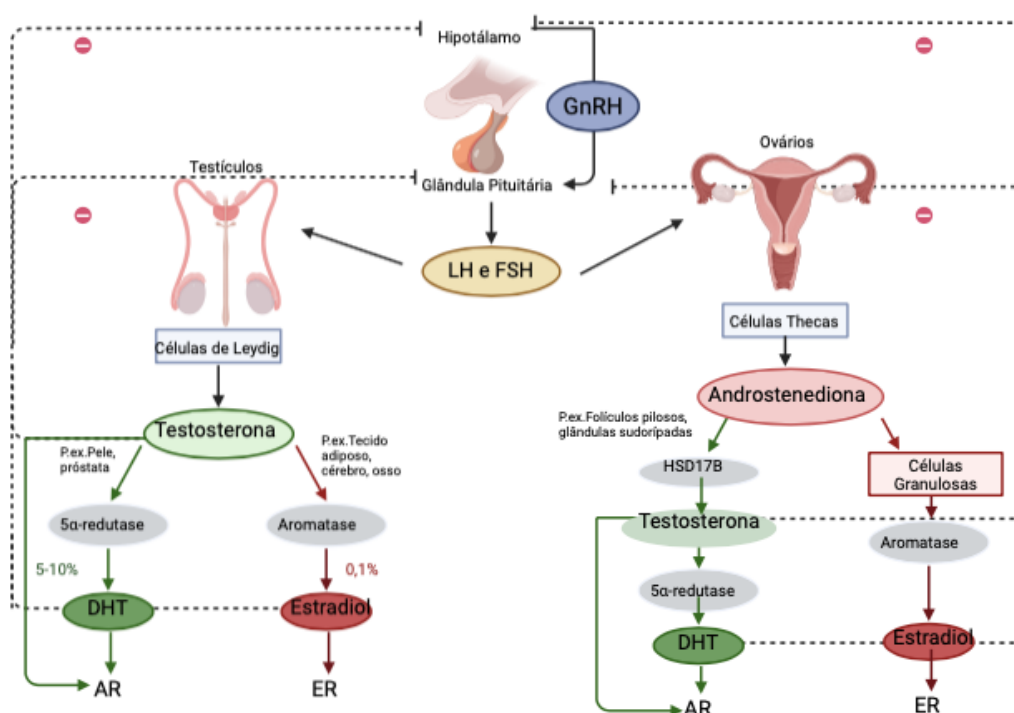


Figura 4. Representação do mecanismo de biossíntese da testosterona. Legenda: GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas, DHT – Di-hidrotestosterona, AR – Recetores de androgénios, ER – Recetores de estrogénios, HSD17B – 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase.

2. Mecanismo fisiológico da testosterona

A ação clássica dos androgénios nos órgãos-alvo é mediada pelo AR, que regula a transcrição do gene no recetor nuclear.⁶³ No entanto, o complexo androgénio-recetor pode também interagir diretamente com proteínas de membrana ou moléculas de sinalização para exercer efeitos mais rápidos.⁶³

A testosterona é uma molécula lipofílica e por isso tem a capacidade de atravessar facilmente a membrana plasmática das células.⁶³ Dentro da célula, esta hormona liga-se ao AR, que se encontra alojado no citoplasma por proteínas de choque térmico (HSP).⁶³ Estas HSP são responsáveis pela proteção das células contra o *stress* térmico e outras condições adversas.⁶³ Após esta ligação ser estabelecida, ocorre uma alteração conformacional no recetor, o que conduz à libertação do AR das HSP e ocorre ainda a translocação do AR ligado à testosterona para o núcleo da célula, devido a um domínio de localização nuclear que o recetor possui que facilita esta passagem.⁶³ No núcleo, o AR liga-se a sequências específicas de ácido desoxirribonucleico, denominadas por elementos de resposta a androgénios, e recruta coativadores que irão auxiliar a regular a transcrição mediada pela testosterona, resultando na síntese de proteínas que medeiam os efeitos biológicos dos androgénios, como o desenvolvimento de características sexuais secundárias, crescimento muscular, e manutenção da homeostasia em tecidos-alvo.⁶³ Esta via descrita corresponde à via clássica, também denominada por via genómica, de ação da testosterona.⁶³

Relativamente à via não clássica, também conhecida por via não genómica, a testosterona liga-se ao AR clássico, localizado próximo à membrana plasmática ou no citoplasma e, de seguida, este complexo formado interage com a Src quinase, que pode estar ligada à membrana ou presente em complexos proteicos associados à membrana, e induz a sua fosforilação.⁶³ A Src ativada pode fosforilar diretamente o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou ativar outras proteínas intermediárias que, por sua vez, ativam o EGFR.⁶³ O EGFR, quando ativado, desencadeia juntamente com o auxílio da proteína Ras uma cascata de sinalização celular, denominada MAP quinase, que ativa várias quinases em sequência: ocorre a fosforilação das Raf quinases que ativam a MEK quinase que, por sua vez, ativa a ERK quinase.⁶³ A ERK ativa a quinase p90RSK, que por sua vez, fosforila a CREB na serina 133, permitindo que a CREB se ligue a elementos de resposta ao cAMP e que recrute coativadores e induza a transcrição do gene.⁶³

Além disto, as quinases ativadas pela via não clássica são capazes de fosforilar outras proteínas reguladoras da espermatogénese nas células de Sertoli, bem como ativar outros fatores de transcrição para regular redes adicionais de expressão genética.⁶³ Na **figura 5** está representado graficamente o mecanismo fisiológico da testosterona. À esquerda encontra-se representada a via

clássica e à direita encontra-se representada a via não clássica de ação da testosterona, que foram abordadas anteriormente.

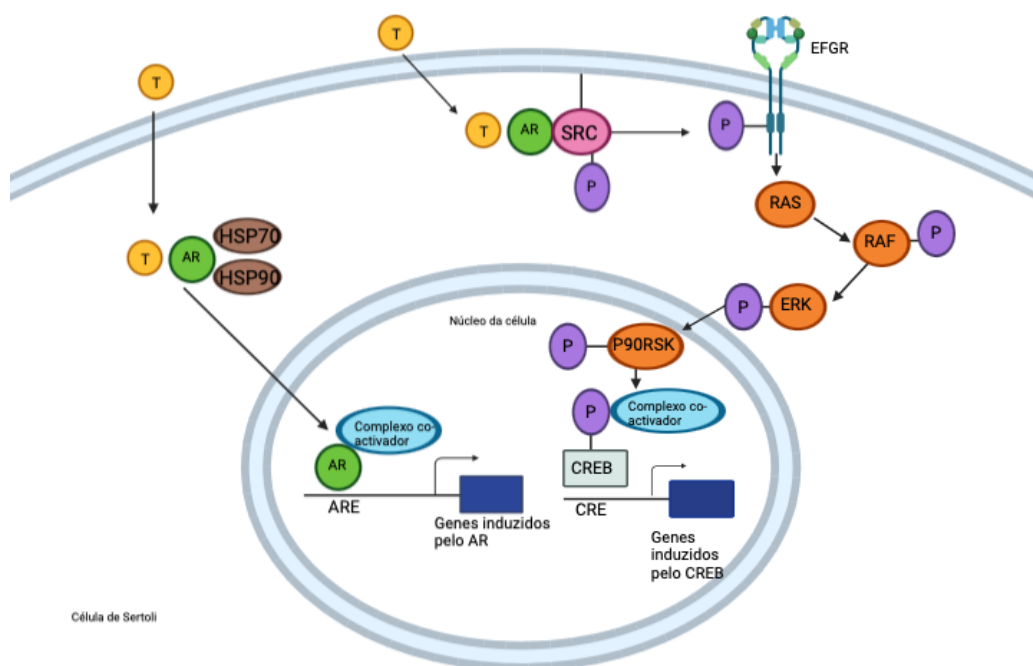


Figura 5. Representação das vias clássica e não clássica da ação da testosterona. Legenda: T – Testosterona, AR – Recetor de Androgénio, HSP70 – Proteína de choque térmico 70, HSP90 – Proteína de choque térmico 90, ARE – Elementos de Resposta a Androgénios, SRC – Família de tirosina-quinases não-recetoras, P – Composto fosforilado, RAS – Família de proteínas pequenas GTPases, RAF – Quinase, ERK – Quinases reguladas por sinais extracelulares, P90RSK – Quinase s6 ribossómica, CREB – Proteína de ligação ao Elemento de Resposta ao AMP Cíclico, CRE – Elementos de Resposta ao AMP Cíclico, EGFR – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico.

A testosterona foi isolada na década de 1930, tendo proporcionado o rápido desenvolvimento de androgénios sintéticos.⁶¹ Este foi o ponto de partida para o múltiplo interesse nos efeitos anabólicos destas substâncias por parte de atletas, que procuravam sobretudo melhorar o seu desempenho e imagem física.⁶⁴ O consumo destas substâncias tornou-se cada vez mais fácil através de sites de *internet* e de fornecedores locais.⁶⁵ Estima-se que a utilização regular de EAA por indivíduos frequentadores de ginásios seja de 15-30%, sendo o consumidor comum do sexo masculino e com idade compreendida entre os 20 e os 40 anos.⁶⁴ Os EAA são usados em ciclos com duração entre 6 a 18 semanas em doses de até 30 vezes superiores à dose de testosterona

produzida pelo organismo humano, seguindo-se um “não-ciclo” dedicado à administração de outras substâncias que permitam a restauração da produção endógena de testosterona.^{64,74} A maioria dos ciclos contém um éster de testosterona injetável.⁶⁴ Esta alteração molecular permite modificar a solubilidade, a absorção e a eliminação da testosterona no organismo humano com o objetivo de prolongar o seu tempo de ação e reduzir o número de administrações diárias.⁶⁴ Além da testosterona, outros esteroides anabolizantes são frequentemente adicionados ao ciclo de modo a aumentar os efeitos esperados, como ésteres de nandrolona, ésteres de trenbolona, ésteres de drostanolona e ésteres de boldenona.⁶⁴ Outras combinações são conjugadas de modo a diminuir possíveis efeitos adversos, como a hormona de crescimento humano, inibidores da aromatase, insulina, moduladores seletivos de recetores de estrogénio (SERMs) e gonadotrofina coriónica humana.⁶⁴

Atualmente, a utilização de esteroides anabolizantes androgénicos tornou-se um problema generalizado em todo o mundo, causando efeitos adversos em diferentes órgãos e sistemas, como hepatotoxicidade, cardiotoxicidade, policitemia, dislipidemia, hipertensão, depressão, ginecomastia, atrofia testicular, infertilidade e, mais frequentemente, hipogonadismo induzido por esteroides anabolizantes (ASIH).^{64,65}

3. Complicações subsequentes do abuso de esteroides anabolizantes androgénicos

O uso de EAA resulta em hipogonadismo hipogonadotrófico, ou seja, a síntese de hormonas nos testículos e ovários é reduzida devido a uma falha no sinal hormonal que normalmente estimula essa produção.⁶⁵ Esta situação é causada pela supressão de *feedback* do eixo HPG, através da inibição da libertação pulsátil de GnRH e, subsequente diminuição da libertação de LH e FSH, resultando numa menor produção de testosterona ou estrogénios, pelos testículos ou ovários, respetivamente.⁶⁵ Nos homens, o hipogonadismo causa comprometimento do funcionamento sexual, perda de libido, infertilidade, supressão da SHBG, alterações na composição corporal (adiposidade central) e osteoporose.⁶⁵ Além disso, provoca efeitos adversos na saúde metabólica, diminuindo a sensibilidade à insulina e reduzindo a tolerância à glicose. No âmbito cardiovascular, pode causar aumento dos triglicérideos, diminuição dos níveis de HDL-c, eritrocitose e trombocitose e afetar negativamente a saúde mental, resultando em sintomas como anedonia, alterações de humor e agitação.^{65,66} Nas mulheres, tanto os níveis de androgénios como os níveis de estrogénio são diminuídos, causando as mesmas consequências descritas anteriormente para o homem.⁶⁵ Além disso, ocorrem ainda períodos de irregularidades menstruais, amenorreia e

virilização, devido ao uso contínuo de EAA.⁶² A duração da supressão e a ASIH sintomática resultante são altamente variáveis, dependendo de diversos fatores, incluindo diferenças nas escolhas de medicamentos, quantidades usadas e durações de uso.⁶⁵ É possível que uma recuperação mais rápida da função do eixo HPG após o uso de EAA esteja associada a durações mais curtas de uso, doses mais baixas, idades mais jovens e níveis mais elevados de produção de testosterona pelo organismo.⁶⁵ Alguns utilizadores, após o ciclo de consumo ter terminado, usam diferentes estratégias de modo a evitar os sintomas de hipogonadismo.⁶⁵ Para isso são autoadministradas substâncias distintas às utilizadas durante o ciclo com o objetivo de limitar os efeitos adversos do uso de EAA ou de acelerar a recuperação da função endógena do eixo HPG após a cessação de EAA.⁶⁵ Esta estratégia denomina-se por terapia pós-ciclo (PCT).⁶⁵ Uma dessas substâncias é a gonadotrofina coriônica humana, frequentemente utilizada como suplemento secundário em conjunto com os EAA ou em PCT, com o objetivo de estimular a produção e libertação de testosterona endógena, imitando a ação da LH.⁷⁵ Nos casos em que o uso de EAA foi combinado com a gonadotrofina coriônica humana, a espermatogénese foi mantida, independentemente da supressão hormonal causada pelos EAA, embora tenham sido observadas algumas alterações estruturais e funcionais nos espermatozoides.⁷⁵

Outro efeito adverso causado pelo abuso de EAA é o aparecimento de ginecomastia em indivíduos do sexo masculino.⁶⁸

4. Ginecomastia

A Ginecomastia refere-se ao desenvolvimento anormal de tecido mamário masculino, responsável por um inchaço retroareolar superior a 2 cm, que pode ser idiopática ou secundária a um desequilíbrio hormonal.^{68,75} Esta condição pode afetar um ou ambos os seios e, em alguns casos, de forma desigual, e ainda ser acompanhada de dor.⁷⁵ Cerca de 20% da ginecomastia é causada por medicamentos ou produtos químicos exógenos.⁷⁵ Alguns medicamentos podem aumentar o efeito do estrogénio por vários mecanismos: 1) possuem propriedades intrínsecas semelhantes ao estrogénio, 2) aumentam a produção de estrogénio endógeno ou 3) fornecem um excesso de um precursor de estrogénio (por exemplo, testosterona ou androstenediona) que pode ser aromatizado para estrogénio.⁷⁵

O consumo de EAA está associado a uma maior prevalência de ginecomastia, tendo aumentado o número de casos nos últimos anos.⁶⁸ O desenvolvimento de ginecomastia está associado à conversão de EAA em estrogénios, através da enzima aromatase que se encontra presente em vários tecidos, nomeadamente no adiposo.⁶⁸ Esta conversão deriva das elevadas quantidades de

EAA exógenas administradas que quebra o equilíbrio existente entre a testosterona e o estradiol no organismo humano.⁶⁷ Os sintomas podem surgir no período pós-ciclo de administração de EAA, em que os níveis de testosterona caem drasticamente devido à ASIH, enquanto os níveis de estrogénio podem permanecer elevados devido à aromatização; ou podem também surgir após a administração de gonadotrofina coriônica humana, após o ciclo de esteroide que, no entanto, pode aumentar os níveis de estrogénio e exacerbar o risco de ginecomastia.⁶⁷ Alternativamente, pode ocorrer durante o ciclo, dependendo se os compostos administrados são suscetíveis à aromatização e desta forma serão mais propensos de causar ginecomastia.⁶⁷

Numa fase inicial, pode acontecer uma regressão espontânea, mas em casos de uso de EAA persistente, a correção cirúrgica pode ser o único tratamento apropriado.⁶⁷

Por este motivo e com base nesta informação, uma prática comum entre os atletas de força e musculação que consomem EAA é a coadministração por iniciativa própria de tamoxifeno para a prevenção de ginecomastia.⁶⁷

5. Tamoxifeno

O tamoxifeno é um SERM, tendo sido sintetizado pela primeira vez em 1962.⁷² Este composto está indicado para o tratamento de cancro de mama positivo para recetores de estrogénios em homens e mulheres e como agente profilático de cancro de mama em mulheres, proporcionando reduções muito acentuadas na recorrência do cancro de mama e na mortalidade a ele associada.^{70,72} Este composto liga-se seletivamente aos ER, atuando como antagonista e como agonista estrogénico em diferentes tecidos.⁷²

No tecido mamário, o tamoxifeno atua como antagonista do ER, competindo com o estrogénio pelo mesmo local de ligação.⁷² Desta forma, vai impedir que exista a ativação de genes que promovem o crescimento e a divisão celular, resultando num efeito citostático.⁷²

No osso, o tamoxifeno vai estimular os ER, exercendo um efeito agonista estrogénico, ajudando a manter a densidade óssea e contribuindo para a prevenção da osteoporose em mulheres em pós-menopausa.⁷²

No hipotálamo, este composto atua como um agonista estrogénico, aumentando os níveis de gonadotrofina que, por sua vez, vão estimular a ovulação. Este tipo de mecanismo poderá induzir a ovulação em mulheres em pré-menopausa.⁷²

O tamoxifeno é um profármaco que é rapidamente absorvido após administração oral, atingindo concentrações máximas ao fim de 4-7 horas.⁷¹ É metabolizado a nível hepático, através da CYP3A4, num primeiro metabolito ativo denominado N-desmetilo-tamoxifeno, que é, por sua vez, metabolizado pelo CYP2D6 num segundo metabolito ativo denominado endoxifeno.⁷¹ O endoxifeno possui elevadas concentrações séricas e tem um potente efeito antiestrogénico, sendo, por isso, considerado o metabolito clinicamente mais importante para a atividade do tamoxifeno.⁷¹ A sua excreção ocorre principalmente pelas fezes, tendo uma semivida de eliminação de aproximadamente 7 dias como tamoxifeno e 14 dias como N-desmetil-tamoxifeno.⁷¹ Na **figura 6** é possível observar a estrutura química do tamoxifeno.

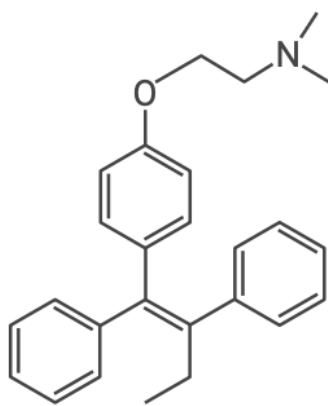


Figura 6. Representação da estrutura química do tamoxifeno. A sua estrutura base é o núcleo trifeníleno.⁷¹

Os efeitos adversos frequentes são devidos à ação antiestrogénica do fármaco, como afrontamentos, hemorragia vaginal, secreções vaginais, prurido, intolerância gastrointestinal, cefaleias, tonturas e, ocasionalmente, retenção de líquidos e alopecia.⁷¹ Outros efeitos adversos raros, mas potencialmente graves, são AVC, embolia pulmonar e trombooses venosas, cancro uterino e outras neoplasias malignas.⁷¹

6. Utilização do tamoxifeno por indivíduos que frequentam ginásios

Devido às suas propriedades terapêuticas, o tamoxifeno tem sido amplamente utilizado há mais de 30 anos por fisiculturistas para prevenir o aparecimento de ginecomastia causada pelo uso de EAA.⁶⁸ O tamoxifeno liga-se aos ER nas células mamárias, impossibilitando que o estrogénio endógeno se ligue aos seus recetores.^{68,73} Ao bloquear a sua ação, o tamoxifeno impede a estimulação que o estrogénio causaria nas células mamárias, diminuindo assim a proliferação celular e evitando o crescimento de tecido mamário, característico da ginecomastia.^{68,73}

A ginecomastia pode ser tratada com tamoxifeno na dosagem de 20 mg, uma vez por dia, durante várias semanas.^{68,73} No entanto, existe uma elevada probabilidade de recorrência após a interrupção do uso de tamoxifeno, especialmente no caso de um novo ciclo de EAA tiver sido iniciado.^{68,73} No caso de ginecomastia recorrente ou persistente, o tratamento cirúrgico deve ser considerado.^{68,73}

O tamoxifeno é ainda utilizado durante a PCT, tendo como objetivo a restauração da produção endógena de testosterona o mais rápido possível, após um ciclo de androgénios.⁶⁴ Para isso, estes utilizadores utilizam SERMs, uma vez que esta classe de medicamentos demonstrou alterar o *feedback* negativo do eixo HPG.⁷⁴ Desta forma, há uma estimulação indireta na produção de testosterona mediada pela LH e uma manutenção da massa do túbulo seminífero mediada pela FSH, reduzindo o *feedback* negativo estrogénico no eixo HPG.⁷⁴

Os utilizadores de EAA ao terem a possibilidade de restaurar a produção endógena de testosterona de forma rápida, esperam com este tipo de substâncias minimizar ou evitar os sintomas do hipogonadismo induzido por EAA.⁷⁴

Apesar desta informação, o uso da PCT para restaurar a função HPG após a cessação de EAA não está cientificamente comprovado.⁷⁴

Estas constatações põem em evidência a utilização abusiva do tamoxifeno, sendo que a sua utilização fora do controlo médico apresenta riscos significativos.⁷⁴ Este composto é frequentemente adquirido pela internet ou incluído em suplementos não regulamentados, o que conduz a potenciais perigos, como dosagens incorretas, falta de controlo de qualidade e presença de outras substâncias nocivas.⁷⁴ Além disso, o tamoxifeno tem vários efeitos secundários, incluindo um risco acrescido de coágulos sanguíneos e de acidente vascular cerebral, o que sublinha a importância da supervisão médica aquando da utilização deste medicamento.⁷⁴

Além disto, a prática de incluir o tamoxifeno em suplementos dietéticos comercializados para fisiculturistas causa algumas preocupações, uma vez que, frequentemente, as próprias embalagens que contêm o medicamento estão sem rotulagem adequada ou com informações incorretas e que induzem o utilizador ao engano, conduzindo a riscos adicionais para os consumidores que poderão não compreender de forma clara as consequências da sua utilização.⁷⁴

Para além disso, o uso *off-label* do tamoxifeno por atletas amadores está a perturbar o mercado e o seu fornecimento a pacientes que necessitam deste medicamento para colmatar o crescimento de células tumorais em tecidos mamários e que ficam em risco devido a ruturas no mercado.

7. Conclusão

O tamoxifeno é um medicamento com propriedades antineoplásicas e por isso está indicado para o tratamento do cancro de mama.⁷¹

Nos últimos anos, tem surgido uma procura crescente por medicamentos SERMs, com o objetivo de colmatar e minimizar efeitos secundários induzidos pela administração de EAA, como a ginecomastia e o hipogonadismo hipogonadotrófico.⁶¹ O aparecimento de ginecomastia tem sido relatado em fisiculturistas e atletas após a administração de androgénios aromatizáveis, sendo causada por um excesso de estrogénios circulantes devido à conversão de androgénios em estrogénios por enzimas periféricas de aromatase.⁷⁵

Para além do consumo abusivo e sem supervisão destes medicamentos, o pouco controlo existente sobre os produtos que são vendidos aos consumidores tem causado grande preocupação aos profissionais de saúde.

Conclusão global

O estágio curricular permitiu-me descobrir a versatilidade da profissão farmacêutica, servindo como ponto de partida importante para transpôr para a prática todos os conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo da minha formação académica.

Numa altura em que a Saúde em Portugal exige uma maior colaboração entre as diversas classes de profissionais de saúde, os farmacêuticos desempenham um papel crescente na gestão eficiente dos cuidados e na integração da rede de saúde. Desde a implementação da renovação da terapêutica crónica, passando pela implementação de programas de vacinação nas farmácias, até aos benefícios proporcionados à população, a contribuição dos farmacêuticos é fundamental para a melhoria dos cuidados de saúde. Embora distintas, as áreas de Farmácia Hospitalar e de Farmácia Comunitária convergem no compromisso de colocar o utente no centro de todas as decisões, seja através do acompanhamento personalizado, seja pela responsabilidade de assegurar a segurança e eficácia dos tratamentos. Durante o meu estágio em Farmácia Hospitalar, pude colaborar ativamente com as equipas de diferentes departamentos de modo a ajustar doses, a validar, otimizar e monitorizar as terapêuticas prescritas, sempre com o objetivo de promover o uso racional de medicamentos. Já no meu estágio em Farmácia Comunitária, percecionei a importância de comunicar de forma clara e adequada, ajustando a mensagem ao perfil do utente que temos à frente, de modo a que a informação seja compreendida e o cuidado prestado seja o mais eficaz possível. Pude igualmente contribuir para a promoção da literacia em saúde, ao educar e orientar a população na adoção de escolhas mais informadas e conscientes em relação ao seu bem-estar.

Com a conclusão desta unidade curricular, posso afirmar que os últimos seis meses foram cruciais para adquirir ferramentas para a prática profissional. Todo este percurso proporcionou-me uma visão alargada acerca do papel multifacetado do Farmacêutico, preparando-me para abraçar os próximos desafios.

Bibliografia

1. NÚDCH [Online]. Disponível: <https://nudch.eu/en/about-the-hospital> [Acedido a 1 de fevereiro 2024].
2. PEREIRA, R. R. D. P. E. G. 2015. Prescrição de medicamentos off-label - Liberdade e responsabilidade [Online]. Disponível: <https://www.newsfarma.pt/artigos/2278-prescri%C3%A7%C3%A3o-de-medicamentos-off-label-liberdade-e-responsabilidade.html> [Acedido a 1 de março 2024].
3. ODLIND, E. K. A. V. 2012. Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 91.
4. 2023. Reassured by adult safety study, FDA approves sildenafil for children [Online]. Disponível: <https://www.fda.gov/media/173041/download> [Acedido 1 de março 2024].
5. BOUCLY, A., GERGES, C., SAVALE, L., JAÏS, X., JEVNIKAR, M., MONTANI, D., SITBON, O. & HUMBERT, M. 2023. Pulmonary arterial hypertension. *La Presse Médicale*, 52, 104168.
6. ROSE-JONES, L. J. & MCLAUGHLIN, V. V. 2015. Pulmonary hypertension: types and treatments. *Curr Cardiol Rev*, 11, 73-9.
7. THENAPPAN, T., ORMISTON, M. L., RYAN, J. J. & ARCHER, S. L. 2018. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *Bmj*, 360, j5492.
8. WACKER, J. 2023. Paediatric Pulmonary hypertension [Online]. Disponível: <https://cvm.swisshealthweb.ch/en/article/doi/cvm.2023.02212/> [Acedido a 1 de março 2024].
9. SU-JIN RHEE, S. H. S., JAESEONG OH, YOUNG HWA JUNG, CHANG WON CHOI, HAN-SUK KIM AND KYUNG-SANG YU 2022. Population pharmacokinetic analysis of sildenafil in term and preterm infants with pulmonary arterial hypertension. *Scientific Reports*.
14. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento [Online]. Disponível: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Acedido a 1 de março 2024].
15. CRAIG, B. 2006. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. *Heart*, 1879-1885.
16. ANJUM, I. A. A. F. 2023. Atrioventricular Septal Defect [Online]. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562194/> [Acedido a 1 de março 2024].

17. CONTROL, S. I. F. D. 2019. Product Detail of Aminovenoes N-paed 10 % [Online]. Disponível: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka-1/english-version/special-pages/medical-product-detail?page_id=842&lie_id=75353 [Acedido a 1 de março 2024].
18. M. BRAGA, O. L., P. SOETERS, K. FEARON, A. WEIMANN, F. BOZZETTI 2009. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clinical Nutrition*, 28, 378-386.
19. Aminoplasma Hepa 10% [Online]. Disponível: <https://www.mims.com/hongkong/drug/info/aminoplasma%20hepa%2010percent?type=full> [Acedido 1 de março 2024].
20. LIMONGELLI, R. C. A. G. 2006. Complete atrioventricular canal. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.
21. BERLANA, D. 2022. Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*.
22. HOSPITALARIA, S. E. D. F. Filling Parenteral Nutrition bags [Online]. Disponível: <https://cetec.sefh.es/producto/tpn-compounder-braun/?lang=en> [Acedido a 1 de março 2024].
23. DEEPAK CHAWLA, A. T., RAMESH AGARWAL, ASHOK K. DEORARI AND VINOD K. PAUL 2008. Parenteral Nutrition *The Indian Journal of Pediatrics*, 75, 377-383.
24. R. LUQUE, M. B., S. DEL BARCO3, L. EGAÑA, J. GARCÍA-GÓMEZ, M. MARTÍNEZ-GARCÍA, P. PÉREZ-SEGURA, E. PINEDA, J. M. SEPÚLVEDA, M. VIEITO10 2021. SEOM clinical guideline for management of adult medulloblastoma (2020). *Clinical Guides in Oncology*.
25. INSTITUTE, N. C. Medulloblastoma: Diagnosis and Treatment [Online]. Disponível: <https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/tumors/medulloblastoma> [Acedido a 1 de abril 2024].
26. EMA. Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Avastin [Online]. Disponível: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170602137926/anx_137926_pt.pdf [Acedido 1 de abril 2024].
27. HAWKINS, J. A. C. A. C. 2022. Medulloblastoma: WHO 2021 and Beyond. *Pediatric and Developmental Pathology*, 25.
28. ADAM S. LEVY, M. K., SUSAN CHI, DOOJDUEN VILLALUNA, LINDA SPRINGER, CHRIS WILLIAMS-HUGHES, MARYAM FOULADI AND AMAR GAJJAR 2021. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG Randomized Phase II Screening Trial. *Pediatr Blood Cancer*.

29. MÁRIO L DE LEMOS, A. M., ESTHER CHAN, KIMBERLY SCHAFF, AND SUSAN WALISSER 2016. Clinical effectiveness of bevacizumab in patients with recurrent brain tumours: A population-based evaluation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 24.
30. MIR LIM, D. S. S., HOLLY ROBERTS, ANRAN LI, JESSICA CLYMER, KIRA BONA, HASAN AL-SAYEGH, CLEMENT MA, STEVEN G. DUBOIS 2020. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Medicine*, 9.
31. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária [Online]. Disponível: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/> [Acedido a 1 de fevereiro 2024].
32. SNS. 2017. Reações adversas a medicamentos [Online]. Disponível: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/11/29/reacoes-adversas-a-medicamentos/> [Acedido a 1 de fevereiro 2024].
33. INFARMED. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos [Online]. Disponível: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam> [Acedido a 1 de fevereiro 2024].
34. ANDREA L. ZAENGLEIN, M., ARUN L. PATHY, M., BETHANEE J. SCHLOSSER, M., PHD, ALI ALIKHAN, M., HILARY E. BALDWIN, M., DIANE S. BERSON, M., WHITNEY P. BOWE, M., EMMY M. GRABER, M., JULIE C. HARPER, M., SEWON KANG, M., JONETTE E. KERI, M., PHD, JAMES J. LEYDEN, M., RACHEL V. REYNOLDS, M., NANETTE B. SILVERBERG, M., LINDA F. STEIN GOLD, M., MEGHA M. TOLLEFSON, M., JONATHAN S. WEISS, M., NANCY C. DOLAN, M., ANDREW A. SAGAN, M., STERN, M., KEVIN M. BOYER, M. & REVA BHUSHAN, M., PHD 2016. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74, 945-973.
35. MIRIAM SANTER, E. B.-T. A. J. R. 2024. Managing acne vulgaris: an update. *Drug and Therapeutics Bulletin*.
36. DEPARTMENT OF BIOLOGICAL SCIENCES, N. U. O. S., SINGAPORE, SINGAPORE 2020. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Scientific Reports*.
37. BAILEY, R. W. H. A. M. A. 2019. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrology Dialysis Transplantation*.
38. LIZELLE FOX, C. C., MARIQUE AUCAMP, JEANETTA DU PLESSIS AND MINJA GERBER 2016. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*.
39. J.W. CHARNY, B., J.K. CHOI, AND W.D. JAMES 2017. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. *Internacional Journal of Women's Dermatology*.

40. ENRICO CARMINA, B. D., W ANNE LUCKY, W GEORGE AGAK, ANUJA DOKRAS, JIN JU KIM, ROGERIO A LOBO, FAHIMEH RAMEZANI TEHRANI AND DANIEL DUMESIC 2022. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. Journal of the Endocrine Society.
41. AHMED H.H. BAKHEIT, B. M. H. A.-H., AHMED A. ABD-ELGALIL 2014. Chapter One - Azithromycin. Profiles of Drugs Substances, Excipients and Related Methodology, 39, 1-40.
42. RANI KHATIB, F. R. N. S., CAROLINE OMARI, CHRIS PEPPER AND MUZAHIR HASSAN TAYEBJEE 2021. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. Postgrad Med J., 452-458.
43. INFARMED. 2014. Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde; Medicamentos contendo Domperidona: novas recomendações para minimizar o risco cardíaco [Online]. Disponível: https://extranet.infarmed.pt/web/fl/matedu/Domperidona/DHPC_Domperidona_versao_final_12-08-2014.pdf [Acedido a 1 de agosto 2024].
44. Ordem dos Farmacêuticos. 2023. O uso responsável dos antibióticos [Online]. Disponível: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/uso-responsavel-dos-antibioticos/> [Acedido a 1 de agosto 2024].
45. Drug Interaction Checker [Online]. Disponível: https://www.drugs.com/drug_interactions.html [Acedido a 1 de agosto 2024].
46. INFARMED. 2024. Relatório Público de Avaliação [Online]. Disponível: <https://www.infarmed.pt> [Acedido a 1 de setembro de 2024].
47. EMA. 2021. Resumo das Características do Medicamento [Online]. Disponível: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/drovelis-epar-product-information_pt.pdf [Acedido a 1 de setembro de 2024].
48. ITRIYEVA, K. 2022. The normal menstrual cycle. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, 52.
49. ROBERTO RIVERA, I. Y., DAVID GRIMES 1999. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 181, 1263-1269.
50. JEAN MICHEL FOIDART, K. G.-D., ALI KUBBA, JONATHAN DOUXFILS, MITCHELL D. CREININ AND ULYSSE GASPARD 2023. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. AJOG Global Reports.

51. SNS 24. 2023. Menstruação [Online]. Disponível: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-da-mulher/menstruacao/> [Acedido a 1 de setembro 2024].
52. FOIDART, C. G. A. J.-M. 2023. Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. *Drugs in R&D*, 23, 77-92.
53. CORNELIS KLUFT, Y. Z., MARIE MAWET, CHRISTINE KLIPPING, INGRID J.M. DUIJKERS, JACOLINE NEUTEBOOM, JEAN-MICHEL FOIDART, HERJAN COELINGH BENNINK 2017. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*, 95, 140-147.
54. Céline GÉRARDA, J.-F. A., MAUD JOST, JONATHAN DOUXFILSORCID ICON, FRANÇOISE LENFANT, CORALIE FONTAINE, RENÉ HOUTMAN, DAVID F. ARCHER, ROBERT L. REID, ROGERIO A. LOBO, ULYSSE GASPARD, HERJAN J.T. COELINGH BENNINK, MITCHELL D. CREININ & JEAN-MICHEL FOIDART 2022. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 15, 121-137.
55. HIMANSHU CHAUDHRY, N. K. R., POOJA A CHAWLA 2023. An insight into the use of estetrol-drospirenone as effective oral contraceptive. *Health Sciences Review*, 6.
56. LAURE MORIMONT, H. H., JEAN-MICHEL DOGNÉ, ULYSSE GASPARD AND JONATHAN DOUXFILS 2021. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Endocrinol.*
57. CHRISTINE KLIPPINGA, I. D., MARIE MAWETB, CATHERINE MAILLARD B, ADRIANA BASTIDASB, MAUD JOSTB, JEAN-MICHEL FOIDARTB 2021. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*, 103.
58. FRANCA FRUZZETTI, T. F., MARIA MAGDALENA MONTT GUEVARA AND TOMMASO SIMONCINI 2021. Estetrol: A New Choice for Contraception. *Journal of Clinical Medicine*.
59. FRANK Z. STANCZYKA, S. A. W., JEAN-MICHEL FOIDARTB AND DAVID F. ARCHER C 2024. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception*, 130.
60. LAUST FRISENBERG BUHL, L. L. C., AXEL DIEDERICHSEN, JES SANDDAL LINDHOLT, CAROLINE MICHAELA KISTORP, DORTE GLINTBORG, MARIANNE ANDERSEN AND JAN FRYSTYK 2024. Impact of androgenic anabolic steroid use on cardiovascular and mental health in Danish recreational athletes: protocol for a nationwide cross-sectional cohort study as a part of the Fitness Doping in Denmark (FIDO-DK) study. Protocol.

61. GEN KANAYAMA M.D, H. G. P. 2018. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 464, 4-13.
62. RAWDA NAAMNEH ELZENATY, T. D. T., CHRISTA E. FLÜCK 2022. Basics of androgen synthesis and action. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 36.
63. WALKER, W. H. 2009. Molecular mechanisms of testosterone action in spermatogenesis. *Steroids*, 74, 602-607.
64. WILLEM DE RONDE, D. L. S. 2022. Anabolic–androgenic steroid abuse and testicular function in men; recent insights. *Current Opinion in Pharmacology*, 67.
65. CYRUS D. RAHNEMA, B. S., LARRY I. LIPSHULTZ, M.D., LINDSEY E. CROSNOE, B.S., JASON R. KOVAC, M.D., EDWARD D. KIM 2014. Anabolic steroid–induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertility and Sterility*, 101, 1271-1279.
66. JONES, D. M. K. A. T. H. 2013. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology*, 217, 25-45.
67. KUIPERS, F. H. A. H. 2012. Effects of Androgenic-Anabolic Steroids in Athletes. *Sports Medicine*, 34, 513-554.
68. MEENU BENIWAL, K. S., PARITEV SINGH, ABHISHEK SHARMA AND SONU BENIWAL 2023. The Burden of Anabolic Androgenic Steroid-Induced Gynecomastia. *Indian Journal of Plastic Surgery*.
69. MARJORIE ROSSI, M. A., MARIE BASTIDES, MARINA FAUCON, JOHANA BÉNÉ, SOPHIE GAUTIER 2015. Tamoxifène : une prescription surprenante chez un bodybuilder. *La Presse Médicale*, 44, 247-249.
70. Ordem dos Farmacêuticos. 2021. Quais os antidepressores preferenciais em pessoas tratadas com tamoxifeno? [Online]. Disponível: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-os-antidepressores-preferenciais-em-pessoas-tratadas-com-tamoxifeno/> [Acedido a 26 de agosto 2024].
71. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Tamoxifeno [Online]. Disponível: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Acedido a 26 de agosto 2024].
72. MAELA C. FARRAR, T. F. J. 2023. Tamoxifen. *StatPearls*.
73. SMIT, W. D. R. A. D. L. 2020. Anabolic androgenic steroid abuse in young males. *Endocrine Connections*.

74. BONNIE GRANT, J. K., NAIM VALI, JOHN CAMPBELL, LORRAINE MADEN, PRUN BIJRAL, WALJIT S. DHILLO, JAMES MCVEIGH, RICHARD QUINTON AND CHANNA N. JAYASENA 2023. The use of post-cycle therapy is associated with reduced withdrawal symptoms from anabolic-androgenic steroid use: a survey of 470 men. *Subst Abuse Treat Prev Policy*.
75. RONALD S. SWERDLOFF, M. A. J. C. M. N. 2023. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment.
76. MARIA A CHRISTOU, P. A. C., GEORGIOS MARKOZANNES, AGATHOCLES TSATSOULIS, GEORGE MASTORAKOS, STELIOS TIGAS 2017. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 47, 1869-1883.

Anexos

Annex 1. Representative table of the manipulated medicines prepared in the Individualized Medication Preparation Department.

Medical prescription	API	API Dosage (g)	Excipient	Excipient dosage (g)	Amount	Pharmaceutical Form	Indication
10 capsules x 4 mg	Dexamethasone	0,040 g (10 caps x 4 mg)	Sucrose	q.b. 4g (10 caps x 0,4g)	10	capsules	Glucocorticoid
50 capsules x 27 mg	Metronidazole	1,350 g (50 caps x 27 mg)	Sucrose	q.b. 20g (50 caps x 0,4g)	50	capsules	Antibiotic: Infections caused by anaerobic bacteria
70 capsules x 20 mg	Alopurinol (Milurit®)	1,4 g (70 caps x 20 mg)	Sucrose	q.b. 28g (70 caps x 0,4g)	70	capsules	Treatment of idiopathic gout
30 capsules x 100 mg	Vigabatrin (Sabril®)	3 g (30 caps x 100 mg)	Sucrose	q.b. 12g (30 caps x 0,4g)	30	capsules	Treatment of resistant partial epilepsy
10 capsules x 5 mg	Sildenafil	0,050 g (10 caps x 5 mg)	Sucrose	q.b. 4 g (10 caps x 0,4g)	10	capsules	Treatment of pulmonary arterial hypertension
30 capsules x 125 mg 40 capsules x 125 mg	Vancomycin	3,750 g (30 caps x 125 mg) 5 g (40 caps x 125 mg)	Sucrose	q.b. 12 g (30 cps x 0,4g) q.b. 16 g (40 cps x 0,4g)	30	capsules	Glycopeptide-tricyclic antibiotic. Cases of Clostridium infection
2 solutions x 50 g	Methadone Hydrochloride	0,05 g	Purified water	q.b. 50,00g	2	Oral solution	Indicated for weaning from a substance that causes habituation
4 Syrups de 100 mL (c= 10 ug/mL)	Clonidine Hydrochloride	0,004 g (0,001 g* x 4)	Sirupus simplex (SS)	SS: 256 g (64,00 g x 4)	4	Syrups	Antihypertensive

			Purified water (PW)	PW: 200 g (50,00 g x 4)			
4 suppositories x 100 mg	Prednisolone	4 g	Adeps Solidus	43,36 g	4	Suppositories	Used in children to treat laryngitis

* The numbers in bold were taken from the form in the laboratory

Annex 2. Medical prescription of parenteral nutrition for a newborn with AVSD.

Diagnosis: Q21.2 - Atrioventricular Septal Defect (AVSD)

Date of birth: 25-09-2023

Prescription:

288 mL 10% Glucose

98 mL 40% Glucose

92 mL 10% Aminoplasmal Hepa 10% → Aminovenoes N-paed (Pharmaceutical Intervention)

46 mL 20% Lipoplus

10 mL 10% NaCl

10 mL 7,45% KCl

10,4 mL 10% Ca gluconicum

5,22 mL 10% MgSO₄

Total Volume: 555,6 mL

Number of PN: 3

Date of PN: February 16th

Administration Dates - Expiry Dates:

Day 1: February 17 - February 23

Day 2: February 18 - February 23

Day 3: February 19 - February 23



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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