

# MUNDO farmacêutico<sup>®</sup>

Ano 5 - N.º 29 - Julho/Agosto de 2007 - Publicação bimestral - 3€ (IVA inc.)

[www.jasfarma.com](http://www.jasfarma.com)

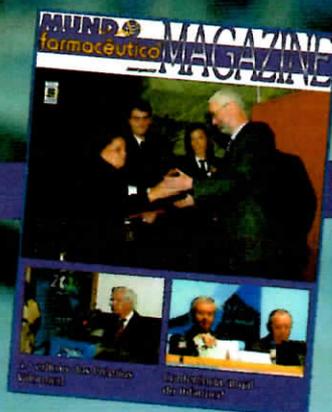


1.º Congresso Científico  
da Associação Nacional  
de Laboratórios Clínicos

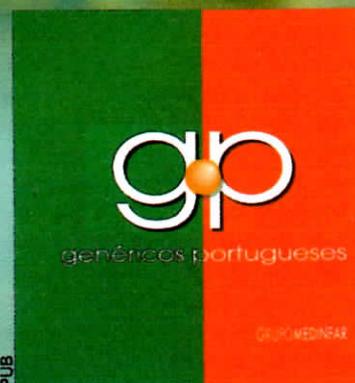
Desequilíbrios  
da pele

12<sup>th</sup> CONGRESS  
OF THE EAHP  
«New Therapies in the 21<sup>st</sup>  
Century: Challenges for  
Hospital Pharmacy»

I Curso de  
Farmacoterapia na  
Infecção por VIH/SIDA



VEJA NO INTERIOR



PUB

# Ainda sobre a «pílula do dia seguinte»

Recentemente, veio a público a notícia de que a venda da «pílula do dia seguinte», em Portugal, tem vindo a aumentar nos últimos anos. Os números não mentem: quase 240 mil «pílulas do dia seguinte» vendidas em 2006, o que representa um aumento de 62% face ao ano de 2003. Desde Outubro de 2000 que os portugueses podem adquirir a «pílula do dia seguinte» em qualquer farmácia do País, sem necessidade de receita médica; mais recentemente, desde Setembro de 2005, passaram a poder adquiri-la também fora das farmácias, ao abrigo do Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, relativo à venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias.

Infelizmente, a facilidade de aquisição deste medicamento não se harmoniza com os riscos potenciais associados à sua toma. De facto, e de acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, relativo ao novo estatuto de medicamento, a contracepção oral de emergência (COE), segundo o n.º 1 do artigo 114.º, deveria ser sujeita a receita médica por dois motivos: um, porque *constitui um risco, directa ou indirectamente, mesmo quando usada para o fim a que se destina, caso seja utilizada sem vigilância médica* (1.º critério para receita médica); outro, porque *contém uma substância cuja actividade ou reacções adversas é indispensável aprofundar* (3.º critério para receita médica). Além disso, a receita médica ajudaria a diminuir o uso repetido da COE e certamente limitaria a sua procura.

Na prática, porém, o carácter de «urgência» da situação inspirou decisões que possibilitam a este medicamento ser cedido sem prescrição médica. Neste cenário, só uma dispensa activa, isto é, com aconselhamento por parte dos profissionais farmacêuticos, poderá limitar os danos. A Ordem dos Farmacêuticos aprovou há já algum tempo o «Protocolo de Intervenção Farmacêutica na Contracepção de Emergência», que procura ajudar todos os farmacêuticos no exercício da sua actividade. Assim, *estabelece regras para a intervenção do farmacêutico na dispensa dos medicamentos utilizados na contracepção de emergência, a qual deve ser efectuada no cumprimento estrito da legislação vigente, dos princípios éticos e deontológicos, bem como dos princípios contemplados nas Boas Práticas de Farmácia*. Este protocolo tem revelado ser um útil instrumento de trabalho, permitindo que um profissional de saúde competente ajude a «filtrar», ainda que tendo por base apenas a informação fornecida pela interessada, as diferentes situações que reclamam a COE, podendo, através da sua análise crítica e cientificamente documentada,



**Doutora Margarida Castel-Branco**  
Assistente convidada,  
Laboratório de Farmacologia,  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra  
mmcb@ci.uc.pt



**Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo**  
Professora auxiliar com  
nomeação definitiva,  
Laboratório de Farmacologia,  
Faculdade de Farmácia  
da Universidade de Coimbra  
vitoriai@ci.uc.pt

evitar a toma desnecessária ou contra-indicada deste medicamento em determinadas situações.

Em meados de Março último, perante a divulgação dos números assustadores das vendas das «pílulas do dia seguinte» em Portugal, farmacêuticos e médicos voltaram a alertar para os riscos do seu consumo repetido. Neste artigo procuramos aprofundar esta temática.

Nas formulações comercializadas em Portugal, o levonorgestrel aparece numa dosagem de 0,75 mg por comprimido, sendo a posologia recomendada de dois comprimidos tomados em toma única ou intervalados de 12 horas, num período máximo de 72 horas após a relação sexual desprotegida ou mal protegida potencialmente fértil. Actualmente, estas formulações estão a ser substituídas por outras que consistem num único comprimido

contendo 1,5 mg de levonorgestrel.

O mecanismo pelo qual a COE actua não está ainda completamente esclarecido. Provavelmente são vários os mecanismos de acção possíveis, dependendo da altura em que ocorre a toma da COE em relação ao momento da ovulação (períodos pré, peri ou pós-ovulatório). Assim, é provável que a COE possa actuar antes da fecundação, por interferência com a ovulação (atrasando-a ou inibindo-a) ou por espessamento do muco cervical, de modo a dificultar a migração dos espermatozoides (o que só terá relevância se for tomada antes da relação sexual em causa); se já tiver ocorrido a fecundação, a COE poderá actuar por interferência na viabilidade e/ou funcionalidade do corpo amarelo (com consequências na produção de progesterona), por diminuição do peristaltismo das trompas de Falópio (com a inviabilização do ovo fertilizado antes da sua chegada ao útero) ou por desencadeamento de alterações endometriais hostis à implantação do embrião (atrofia aguda da parede uterina).

Mas quais são os riscos resultantes da toma do levonorgestrel? Recorde-se que o levonorgestrel é um composto progestagénico de origem sintética pertencente ao subgrupo dos derivados da 19-nortestosterona. Devido à sua estrutura química, este composto apresenta, para além da actividade progestagénica principal, uma certa actividade androgénica e anabólica. Os folhetos informativos da COE referem, como efeitos secundários possíveis, náuseas e vómitos, tonturas, fadiga e cefaleias, dores abdominais, tensão mamária e atraso na menstruação. Referem ainda a possibilidade de ocorrerem episódios de hemorragias uterinas não coincidentes com a menstruação.

No entanto, sabe-se que os progestagénios podem ser responsabilizados por diversos problemas cardiovasculares (um aumento da retenção de sódio e água, a par de um aumento do substrato hepático da renina capaz de activar o eixo renina-angiotensina-aldosterona, podem conduzir à formação de edemas e à subida da tensão arterial), perturbações no metabolismo dos lípidos (a actividade androgénica do levonorgestrel pode levar a uma diminuição das HDL e a um aumento das LDL, com a consequente instalação de dislipidemias, verdadeiros pontos de partida para o desenvolvimento de processos ateroscleróticos), perturbações no metabolismo dos hidratos de carbono (com diminuição da tolerância à glucose) e problemas hepáticos (os progestagénios, tal como os estrogénios, são fortemente metabolizados no fígado, podendo daí resultar alguma hepatotoxicidade). Diversos problemas de pele também podem ser atribuídos à acção masculinizante do levonorgestrel (cloasma, acne, hirsutismo), bem como outros efeitos, os quais incluem aumento do risco de cancro da mama, diminuição da libido e aumento de peso.

Em relação às consequências indesejáveis da utilização do levonorgestrel em doses elevadas (tais como as usadas na COE) pouco se sabe. Teoricamente, a utilização de doses mais elevadas de um composto exacerba os efeitos secundários/adversos desse mesmo composto, o que ainda é mais agravado se o seu uso for repetido com alguma regularidade. Há estudos que confirmam um agravamento de determinados efeitos com a toma de maiores dosagens do composto, concretamente daqueles que têm um componente alérgico associado ao seu aparecimento (hemorragia vaginal, náuseas, vômitos, cefaleias, enxaquecas, etc.).

No que se relaciona com os outros efeitos, quase não há artigos que refiram estudos sobre os efeitos adversos associados apenas aos progestagénios, o que não é o mesmo que dizer que eles não existem (os estudos envolvem habitualmente contraceptivos compostos por um progestagénio e um estrogénio). No entanto, encontra-se na literatura uma associação entre o uso de progestagénios e um aumento do risco de tromboembolismo venoso, principalmente quando os progestagénios são utilizados em elevadas doses, e

uma associação entre o uso de progestagénios e o desenvolvimento de processos ateroscleróticos. Recentemente foi publicado um estudo onde se demonstrou que mesmo uma curta exposição à COE é capaz de alterar significativamente o sistema da coagulação sanguínea.

Estão relatados ainda vários casos de gravidez ectópica após a toma da COE, facilmente explicável pelo facto do progestagénio diminuir o peristaltismo das trompas e, assim, o ovo fertilizado ver dificultada a sua chegada à cavidade uterina em tempo útil. Note-se que uma gravidez ectópica não é um mero efeito adverso da toma de um medicamento, mas sim uma situação que, para além de inviabilizar o embrião, põe em risco a saúde reprodutiva da mulher, tornando-a infértil, ou pode mesmo causar-lhe a morte.

Desafortunadamente, a maioria dos estudos relacionados com a

Desafortunadamente, a maioria dos estudos relacionados com a COE foca a sua atenção na avaliação da eficácia do método, deixando para segundo plano a avaliação da segurança da sua utilização. Uma análise cuidada desses estudos mostra depois que tanto a avaliação da eficácia como a da tolerabilidade estão muitas vezes dependentes dos «registos» fornecidos pelas utilizadoras do método.

COE foca a sua atenção na avaliação da eficácia do método, deixando para segundo plano a avaliação da segurança da sua utilização. Uma análise cuidada desses estudos mostra depois que tanto a avaliação da eficácia como a da tolerabilidade estão muitas vezes dependentes dos «registos» fornecidos pelas utilizadoras do método. Por exemplo, o cálculo da probabilidade de concepção no dia em que ocorreu a relação sexual, necessário ao cálculo da eficácia do método, assenta, na esmagadora maioria das vezes, no método do calendário, tendo por base a informação – quantas vezes incerta – dada pela mulher do dia previsto da próxima menstruação e do dia em que ocorreu o acto sexual desprotegido.

Também no que se refere à segurança da utilização do método, a informação dada pela utilizadora é fundamental, uma vez que a avaliação da tolerabilidade é feita com base nos sinais visíveis (náuseas, vômitos, cefaleias, fadiga, etc.) relatados pelas mulheres durante períodos de tempo relativamente curtos (que podem ir de uma a um máximo de seis semanas após a toma do medicamento, consoante os estudos). E quem faz a avaliação da segurança a longo prazo? De facto, todos sabemos que um efeito indesejável grave pode não ser imediatamente aparente. Quem avalia as funções hepática, cardíaca, vascular, renal, etc. da mulher, principalmente se o método for usado com alguma regularidade? Até à data não há qualquer estudo nesse sentido mais amplo.

Segundo os folhetos informativos, a toma da COE está apenas contra-indicada se a mulher estiver grávida, se houver hipersensibilidade ao levonorgestrel ou a qualquer outro componente da pílula, se existir história prévia de gravidez ectópica ou de salpingite e se houver doença hepática grave ou doença digestiva grave que impeça a absorção de medicamentos. No entanto, sabe-se que são contra-indicações absolutas da toma da pílula convencional as doenças cardiovasculares e tromboembólicas, as dislipidemias, as hemorragias vaginais anormais, o cancro da mama, os carcinomas do tracto reprodutivo feminino, as neoplasias hormonodependentes, as doenças hepáticas, a gravidez e o tabagismo, enquanto que se apresentam como contra-

indicações relativas à toma da pílula as cefaleias, a hipertensão arterial, a diabetes *mellitus*, a icterícia, as doenças da vesícula e os fibromas uterinos.

Recorde-se, por sua vez, que na COE se usa um progestagénio em doses 10-30 vezes superiores às que aparecem num comprimido de pílula convencional. Claro que, no caso de uma mulher jovem e com saúde, os efeitos adversos podem ser apenas cefaleias, náuseas, vômitos e dores abdominais mais ou menos intensas; mas se a mulher tiver (tendo disso conhecimento ou não) patologia valvular cardíaca, doença coronária, alterações na coagulação, hipertensão arterial ou aneurismas, se tiver susceptibilidade genética para cancro da mama ou do ovário, ou se apresentar factores de risco tais como tabagismo, obesidade, diabetes ou hipercolesterolemia, os efeitos adversos podem ser bastante mais graves. ➔



Curiosamente, os estudos são sempre feitos com mulheres saudáveis. Os critérios de inclusão são muito claros: só entram nestes estudos clínicos mulheres saudáveis sem contra-indicações para o uso da contraceção convencional, sendo a avaliação feita por exame físico, histórica clínica, análises de urina e dados laboratoriais.

Finalmente, não se conhecem bem os efeitos resultantes da toma repetida da COE. Nem se sabe ao certo qual a frequência e a regularidade com que as mulheres de diversas faixas etárias ou de diferentes estratos sociais usam a COE (supõe-se, sim, que quanto mais vezes uma mulher toma a COE, tanto mais ela querará passar pelo anonimato). Enquanto que uns estudos afirmam que a utilização repetida da COE é rara, outros apontam para a ausência de dados absolutos sobre esta matéria e outros estimam uma percentagem entre 50-70% das utilizadoras da COE a já terem usado pelo menos uma vez anteriormente a COE.

Em Portugal, foi realizado um estudo entre Maio de 2003 e Abril de 2004 com vista à caracterização da procura e da utilização da COE, após três anos da sua comercialização no país sem receita médica. Esse estudo refere que 65% das utilizadoras estavam a tomar a COE pela 1.ª vez, que 20,3% a estavam a tomar pela 2.ª vez, que 10% a estavam a tomar pela 3.ª vez e que 3,7% já a tinham tomado mais de três vezes anteriormente, num máximo de 10 utilizações.

Há um estudo clínico interessante que analisa, durante seis meses, a eficácia contraceptiva e a segurança da toma pouco frequente mas regular do levonorgestrel 0,75 mg após cada relação sexual como sendo o único método contraceptivo utilizado. As mulheres eram saudáveis, sem qualquer contra-indicação para a toma da pílula convencional. A grande conclusão a que os autores chegam é a de que o uso repetido da COE após as relações sexuais não é uma boa opção contraceptiva, não só em termos de eficácia como prin-

cipalmente em termos de tolerabilidade. De facto, 1/3 das mulheres desistiu do estudo antes de terminarem os 6 meses, tendo sido as alterações no ciclo menstrual o principal motivo de desistência, e 70% das mulheres referiu queixas relacionadas com o ciclo menstrual. As outras queixas incluíram (em ordem decrescente) náuseas, tensão mamária, fadiga, tonturas, cefaleias, dores abdominais, perda de libido, depressão e vômitos.

Só nos primeiros dois meses de 2007 foram vendidas, em Portugal, 42.561 embalagens de COE, sugerindo que o total de vendas, este ano, seja igual ou mesmo superior ao do ano passado. A facilidade de acesso à COE pode estar a pôr em risco a saúde de quem usa e abusa de um método que, como o próprio nome indica, só deve ser utilizado quando todos os outros falharam. Fica-nos o desafio da dispensa activa destes medicamentos, fazendo desse momento único e privilegiado um espaço de informação e sensibilização com vista a mais e melhor saúde para as nossas mulheres. ■

### Referências

- ANF: Uma Observação sobre COE. Relatório. Lisboa: ANF [et al.]. Set. 2004 / Arowojolu & Okewole. *WAJM*. 23 (2004) 191-193 / Arowojolu [et al.]. *Contracep*. 66 (2002) 269-273 / Croxatto [et al.]. *Contracep*. 70 (2004) 442-450 / Durand [et al.]. *Contracep*. 71 (2005) 451-457 / Ellison [et al.]. *BMJ*. 321 (2000) 1382 / Gainer [et al.]. *Contracep*. 64 (2001) 17-21 / Grant. *The Lancet*. 357 (2001) 1203 / Hamoda [et al.]. *Obstet. Gynecol*. 104 (2004) 1307-1313 / Hapangama [et al.]. *Contracep*. 63 (2001) 123-129 / Harper [et al.]. *Am. J. Obstetrics and Gynecology*. 191 (2004) 1158-1163 / Jian & Linan. *Eur. J. Contracep. Rep. Health Care*. 8 (2003) 225-228 / Katzung. *Basic & Clin. Pharmacol*. 9th ed. McGraw-Hill, 2004. Cp. 40 / Okewole & Arowojolu. *Int. J. Gynecol. Obst*. 89 (2005) 57-58 / Okewole [et al.]. *Contracep*. 75 (2007) 372-377 / Poulter [et al.]. *The Lancet*. 354 (1999) 1610 / Roizen [et al.]. *The J. Fam. Plan. Reprod. Health Care*. 27 (2001) 197-202 / Rowlands. *Contracep*. 67 (2003) 421-422 / Sheffer-Mimouni [et al.]. *Contracep*. 67 (2003) 267-269 / Shelton. *Contracep*. 66 (2002) 15-17 / Stirling & Glasier. *Contracep*. 66 (2002) 19-22 / Unit. *Nat. Dev. Prog. [et al.]*. *Contracep*. 61 (2000) 303-308 / van Rooijen [et al.]. *Thromb. Haemost*. 97 (2007) 15-20 / Vasilakis [et al.]. *The Lancet*. 354 (1999) 1610-1611 / von Hertzen [et al.]. *The Lancet*. 360 (2002) 1803-1810.

## Notícias

### Apenas 1/5 dos diabéticos com doença controlada

A Sociedade Portuguesa de Diabetologia, o Instituto de Higiene e Medicina Social da Universidade de Coimbra e a sanofi-aventis promoveram o estudo TEDDI, «Terapêuticas Efectuadas nos Doentes Diabéticos», com o objectivo de avaliar a realidade portuguesa, no que diz respeito à abordagem da diabetes tipos 1 e 2. A pesquisa HbA1C nas análises permitiu observar que apenas um quinto dos doentes tem a diabetes controlada. A prevalência de risco cardiometabólico verificada no total da amostra foi elevada, registando-se uma forte associação entre a diabetes e patologias cardiovasculares. Concluiu-se que a maioria dos 1775 diabéticos analisados apresenta excesso de peso e um perímetro abdominal superior ao recomendado.

«Passa a Palavra» contra o cancro do colo do útero A apresentação da primeira campanha nacio-

nal de prevenção contra o cancro do colo do útero, intitulada «Passa a palavra», decorreu na sala Fernando Pessoa, Centro Cultural de Belém. Esta é uma iniciativa conjunta da Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC), Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP), Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO), Federação das sociedades portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia (FSPOG) e da Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral (APMCG). Durante a apresentação foi também visionado o testemunho da apresentadora Júlia Pinheiro, o rosto da campanha. Na Europa, o cancro do colo do útero é a segunda causa de morte por cancro (a seguir ao cancro da mama) entre mulheres dos 15 aos 44 anos.

500 mil casais inférteis em Portugal Especialistas médicos nacionais e internacionais reuniram-se no 3.º Congresso Português de Medicina da Reprodução, na

Fundação Serralves, no Porto. Os principais temas abordados foram o panorama português de infertilidade, os novos avanços e tratamentos disponíveis no País e também as alterações dos padrões demográficos ocorridas nos últimos anos, nos países desenvolvidos, com a diminuição da natalidade e o consequente problema da renovação das gerações.

Cancro da mama com consultas gratuitas A Associação Portuguesa de Apoio à Mulher com Cancro da Mama (APAMCM) pode agora contar com uma consulta de ginecologia gratuita, depois de 2000 mulheres



e homens de todo o País se terem unido na Corrida Sempre Mulher Criostaminal, que decorreu no Dia da Mãe, na Praia de Carcavelos. Há mais de nove anos que APAMCM, uma organização sem fins lucrativos, possibilita o apoio terapêutico, psicológico, social e jurídico a mulheres com cancro da mama.

### Presidentes da Sociedade das Ciências Médicas em livro

O livro *A Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa e os seus Presidentes (1835-2006)*, da autoria de Artur Torres Pereira, Luiz Silveira Botelho e Jorge Soares, foi lançado no Auditório da Fundação Oriente, em Lisboa. A obra aborda as biografias científicas dos 58 primeiros presidentes daquela sociedade, incluindo figuras tão conhecidas como José Thomaz de Sousa Martins, José Curry Cabral, Miguel Bombarda, Manuel Alfredo da Costa, Ricardo Jorge, Reynaldo dos Santos, Carlos Monjardino, Egas Moniz ou João Lobo Antunes.