Boletim do cim

ROF 116 Jul/Set 2015

POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CANABINOIDES

O uso de fármacos com efeitos adversos graves (incluindo os de natureza social) não pode ser indiferente a considerações de ordem política, ideológica e securitária, devendo estar fundamentado em bases científicas. A descoberta de recetores canabinoides é recente (fim do século XX) e veio alertar para a existência de canabinoides endógenos, com uma função fisiológica específica. Simultaneamente, levanta a questão da óbvia legitimidade da sua utilização. Opinamos que tão nefasta seria uma visão proibicionista como uma moda libertária, ambas acabariam por constituir uma desconsideração pela verdade biológica e pelo rigor da ciência farmacológica e da arte médica.

A *Cannabis* é dos fármacos psicotrópicos mais antigos conhecidos da humanidade. As espécies mais relevantes são a *Cannabis sativa, Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis.* Na *Cannabis* encontram-se mais de 400 produtos químicos, estando cerca de 60 agrupados no grupo dos canabinoides. Canabinoide é a designação genérica que inclui substâncias, naturais ou artificiais, que ativam os recetores canabinoides (CB1 e CB2). Devido à enorme diversidade ampliou-se a classificação para canabinoides endógenos (endocanabinoides) e exógenos (fitocanabinoides de origem vegetal e sintéticos).

O principal canabinoide com ação psicoativa é o Δ_9-tetrahidrocanabinol (THC). Existem outros, em menor quantidade e sem efeito psicotrópico significativo em comparação com THC, tais como Δ_8-tetrahidrocanabinol, canabinol (CBN), canabidiol (CBD), entre outros. O THC e Δ_8-tetrahidrocanabinol mimetizam a ação da anandamida, um neurotransmissor produzido no organismo. Os endocanabinoides encontram-se a nível do sistema nervoso e imunológico dos animais e seres humanos. Os canabinoides sintéticos, tais como o dronabinol (forma oral do THC) a nabilona e o rimonabant são produzidos laboratorialmente. Englobam várias classes químicas e assemelham-se ao THC e CBD.

Os endocanabinoides e os fitocanabinoides atuam nos recetores CB1 existentes em estruturas neurológicas centrais (tálamo, medula, etc.) e nos gânglios das raízes dorsais. Também presentes a nível do fígado, pâncreas, pele, coração, pulmão, vasos sanguíneos, trato urogenital e gastrointestinal. Os recetores CB2 localizam-se a nível periférico, expressando-se nos macrófagos, mastócitos, monócitos e linfócitos, podendo também ser induzidos nas células da microglia (mas não em neurónios do SNC) em determinadas situações patológicas.[1] A ativação dos recetores CB1 conduz à inibição da libertação da acetilcolina, dopamina, GABA, histamina, serotonina, glutamato, aspartato e noradrenalina, para além da diminuição da excitação neuronal. Apenas a ativação destes recetores conduz ao aparecimento dos efeitos psicotrópicos conhecidos.

A administração da *Cannabis*, por via oral ou inalatória, condiciona o teor de THC absorvido e a velocidade de absorção. Por via inalatória a absorção é rápida (pico de ação 3-5 minutos) e a quantidade absorvida depende da forma como se fuma. A biodisponibilidade varia entre 18-50% consoante a profundidade das inspirações e a retenção do fumo a nível pulmonar, com efeito máximo entre 30-60 minutos. Por via oral, a absorção é lenta e variável entre os indivíduos, o pico de ação é lento (30-60 minutos), sendo o efeito progressivo e menos duradouro. A biodisponibilidade varia entre 6-20% devido à destruição pelo suco gástrico e à metabolização hepática. A concentração plasmática, após administração oral, é modificada por uma refeição rica em lípidos, aumentando a absorção até 90-95%.[1] A concentração plasmática aumenta rapidamente após administração por via inalatória, desaparecendo do plasma após 3-4h. Os canabinoides são metabolizados a nível hepático, pelo citocromo P450. O tempo de semivida de eliminação é menor nos consumidores crónicos comparado com os consumidores ocasionais (28h *versus* 56h). Os metabolitos são eliminados pela urina e fezes. Os canabinoides atravessam a placenta e são excretados no leite materno.[2]

Os efeitos imediatos do consumo incluem o aumento da frequência cardíaca, o aumento da pressão arterial sistólica em decúbito e a diminuição em ortostatismo, a congestão dos vasos conjuntivais, a dilatação dos brônquios, a diminuição da pressão intraocular, entre outros. Nos efeitos psíquicos, temos a euforia, sonolência, ideias paranoides, maior sensibilidade aos estímulos externos, alteração da memória imediata, entre outros. O consumo crónico pode levar à destruição dos recetores nos neurónios, resultando num défice de atenção, perda de memória e menor capacidade de aprendizagem.

As propriedades medicinais da *Cannabis* resultam principalmente do teor em THC. Os principais efeitos com interesse clínico do THC resultam da atividade nos recetores CB1 e consistem na ação analgésica, diminuição da pressão intraocular, estimulação do apetite, atividade ansiolítica e antiemética. O seu uso clínico foi impedido devido aos efeitos psicotrópicos, o potencial de dependência e aos efeitos adversos. O uso da *Cannabis* para fins medicinais tem como principal desafio encontrar uma forma de balancear os usos terapêuticos benéficos com os efeitos adversos.[3]

Com a finalidade de avaliar o potencial terapêutico dos canabinoides, uma meta-análise[1] de 2006 com 72 ensaios clínicos, identificou 10 patologias nas quais se ensaiou o benefício terapêutico.

A eficácia da nabilona e do dronabinol em contexto de **emese** relacionada com a quimioterapia no doente oncológico, foi

TERAPÊUTICA CANABINOIDE SINTÉTICA EM PORTUGAL (DADOS DO INFARMED)

Nome comercial	DCI	Uso terapêutico
Marinol®(1) Cesamet®(2)	Dronabinol Nabilona	Estimulante apetite/Antiemético (oncologia/HIV)
Sativex®(3)	THC+Canabidiol	Tratamento da rigidez muscular na Esclerose Múltipla
Acomplia®(4)	Rimonabant	Redução apetite/Tratamento obesidade

1. Revogado 2005; 2. Não comercializado; 3. Autorizado em 2012 (não comercializado); 4. Revogado 2009

amplamente comprovada em ensaios clínicos. A eficácia antiemética destes canabinoides foi significativamente prejudicada pela alta incidência de efeitos adversos, alguns graves. O interesse dos canabinoides como antieméticos declinou consideravelmente com o advento dos antagonistas dos recetores 5-HT_3.[4-6] Estes fármacos são mais potentes, não apresentam efeitos psicotrópicos significativos e podem ser administrados por via endovenosa.

Os canabinoides usados como **estimulantes do apetite** foram avaliados em doença oncológica e em SIDA. O estudo principal avaliou 469 doentes oncológicos[7] com perda de peso grave e comparou os efeitos de dronabinol com o megestrol. Nas doses utilizadas o megestrol estimulou o apetite em 75% dos doentes e aumento de peso em 11%. O grupo tratado com dronabinol apresentou resultados inferiores e estatisticamente significativos: 49% e 3%, respetivamente. A terapêutica combinada (megestrol e dronabinol) não apresentou benefício adicional quando comparada com o megestrol isoladamente. Um ensaio com marijuana fumada (THC inalado) e dronabinol (análogo sintético oral de THC) *versus* placebo,[8] revelou resultados positivos em doentes infetados com HIV.

Na **analgesia**, foram analisados 46 doentes oncológicos, ficando demonstrada a eficácia analgésica com THC oral nas doses de 10, 15 e 20mg.[9,10] No entanto, a sonolência e alterações cognitivas foram frequentes. Lynch *et al.,* publicaram em 2011, uma revisão sistemática de ensaios aleatorizados[11] em dor crónica não oncológica. Os ensaios envolveram 766 doentes, tendo sido identificado um efeito analgésico modesto em dor crónica não oncológica, dor neuropática e outros tipos de dor (fibromialgia, artrite reumatoide, dor crónica mista e como adjuvante de opioides em doentes com dor crónica mista). Vários destes ensaios reportaram melhorias significativas na qualidade do sono, efeito este especialmente importante no tratamento da dor crónica. O efeito terapêutico teve uma duração média de 2,8 semanas. Os efeitos adversos relatados foram em geral bem tolerados, de intensidade ligeira a moderada e consistiram em sedação, tonturas, xerostomia, náuseas e perturbações da concentração.

As limitações nestes ensaios foram o reduzido tamanho das amostras e a duração, inviabilizando conclusões sobre eficácia e segurança, incluindo o potencial de abuso.

Concluindo, esta revisão demonstrou que os canabinoides são uma opção terapêutica para dor crónica (sobretudo neuropática) de eficácia analgésica modesta e aparentemente segura, tendo em conta as limitações referidas.

A **esclerose múltipla** é uma doença neurodegenerativa acompanhada de espasticidade, dor crónica nas extremidades, parestesias de mãos e pés, entre outros. As preparações estudadas, nesta patologia, foram marijuana e haxixe fumados e THC oral e sublingual. Na meta-análise de 2006, os resultados foram mistos, apenas alguns doentes referiram melhorias na espasticidade e espasmos musculares, na dor, na qualidade do sono, nos tremores e no estado geral.[1] A conclusão mais confiável sobre a eficácia e inocuidade dos canabinoides nesta patologia provém de 2 estudos[12,13] que recrutaram grandes amostras populacionais. Globalmente, demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa da espasticidade, da qualidade de sono, da mobilidade e da disfunção vesical. Os efeitos adversos foram ligeiros e bem tolerados.

Os dados disponíveis sobre os efeitos terapêuticos dos canabinoides noutras patologias são limitados pela pequena dimensão das amostras estudadas, nomeadamente na **lesão medular**, no **síndroma de Gilles de la Tourette**, na **epilepsia,** no **glaucoma**, em doentes **parkinsónicos** e na **distonia primária**. Os resultados nestas patologias foram negativos ou pelo menos inconclusivos.

Concluindo, no âmbito da Medicina da dor, é conhecido o papel fundamental dos canabinoides na fisiologia da nociceção, tanto na neurotransmissão pré-sináptica (recetores CB1), no tónus fisiológico antinocicetivo (essencialmente através dos endocanabinoides), nos mecanismos relacionados com a ativação da microglia (recetores CB2) e no sinergismo com a terapêutica opioide e com as endorfinas. São ainda necessários progressos na investigação até se chegar a indicações terapêuticas seguras. Tendo em conta a provável correlação entre os recetores CB1 centrais e os efeitos adversos mais graves, a estratégia atual da investigação de novos fármacos canabinoides inclui agonistas dos recetores CB2, inibidores das enzimas que degradam os endocanabinoides, análogos dos endocanabinoides e fármacos dirigidos aos recetores CB1 periféricos (para a dor neuropática periférica).

Para cada patologia está por determinar o tipo de canabinoide e a via de administração mais adequada, para maximizar os efeitos pretendidos e minimizar a incidência de efeitos adversos. No entanto, existem suficientes conhecimentos e ensaios clínicos para se poder afirmar que têm o seu lugar na fisiologia humana e poderão vir a tê-lo como terapêutica médica. Existe evidência moderada na utilização dos canabinoides no tratamento da dor crónica (dor neuropática e dor oncológica) e espasticidade. No entanto, na emese devido à quimioterapia, aumento de peso no doente HIV e síndroma de Gilles de la Tourette as evidências são baixas.[14] A evidência mais consistente do seu benefício é no tratamento da dor central neuropática e na dor associada à esclerose múltipla, não tendo praticamente efeito na dor aguda.

Manuel P. Silva
Anestesista
Assistente Hospitalar da Unidade de Dor
Hospital Garcia de Orta
Gisela Costa
Farmacêutica
Hospital Garcia de Orta

Referências bibliográficas

1. Amar B.A. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. J Ethnopharmacol. 2006; 105:1-25.
2. Fundació Institut Català de Farmacologia, Uso terapeutico del cannabis: Farmacologia basica, 2007.
3. Fonseca M, Costa M, Almeida M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira N. O sistema endocanabinoide-uma perspetiva terapêutica. Acta Farm Port. 2013; 2(2): 37-44.
4. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. Br J Psychiatry. 2001; 178: 107-115.
5. Soderpalm A, Schuster A, Wit H. Antiemetic efficacy of smoked marijuana. Subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac. Pharmacol Biochem Behav. 2001; 69: 343–350.
6. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. Eur J Cancer. 2005; 41: 199–205.
7. Jatoi A, Windschitl, Loprinzic C, Sloan J, Dakhil S, Mailliard J, Christensen B. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North central cancer treatment group study. J Clin Oncol. 2002; 20: 567–573.
8. Abrams D, Hilton J, Leiser R, Shade S, Elbeik T, Aweeka F, Schambelan M. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med. 2003; 139: 258–266.
9. Noyes Jr R, Brunk S, Avery D, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. Clin Pharmacol Ther. 1975; 18: 84-89.
10. Noyes Jr R, Brunk S, Baram D, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. J Clin Pharmacol. 1975; 15: 139-143.
11. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain: a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol. 2011; 72(5): 735-744.
12. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A. Thompson A. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicenter randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 362: 1517–1526.
13. Wade D, Robson P, Mahela P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. Mult Scler. 2004; 10: 434–441.
14. Whiting PF, Wolff R. Deshpande S, Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidlkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for medical use a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015; 313(24): 2456-2473.

A CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA NA ACTUALIDADE

A contracepção de emergência (CE) é um método contraceptivo destinado a prevenir a gravidez depois de uma relação sexual desprotegida ou em caso de potencial falha do método contraceptivo.[1-5] Neste último caso, podem ser incluídas situações como a ruptura ou uso incorrecto de preservativos e a falha na toma de contraceptivos orais.[1,4]
Os métodos de CE mais efectivos são o uso de fármacos, como o levonorgestrel (LNG) e o ulipristal (ULI), e a inserção de um dispositivo intra-uterino (DIU) de cobre.[3,5,6]

LEVONORGESTREL

O LNG é um progestagénio utilizado na CE numa dose de 1,5 mg. Deve ser administrado dentro das primeiras 72h após uma relação sexual desprotegida ou em caso de falha de um método contraceptivo.[1-3] Em Portugal, estão autorizados dois medicamentos não sujeitos a receita medica.
Ainda é debatido o mecanismo de acção preciso.[6-8] Os dados mostram que a CE com LNG funciona por atraso ou inibição da ovulação,[3,6,9-11] sendo este o principal e, possivelmente, o único mecanismo de acção.[6,11] Os estudos mais recentes não mostraram alterações importantes nos mecanismos associados com a receptividade endometrial.[3,7,12]
O LNG só impede a gravidez quando tomado antes da fertilização do ovo,[3,6] sendo depois inefectivo.[2,3,12] As taxas de eficácia do LNG variam conforme os estudos, estima-se que pode prevenir cerca do 85% das gravidezes não desejadas.[1,9] A eficácia parece diminuir dependendo do intervalo entre a relação sexual de risco e a administração;[3,4,9,10] é mais eficaz se administrado nas primeiras 24h após as relações.[1,13]
Uma análise dos estudos da OMS sugere que poderia ser efectivo até 96h;[2,8,14-16] após este período e até às 120h a eficácia é incerta.[2,14,16] Contudo, a utilização após as 72h está fora das indicações aprovadas.[2,8,13,14,16]

Contra-indicações e precauções de utilização

Não há contra-indicações médicas relevantes para a CE com LNG.[2-5,7,8,15]
A CE com LNG é contra-indicada na gravidez, pela falta de utilidade nesse caso.[1,2,5-9] Todavia, se tomado acidentalmente, não se conhecem danos para a mulher, o curso da gravidez ou para o feto.[5,17] A CE não interrompe uma gravidez estabelecida,[1,2,3,12,18] e não tem sido associada a efeitos teratogénicos.[1-3,7,9,10] A falha do método com resultado de gravidez, não tem sido associada com complicações.[5,6,9]
O uso é contra-indicado se existir hipersensibilidade ao LNG ou aos excipientes.[7,9] Não é recomendado em mulheres com insuficiência hepática grave.[13,16] As síndromes graves de má absorção, como a doença de Crohn, podem diminuir a eficácia.[13,16,18]
Tem sido referido que as contra-indicações usuais dos contraceptivos orais não se aplicam à CE, pelo seu curto tempo de exposição.[10,17] Além disso, em certas patologias os riscos associados à gravidez podem ultrapassar os relacionados com a CE.[10] Segundo a OMS, a história de complicações cardiovasculares graves, de enxaqueca ou de doença hepática são situações em que as vantagens do método ultrapassam o risco teórico ou provado.[6,17] Contudo, pode ser necessário seguimento.[17]
Pelo conteúdo em lactose, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de insuficiência de lactase de Lapp ou de má absorção de glucose-galactose devem evitar a toma.[13,16]
O LNG é excretado no leite materno. Para evitar a exposição do lactente aconselha-se a administração imediatamente após a amamentação e atrasar a seguinte pelo menos durante 8h.[13,19,20]
Após a utilização do LNG, é recomendada a utilização de método contraceptivo local até ao início da menstruação seguinte. A utilização não impede a continuação da toma do contraceptivo hormonal regular.[19,20]

Reacções adversas e interacções

Entre as reacções adversas mais comuns estão: náuseas, vómitos, tonturas, cefaleias e fadiga.[3,7] Geralmente são leves[2] e desaparecem em 48h.[9] Podem surgir alterações na menstruação seguinte,[1-3,6] como avanço ou atraso de alguns dias.[3,12,19,20]
Ao prevenir a ovulação e a fecundação, o risco de gravidez ectópica é provavelmente baixo.[9] A taxa desta não parece diferente da observada na população geral.[3,7,14] Os fabricantes dos medicamentos não os aconselham em mulheres com risco (história prévia de salpingite ou de gravidez ectópica).[19,20] Contudo, algumas organizações não o contra-indicam.[14]
O uso concomitante de indutores enzimáticos hepáticos pode aumentar o metabolismo do LNG, reduzindo a eficácia. Entre eles encontram-se os barbitúricos (incluindo a primidona), a fenitoína, a carbamazepina, o *Hypericum perforatum* (hipericão), a rifampicina, o ritonavir, a rifabutina e a griseofulvina.[9,13,18] Estes fármacos reduzem as concentrações de LNG durante e, possivelmente, 4 semanas após o uso.[2] Em mulheres que tomam estes fármacos, ou os tomaram nas últimas 4 semanas, a inserção de um DIU pode ser uma alternativa. Alguns grupos profissionais recomendam considerar o aumento da dose de LNG a 3 mg,[2,4,14,18] ainda que esta posologia esteja fora das indicações aprovadas,[4,9,18-20] e não existirem estudos relevantes que a apoiem.[4,6,16,18] O LNG pode aumentar o risco de nefrotoxicidade da ciclosporina, por possível inibição do seu metabolismo.[9,20]
Não tem sido estudado o uso a longo prazo.[3] Contudo, com base no seguimento pós-comercialização, o uso repetido parece seguro, inclusivamente no mesmo ciclo menstrual.[3,4,12,14]
Uma recente revisão não encontrou reacções adversas graves relacionadas com esta utilização,[1] mas é um indicador de que a mulher deve receber aconselhamento sobre outras medidas contraceptivas.[13] O uso repetido pode provocar transtornos no ciclo menstrual[6,5,16] e, ao ser menos efectivo do que outros contraceptivos, se desaconselha como método habitual.[9]

ULIPRISTAL

O ULI é um modulador selectivo do receptor da progesterona com efeitos antagonistas e de agonista parcial. O ULI pode ser usado, numa toma única de 30 mg (acetato de ulipristal), até às 120h após uma relação desprotegida ou em caso de falha de um método contraceptivo.[1-3,16,21,22] Trata-se de um medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF); a dispensa é condicionada à intervenção do farmacêutico e aplicação de protocolos.[23]
O ULI mantém alto grau de eficácia entre as 72 e as 120h após uma relação desprotegida.[4,14,21] O seu principal mecanismo de acção é a inibição ou atraso na ovulação.[1,3,21] Adicionalmente, podem ocorrer outras alterações, como diminuição na espessura no endométrio.[1,3,24]
A eficácia do ULI tem sido demostrada até 120h após a relação não protegida,[8] e pode estar associado a um menor risco de gravidez do que o LNG.[6,13,15,25,26] Foi prevenido um maior número de gravidezes com o ULI em dois estudos, mas não tinham sido desenhados para detectar superioridade.[3,26] Na combinação dos dados numa meta-análise, a taxa de gravidez foi inferior no grupo do ULI quando tomado 24, 72 ou 120h após relações

sexuais não protegidas.[26] O motivo parece ser a maior eficácia do ULI em pospor a iminente ovulação. Provavelmente, pode prevenir a gravidez quando administrado na fase folicular avançada do ciclo menstrual, mesmo quando os níveis de hormona luteinizante já começaram a aumentar enquanto que, nessa altura, o LNG já não é eficaz na inibição da ovulação.[24]

Contra-indicações e precauções de utilização

O uso de ULI é contra-indicado na gravidez.[6,8,10] Esta deverá ser excluída antes da utilização,[1,4,22] realizando um teste de gravidez se a história não for conclsuiva.[4] A CE com ULI não interrompe uma gravidez estabelecida.[22]

Após a administração de ULI foi observada perda fetal em animais, mas não se observaram malformações ou acontecimentos adversos nos fetos sobreviventes.[1,10] Os dados sobre efeitos no feto ou em recém-nascidos após exposição durante a gravidez são limitados.[13] Até à data, não tem sido associado com resultados negativos no pequeno número de gravidezes resultante.[6]

O uso de ULI é contra-indicado em hipersensibilidade à substância activa ou excipientes.[6,8] Não se recomenda o uso em asma grave não suficientemente controlada com corticosteróides orais. Na ausência de estudos de segurança, não se recomenda o uso em insuficiência hepática grave.[2,6,13,22] Não têm sido realizados estudos específicos, pelo que não há recomendações de dose na insuficiência hepática. As mulheres com intolerância hereditária à lactose, insuficiência de lactase de Lapp ou problemas de absorção de glucose ou galactose não devem tomar ULI.[13,16]

O ULI é excretado no leite materno. Depois da administração não é recomendada a amamentação durante uma semana.[15,16,22] É indicada a excreção e eliminação do leite materno de forma a estimular a lactação.[16,22]

Não tem sido investigada a segurança ou a eficácia da administração repetida no mesmo ciclo, pelo que não se recomenda.[2,4,8,13-16]

Reacções adversas e interacções

As principais reacções adversas são dor abdominal e transtornos do ciclo menstrual. A menstruação seguinte pode ter início mais cedo ou mais tarde do que o esperado,[3,6] e pode surgir hemorragia intermenstrual.[3] Têm sido referidas cefaleias, náuseas, tonturas, vómitos, dor de costas, dismenorreia e fadiga.[13,21,24] Geralmente, são reacções leves e autolimitadas.[2]

A possibilidade de gravidez ectópica é rara,[1] mas deve ser tida em consideração se a gravidez ocorrer após o uso.[22]

Os indutores enzimáticos (isoenzima CYP3A4 do citocromo P450) podem reduzir as concentrações plasmáticas de ULI e diminuir a sua eficácia; não se recomenda o uso concomitante.[2,15] Incluem-se entre eles barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericão (*Hypericum perforatum*),[2,13,22] efavirenz, fosfenitoína, rifabutina, nevirapina, ritonavir (uso prolongado),[22] oxcarbazepina,[3,22] e topiramato.[3] O efeito nas concentrações pode persistir ainda que se tenha deixado de tomar o indutor nas últimas 2 ou 3 semanas.[13] Alguns peritos recomendam evitar o ULI em mulheres que tomam indutores hepáticos ou os tomaram nos últimos 28 dias.[2,4,14]

Devido à alta afinidade pelo receptor de progesterona, o ULI poderá, teoricamente, diminuir a eficácia de medicamentos com progestagénios, como os contraceptivos orais.[3,10,22] Após a toma de ULI, pode começar-se ou continuar a utilização da contracepção hormonal, mas deve-se associar um método de barreira fiável até ao início da próxima menstruação.[3,4,10,22] Não se recomenda o uso concomitante de ULI com CE com LNG.[12,13,16]

OUTRAS RECOMENDAÇÕES

Para um uso correcto da CE, a mulher deve receber informação clara e completa, com inclusão dos diversos métodos disponíveis, sua eficácia, reacções adversas e interacções. Deve ser-lhe indicado que a CE não protege em caso de novas relações sexuais desprotegidas.[16] A solicitação de CE é uma oportunidade para discutir as opções disponíveis para contracepção regular,[15,20] e para informar sobre os métodos de prevenção das doenças de transmissão sexual.[15]

Os medicamentos devem ser tomados tão cedo quanto possível após a relação sexual desprotegida.[6,7] Caso ocorram vómitos até 3 h após a toma de LNG ou de ULI, deve ser repetida a toma o mais cedo possível.[2,9,14,19,20,22] A CE pode afectar o começo da seguinte menstruação.[2,14] As doentes devem ser aconselhadas a realizar um teste de gravidez se, após a toma, a menstruação atrasa mais de 7 dias da data esperada.[1] Se a menstruação não é totalmente normal, é recomendado um teste de gravidez 3 semanas após o episódio não protegido.[2,14]

Após uma relação de risco, pode também ser inserido um DIU de cobre até 120h; para alguns, seria o método de escolha se a eficácia é prioritária.[5,16,18] A eficácia do DIU é maior,[4,16,25] ao prevenir também a implantação.[10]

Em alguns estudos, a eficácia da CE foi reduzida nas mulheres obesas. Nesta situação, o ULI parece mais efectivo do que o LNG.[4,10,11] No entanto, a Agência Europeia do Medicamento concluiu que os contraceptivos de emergência podem ser utilizados por mulheres independentemente do seu peso corporal, uma vez que os benefícios superam os riscos.[27]

Aurora Simón
Farmacêutica

Referências bibliográficas

1. Committee on Adolescence. Emergency contraception. Pediatrics. 2012; 130(6): 1174-82.
2. Prabakar I, Webb A. Emergency contraception. BMJ. 2012; 344: e1492.
3. Shrader S. Updates in hormonal emergency contraception. Pharmacotherapy. 2011; 31(9): 887-95.
4. Ziemen M. Emergency contraception. UpToDate Jun 2014 [acedido a 02.05.2015]. Disponível em:www.uptodate.com.
5. Emergency contraception WHO. Fact Sheet nº 244, 2012.
6. Bastianelli C, Farris M. Emergency contraception. Expert Rev of Obstet Gynecol. 2011; 6(5): 569-76.
7. Emergency contraception. SOGC Clinical Practice Guideline nº 280. J Obstet Gynecol Can. 2012; 34(9): 870-78.
8. Améliorer l´information sur la contraception d´urgence. Syntèse des recommandations en santé publique. Haute Autorité de Santé. [acedido a 09.01.2014]. Disponível em: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/contraception_durgence_-_fiche_de_synthese.pdf
9. Guía práctica de actuación en la dispensación de la píldora postcoital o anticoncepción de urgencia (AU). SEFAC, 2009. [acedido a 2.05.2015]. Disponível em: http://www.sefac.org/files/documentos_sefac/documentos/guiapddsefacfinal.pdf
10. Batur P. Emergency contraception: separating fact from fiction. Cleve Clin J Med. 2012 [acedido a 2.05.2015]; 79(11):771-6. Disponível em: http://www.ccjm.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=23125326
11. Westley E, Schwartz EB. Emergency contraception: global challenges, new opportunities. Contraception. 2012; 85: 429-31.
12. Rafie S, McIntosh J, Gardner DK, Gawronski KM, Karaoui LR, Koepf ER, *et al.* Over-the-counter access to emergency contraception without age restriction: an opinion of the Women's Health Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. 2013; 33(5):549-57.
13. Alvarez JD, *et al.* Manual de anticoncepción de urgencia. Sociedad Española de Contracepción.2011. [acedido a 2.05.2015]. Disponível em: http://sec.es/area-cientifica/documentacion-cientifica/anticoncepcion-de-urgencia/
14. Emergency contraception. August 2011 (Updated 2012). Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. [acedido a 2.05.2015]. Disponível em: http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidanceEmergencyContraception11.pdf
15. Anticoncepción de urgencia. Guía para la provisión de servicios en Europa ECEC. 2013. [acedido a 2.05.2015]. Disponível em: http://www.ec-ec.org/custom-content/uploads/2015/06/Spanish-Guidelines_2015.pdf
16. Llamazares MJ. Anticoncepción de urgência. Protocolos SEGO/SEC, 2013. [acedido a 02.05.2015]. Disponível em: http://sec.es/descargas/PS_Anticoncepcion_de_urgencia.pdf
17. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed, WHO, 2009. [acedido a 2.05.2015]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf
18. Píldora postcoital com levonorgestrel. Infac 2008; 16(3): 13-16.
19. RCM Norlevo® [acedido a 02.05.2015]. Disponível em: www.infarmed.pt/infomed
20. RCM Postinor® [acedido a 02.05.2015]. Disponível em: www.infarmed.pt/infomed
21. Bosworth MC, Olusola OL, Low SB. An update on emergency contraception. Am Fam Physician. 2014; 89(7): 545-50.
22. RCM ellaOne® [acedido a 01.06.2015]. Disponível em: www.ema.europa.eu
23. Questões Frequentes sobre Medicamentos de Dispensa Exclusiva em Farmácia. [acedido a 02.05.2015]. Disponível em: www.infarmed.pt
24. Jadav SP, Parmar DM. Ulipristal acetate, a progesterone receptor modulator for emergency contraception. J Pharmacol Pharmacother. 2012; 3(2); 109-111.
25. Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD001324. [acedido a 29.09.2015]. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001324.pub4
26. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, *et al.* Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet. 2010; 375: 555-62.
27. Contracetivos de emergência - conclusão de revisão da segurança. Circular informativa. 162/CD/8.1.7 de 24/07/2014.INFARMED.

BOLETIM DO CIM - Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos **Director:** Carlos Maurício Barbosa **Conselho Editorial**: Aurora Simón (editora); Clementina Varelas; Francisco Batel Marques; J. A. Aranda da Silva; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Paula Iglésias; Rodrigo Campos; Rui Pinto; Sérgio Simões; Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respectivos autores.