



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria Inês Alves Vaz

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Maria Inês Alves Vaz

Unidade Local de Saúde do Nordeste (ULSNE) E.P.E. –

Unidade Hospitalar de Bragança

(Março e Abril de 2025)

Farmácia das Antas

(Maio a Setembro de 2025)

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Maria Ângela Gonçalves Rocha de Aragão

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Ana Cláudia Mesquita Freitas

Outubro de 2025

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 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, 1 de outubro de 2025

Maria Inês Alves Vaz

Resumo

O presente relatório de estágio foi realizado no âmbito da unidade curricular “Estágio” para término do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas.

No presente documento vou abordar o estágio, com a duração de seis meses, de março a setembro de 2025, em que os dois primeiros meses foi o estágio em farmácia hospitalar no Hospital de Bragança, ULS Nordeste, em Bragança, e os restantes quatro meses em farmácia comunitária na Farmácia das Antas, no Porto.

No início do documento estão descritas as atividades realizadas no âmbito de farmácia hospitalar, com destaque para as atividades que desenvolvi, nomeadamente: póster e formação sobre biossimilares e *biobetters*; estudo do consumo de gases inalatórios anestésicos da ULSNE e análise do contributo para a libertação de gases anestésicos e cuidados primários de saúde e programa nacional de vacinação.

Seguidamente estão relatadas as atividades que foram executadas no contexto de farmácia comunitária, onde aprofundo três atividades: rastreios: medição da pressão arterial e do nível de glucose no sangue dos utentes; aconselhamento dermatológico para peles atópicas e com rosácea e uso recreativo da pregabalina.

O documento termina com os dois temas de desenvolvimento. O primeiro tema é sobre o papel da vitamina D no sistema imunitário. Procurei aprofundar este tema, descrevendo alguns subtemas relacionados como as consequências da sua deficiência, os limites da evidência clínica, os riscos de um uso inadequado e formas de como o farmacêutico pode atuar. O segundo tema foca-se na análise comparativa do uso de progesteronas e progestinas sintéticas no controlo das alterações hormonais em mulheres a partir dos 35 anos, onde abordei temas como aspetos fisiológicos, farmacológicos e mecanísticos, aplicações e evidências clínicas e o papel do farmacêutico.

Agradecimentos

Quero começar por agradecer à minha irmã, a minha companheira de jornada nestes últimos anos. Partilhar a casa contigo durante estes anos foi uma bênção que jamais esquecerei, apesar de às vezes me “queimares o juízo”. Dividimos responsabilidades, estudámos lado a lado, rimos e chorámos juntas. Houve dias difíceis, mas bastava ter-te ao meu lado para me sentir mais forte e confiante. Foste o meu apoio diário, a minha motivação e, muitas vezes, o meu refúgio. Esta conquista é também tua, porque fizeste parte de cada momento desta caminhada.

À minha mãe agradeço por ser a força que sempre me guia. Pelo amor incondicional, pela coragem com que enfrenta tudo e pela dedicação infinita à nossa família. Foi com o seu exemplo que aprendi a nunca desistir, mesmo quando o caminho se tornava difícil. Mãe, és a minha maior inspiração e a prova viva de que o amor verdadeiro não conhece limites.

Ao meu pai agradeço o apoio silencioso mas firme, a paciência, o carinho e os valores que me transmitiu. Foi com ele que aprendi a importância do trabalho e da honestidade. Pai, foste sempre o meu conselheiro e protetor, muito do que sou hoje devo ao teu cuidado e à tua presença constante.

À minha avó agradeço cada palavra de sabedoria, cada gesto de ternura e o conforto que só os braços de uma avó sabem dar. O teu amor incondicional foi sempre um abrigo em todas as fases da minha vida.

Aos meus queridos tios, tio Luís e tia Joana, obrigada por todo o carinho, mesmo à distância. O vosso apoio e incentivo fizeram-me sentir sempre acompanhada, lembrando-me que a família está para além da geografia e que o amor atravessa qualquer mar.

Quero fazer um agradecimento especial ao meu professor, Doutor Fernando-Ferandez Llimós, que esteve presente muito antes de assumir a responsabilidade como meu orientador, os seus conselhos e o seu profissionalismo trouxeram-me até aqui, o que me deixa eternamente grata.

Quero também agradecer muito aos meus monitores nos locais de estágio. À Dr.^a Maria Ângela Gonçalves Rocha de Aragão que desde o início me apoiou, aconselhou e se mostrou sempre disponível quando eu precisei. À Dr.^a Ana Cláudia Mesquita Freitas e a toda a equipa, ao Sr.^o Jorge, ao Dr.^o João, à Dr.^a Isabel, à Dr.^a Clara e à Sandra, que me integraram na farmácia como se fosse da família e foi assim que me senti. Começou por ser um local que eu não conhecia, um espaço “fora da minha zona de conforto”, que acabou por se tornar

uma segunda casa no Porto, onde se partilharam muitas histórias, risos e conselhos no tempo que lá estive. Quero agradecer muito por isso, por terem feito com que quatro meses passassem tão rapidamente e de uma forma tão boa e acolhedora.

Quero agradecer a todos os meus “amigos da terrinha”, os que me acompanharam até à cidade do Porto e aos que foram para outros sítios. Obrigada pelos cafés aos sábados à noite para espairecer, por me aturarem sempre que eu precisava, pelas saídas à noite e por todo o apoio que sempre me deram durante este longo percurso de cinco anos, apesar de todos os altos e baixos. São aquela família que escolhi, e escolhi bem, que sempre me irá acompanhar e que sempre me aconselhou a seguir os meus sonhos, tanto os amigos mais antigos como os mais recentes que fiz nestes últimos anos.

Quero agradecer a toda a minha família (primos e tios) que estiveram sempre presentes quando precisava, e que me acompanham desde pequena, especialmente a Andreia.

Um agradecimento muito especial à minha madrinha de praxe, sem ela não sei o que teria sido feito de mim! Pela tua energia e bom-humor tão contagiosos, o teu apoio incondicional. Sem ti não conseguia!

Um agradecimento também à minha querida afilhada, que apesar de ter escolhido a madrinha que mais tempo demora a responder, tive o prazer de te acompanhar no que é esta jornada na FFUP e de te ver crescer.

Um obrigada também muito grande aos meus amiguinhos da faculdade que sem eles não teria sido nada possível. Pelas sessões de estudo, pelas festas, os cafés, as conversas, por tudo. Um obrigada por termos este grupo que foi crescendo com os anos e que se tornou tão dinâmico.

Quero recordar os meus avós, o meu avô Nuno, o meu avô Álvaro e a minha avó Fausta. Sei que estão orgulhosos do meu percurso, apesar de não estarem cá fisicamente.

Quero também recordar, com enorme carinho e saudade, a minha tia Susana, que já não está entre nós, mas que estará para sempre no meu coração. Era como uma segunda mãe para mim, e o seu amor, a sua bondade e o seu exemplo continuam vivos em cada passo que dou. Dedico-lhe também esta conquista, porque sei que, de alguma forma, ela esteve presente comigo durante este percurso. Sei que estás sempre comigo, titi, e que estás ainda mais orgulhosa que eu deste percurso.

Por fim, não poderia deixar de mencionar os nossos gatos, que foram os verdadeiros colegas de casa neste processo. Estiveram sempre presentes: ora a dormir em cima dos apontamentos, ora a interromper os momentos de estudo com as suas brincadeiras. Foram

os revisores mais preguiçosos que podia ter, mas também os que mais abraços silenciosos me deram. A eles agradeço por me lembrarem, todos os dias, que uma pausa para fazer festas também faz parte do sucesso.

Concluir este relatório não é apenas o fechar de uma etapa acadêmica: é a prova de tudo o que foi construído com amor, sacrifício e união familiar. Cada página escrita carrega um pedaço de vocês — a vossa força, a vossa ternura, o vosso incentivo e até os vossos silêncios de compreensão. Se hoje cheguei até aqui, foi porque nunca caminhei sozinha. Este momento é meu, mas sobretudo nosso. A cada um de vocês entrego esta vitória com o coração cheio de gratidão. Espero que se orgulhem de mim tanto quanto eu me orgulho de ter a melhor família do mundo!

Muito obrigada e não se esqueçam de ser felizes!

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
Contextualização do estágio curricular	1
Cronograma e sua explicação	1
Exemplo de atividades desenvolvidas	3
Atividade 1: Póster e Formação sobre Biossimilares e Biobetters (2).....	3
Atividade 2: Estudo do consumo de gases inalatórios anestésicos da ULSNE e análise do contributo para a libertação de gases anestésicos	5
Atividade 3: Cuidados Primários de Saúde e Programa Nacional de Vacinação	6
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	8
1-Contextualização do estágio curricular	8
2-Cronograma e sua explicação.....	9
3-Exemplo de atividades desenvolvidas.....	10
Atividade 1: Rastreios: medição da pressão arterial e do nível de glucose no sangue dos utentes	10
Atividade 2: Aconselhamento dermatológico para peles atópicas e com rosácea	12
Atividade 3: Uso recreativo da Pregabalina.....	13
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	16
Tema 1 – Vitamina D e o seu papel no Sistema Imunitário	16
Papel na Imunidade Inata	19
Papel na Imunidade Adaptativa	20
Deficiência de Vitamina D e Impactos Imunitários	21
Causas e Fatores de Risco	21
Consequências da Deficiência	22
Níveis Séricos e Recomendações de Suplementação.....	23
Controvérsias na evidência científica	25
Conclusão	25
Tema 2 – Progesterona vs Progestinas em alterações hormonais em mulheres a partir dos 35 anos.....	26
Introdução	26
Fisiologia da Progesterona e alterações hormonais a partir dos 35 anos	27
Progesterona Natural vs Progestinas: Características Farmacológicas	28

Mecânica da progesterona natural e das progestinas.....	29
Aplicações Clínicas em mulheres ≥ 35 anos.....	31
Terapia Hormonal de Substituição e Risco de Cancro da Mama.....	32
Efeitos Adversos e Riscos.....	33
Papel do Farmacêutico	35
Discussão	35
Conclusão.....	35
<i>Conclusão global</i>	36

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Tabela 1: Tabela cronológica das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospitalar na Unidade Local de Saúde do Nordeste	1
Tabela 2: Tabela cronológica das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia das Antas	9
Anexo 1. Póster realizado para ação de formação sobre biossimilares e biobetters	54

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CEE - Estrogénios Conjugados Equinos

DBP - Vitamin D-Binding Protein

EMA - European Medicines Agency

FPS - Fator de Proteção Solar

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

GWP - Global Warming Potentials

MPA - Medroxiprogesterona Acetato

PNV - Programa Nacional de Vacinação

PREs - Progesterone Response Elements

PTH - Hormona Paratiroide

R.O.S.E. - Enviroment Sustantibilty Of The Operating Room

RXR - Recetor X de Retinoíde

SNC - Sistema Nervoso Central

SOP - Síndrome dos Ovários Policísticos

THS - Terapia Hormonal de Substituição

ULSNE - Unidade Local de Saúde do Nordeste

UVB - Radiação Ultravioleta B

VDR - Recetores de Vitamina D

VDREs - Vitamin D Response Elements

WHI - Women's Health Initiative

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

Contextualização do estágio curricular

No período entre três de março a trinta de abril realizei o meu estágio na Farmácia Hospitalar da Unidade Hospitalar de Bragança, E.P.E., Unidade Local de Saúde do Nordeste (ULSNE), sob a orientação da Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos, Dr.^a Maria Ângela Aragão.

A Unidade Hospitalar de Bragança localiza-se na capital do distrito de Bragança, na cidade de Bragança, no nordeste do país, na província de Trás-os-Montes e Alto Douro. Esta zona caracteriza-se por uma densidade populacional reduzida, muito inferior à média nacional. Nesta zona do país, a maioria da população distingue-se por ser envelhecida, sendo esta a descrição de grande parte dos utentes da ULSNE.

A ULSNE é constituída pelos Cuidados de Saúde Primários, constituídos por catorze centros de saúde localizados pelo distrito de Bragança, pelos Cuidados de Saúde Hospitalares, que integram a Unidade Hospitalar de Bragança, a Unidade Hospitalar de Macedo de Cavaleiros e a Unidade Hospitalar de Mirandela, todos com Serviço de Urgência 24 horas, e pelos Cuidados Continuados Integrados.

Os Serviços Farmacêuticos da Unidade Hospitalar de Bragança que são disponibilizados incluem gestão e compras; documentação e arquivo; verificação e validação das prescrições; farmacotecnia; armazenamento e distribuição de medicamentos e dispositivos médicos nos regimes de internamento. A distribuição pode dividir-se em distribuição tradicional, distribuição ambulatorio e distribuição em sistemas automatizados (PYXIS) e em dose unitária.

A equipa integra nove farmacêuticos, onze técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT) quatro assistentes técnicos e nove técnicos auxiliares de saúde.

Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 encontram-se as principais atividades desenvolvidas no âmbito de farmácia hospitalar.

Tabela 1: Tabela cronológica das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospitalar na Unidade Local de Saúde do Nordeste

Atividades	março	abril
Leitura do regulamento interno da ULS	✓	
Manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar e legislação aplicada à farmácia Hospitalar	✓	
Enquadramento profissional e organização do SNS	✓	
Comissões técnicas onde está integrado o Farmacêutico	✓	
Circuito de compras hospitalar	✓	✓
Validação da prescrição médica	✓	✓
Distribuição Não Personalizada		✓
Distribuição Personalizada (DIDDU)		✓
Distribuição em regime de ambulatório	✓	✓

Iniciei o estágio em farmácia hospitalar em março onde começaram por me mostrar as instalações do local de estágio. O resto dessa semana foi dedicado à leitura do regulamento interno da ULS, do Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar e da legislação associada. Esses documentos ajudaram-me a compreender melhor a função do farmacêutico e a sua intervenção no contexto hospitalar.

Nas semanas seguintes, observei o processo de validação de prescrições médicas e o circuito de compras hospitalar. Também acompanhei os vários processos de distribuição: distribuição não personalizada, distribuição personalizada (DIDDU); e ainda presenciei o processo de distribuição automatizada através do sistema Pyxis. Também tive contacto com o controlo da dispensa de hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos, que apresentam circuitos específicos.

Fui assistindo ao procedimento de dispensa em regime de ambulatório, o que me possibilitou compreender como era realizado na prática, e assisti ao processo de dispensa em proximidade.

Tive ainda a oportunidade de participar apresentações comerciais de dispositivos médicos tais como penso mamário, recipiente com uma solução de formaldeído para a

manipulação e transporte seguro de amostras de biópsias e um aparelho de pressão negativa para o tratamento de feridas. Também estive presente numa ação de formação sobre doenças raras a nível do hospital.

Através da minha orientadora, Dr.^a Ângela Aragão, que pertence à Comissão de Ética do hospital, tive conhecimento da existência das Comissões de Ligação Hospitalar para Testemunhas de Jeová (COLIH), que, dentro de uma variedade de objetivos, pretendem promover e apoiar a relação médico – doente Testemunha de Jeová através de variadas estratégias apoiadas por artigos científicos e elucidar a posição das Testemunhas de Jeová sobre as suas crenças (1) .

Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Póster e Formação sobre Biossimilares e Biobetters (2)

A utilização de tratamentos com medicamentos biológicos (3) é uma área em crescimento, sobretudo em áreas terapêuticas como oncologia e doenças autoimunes. Estes fármacos, que são obtidos a partir de organismos vivos, distinguem-se pela sua estrutura complexa (4). Com o término das patentes dos medicamentos biológicos referenciados, tem-se verificado um aumento significativo no desenvolvimento de medicamentos biossimilares.

Os biossimilares (5), apesar de serem frequentemente associados ao conceito de “genéricos” dos medicamentos biológicos, apresentam diferenças substanciais. Enquanto os genéricos são idênticos em termos de estrutura molecular e de baixo peso molecular, os biossimilares são apenas semelhantes ao biológico original. A razão prende-se com a complexidade estrutural e funcional intrínseca dos fármacos biológicos, marcada por heterogeneidade molecular e por processos de produção sofisticados. Estas características limitam a replicação exata e justificam a necessidade de uma avaliação regulatória diferenciada. Neste sentido, os biossimilares partilham as mesmas indicações terapêuticas e demonstram equivalência clínica relativamente ao biológico original, mas não são cópias idênticas. Esta realidade obriga a que a avaliação regulatória seja diferente, incluindo estudos comparativos de qualidade, eficácia e segurança, bem como de ensaios clínicos que demonstrem a ausência de diferenças clinicamente relevantes em relação ao fármaco de referência, exigidos pela European Medicines Agency (EMA). Esta avaliação inclui caracterização física-química e funcional; estudos comparativos que avaliam

farmacodinâmica e toxicidade e estudos comparativos de farmacocinética e farmacodinâmica e eficácia, segurança e imogenicidade (6).

Recentemente, verificou-se o desenvolvimento de fármacos designados como “*Biobetters*” (7). Ao contrário dos biossimilares, estes são submetidos a modificações estruturais intencionais com o objetivo de melhorar propriedades farmacocinéticas, como a estabilidade molecular, a farmacocinética ou a eficácia terapêutica. Alguns exemplos já aprovados em Portugal incluem: Pegfilgrastim (8), uma versão PEGuilada do filgrastim que levou ao aumento da semi-vida permitindo uma administração apenas uma vez por ciclo de quimioterapia, em contraste com as administrações diárias do filgrastim; Darbepoetina alfa (9), substância em que as cadeias de hidratos de carbono adicionadas prolongaram a semi-vida 3 a 4 vezes mais, quando comparada com a semi-vida da epoetina alfa, reduzindo a frequência das injeções; Obinutuzumab (10), um anticorpo anti-CD20 que apresenta maior citotoxicidade dependente de anticorpos; Trastuzumab deruxtecano (11)(12), um conjugado anticorpo-fármaco que associa o trastuzumab a um inibidor potente da topoisomerase I, expandindo as indicações para além do cancro da mama HER2+. Estes exemplos, destacados no póster elaborado (Anexo 1), demonstram como os *biobetters* procuram não só replicar os efeitos terapêuticos mas também ultrapassar limitações dos fármacos biológicos de referência.

O trabalho realizado nesta atividade teve como base inicial o artigo “Difference Between Biobetters and Biosimilars” (2), complementada por documentos da EMA e bases de dados como o INFOMED. A análise permitiu consolidar a distinção entre biossimilares e *biobetters*, como funciona o processo de aprovação, a relevância da monitorização pós-comercialização e tomei conhecimento de alguns biobetters já comercializados em Portugal.

O póster elaborado sintetizou os conceitos de forma visual, servindo de suporte para uma ação de formação realizada a 17 de março, após o horário de funcionamento da farmácia. A sessão promoveu uma discussão sobre a utilização destes medicamentos, permitindo a troca de experiências como a gestão da adesão terapêutica e a comunicação com os utentes.

Concluindo, esta atividade não só permitiu sistematizar conhecimentos mais técnicos sobre os fármacos biológicos, biossimilares e *biobetters* como também sobre a regulamentação destes. O processo de pesquisa, a criação de material didático e o debate

com a equipa revelou-se especialmente formativo, permitindo-me fortalecer competências analíticas e comunicacionais.

Atividade 2: Estudo do consumo de gases inalatórios anestésicos da ULSNE e análise do contributo para a libertação de gases anestésicos

A sustentabilidade é entendida como a capacidade de gerir os recursos naturais e sociais de forma equilibrada, assegurando que as necessidades atuais são satisfeitas sem colocar em risco o bem-estar e a qualidade de vida das gerações futuras. Este conceito implica a integração de dimensões económicas, ambientais e sociais, visando a gestão responsável de recursos naturais (13)(14).

O impacto ambiental corresponde às alterações que as ações humanas provocam sobre o meio ambiente, podendo ser diretas ou indiretas e variar em intensidade e duração. Estes efeitos refletem-se não só na qualidade ambiental, mas também na vida das comunidades, influenciando fatores como saúde, segurança e qualidade de vida (15).

O efeito de estufa é um fenómeno natural que ocorre quando gases presentes na atmosfera, como o dióxido de carbono ou o metano, absorvem e reemitem parte da radiação infravermelha libertada pela superfície terrestre. Este processo mantém a temperatura do planeta dentro de limites compatíveis com a vida, evitando variações extremas (16). Contudo, o aumento antropogénico de gases com potencial de efeito de estufa - incluindo compostos halogenados utilizados em contextos médico-hospitalares, como os gases anestésicos sevoflurano e desflurano utilizados a nível operatório (17)(18)(19)(20), intensifica a retenção térmica, contribuindo para o aquecimento global e alterações climáticas (21–23).

Desta forma, e considerando o Plano Nacional de Saúde 2030 (24), realizei um estudo, que teve início dia vinte e um de março, para avaliar o consumo de gases anestésicos na ULSNE, entre 2020 e 2025, de forma a estimar o seu contributo para o efeito de estufa através das respetivas emissões.

Procedeu-se à recolha dos dados relativos às unidades de sevoflurano e desflurano adquiridas nos últimos cinco anos, contando com o presente. De seguida, calculou-se o número de total de litros para cada gás anestésico consumido por ano. Considerando a pequena percentagem de gás que é metabolizada pelo organismo humano, calculou-se a

percentagem de gás não metabolizado, assumindo as taxas de metabolização de 5% para o sevoflurano (25) e de 0,02% para o desflurano (26). Com base na densidade de cada gás, converteu-se o volume para massa em quilogramas para cada gás e, por fim, multiplicou-se pelo respetivo “Global Warming Potentials”, GWP (27), para se obter o valor das emissões de CO₂. Os valores de GWP considerados para o sevoflurano, desflurano e CO₂ foram, respetivamente, 144, 2540 e 1. O conceito de GWP permite comparar o impacto que diferentes gases com efeito de estufa têm ao nível do aquecimento global.

A realização desta atividade, na minha perspetiva, foi vantajosa no sentido em que tanto eu como a equipa da farmácia conseguimos ter uma nova perceção da contribuição que as unidades hospitalares têm e acerca do impacto ambiental associado apenas à utilização de gases anestésicos, no contexto do bloco operatório. Embora a contribuição destes gases seja apenas uma fração reduzida no contexto global do setor da saúde, e este, por sua vez, uma percentagem minoritária face às emissões nacionais de CO₂, trata-se de uma contribuição relevante e onde se pode atuar com o objetivo da sua redução.

A implementação de novas iniciativas, como é o caso do Projeto R.O.S.E. do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (28), são provas de que é possível reduzir de uma forma significativa o contributo do setor da saúde no impacto ambiental.

Através de abordagens como esta, asseguramos a conformidade com o Plano Nacional de Saúde e os 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, minimizando o impacto ambiental, reduzindo riscos de doenças e prevenindo o surgir de novas patologias associadas às alterações climáticas.

Atividade 3: Cuidados Primários de Saúde e Programa Nacional de Vacinação

Os cuidados primários de saúde (CPS) são o primeiro contacto do cidadão com o sistema de saúde, representando um ponto crucial na medida em que disponibilizam cuidados necessários integralmente e continuamente a cada indivíduo ao longo da sua vida. Os seus objetivos passam pela promoção da saúde, prevenção da doença e tratamento, constituindo serviços acessíveis, próximos e que priorizam as necessidades da população (29).

Enquanto unidade local central de serviços primários, a Unidade Hospitalar de Bragança engloba diversos programas, entre os quais destaco o Programa Nacional de

Vacinação (PNV) (30). Criado em 1965, o PNV, tem como principais pilares a sua acessibilidade, gratuidade, universalidade e equidade. O seu principal objetivo passa pela proteção da população contra doenças para as quais existem vacinas com proteção eficaz e que apresentam um grande potencial de ameaça tanto para a saúde pública como para a saúde individual.

A nível individual, espera-se que um indivíduo vacinado alcance uma imunidade face à doença para a qual foi vacinado ou que, pelo menos, tenha uma forma clínica menos acentuada após contacto com o agente infeccioso. A nível populacional, o PNV procura eliminar, minimizar e controlar o impacto das doenças, pretendendo sempre alcançar a maior percentagem de indivíduos vacinados numa população.

De forma a conseguir alcançar a imunidade de grupo e uma redução da carga de doenças em toda a população, o PNV atualiza regularmente os esquemas vacinais incorporando novas vacinas, melhorando a prevenção e o controlo de doenças.

Entre as atualizações mais recentes destaco a substituição da vacina MenC pela vacina MenACWY (Norma nº 005/2025, de 14/03/2025) (31) que corresponde a uma substituição da vacina universal MenC pela vacina MenACWY contra os serogrupos A, C, W e Y da *Neisseria meningitidis* aos 12 meses de idade, mantendo a vacinação universal do serogrupo B (MenB), aos 2, 4 e 12 meses de idade e a vacinação dos grupos de risco com ambas as vacinas. A vacina MenACWY trata-se de uma vacina de oligossacarídeos/polissacarídeos de *N. meningitidis* dos serogrupos A, C, W e Y, conjugada com proteína tetânica/diftérica. Esta bactéria Gram-negativa, provoca uma infeção grave, doença invasiva meningocócica (DIM), com grande distribuição global, grande potencial epidémico e elevada gravidade, mostrando-se um grande problema de saúde pública.

A segunda alteração já se refere à utilização de um anticorpo monoclonal de ação longa, o Nirsevimab (Beyfortus) (Norma nº 005/2024, 12/08/2024) (32) , aprovado pela EMA, para prevenção da doença das vias aéreas inferiores causada pelo vírus Sincicial Respiratório em recém-nascidos e lactentes. Este vírus transmite-se através de secreções respiratórias por contacto próximo com pessoas infetadas, superfícies ou objetos contaminados, sendo responsável por epidemias anuais sazonais.

O papel do farmacêutico em ambiente hospitalar é multifacetado. Neste contexto tem funções tais como a gestão dos stocks de vacinas para grupos de risco, a validação de esquemas vacinais em doentes internados. No âmbito da farmacovigilância, assegura o

registo de reações adversas e a monitorização de segurança. A colaboração interdisciplinar, é de grande importância, com destaque para a articulação com equipas de cuidados primários para continuidade de cuidados como é o exemplo da partilha de registos vacinais via plataformas digitais.

Este aprofundamento demonstra como a farmácia hospitalar atua como eixo de integração entre a norma do PNV e a prática clínica, garantindo segurança do doente e eficiência do sistema.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

No período entre as datas de doze de maio a doze de setembro realizei o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia das Antas, na Avenida Fernão de Magalhães, no Porto. A Farmácia das Antas, fundada em 1938, pertence à rede de farmácias do grupo Parcifarma ACE, criado em 2010 (33).

A equipa é composta pela diretora técnica, Dr^a Ana Cláudia Mesquita Freitas, por três farmacêuticos, pelo gerente da farmácia e pela técnica da manutenção. O horário de funcionamento é das 08:30h às 20:00h, de segunda a sexta, e das 09:00h às 13:00h aos sábados, estando encerrada aos domingos e feriados.

A farmácia das Antas caracteriza-se como uma “farmácia de bairro”, uma farmácia de cariz mais familiar. Está localizada numa das avenidas principais da cidade do Porto, numa zona residencial, próxima de uma escola, rodeada por diversos estabelecimentos. Assim, a grande maioria dos utentes, sobretudo idosos, frequenta a farmácia há muitos anos, quase de uma forma diária, mantendo uma relação de proximidade tanto com a equipa como com o próprio local.

A farmácia possui quatro balcões de atendimento e um gabinete para a realização de serviços farmacêuticos e de consultas de nutrição, da responsabilidade de uma nutricionista. Disponibiliza serviços de aconselhamento dermocosmético, nutrição e dietética, avaliação e medição de níveis, entre outros (34). No exterior da farmácia, encontra-se ainda disponível uma Pharmashop24[®], que dispõe de diversos produtos de conveniência.

O software utilizado no atendimento é o Sifarma®, enquanto para a gestão de encomendas diárias, quinzenais e mensais, bem como para a sua receção, é utilizado o programa Sifarma 2000®.

Para além da zona de atendimento e do gabinete, a farmácia dispõe ainda de um armazém, organizado por gavetas por ordem alfabética e consoante as diferentes formas farmacêuticas, bem como de um laboratório.

2-Cronograma e sua explicação

Na tabela 2 encontram-se as principais atividades desenvolvidas no âmbito de farmácia comunitária.

Tabela 2: Tabela cronológica das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia das Antas

Atividade	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento/Reposição de stocks	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade e stocks			✓	✓	✓
Gestão de reservas / encomendas		✓	✓	✓	✓
Observação de atendimentos	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento com supervisão		✓	✓	✓	✓
Atendimento autónomo			✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	✓	✓	✓	✓	✓
Conferência de receituário				✓	
Formações	✓	✓	✓		
Fecho de caixa		✓	✓		
Organização dos lineares			✓	✓	

Durante o período de estágio, fui realizando atividades de forma mais regular e autónoma como a receção e a conferência de encomendas. Também registava diariamente

os valores de humidade e temperaturas, tanto no armazém e laboratório como no atendimento.

Iniciei o atendimento com supervisão logo no início do estágio e, ao fim de cerca de um mês, comecei a fazer a transação para atendimentos autónomos. Sempre que necessitava de auxílio, recorria à equipa, que me foi ajudando.

Desde o início do estágio, comecei a realizar determinações de parâmetros bioquímicos, como a medição da pressão arterial, dos níveis de glicemia e tive a oportunidade de observar a medição de colesterol. Pouco depois, comecei igualmente a colaborar na gestão das reservas da farmácia.

Relativamente à vertente da gestão, no início foi-me explicada a parte referente à gestão das compras, dos stocks mínimos e máximos e a forma como geriam a farmácia. Cheguei a frequentar uma reunião para a encomenda mensal, entre o gerente e uma delegada, com o objetivo de compreender melhor esta área.

Também tive a oportunidade de assistir a pequenas ações de formação dinamizadas pelos diversos delegados, em representação dos laboratórios com os quais a farmácia trabalha. No dia dezassete de junho, acompanhei a minha monitora da farmácia comunitária a uma formação sobre os produtos cosméticos e dispositivos médicos. Já no dia dezoito de junho, tive a oportunidade de assistir a uma formação mais prática, realizada num cabeleireiro, onde foram apresentados produtos cosméticos de uso capilar.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Rastreios: medição da pressão arterial e do nível de glucose no sangue dos utentes

Maio é o “Mês do Coração” (35), uma iniciativa da Fundação Portuguesa de Cardiologia (FPC) (36), que visa sensibilizar a população para as doenças cardiovasculares, uma das principais causas de mortalidade em Portugal antes da pandemia (37). Esta campanha procura incentivar a prática de estilos de vida mais saudáveis como a prática de atividade física, uma alimentação equilibrada e uma melhor gestão de stress.

Aproveitando este enquadramento, realizei na farmácia rastreios dirigidos aos utentes seguindo as recomendações das diretrizes (38)(39). Efetuei medições de pressão arterial e de glicemia capilar, duas avaliações fundamentais para a prevenção e deteção precoce da

hipertensão arterial e da diabetes mellitus tipo 2, duas condições que representam fatores de risco relevantes para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (40) .

A farmácia comunitária, pela sua proximidade e acessibilidade, desempenha um papel essencial na prevenção destas condições. Contudo, é fundamental distinguir os conceitos de rastreio e de diagnóstico precoce. De acordo com a OMS (2020) (41), o rastreio destina-se a indivíduos aparentemente saudáveis, identificando aqueles em maior risco de desenvolver doença, para posterior encaminhamento médico. Já o diagnóstico precoce envolve doentes sintomáticos e exames laboratoriais para confirmação. Em farmácia comunitária, o farmacêutico realiza rastreios e procede ao devido encaminhamento, quando identifica situações de risco.

Durante a semana de vinte e seis a trinta de maio, eu e a equipa da farmácia promovemos rastreios junto dos utentes interessados. Os procedimentos de medição foram realizados no gabinete próprio, garantindo a privacidade dos utentes. A glicemia foi medida por picada capilar, utilizando dois modelos de glicosímetros (“*OneTouch Verio*” (42) e “*OneTouch Select Plus*” (43)), o que me permitiu ganhar experiência prática com ambos. Tanto um como o outro apresentavam um indicador visual de intervalo, facilitando a interpretação dos resultados e a sua explicação aos utentes (44).

De seguida, procedia para a medição da pressão arterial, com um tensiómetro automático de braço, após garantir que o utente tinha descansado cerca de cinco minutos. Pedia que o utente se sentasse devidamente, com as pernas descruzadas, com o braço apoiado na mesa à altura do coração e em silêncio durante o processo de medição. Os resultados eram registados num cartão entregue ao utente, reforçando que não constituíam diagnóstico, mas sim um alerta para uma avaliação clínica mais rigorosa. Sempre que pertinente, fornecíamos conselhos de medidas não farmacológicas como reduzir o consumo de sal e cafeína ou realizar caminhadas regulares. Nos casos em que os valores se encontravam fora dos intervalos de referência, o utente era informado da necessidade de procurar avaliação médica, assegurando o devido encaminhamento.

Apesar do impacto positivo, identifiquei algumas limitações. Valores pontuais podem não refletir o estado clínico habitual, sendo preferível medições repetidas em diferentes momentos. No caso da glicemia, fatores como o jejum ou a ingestão alimentar recente influenciam os resultados, pelo que era essencial questionar os utentes previamente.

Além disso, valores alterados podem causar ansiedade, sobretudo em utentes mais idosos, o que exigia uma comunicação clara, calma e ajustada a cada utente.

De um modo geral, a atividade correu de forma satisfatória, com boa adesão dos utentes e o apoio constante da equipa da farmácia. Considero que reforçou o papel da farmácia comunitária como um espaço privilegiado para a prevenção de doenças e promoção da saúde, permitindo não só identificar situações de risco e encaminhar para acompanhamento médico, mas também aproximar os utentes dos cuidados de saúde de forma acessível e contínua.

Atividade 2: Aconselhamento dermatológico para peles atópicas e com rosácea

Durante o meu estágio em farmácia comunitária surgiram situações de aconselhamento a utentes com rosácea e dermatite atópica. Tive a oportunidade de observar o atendimento das farmacêuticas e de aprofundar o tema, compreendendo melhor a importância do papel do farmacêutico nestas patologias crónicas.

Ambas as doenças têm natureza inflamatória e crónica, com impacto significativo na vida psicológica e social dos doentes, que frequentemente evitam atividades desencadeadoras, podendo mesmo levar ao isolamento, vergonha e baixa autoestima. Neste contexto, o farmacêutico assume um papel fundamental, ajudando no controlo dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida (45).

A rosácea é uma inflamação crónica predominantemente vascular e recorrente da pele, geralmente localizada na face central afetando as zonas do nariz, bochechas, testa e queixo. Caracteriza-se por surtos de eritema persistente e alterações vasculares, tendo como sintomas principais vermelhidão persistente, vasos dilatados visíveis, pápulas/pústulas não comedogénicas e sensibilidade na região (46). Surge habitualmente entre os trinta e cinquenta anos de idade e é mais frequente em mulheres. É frequentemente confundida com acne, distinguindo-se pela presença de telangiectasias (pequenas linhas vermelhas na pele que se assemelham a raios) e pela ausência de comedões. Os principais fatores de agravamento são exposição solar, o álcool, comidas picantes, as variações de temperatura e o stress. Quando não controlada, pode evoluir para complicações como rinofima (espessamento do nariz) e a blefarite ocular, que é uma inflamação das pálpebras que pode causar vermelhidão, inchaço, comichão e descamação na região dos cílios. O tratamento

passa por evitar gatilhos, pelo uso de antibióticos tópicos/orais, retinoides tópicos, terapias vasculares e medidas de fotoproteção.

O aconselhamento farmacêutico deve focar-se em identificar os fatores desencadeantes, na recomendação de uma higiene suave, hidratação com efeito calmante e protetores solares adequados a uma pele sensível ($FPS \geq 30$). Cosméticos não comedogénicos e corretivos podem ajudar no disfarce do eritema. Ingredientes como niacinamida, ácido azelaico em baixas concentrações, ácido hialurónico, esqualano, vitaminas antioxidantes e extratos botânicos (camomila, chá verde, aloé vera) são substâncias benéficas para o alívio da vermelhidão e inflamação (45)(47).

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crónica, predominantemente imunológica, (mediada por Th2), que apresenta predisposição genética. Ocorre geralmente em crianças, mas pode persistir ou iniciar-se em idade adulta. Normalmente afeta as flexuras (joelhos e cotovelos), face, mãos e pescoço, variando com a idade.

Caracteriza-se por uma barreira cutânea disfuncional e uma resposta imunitária alterada, que resulta em sintomas como prurido intenso, xerose, lesões eczematosas e fissuras e liquenificação crónica, espessamento da pele e episódios de exacerbação. Pode associar-se a outras doenças atópicas como asma e rinite alérgica. Entre os principais fatores agravantes estão sabonetes agressivos, clima seco, alergénios e stress. O próprio ato de coçar aumenta o risco de infeções secundárias (48).

O tratamento centra-se na hidratação intensiva, reposição lipídica e redução do prurido. Deve-se recomendar o uso de emolientes sem fragrâncias, aplicados pelo menos duas vezes ao dia, e banhos curtos com água morna. Substâncias como ceramidas, manteiga de karité, glicerina, ureia em baixas concentrações, niacinamida, aveia coloidal ou ácidos gordos essenciais ajudam na restauração da barreira cutânea (49)(50)(51).

Concluindo, na rosácea, o foco deve estar no uso de produtos com ações calmantes e anti-inflamatórios; na dermatite atópica, na reparação da barreira cutânea e numa hidratação intensiva. Para além deste aconselhamento mais técnico, o farmacêutico ainda tem um papel de proximidade e escuta, ajudando os utentes não só no controlo dos sintomas, mas também no impacto associado a estas doenças.

Atividade 3: Uso recreativo da Pregabalina

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, deparei-me com algumas situações de utentes que procuravam pregabalina a 300 mg. Em muitas destas situações, a dispensa não foi realizada, tendo a equipa explicado que a procura se devia, não a fins terapêuticos, mas sim ao seu uso recreativo (52).

A pregabalina pertence ao grupo dos antiepiléticos e está indicada no tratamento de epilepsia, no alívio da dor neuropática, como na neuropatia diabética e na nevralgia pós-herpética e na perturbação de ansiedade generalizada. É classificada como gabapentinoide por derivar do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), embora não atue diretamente nos seus recetores. O seu mecanismo baseia-se na ligação seletiva à subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, reduzindo a entrada de cálcio nos neurónios. Esta inibição traduz-se numa menor libertação de neurotransmissores excitatórios como glutamato e noradrenalina (53).

A nível terapêutico, esta modulação justifica os efeitos anticonvulsionantes, analgésicos e ansiolíticos. Contudo, é precisamente este mesmo mecanismo que explica o seu potencial de abuso, ao reduzir a excitabilidade neuronal e a transmissão excitatória, a pregabalina pode induzir sensações de relaxamento, sedação e euforia, especialmente em doses elevadas. A sua biodisponibilidade oral elevada, cerca de > 90%, e o início de ação rápido potenciam ainda mais estes efeitos, tornando-a atrativa em contexto recreativo.

Mesmo em doses terapêuticas, alguns doentes podem relatar euforia e bem-estar nos primeiros dias de utilização, sobretudo indivíduos vulneráveis a comportamentos aditivos. Ao diminuir a transmissão excitatória, cria-se um estado semelhante ao obtido com os sedativos como benzodiazepinas, produzindo relaxamento, tranquilidade e sedação. Apesar de não atuar diretamente sobre o sistema dopaminérgico, a modulação indireta da excitabilidade sináptica pode influenciar os circuitos de recompensa mesolímbicos, o que explica os relatos de euforia. O facto de ter uma absorção oral praticamente completa e um início de ação rápido, torna o efeito quase imediato, algo muito valorizado em contexto recreativo. Quando associada a álcool, opiáceos ou benzodiazepinas, potencia ainda mais o efeito depressor do sistema nervoso central (SNC). Desta forma, pode reforçar a sensação de estar “*high*” e aliviar sintomas de abstinência. Estas associações podem, também, aumentar a probabilidade de intoxicação grave, depressão respiratória, dependência e mortalidade. Para além disso, a interrupção súbita pode originar sintomas de abstinência, como ansiedade, sudorese, náuseas, irritabilidade, reforçando o ciclo de consumo compulsivo (52,54,55).

Resumindo, a pregabalina não é usada de forma recreativa por aumentar diretamente a dopamina como acontece nos casos com cocaína ou anfetaminas, mas sim por reduzir a excitabilidade neuronal, o que se traduz num estado de sedação, relaxamento e euforia, especialmente em doses elevadas ou em associação com outras substâncias depressoras do SNC.

O farmacêutico comunitário encontra-se numa posição privilegiada para detetar precocemente situações de abuso. O contacto próximo e regular com os utentes permite identificar padrões considerados suspeitos como a procura repetida de doses elevadas. Para além da deteção, o farmacêutico tem também um papel ativo na educação para o uso racional do fármaco, esclarecendo os riscos da automedicação, das associações com outras substâncias e todo o processo de desmame sem acompanhamento adequado.

Ao recusar dispensas injustificadas e ao alertar para os riscos associados, o farmacêutico contribui de forma ativa para a diminuição do uso abusivo. O uso recreativo da pregabalina constitui uma preocupação crescente em saúde pública, sendo cada vez mais relatado em vários países europeus, sobretudo em grupos com histórico de dependência de opiáceos. Os riscos associados como dependência, intoxicação e mortalidade aquando da associação com opiáceos sustentam a necessidade de uma melhor regulação e de uma intervenção dos profissionais de saúde. No contexto de farmácia comunitária, o farmacêutico assume um papel essencial na deteção precoce de comportamentos de risco e padrões suspeitos de consumo, no aconselhamento adequado e na promoção do uso racional da pregabalina, protegendo a saúde pública e contribuindo para a redução dos riscos associados ao seu abuso.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Vitamina D e o seu papel no Sistema Imunitário

Introdução

A vitamina D tem ganho (uma) importância (crescente) nas últimas décadas, sobretudo pelo papel que desempenha no metabolismo e na homeostase do cálcio e do fósforo. A investigação mais recente tem demonstrado funções desta substância para além da saúde óssea, com impacto em vários sistemas do organismo humano (56).

Com este tema, pretendo aprofundar especificamente o papel da vitamina D no sistema imunitário, descrevendo as consequências da sua deficiência, os limites da evidência clínica e os riscos de um uso inadequado, de forma a analisar a sua relevância no contexto clínico e farmacêutico.

A vitamina D pertence ao grupo das vitaminas lipossolúveis, no qual se incluem também as vitaminas A, E e K. Encontramos estas vitaminas sobretudo em alimentos de origem animal e podem ser armazenadas no organismo. Tal como o próprio nome indica, a vitamina D é tradicionalmente classificada como uma vitamina. Uma vitamina é descrita como uma substância orgânica que é considerada essencial em pequenas quantidades e que é obtida através da alimentação ou suplementação (57), uma vez que o organismo não a consegue sintetizar em quantidades suficientes para satisfazer as necessidades metabólicas. No entanto, a vitamina D apresenta uma característica que a diferencia das outras vitaminas, pois além de ser obtida através da dieta ou suplementação, o nosso organismo consegue sintetizá-la através da exposição da epiderme à radiação ultravioleta B (UVB) solar. Portanto, a vitamina D, tradicionalmente categorizada como uma vitamina, do ponto de vista funcional, é designada como uma pró-hormona (58)(59). Uma pró-hormona é uma substância biologicamente inativa que funciona como uma precursora de uma hormona ativa, após sofrer processos enzimáticos como hidroxilações (60). Desta forma, o colecalciferol, mais conhecido como vitamina D3, deve ser considerado como uma pró-hormona, pois é biologicamente inativo, sofre duas hidroxilações sucessivas e origina a 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D], também conhecida por calcitriol. Esta, sendo a forma ativa, atua como uma hormona esteroide, ligando-se aos recetores nucleares da vitamina D (VDR), modulando a expressão de múltiplos genes envolvidos não só no metabolismo ósseo, mas também na regulação de vários processos biológicos de sistemas como sistema imunitário, cardiovascular e endócrino (57).

A descoberta da expressão generalizada dos VDR e da enzima 1α -hidroxilase em células do sistema imunitário, tais como monócitos, linfócitos T e B, e células dendríticas, veio realçar o papel diversificado da vitamina D para além da sua intervenção no metabolismo ósseo. A prevalência de deficiência e insuficiência tem sido associada a determinadas doenças autoimunes e a um risco acrescido de infeções. Neste contexto, justifica-se o interesse na vitamina D, não só como regulador do metabolismo mineral, mas também como potencial modulador do risco de doença.

Vitamina D: Fontes e Bioquímica

A vitamina D é um secoesteroide derivado do colesterol. Existem duas formas principais de vitamina D: o colecalciferol (D3) e o ergocalciferol (D2). A diferença principal entre estas duas formas está na sua origem. A D2 é produzida através do ergosterol e encontra-se sobretudo em alguns alimentos de origem vegetal, como cogumelos. Já a D3 encontra-se em fontes de origem animal, como peixes gordos (salmão, cavala, sardinha) (58)(61).

A D3 é também a forma sintetizada na epiderme através do 7-desidrocolesterol (7-DHC), um intermediário da síntese do colesterol, por ação da radiação UVB solar, sendo esta a principal fonte de obtenção de vitamina D. O 7-DHC presente na pele sofre fotoconversão induzida pela radiação UVB, originando a pré-vitamina D3, que sofre uma isomerização térmica não enzimática, formando o colecalciferol (vitamina D3). O colecalciferol entra na circulação sanguínea, e, sendo uma molécula hidrofóbica, não pode circular livremente no sangue. Assim, liga-se a proteínas plasmáticas específicas, principalmente à “Vitamin D-Binding Protein” (DBP), e, em menor proporção, à albumina (61). A DBP é a principal proteína transportadora da vitamina D e funciona como um reservatório de vitamina D, prolongando o seu tempo de semi-vida (62)(63).

A DBP, para além do seu papel de transporte da vitamina D, tem ação na quimiotaxia de neutrófilos, em que age como um cofator, e no sistema de remoção de actina após dano tecidual; a conversão experimental de DBP em DBP-MAF com atividade sobre macrófagos tem sido descrita, embora as aplicações clínicas permaneçam controversas. Os polimorfismos no gene DBP afetam a afinidade pelos seus metabolitos, influenciando os níveis séricos e possivelmente o risco de autoimunidade (62)(63).

O colecalciferol é transportado até ao fígado, onde ocorre a primeira hidroxilação metabólica, na posição C-25, é convertido em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], também conhecida como calcidiol, pela ação da 25-hidroxilase, que utiliza como co-fatores magnésio, oxigénio e NADPH (64). A [25(OH)D] é o principal metabolito circulante e

funciona como biomarcador utilizado no doseamento da vitamina D, uma vez que apresenta um tempo de semi-vida prolongado e integra Vitamina D de origem cutânea, da dieta e da suplementação (62)(64)(65)(66).

Após a sua formação hepática, o calcidiol circula novamente pelo sangue ligado sobretudo à DBP e, em menor quantidade, à albumina. O complexo calcidiol-DBP é filtrado no glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal renal, onde o calcidiol é libertado. Nos rins, a 1α -hidroxilase realiza a hidroxilação na posição C-1, formando o 1,25-hidroxicolecalciferol, também conhecido por calcitriol, a forma ativa da vitamina D que atua nos recetores da vitamina D (VDR) (67).

As duas enzimas envolvidas nas hidroxilações que ativam a vitamina D apresentam funções distintas. A 25-hidroxilase, em condições fisiológicas, possui atividade constitutiva, enquanto a 1α -hidroxilase requer ativação. Esta última é estimulada quando os níveis de cálcio (Ca^{2+}) e de fosfato (PO_4^{3-}) se encontram baixos. O fosfato ativa diretamente a enzima, enquanto a regulação pelo cálcio é indireta: níveis baixos de Ca^{2+} estimulam as glândulas paratiroides, localizadas na zona posterior da tiroide, a secretar a hormona paratiroide (PTH), que ativa a 1α -hidroxilase (63)(68).

Os VDRs pertencem à superfamília dos recetores nucleares de hormonas esteroides e funcionam como fatores de transcrição. O calcitriol entra na célula e liga-se ao VDR, formam um heterodímero com o recetor retinoide X (RXR). Este complexo liga-se, de seguida, a sequências de DNA específicas, denominadas “Vitamin D Response Elements” (VDREs), regulando a transcrição de genes-alvo (63).

Papel da Vitamina D no Sistema Imunitário

A investigação dos últimos anos reforçou o papel da vitamina D na modulação do sistema imunitário, intervindo tanto na imunidade inata como na adaptativa (65). A descoberta da presença de VDR em várias células imunes e a capacidade destas converterem localmente 25(OH)D em 1,25(OH)₂D apontam para um possível papel da vitamina D na modulação do sistema imunitário. No entanto, estas implicações clínicas ainda são alvo de estudo (66).

De um modo geral, o calcitriol, quer seja produzido no rim, quer nas células do sistema imunitário entra na célula por difusão. No interior da célula, o 1,25(OH)₂D liga-se ao VDR, altera a sua conformação e dimeriza com o RXR. O complexo atua como fator de transcrição e liga-se a VDREs no ADN, onde ativa ou inibe a expressão génica, regulando genes como CAMP (catelicidina), FN1 (fibronectina ligada à cicatrização), THBD

(atividade anticoagulante e anti-inflamatória), LILRB4 (tolerância via Treg), LRRC25 (inibe NF- κ B), MAPK13 (envolvido com sinalização inflamatória) (66)(69)(70).

Para além do seu papel na transcrição de genes, a vitamina D também exerce efeitos não genómicos que se caracterizam por serem mais rápidos, potenciando uma resposta localizada, equilibrando defesa e prevenção de autoimunidade.

Estudos sugerem que o calcitriol também pode intervir nas *tight junctions* e *gap junctions*, onde ativa vias de fosforilação que aumentam a expressão e a funcionalidade destas proteínas. Nas *tight junctions*, há um reforço na barreira epitelial, ficando mais impermeável, prevenindo a entrada de patógenos e perdas de fluidos. Nas *gap junctions*, melhora a comunicação intercelular, facilitando a coordenação da resposta defensiva. Em mastócitos, interfere com a sinalização necessária à desgranulação, reduzindo a libertação de histamina e outros mediadores pró-inflamatórios, sugerindo um efeito estabilizador. No entanto, a evidência clínica destes efeitos permanece limitada e requer confirmação adicional (65)(69)(71).

Papel na Imunidade Inata

A imunidade inata funciona como a “primeira barreira” de defesa contra os patógenos, sendo influenciada pelo calcitriol de diversas formas.

Monócitos e Macrófagos

Os monócitos são células do sistema imune que circulam pela corrente sanguínea e quando migram para os tecidos diferenciam-se em macrófagos. Estas células fagocitam microrganismos e células mortas, modulam a inflamação e ativam outras células imunitárias.

Quando reconhecem patógenos através dos recetores *toll-like* (TLR) ocorre um aumento da expressão de VDR e da enzima CYP27B1, possibilitando a conversão local de 25(OH)D em 1,25(OH) $_2$ D. O calcitriol liga-se ao VDR, formam um complexo com o recetor X de retinoíde (RXR) que regula a transcrição genética (59). Este processo resulta no aumento da produção de peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina (LL-37) e β -defensina-2, que destroem membranas bacterianas e víricas e desencadeiam sinalização antimicrobiana (66). Também ocorre o aumento da indução de NOD2, que funciona como um sensor intracelular que ativa NF- κ B e promove ainda mais a síntese de β -defensina. Evidências adicionais, apontam para a promoção da autofagia, modulando a via mTOR através do gene BCAT1, que é responsável pelo catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA). Estimula igualmente a autofagia por meio das proteínas Atg-5,

essencial para alongar a membrana do autofagossoma, e Beclin-1, que regula o início da formação do autofagossoma (66). Adicionalmente, sugerem uma tendência de polarização dos macrófagos para o fenótipo M2 (anti-inflamatório), em detrimento do fenótipo M1 (pró-inflamatório), (56)(63)(65)(69)(70). Contudo, estes mecanismos ainda carecem de validação clínica consistente.

Células Dendríticas

A principal função das células dendríticas é a apresentação de antígenos aos linfócitos T, sendo as principais células apresentadoras. Evidências clínicas sugerem que a vitamina D coordena esta função ao diminuir a expressão de moléculas do MHC-II e co-estimuladores tais como o CD40, CD80 e CD86, ao reduzir a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-12 e IL-23, ao aumentar a produção de IL-10, citocina anti-inflamatória, e a expressão de PD-L1, favorecendo a indução de Tregs. Assim, as células dendríticas adquirem características mais tolerogénicas, um processo que pode contribuir para a compreensão dos mecanismos imunomoduladores da vitamina D em doenças autoimunes, ainda que a relevância clínica destes efeitos continue a ser investigada (56)(63)(66)(69)(70).

Granulócitos

Nos granulócitos, como os neutrófilos, eosinófilos e basófilos, os efeitos da vitamina D dependem do contexto. Por exemplo, nos neutrófilos, há relatos de uma possível modulação da quimiotaxia e das *Neutrophil Extracellular Traps* (NETS), com potencial atenuação de respostas exarcebadas em deficiência ou insuficiência; outros estudos sugerem neutralidade ou efeitos pró-inflamatórios dependentes do estímulo. A DBP poderá atuar como co-quimiotático em conjunto com C5a, facilitando a migração destas células (56)(58)(63).

Papel na Imunidade Adaptativa

A imunidade adaptativa já funciona como uma resposta mais complexa e específica, caracterizada pela memória imunológica. O calcitriol também desempenha funções na modulação na imunidade adaptativa (59).

Células T

Os linfócitos T são células essenciais no sistema imunitário, produzidas na medula óssea e que amadurecem no timo. Estes podem diferenciar-se em linfócitos T citotóxicos, que destroem células que estão infetadas ou que são consideradas anormais pelo organismo,

em linfócitos T auxiliares, que coordenam a resposta imune, e em linfócitos T reguladores, que limitam a resposta imune e promovem tolerância. Os linfócitos T também produzem o VDR e a CYP27B1 quando de uma ativação. O calcitriol tende a reduzir a proliferação de células T CD4⁺, a diferenciação de Th1 e da produção de citocinas como IL-2, IFN- γ , TNF- α (pró-inflamatórias), a diferenciação de Th17 e das respectivas citocinas como IL-17, IL-21, IL-22 (pró-inflamatórias). Por outro lado, pode aumentar a diferenciação de Th2, com produção de citocinas com perfis anti-inflamatório como IL-4, IL-5, IL-10, e aumentar a indução de Tregs, através da IL-10 e do fator FoxP3, reduzindo respostas autoimunes (56)(65)(63)(69)(70)(71)(72)

Resumindo, a vitamina D parece atenuar perfis pró-inflamatórios (Th1/Th17) e favorecer vias reguladoras (Treg), sugerindo um papel na redução do risco de fenómenos autoimunes. Simultaneamente, pode potenciar a resposta Th2, com efeitos que poderão ser benéficos em determinados cenários de autoimunidade, mas potencialmente desfavoráveis em patologias alérgicas, como asma.

Células B

Os linfócitos B são células produzidas na medula óssea responsáveis pela produção de anticorpos. Após ativação por um antígeno, diferenciam-se em plasmócitos, que produzem os anticorpos, ou em células B de memória, que vão permitir uma resposta imunológica mais rápida em casos de reinfeções. Evidências experimentais sugerem que o calcitriol pode reduzir a diferenciação em plasmócitos e células B de memória, diminuir a produção de autoanticorpos e induzir a apoptose de células B ativadas, mecanismos que apontam para um possível papel na modulação de respostas autoimunes (56)(71)(63)(65)(69)(70).

Deficiência de Vitamina D e Impactos Imunitários

Está documentada uma prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D em vários países e grupos populacionais. No entanto, a magnitude deste problema continua a ser objeto de debate, uma vez que depende das definições utilizadas para classificar os níveis séricos e varia de acordo com fatores geográficos e culturais. Entre os fatores contribuintes encontram-se a menor exposição solar, a latitude, a estação do ano, os hábitos culturais e o padrão alimentar.

Causas e Fatores de Risco

Existem múltiplos fatores que influenciam o risco de deficiência em vitamina D. O fototipo cutâneo é um deles: indivíduos com maior pigmentação necessitam de mais tempo de exposição solar para sintetizar níveis equivalentes aos de pessoas com pele mais clara, isto porque a melanina tem um efeito protetor contra a radiação UVB. A obesidade representa também um fator de risco para a deficiência em vitamina D, pois esta, sendo lipossolúvel, tende a ser armazenada no tecido adiposo, diminuindo a sua disponibilidade circulante. Entre as condições clínicas que podem comprometer o metabolismo da vitamina D incluem-se a insuficiência renal, que resulta numa redução da atividade da 1 α -hidroxilase, a insuficiência hepática, que diminui a hidroxilação hepática, e síndromes de má-absorção (doença inflamatória intestinal, cirurgia bariátrica). Certos fármacos, nomeadamente anticonvulsivantes e glucocorticoides, estão igualmente associados a um maior risco de hipovitaminose D. Por fim, o envelhecimento reduz progressivamente a capacidade cutânea de síntese de vitamina D, aumentando a vulnerabilidade dos idosos (72)(73).

Consequências da Deficiência

A nível ósseo, a deficiência em vitamina D compromete a homeostase do cálcio e do fósforo, podendo levar a raquitismo (74) em crianças, que se manifesta por deformações ósseas e atraso no crescimento das crianças, com sintomas como pernas arqueadas, dor nos ossos e perturbações no sono. Em adultos, poderá ocorrer o desenvolvimento de osteomalacia (75)(76), que se caracteriza por ossos frágeis e quebradiços por falhas na mineralização dos ossos, ou o desenvolvimento de osteoporose (77)(78) devido à qual o risco de fraturas ósseas é intensificado pela degradação estrutural e pela redução de densidade mineral óssea. A deficiência em vitamina D também está relacionada com hiperparatireoidismo secundário, resultante da diminuição da absorção intestinal de cálcio e consequente estimulação da secreção de PTH pelas glândulas paratireoides (59)(79).

A nível do sistema imunitário, a hipovitaminose D tem sido associada a uma maior suscetibilidade a infeções, sobretudo respiratórias e a fenómenos de disfunção imunológica (62)(65)(70). Alguns estudos sugerem que a hipovitaminose D poderá contribuir para o início ou agravamento de doenças autoimunes, embora os resultados dependam do desenho dos estudos, do contexto clínico e dos níveis basais. Observações epidemiológicas indicam, por exemplo, que a esclerose múltipla é mais prevalente em regiões com menor exposição solar, e que níveis adequados de vitamina D poderão atenuar a progressão da doença. Outro exemplo, é o caso de diabetes mellitus tipo 1, em que foi proposta uma ligação entre défice de vitamina D e falha da tolerância imunológica, facilitando a destruição autoimune das

células β pancreáticas. Também no caso do lúpus eritematoso sistémico e na artrite reumatóide, os níveis reduzidos de vitamina D são comuns e associados a uma maior atividade inflamatória (56)(59)(65)(66)(69)(71). Contudo, estas associações carecem ainda de confirmação robusta.

Um exemplo prático da aplicação da vitamina D neste contexto de doenças autoimunes é o denominado Protocolo Coimbra (80)(81) que foi desenvolvido pelo neurologista Cícero Coimbra. Este protocolo baseia-se na administração de doses elevadas de vitamina D, acompanhadas de monitorização médica rigorosa e de controlo de medidas complementares como dieta, hidratação e suplementação, de forma a modular a resposta imunológica em doentes com doenças autoimunes. Apesar de relatos clínicos que apontam para benefícios em alguns doentes, trata-se ainda de uma abordagem experimental, não reconhecida por entidades reguladoras e associada a riscos significativos, nomeadamente hipercalcemia.

Níveis Séricos e Recomendações de Suplementação

A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) considera que um indivíduo tem deficiência em vitamina D com valores séricos abaixo de 20 ng/mL. Já níveis séricos entre 20-30 ng/mL caracterizam insuficiência, de acordo com diferentes consensos clínicos internacionais. O nível máximo tolerável de ingestão (UL) de vitamina D para adultos e adolescentes com idade superior a 11 anos é de 100 μ g/dia que corresponde a 4000 UI/dia. Este é também o valor indicado para grávidas e lactentes segundo a EFSA. Já o valor indicado para crianças entre 1 e 10 anos é de 50 μ g/dia, que corresponde a 2000 UI/dia. Para crianças de 0 a 6 meses, a dose indicada vai até 25 μ g/dia e em crianças acima dos 6 meses até aos 12 meses já se recomendam níveis de 35 μ g/dia (82). Alguns autores, como Wimalawansa (65), defendem doses de suplementação superiores às recomendadas por entidades reguladoras, sugerindo entre 5000 e 8000 UI/dia para adultos não obesos (aproximadamente 70-90 UI/kg/dia de peso corporal), e considerando doses até 10 000 UI/dia seguras. Contudo, estas propostas não representam consenso científico, permanecendo sujeitas a debate e devendo ser interpretadas à luz do nível máximo tolerável e das condições clínicas de cada indivíduo. Indivíduos com obesidade ou síndromes de má absorção podem necessitar de doses superiores, mas estas situações necessitam sempre de acompanhamento clínico.

A suplementação de vitamina D pode ser disponibilizada em várias formas farmacêuticas. Pode apresentar-se na forma de comprimidos, cápsulas e gotas, em que por

norma, sob a forma de colecalciferol (73). Alguns estudos sugerem que a suplementação diária apresenta melhores resultados quando comparada com suplementação semanal/mensal, ainda que o benefício extra-esquelético não esteja demonstrado de forma consistente (71). No que respeita à exposição solar, o que os estudos indicam é que uma exposição entre 7 e 30 minutos poderá ser suficiente, embora o tempo exato dependa de fatores como latitude, a estação do ano, idade e fototipo cutâneo (69).

Em Portugal, a Direção Geral de Saúde (DGS) publicou uma norma que recomenda prescrição de vitamina D apenas perante indicação documentada, de modo a evitar doseamentos e suplementação indiscriminados (83). Apesar de os efeitos tóxicos da vitamina D serem raros em ensaios clínicos, a toxicidade pode ocorrer em doses muito elevadas, estando associada a hipercalcemia e hipercalcúria, com risco de nefrocalcinose, insuficiência renal, arritmias e calcificação dos tecidos moles, induzidas pela estimulação da absorção intestinal, reabsorção renal e mobilização óssea de cálcio. Por este motivo, a monitorização clínica e o respeito pelos limites de segurança constituem a principal estratégia preventiva. Tem sido investigada a co-administração de vitamina K2, que aumenta a produção de proteínas que dependem da atividade da vitamina K2 tal como a osteocalcina. O resultado desta intervenção é um melhor direcionamento do cálcio para o osso e um menor risco de deposição de cálcio nos vasos e órgãos. A co-administração de vitamina D e K2 é recomendada em alguns estudos, especialmente em combinação com refeições ricas em gordura, para uma melhor absorção. Embora alguns estudos sugiram um efeito benéfico desta associação, não existe consenso regulatório nem recomendação de rotina para o seu uso. Também foram exploradas estratégias como a redução da ingestão de fontes de cálcio em situações de suplementação excessiva de vitamina D, mas estas abordagens permanecem experimentais (77).

Mais recentemente, têm sido registados alertas por parte das entidades regulatórias. Como referido anteriormente, o Infarmed destacou o aumento do consumo e a necessidade de maior controlo, seguindo a norma publicada (83). Em 2025, em Espanha, o Ministério da Saúde emitiu um alerta nacional para o uso racional da vitamina D e para os riscos de um uso sem monitorização, na sequência de 16 hospitalizações por intoxicação relacionadas com um suplemento com doses excessivas (84)(85). De forma consistente, as agências reguladoras europeias desencorajam a utilização indiscriminada e reforçam que a suplementação deve respeitar os limites de segurança, ser adaptada ao perfil clínico do doente e monitorizada por profissionais de saúde.

Controvérsias na evidência científica

Apesar de a literatura sobre a vitamina D apresentar evidências consistentes do seu papel como modulador do sistema imunológico, os resultados dos ensaios clínicos permanecem controversos e não suportam a suplementação de vitamina D como estratégia imunomoduladora universal. Esta heterogeneidade pode ser explicada por diferenças de doses, nos regimes (diário vs *bólus*), no tempo de intervenção, na população alvo de estudo (prevenção vs. tratamento), níveis basais (muitos participantes já suficientes), adesão e polimorfismos genéticos (VDR, DBP e VDREs). Meta-análises recentes não demonstraram benefício consistente em infecções respiratórias agudas. O estudo VITAL reportou reduções ligeiras em alguns desfechos, mas de relevância clínica incerta (86). A Endocrine Society recomenda não exceder a ingestão diária recomendada em adultos saudáveis com menos de 75 anos nem realizar doseamentos de rotina. A utilização de doses superiores é admitida em contextos específicos, alertando para benefícios extra-esqueléticos incertos e para potenciais riscos com doses intermitentes elevadas (87).

De uma forma global, a relação benefício-risco tende a deteriorar-se, quando são administradas doses altas sem indicação clínica ou monitorização adequada (56)(59)(62)(63)(65)(71)(72).

Conclusão

A vitamina D, além do papel na saúde óssea, apresenta ações relevantes na regulação do sistema imunitário, atuando tanto na imunidade inata como na adaptativa, porém, o interesse mecanístico não se traduz em benefícios clínicos universais (62). A hipovitaminose D persiste um problema de saúde em grupos específicos e pode ser corrigida com suplementação prudente e individualizada, respeitando limites máximos estabelecidos e com monitorização quando clinicamente indicada (65).

A suplementação não é isenta de risco, doses excessivas e uso sem supervisão aumentam a probabilidade de toxicidade. Neste contexto, o farmacêutico assume um papel importante, evitando automedicação e sobredosagens, avaliando indicações, revendo a terapêutica e comorbilidades, orientando a posologia e a adesão, e sinalizando casos de risco. Estas intervenções contribuem para maximizar os benefícios e minimizar os riscos da suplementação.

Concluindo, a vitamina D traz benefícios claros quando usada de forma adequada e poderá ter benefícios imunológicos relevantes em subgrupos bem definidos. Contudo, não deve ser encarada nem promovida como uma “solução universal”.

Tema 2 – Progesterona vs Progestinas em alterações hormonais em mulheres a partir dos 35 anos

Introdução

A partir dos 35 anos, muitas mulheres iniciam uma fase de transição hormonal que antecede a menopausa (perimenopausa), frequentemente prolongada por vários anos e caracterizada por variações significativas nos níveis de estrogénios e progesterona. Estas alterações hormonais têm repercussões no ciclo menstrual, no metabolismo ósseo, no sistema cardiovascular, a nível emocional, entre outras, perturbando a qualidade de vida. Estima-se que mais de 80% das mulheres experienciem sintomas nesta fase de transição, nomeadamente afrontamentos, perturbações no sono, irregularidades menstruais e alterações de humor, com impacto direto no bem-estar, no trabalho e na vida social (88)(89)(90).

A nível terapêutico, a terapia hormonal de substituição (THS) permanece uma das opções mais eficazes para o controlo destes sintomas e para a prevenção de complicações de longo prazo, como a osteoporose. Contudo, após a publicação dos resultados do estudo “*Women’s Health Initiative*” (WHI), em 2002, surgiram preocupações quanto ao risco acrescido de cancro da mama e de eventos cardiovasculares associados a determinados esquemas que combinam estrogénios e progestinas sintéticas (91), levando a uma diminuição significativa da sua utilização.

Neste contexto, torna-se essencial diferenciar a progesterona natural das progestinas sintéticas. Ambas protegem o endométrio da ação proliferativa dos estrogénios, mas apresentam diferenças relevantes ao nível da estrutura química, afinidade para com os recetores, metabolismo e perfis de segurança. De forma geral, a progesterona natural, por ser bioidêntica, tende a reproduzir uma ação mais fisiológica e previsível, com efeitos benéficos adicionais no sono e humor, além de um perfil de segurança considerado mais favorável relativamente a fenómenos tromboembólicos e ao risco de cancro da mama. Por outro lado, as progestinas sintéticas, criadas para melhorar a biodisponibilidade oral e conferir maior potência progestacional, exibem uma ação mais heterogénea, afinidade variável por recetores androgénicos, glucocorticoides e mineralocorticoides, o que amplia as suas aplicações clínicas, mas pode igualmente aumentar a probabilidade de efeitos adversos (92)(93)(94).

Com este tema, pretendo uma análise comparativa entre o uso de progesterona natural *versus* o uso das progestinas sintéticas nas alterações hormonais em mulheres a partir dos 35 anos, abordando aspetos fisiológicos, farmacológicos e mecanísticos, aplicações

clínicas, riscos associados, evidência clínica disponível e o papel do farmacêutico. O tema torna-se pertinente, não só pela elevada prevalência de sintomas das alterações hormonais no sexo feminino, mas também pela necessidade da promoção de escolhas terapêuticas mais seguras, eficazes e personalizadas.

Fisiologia da Progesterona e alterações hormonais a partir dos 35 anos

A progesterona é uma hormona esteroide fundamental na fisiologia feminina. É sintetizada a partir do colesterol, que é convertido em pregnenolona pela enzima P450scc e subsequentemente em progesterona pela ação da 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD)(95). Durante o ciclo menstrual, a sua produção ocorre predominantemente no corpo lúteo, após a ovulação. A principal função consiste na preparação do endométrio para a implantação do embrião, promovendo a transformação da mucosa uterina, de forma a preparar o útero para uma possível gravidez. A progesterona tem, também, funções reguladoras em diversos sistemas tais como no SNC, modulando o sono, as respostas ao stress, o próprio humor, no sistema cardiovascular, potenciando efeitos vasodilatadores, e contribui no metabolismo ósseo para a manutenção da densidade mineral óssea, em sinergia com os estrogénios (96).

A produção cíclica da progesterona depende da ovulação. Na fase folicular, os níveis de progesterona mantêm-se baixos, enquanto os estrogénios estimulam o crescimento e a proliferação do endométrio. Após a ovulação, ocorre a formação do corpo lúteo que produz progesterona em quantidades que vão aumentando, atingindo um pico perto do meio da fase lútea, quando o endométrio atinge maior recetividade para a implantação do embrião. Na ausência de fecundação, os níveis de progesterona caem de forma abrupta devido à regressão do corpo lúteo, desencadeando descamação endometrial e menstruação. Todo este processo é regulado pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HPO), em que o hipotálamo liberta a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), em forma de “pulsos”, que estimula a secreção hipofisária das hormonas luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), que são necessárias para a ovulação e posterior produção de progesterona (97).

A partir dos 35 anos, verifica-se um declínio gradual da função folicular e um aumento da frequência de ciclos anovulatórios, o que se traduz em níveis mais baixos e irregulares de progesterona. A redução de estrogénios ocorre, mas não acompanha a progesterona, gerando um domínio estrogénico relativo. Em termos clínicos, surgem irregularidades menstruais, hemorragias disfuncionais, mastalgia, síndrome pré-menstrual exacerbado, insónia, irritabilidade, diminuição da libido e alterações de humor (93)(98). A

longo prazo, a ausência de oposição adequada à ação proliferativa estrogénica eleva o risco de hiperplasia e de carcinoma endometrial (99). No SNC, a redução dos metabolitos da progesterona, como a alopregnanolona, um metabolito neuroativo da progesterona, está associada a pior qualidade de sono e maior vulnerabilidade ansiosa e depressiva (100)(101). No sistema cardiovascular, a perda estrogénica associa-se a uma disfunção endotelial e a uma menor vasodilatação, favorecendo alterações a nível do tónus vascular, que, em mulheres predispostas, se traduzem num maior risco de hipertensão e aterosclerose. (102)

A compreensão da fisiologia das alterações hormonais nesta fase da vida feminina sustenta a utilização racional da THS, visando restaurar o equilíbrio estrogénio-progesterona, reduzir sintomas e prevenir complicações.

Progesterona Natural vs Progestinas: Características Farmacológicas

Os progestagénios são essenciais para o equilíbrio do ciclo e para a proteção do endométrio. Partilham o mesmo efeito clínico principal, a ação contrária à proliferação provocada pelos estrogénios, mas diferem no perfil de segurança e ao nível da farmacologia.

Progesterona Natural

A progesterona natural é bioidêntica à hormona endógena e exibe uma elevada seletividade e afinidade pelos recetores de progesterona, nomeadamente, PR-A e PR-B, desencadeando respostas fisiológicas consideradas mais previsíveis. O seu mecanismo genético deve-se à ligação que faz com recetores nucleares, promovendo a diferenciação do endométrio, a regulação do ciclo menstrual e a modulação da expressão génica ao nível de tecidos-alvo (103)(104).

Em termos de farmacocinética, a biodisponibilidade oral da progesterona natural é limitada, devido ao seu metabolismo hepático de primeira passagem. A progesterona micronizada surgiu para melhorar a biodisponibilidade oral. Esta apresenta partículas com dimensões mais reduzidas o que aumenta a superfície de absorção gastrointestinal. A via vaginal contorna esse efeito de primeira passagem no fígado e alcança uma exposição sistémica mais consistente, quando comparadas com a via oral. Quanto à via transdérmica, apesar de também evitar esse efeito de primeira passagem, os níveis séricos são frequentemente baixos e variáveis, pelo que a sua utilização para efeitos sistémicos ainda é debatida (92).

Esta progesterona distingue-se, ainda, pelos seus efeitos adicionais a nível do sistema nervoso central. Tem a capacidade de se converter em metabolitos neuroativos,

como a alopregnanolona, que exerce uma modulação positiva do recetor GABA-A, e promove efeitos ansiolíticos, sedativos e estabilizadores do humor. Estes mecanismo têm sido apontados como explicação para a maior utilização da progesterona micronizada em mulheres perimenopáusicas com sintomas de ansiedade, irritabilidade e insónia (100)(105).

Progestinas Sintéticas

As progestinas são substâncias sintéticas que derivam da progesterona ou de outros esteroides, com o objetivo de melhorar a estabilidade, prolongar o tempo de semi-vida e aumentar a ação progestacional. Ao contrário da progesterona natural, muitas progestinas apresentam afinidades não só pelos recetores de progesterona, mas também por outros recetores esteroides, como androgénicos, mineralocorticoides e glucocorticoides, o que amplia as suas e os efeitos adversos adicionais que apresentam (106)(107).

- Medroxiprogesterona acetato (MPA): tem uma ação progestacional elevada, mas tem atividade ao nível dos recetores glucocorticoides, podendo interferir com o metabolismo glicídico e imunológico (108)(109)(110)(111);

- Noretisterona: deriva da testosterona e tem atividade nos recetores androgénicos, podendo levar a acne e alterações no perfil lipídico (112)(113);

- Drospirenona: tem atividade nos recetores antiandrogénicos e antimineralocorticóide, sendo útil no controlo do acne, hirsutismo e na retenção de líquidos (114)(115)(116);

- Dienogeste: tem um efeito antiandrogénico, sendo utilizada em tratamentos de endometriose pela sua ação antiproliferativa no endométrio (117)(118)(119)(120).

Comparação entre Progesterona Natural e Progestinas

A progesterona natural, atua de forma seletiva nos recetores de progesterona, produz efeitos fisiológicos próximos da progesterona endógena e apresenta um perfil de segurança mais previsível, o que suporta a sua utilização preferencial em terapias de reposição hormonal. As progestinas apresentam um espectro de ação mais amplo que deriva da sua interação com múltiplos recetores esteroides, não só com os recetores de progesterona. Essa característica confere vantagens em determinados contextos clínicos (contraceção, síndrome dos ovários policísticos (SOP), endometriose). No entanto, também se associam a maior risco de efeitos adversos metabólicos, oncológicos e cardiovasculares.

Mecanística da progesterona natural e das progestinas

A compreensão dos mecanismos de ação da progesterona natural e das progestinas sintéticas é fundamental para justificar as diferenças que se observam na sua eficácia e perfil de segurança.

Mecanismo de ação da progesterona natural

Em termos genéticos, a progesterona atravessa a membrana celular e liga-se aos recetores nucleares de progesterona, PR-A e PR-B (recetores nucleares esteroides), promovendo alterações conformacionais, dimerização e ligação a locais específicos no DNA, “*Progesterone Response Elements*” (PREs), que regulam a transcrição de genes envolvidos na diferenciação do endométrio e na supressão da proliferação celular (103)(121).

A progesterona natural também atua ao nível de recetores de membrana, os “*membrane progesterone receptors*” (mPRs) e o “*progesterone receptor membrana component 1*” (PGRMC1), que se encontram em diferentes tecidos como o cérebro, ovários e no sistema cardiovascular, gerando respostas rápidas independentes da transcrição genética (122)(123)(124).

A progesterona pode também ser convertida pela ação da 5 α -redutase em 5 α -dihidroprogesterona, que seguidamente sofre ação pela 3 α -hidroxiesteroide desidrogenase e forma a alopregnanolona, que atua como um modulador positivo do recetor GABA-A e promove efeitos ansiolíticos, sedativos e estabilizadores do humor (105)(125).

Mecanismo de ação das progestinas sintéticas

As modificações químicas aplicadas nas progestinas conferem-lhes afinidades variadas não só pelos recetores de progesterona, mas também por outros tipos de recetores esteroides. As progestinas que derivam da testosterona, como é o caso da noretisterona, podem ativar recetores androgénicos, associando-se a efeitos como acne, hirsutismo e alterações do perfil lipídico (112)(113). Já a MPA apresenta atividade nos recetores glucocorticoides, podendo afetar o metabolismo glicídico e a imunomodulação (111). Outras progestinas, como a drospirenona, atuam como antagonistas dos recetores minetalocorticoides, em relação aos quais exercem efeitos diuréticos e reduzem a retenção hídrica (116).

A progesterona natural destaca-se por ter um perfil mais seguro e previsível, sendo mais utilizada em terapias de reposição hormonal. Já as progestinas sintéticas, apesar dos

potenciais riscos, mantêm interesse clínico em situações mais específicas que beneficiam da sua maior eficácia ou da sua ação em recetores extra-progestacionais.

Aplicações Clínicas em mulheres ≥ 35 anos

O aumento da frequência de ciclos anovulatórios e o declínio da progesterona a partir dos 35 anos justificam o uso de progestagénios em diferentes contextos clínicos, numa perspetiva de indicação individualizada e considerando o perfil clínico e o balanço risco-benefício.

Terapia Hormonal de Substituição (THS):

A THS é uma abordagem terapêutica destinada a restaurar parcialmente o equilíbrio hormonal alterado em situações como a perimenopausa ou a endometriose, na tentativa de aliviar sintomas, melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações. Em mulheres com útero, a administração de um progestagénio é necessária para proteção do endométrio contra a ação proliferativa dos estrogénios. A progesterona natural destaca-se por uma proteção eficaz do endométrio e boa tolerabilidade (91)(126). Esquemas que combinam estrogénios transdérmicos com progesterona parecem associar-se a um menor risco trombótico do que combinações orais com determinadas progestinas, aspeto relevante em mulheres com fatores de risco cardiovascular (127).

Síndromes e Distúrbios Perimenopáusicos:

Como já foi referido, a redução dos níveis nesta fase está frequentemente associada a sintomas como insónia, ansiedade e irritabilidade. A progesterona natural, convertendo-se em alopregnanolona, atua como um modulador positivo do recetor GABA-A, mecanismo que pode contribuir para efeitos ansiolíticos e para a melhoria da qualidade do sono (100)(128).

Contraceção Hormonal:

As progestinas sintéticas são essenciais na contraceção, tanto em formulações combinadas (com estrogénios), como em apenas progestinas (pílulas, implantes, dispositivos intrauterinos). A sua ação progestacional mais elevada inibe a ovulação e exerce efeitos endocervicais e endometriais (levonorgestrel, desogestrel e drospirenona) (116)(129).

Endometriose e Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP):

Na endometriose, a utilização de progestinas sintéticas como dienogeste, demonstraram eficácia na redução da dor pélvica e no controlo das lesões endometrióticas,

através da sua ação antiproliferativa (130). No caso da SOP, progestinas como a drospirenona, com atividade em recetores antiandrogénicos, contribuem para o controlo do acne, hirsutismo e na regularização dos ciclos menstruais (131).

Distúrbios Menstruais e Hemorragias Disfuncionais:

As progestinas são frequentemente utilizadas em mulheres com ciclos irregulares e hemorragias uterinas disfuncionais pela sua capacidade de estabilizar o endométrio e regularizar o ciclo. Apesar do seu perfil androgénico, a noretisterona é bastante usada para este efeito (132). A progesterona natural também pode ser considerada em algumas situações, pois a sua menor ação limita a sua eficácia em situações de sangramento intenso.

Terapia Hormonal de Substituição e Risco de Cancro da Mama

A associação entre THS e o risco de cancro da mama tem sido um dos temas mais debatidos na saúde da mulher nas últimas décadas, sobretudo após a publicação dos resultados do estudo do WHI, em 2002.

O WHI foi um dos maiores ensaios clínicos randomizados, que envolveu mais de 16 000 mulheres pós-menopausicas entre os 50-79 anos. Avaliou duas intervenções principais: estrogénios conjugados equinos (CEE) isolados em mulheres histerectomizadas; e CEE com MPA em mulheres com útero intacto.

Os resultados iniciais revelaram que a associação de CEE+MPA estava relacionada com um aumento significativo do risco de cancro da mama invasivo (HR 1,24; IC 95% 1,00-1,54), enquanto no grupo CEE isolados não houve aumento significativo, observando-se até uma tendência para redução (HR 0,77; IC 95% 0,59-1,01), comparativamente ao placebo. O regime combinado também se associou a maior incidência de eventos cardiovasculares, tromboembolismo venoso e acidentes vasculares cerebrais (133). Estes resultados levaram à interrupção precoce do estudo e a uma redução drástica da utilização da THS.

Análises posteriores ao WHI, mostraram que os riscos não eram uniformes e dependiam de diversos fatores: idade do início da terapêutica, tempo decorrido desde o início da menopausa, o tipo de progestagénio utilizado, a via de administração e a duração do tratamento. O risco acrescido de cancro da mama foi associado em particular ao uso prolongado de MPA em combinação com CEE. Pelo contrário, no grupo que utilizou CEE isolados, não se verificou aumento do risco de cancro da mama e observou-se uma ligeira redução da incidência em comparação com o placebo (91). A análise de cada subgrupo sugeriu que o grupo de mulheres que iniciaram a THS mais cedo apresentaram um perfil de

risco mais favorável ao nível de sistema cardiovascular e oncológico do que aquelas que a iniciaram em fases mais tardias (134).

Estudos observacionais como o E3N (135) e o *Million Women Study* (136) vieram reforçar que o risco de cancro da mama associado à THS depende principalmente do tipo de progestogénio utilizado. No E3N, foram reportados riscos relativos de 1,32 para estrogénios isolados; estrogénios com didrogesterona apresentaram um risco relativo de 0,77, e estrogénios com MPA apresentaram um risco relativo de 1,48. Combinações de estrogénios com progesterona micronizada ou dihidrogesterona não mostraram um aumento significativo do risco de cancro da mama em comparação com não utilizadoras de THS (137). Contrariamente, as terapêuticas que envolviam progestinas sintéticas, em especial as derivadas da testosterona ou do MPA, apresentaram um risco acrescido, com aumento proporcional à duração do uso (138).

A meta-análise do *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (139), reuniu dados de múltiplas coortes, e mostrou que as formas sistémicas de THS, exceto estrogénios vaginais, se associaram ao risco de cancro da mama. Esse risco aumenta com a duração do uso e é, em termos relativos, mais elevado nas combinações estrogénio+progestagénio do que com estrogénio isolado. Esquemas com progestagénios de uso diário/contínuo associaram-se a um risco superior face aos esquemas intermitentes. Após a cessação, o risco tende a diminuir gradualmente, podendo, contudo, persistir durante vários anos, com persistência proporcional à duração prévia. Importa ainda referir que esta meta-análise não foi desenhada para comparar sistematicamente os tipos de progestagénio utilizado.

Revisões sistemáticas sugerem que a progesterona natural poderá ter um efeito neutro ou até mesmo antiproliferativo no tecido mamário, e que algumas progestinas sintéticas, por outro lado, podem estimular vias proliferativas dependentes do tipo e da duração do uso. Atualmente, as evidências recomendam uma abordagem mais individualizada, privilegiando a menor dose eficaz, a menor duração possível e uma avaliação periódica da necessidade de manter a terapêutica (126).

Efeitos Adversos e Riscos

Um dos principais pontos a considerar antes de iniciar a THS é a avaliação do seu perfil de segurança, sobretudo em mulheres que apresentam fatores de risco cardiovasculares ou oncológicos.

O risco cardiovascular associado à THS depende de fatores como idade, via de administração, o tipo e dose de estrogénio e de progestogénio e duração. A evidência sugere que a progesterona micronizada poderá apresentar um efeito neutro em relação ao risco cardiovascular e uma associação baixa com eventos tromboembólicos (92). Algumas progestinas sintéticas são associadas a um maior risco de tromboembolismo e a alterações metabólicas. A administração de estrogénios transdérmicos, especialmente combinados com progesterona micronizada, associa-se a um risco de eventos tromboembólicos significativamente mais baixo, quando comparada com terapêuticas orais combinadas com progestinas (127). No entanto, são necessários mais estudos que confirmem estas diferenças.

Em coortes observacionais, combinações com progesterona micronizada ou dihidroprogesterona tendem a apresentar um perfil de risco neutro ou até ligeiramente favorável, não sendo associadas a aumentos relevantes na incidência de cancro da mama (140). Já as progestinas sintéticas, em especial a MPA e algumas derivadas da testosterona, foram associadas consistentemente a um aumento do risco, que varia com a duração da terapêutica (91).

A nível do cancro endometrial, de um modo geral, todos os progestogénios mostram proteção eficaz quando administrados em esquemas próprios com estrogénios, apesar de alguns estudos indicarem que a progesterona micronizada, em doses insuficientes, possa apresentar um pouco menos de proteção quando comparada com progestinas (96). Recomendam-se ajustes da dose e do esquema (contínuo/cíclico) para garantir proteção adequada.

Como já mencionado anteriormente, a progesterona natural destaca-se pela sua conversão em alopregnanolona, que atua a nível do recetor GABA-A, traduzindo-se em benefícios a nível do sono, ansiedade e humor em algumas mulheres (128). Os dados clínicos são promissores mas heterogêneos. Algumas progestinas sintéticas, sobretudo em regimes mais longos, têm sido associadas a alterações de humor, depressão e irritabilidade, provavelmente, devido à sua interação com recetores androgénicos ou glucocorticoides (126). No entanto, a direção do efeito pode variar consoante a molécula, o contexto e a sustentabilidade individual.

Quando associadas com estrogénios, ambas contribuem para a prevenção da perda de massa óssea característica da menopausa. No entanto, algumas formas injetáveis de

progestinas em altas doses têm sido associadas a redução transitória da densidade mineral óssea em mulheres jovens (141).

Concluindo, a progesterona micronizada apresenta um perfil de segurança globalmente favorável em comparação com algumas progestinas sintéticas, sobretudo ao nível de risco cardiovascular, oncológico e neuropsiquiátrico, sendo esta a opção preferível em terapias de longa duração. Ainda assim, a decisão deve ser individualizada, considerando idade, via, dose, duração, comorbilidades e preferências, com reavaliações periódicas. As progestinas sintéticas mantêm valor clínico em múltiplos contextos, mas a sua escolha e duração devem ser ponderadas pelo balanço benefício-risco de cada doente.

Papel do Farmacêutico

O farmacêutico tem um papel central no aconselhamento, podendo clarificar as diferenças entre progesterona e progestinas. Na monitorização, detetando precocemente efeitos adversos e interações da terapêutica e otimizar a adesão. Na farmacovigilância, pode reportar reações adversas e contribuir para melhorar a segurança na saúde da mulher.

Discussão

A evidência disponível sugere que, na THS, a progesterona micronizada tende a apresentar um perfil mais favorável (cardiovascular, trombótico e oncológico) quando comparada com alguns esquemas com progestinas sintéticas, em especial quando associadas a estrogénios. Diferenças mecanísticas e recetoriais ajudam na compreensão da maior previsibilidade da progesterona e da variabilidade das progestinas. Ainda assim, as progestinas mantêm um papel importante na contraceção e em condições que beneficiam de efeitos adicionais (endometriose e SOP). Neste sentido, a decisão deve ser individualizada, ponderando riscos pessoais/familiares, objetivos terapêuticos, via, dose e duração de tratamento.

Conclusão

Em mulheres a partir dos 35 anos, a progesterona natural micronizada é, geralmente, a opção preferencial para THS pela seletividade recetorial, possíveis efeitos neuromoduladores e perfil de segurança. As progestinas sintéticas conservam utilidade clínica noutros contextos. A decisão deve ser baseada na evidência e personalizada, usando a menor dose eficaz, a via mais segura e com reavaliações periódicas. O farmacêutico, pela proximidade ao doente, tem um papel relevante para maximizar benefícios, minimizar riscos e melhorar a qualidade de vida da mulher nesta fase.

Conclusão global

A escrita deste documento marca o fim deste meu percurso na FFUP. O término de uma fase e o começo de outra. Estou orgulhosa deste percurso, da forma como o desenvolvi e de todos os que me acompanharam. Mesmo que tivesse essa oportunidade, não alterava nada, pois foi este trajeto que me fez crescer e tornar-me na pessoa que hoje sou.

O estágio em farmácia hospitalar permitiu-me ter uma nova perspetiva do que é ser um farmacêutico hospitalar, mais concretamente, um farmacêutico hospitalar num hospital considerado pequeno. Foi uma experiência que me permitiu esclarecer algumas dúvidas e acima de tudo compreender o funcionamento de uma farmácia hospitalar.

A experiência ao nível da farmácia comunitária, no Porto, fez-me crescer e sair do meu espaço de conforto, Bragança. O facto de ser uma “farmácia de bairro” permitiu-me perceber o importante papel que o farmacêutico pode ter, um profissional de saúde mais próximo, passando por ser um bom ouvinte, um amigo e, para alguns utentes, família. É realmente especial ter essa ligação com os utentes, sentir que tudo aquilo que aprendemos nestes cinco anos poderá ajudar e fazer a diferença relativamente a muitos, mas terá sempre valido a pena, nem que seja junto de uma só pessoa.

Bibliografia

1. Comissões de Ligação Hospitalar para Testemunhas de Jeová. Comissões de Ligação Hospitalar para Testemunhas de Jeová. [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.jw.org/pt-pt/biblioteca-medica/informacao-medica/comissoes-ligacao-hospitalar/hln/>
2. Difference Between Biobetters and Biosimilars | BioAgilytix Labs [Internet]. [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.bioagilytix.com/blog/difference-between-biobetters-and-biosimilars/>
3. What Are “Biologics” Questions and Answers | FDA [Internet]. [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>
4. Biosimilar medicines: Overview | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>
5. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Sep 10];77(6):671. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5375962/>
6. Biosimilar medicines: marketing authorisation | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation>
7. Kuyucak S, Kayser V. Biobetters From an Integrated Computational/Experimental Approach. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2017 [cited 2025 Sep 10];15:138. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5279740/>
8. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. p. 1–45. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135072/anx_135072_pt.pdf

9. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823142324/anx_142324_pt.pdf
10. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160520134970/anx_134970_pt.pdf
11. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210118150509/anx_150509_pt.pdf
12. Silva A, Macedo B, Carlos C, Gomes C, Costa L, Rosado MN, et al. Desenvolvimento da Molécula até Utilização em Meio Hospitalar: Trastuzumab Deruxtecano.
13. See KC. Improving environmental sustainability of intensive care units: A mini-review. *World J Crit Care Med* [Internet]. 2023 Sep 9 [cited 2025 Oct 2];12(4):217. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10515098/>
14. Mensah J. Sustainable development: Meaning, history, principles, pillars, and implications for human action: Literature review. *Cogent Soc Sci* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Oct 2];5(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23311886.2019.1653531>
15. Sijm-Eeken M, Jaspers M, Peute L. Identifying Environmental Impact Factors for Sustainable Healthcare: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Oct 2];20(18):6747. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10531011/>
16. Feng J, Paynter D, Menzel R. How a Stable Greenhouse Effect on Earth Is Maintained Under Global Warming. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres* [Internet]. 2023 May 16 [cited 2025 Oct 2];128(9):e2022JD038124. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1029/2022JD038124>
17. Gonzalez-Pizarro P, Koch S, Muret J, Trinks A, Brazzi L, Reinoso-Barbero F, et al. Environmental sustainability in the operating room: A worldwide survey among

- anaesthesiologists. *European Journal of Anaesthesiology and Intensive Care* [Internet]. 2023 Jun 9 [cited 2025 Sep 11];2(4):e0025. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11783648/>
18. Miller AL, Theodore D, Widrich J. Inhalational Anesthetic. *Manual of Equine Anesthesia and Analgesia* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Sep 11];223–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554540/>
 19. Chambrin C, De Souza S, Gariel C, Chassard D, Bouvet L. Association between Anesthesia Provider Education and Carbon Footprint Related to the Use of Inhaled Halogenated Anesthetics. *Anesth Analg* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Sep 11];136(1):101–10. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2023/01000/association_between_anesthesia_provider_education.16.aspx
 20. Wyssusek K, Chan K Lo, Eames G, Whately Y. Greenhouse gas reduction in anaesthesia practice: a departmental environmental strategy. *BMJ Open Qual* [Internet]. 2022 Aug 24 [cited 2025 Sep 11];11(3):e001867. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9413181/>
 21. Chan KC, Cheng SY, Chang WJ, Chiu TW, Fan SZ, Hung MH. Trends in volatile anesthetic sevoflurane and desflurane usage and its impact on carbon emissions: A six-year audit at National Taiwan University Hospital (2018–2023). *Journal of the Formosan Medical Association*. 2025 Apr 1;124(4):381–3.
 22. Samad K, Yousuf MS, Ullah H, Ahmed SS, Siddiqui KM, Latif A. Anesthesia and its environmental impact: approaches to minimize exposure to anesthetic gases and reduce waste. *Med Gas Res* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Sep 11];15(1):101. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11515078/>
 23. Biyani G, Metta R. Green anesthesia: How green is our practice? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 11];39(4):519. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10805192/>
 24. Direção-Geral da Saúde Alameda Afonso Henriques ED, da Graça Freitas M, Maria da Graça Freitas Diretora Executiva Maria de Fátima Quitério C, Cristina Garcia Manuela Mendonça Felício Equipa de Apoio Carlos Matos Clarisse Martinho Gabriela Soares Machado Isabel Alves Jorge Tavares Pedro Ferreira Sofia Rocha Teresa Montez Consultores Técnicos Carolina Teixeira Rita Roquette Vasco

- Machado A, Melo A, Balonas S, et al. Ficha técnica Título Plano Nacional de Saúde 2030 Saúde Sustentável: de tod@s para tod@s Diretora-Geral da Saúde. [cited 2025 Oct 2]; Available from: <https://pns.dgs.pt/files/2023/09/PNS-2030-publicado-em-RCM.pdf>
25. Sevoflurane: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2025 Sep 11]. Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB01236?utm_source=chatgpt.com
 26. Desflurane: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2025 Sep 11]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01189>
 27. EPA. Understanding Global Warming Potentials | US EPA [Internet]. [cited 2025 Sep 11]. Available from: <https://www.epa.gov/ghgemissions/understanding-global-warming-potentials>
 28. SUCH Ambiente: R.O.S.E. é um dos doze finalistas do BI Award 2023 – SUCH - Serviço de Utilização Comum dos Hospitais [Internet]. [cited 2025 Sep 11]. Available from: <https://www.such.pt/such-ambiente-r-o-s-e-e-um-dos-doze-finalistas-do-bi-award-2023/>
 29. Cuidados de saúde primários [Internet]. [cited 2025 Sep 11]. Available from: <https://www.who.int/world-health-day/world-health-day-2019/fact-sheets/details/primary-health-care>
 30. SNS24 | Programa Nacional de Vacinação [Internet]. [cited 2025 Sep 11]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/vacinas/programa-nacional-de-vacinacao/>
 31. Norma [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 11]. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052025-de-14032025-alteracao-da-estrategia-de-vacinacao-contra-a-doenca-invasiva-meningococica-no-programa-nacional-de-vacinacao-pdf.aspx>
 32. Afonso AD. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. [cited 2025 Sep 11]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product->
 33. Conheça a Parcifarma – Parcifarma ACE [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://parcifarma.pt/conheca-a-parcifarma/>

34. Serviços – Farmácia das Antas [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://dasantas.parcifarma.pt/servicos/>
35. Maio, Mês do Coração - Fundação Portuguesa Cardiologia [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://www.fpcardiologia.pt/atividades/maio-mes-do-coracao/>
36. Homepage - Fundação Portuguesa Cardiologia [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://www.fpcardiologia.pt/>
37. Estado da Saúde na UE.
38. nome em, Aparicio L, Asayama K, Asmar R, Bilo G, Boivin JM, et al. 2021 Orientações da Sociedade Europeia de Hipertensão para a medição da pressão arterial no consultório e fora do consultório. [cited 2025 Sep 14];39:1293–302. Available from: www.medaval.ie
39. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus - Portal das Normas Clínicas [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus/>
40. Doenças cardiovasculares - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>
41. World Health Organization. Screening Programmes: A short guide. WHO Press [Internet]. 2020 [cited 2025 Sep 14];1:1–70. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330829/9789289054782-eng.pdf>
42. Sistema de Monitorização da Glicemia OneTouch Verio Reflect® [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://www.onetouch.pt/produtos/medidores-de-glicose/onetouch-verio-reflect>
43. Medidor de Glicose no Sangue OneTouch Select Plus® | OneTouch® [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://www.onetouch.pt/produtos/medidores-de-glicose/onetouch-select-plus>
44. Prevenção, rastreio e gestão da diabetes Um manual para farmacêuticos. 2021 [cited 2025 Sep 14]; Available from: www.fip.org
45. Paiva-Santos AC, Gonçalves T, Peixoto D, Pires PC, Velsankar K, Jha NK, et al. Rosacea Topical Treatment and Care: From Traditional to New Drug Delivery

- Systems. *Mol Pharm* [Internet]. 2023 Aug 7 [cited 2025 Sep 14];20(8):3804. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10410666/>
46. Sobkowska D, Szalapska A, Pawlaczyk M, Urbańska M, Micek I, Wróblewska-Kończalik K, et al. The Role of Cosmetology in an Effective Treatment of Rosacea: A Narrative Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 14];16:1419. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10252991/>
 47. Chajra H, Nadim M, Auriol D, Schweikert K, Lefevre F. Combination of new multifunctional molecules for erythematotelangiectatic rosacea disorder. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Sep 14];8:501. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4598363/>
 48. Ryczaj K, Chojnowska-Wójtowicz M, Dumycz K, Feleszko W, Kulus M. Prevalence of major food allergens in skincare products for atopic dermatitis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep 14];40(6):762. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10809837/>
 49. Lazar M, Zhang AD, Savoia P, Veronese F, Lazar M, Zhang AD, et al. Topical Treatments in Atopic Dermatitis: An Expansive Review. *Journal of Clinical Medicine* 2024, Vol 13, Page 2185 [Internet]. 2024 Apr 10 [cited 2025 Sep 14];13(8):2185. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/8/2185/htm>
 50. Maden S. Current approach to moisturizer and emollient utilization in atopic dermatitis: a review. *Open Exploration* 2019 2:5 [Internet]. 2024 Aug 27 [cited 2025 Sep 14];2(5):441–9. Available from: https://www.explorationpub.com/Journals/ea/Article/100956?utm_source=chatgpt.com
 51. Affandi AM, How KN, Kwan Z, Yap FBB, Chng CC, Tan WC, et al. Role of Moisturisers in Atopic Dermatitis: Expert Group Recommendations from a Malaysian Panel via Modified Delphi Consensus Method. *Malaysian Journal of Dermatology* [Internet]. 2024 Jul [cited 2025 Sep 14];52(2):23–34. Available from: https://journals.lww.com/mjd/fulltext/2024/52020/role_of_moisturisers_in_atopic_dermatitis__expert.1.aspx
 52. Os gabapentinoides apresentam risco de uso abusivo? - Artigos - Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from:

<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/os-gabapentinoides-apresentam-risco-de-uso-abusivo/>

53. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
54. Increase in pregabalin recreational use in adolescents in France: Clinical Toxicology: Vol 59, No 11 [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/15563650.2021.1892719?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
55. A case report of pregabalin misuse leading to drug dependence - PMC [Internet]. [cited 2025 Sep 14]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11969338/?utm_source=chatgpt.com
56. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. Biomolecules [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Sep 10];11(11):1624. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8615708/>
57. Ellison DL, Moran HR. Vitamin D: Vitamin or Hormone? Nursing Clinics of North America. 2021 Mar 1;56(1):47–57.
58. Durrant LR, Bucca G, Hesketh A, Möller-Levet C, Tripkovic L, Wu H, et al. Vitamins D2 and D3 Have Overlapping But Different Effects on the Human Immune System Revealed Through Analysis of the Blood Transcriptome. Front Immunol [Internet]. 2022 Feb 24 [cited 2025 Aug 31];13:790444. Available from: www.frontiersin.org
59. Johnson CR, Thacher TD. Vitamin D: immune function, inflammation, infections and auto-immunity. Paediatr Int Child Health [Internet]. 2023 Oct 2 [cited 2025 Sep 10];43(4):29–39. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20469047.2023.2171759>
60. Baskerville R, King DS. Prohormones. Nutritional Supplements in Sport, Exercise and Health: An A-Z Guide. 2004 Jan 1;91–8.
61. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Aug 31];24(5):4642. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10003016/>

62. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Sep 10];12(5):1248. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7281985/>
63. Daryabor G, Gholijani N, Kahmini FR. A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system. *Exp Mol Pathol*. 2023 Aug 1;132–133:104866.
64. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin d activation and function. *Journal of the American Osteopathic Association* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Aug 31];118(3):181–9. Available from: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.7556/jaoa.2018.037/html>
65. Wimalawansa SJ. Infections and Autoimmunity—The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Sep 10];15(17):3842. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10490553/>
66. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Sep 10];23(2):265. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8318777/>
67. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanism of Action. *Endotext* [Internet]. 2025 Jun 15 [cited 2025 Oct 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
68. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol* [Internet]. 2014 Mar 20 [cited 2025 Aug 31];21(3):319. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3968073/>
69. Sirbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Sep 10];23(17):9784. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9456003/>
70. Brown G, Marchwicka A, Marcinkowska E. Vitamin D and immune system. *Adv Food Nutr Res*. 2024 Jan 1;109:1–41.
71. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Sep 10];12(7):2097. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7400911/>

72. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Jan 21 [cited 2025 Sep 10];10:3141. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6985452/>
73. Portal SNS24. SNS24 | Vitamina D [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/nutricao/vitamina-d/>
74. Dahash BA, Sankararaman S. Rickets. *StatPearls* [Internet]. 2023 Aug 7 [cited 2025 Sep 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562285/>
75. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 May 10 [cited 2025 Sep 10];40(4):1109–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321335/>
76. Zimmerman L, Anastasopoulou C, McKeon B. Osteomalacia. *StatPearls* [Internet]. 2024 Sep 2 [cited 2025 Sep 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551616/>
77. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Sep 10];140:55–63. Available from: <https://www.maturitas.org/action/showFullText?pii=S037851222030284X>
78. Muñoz M, Robinson K, Shibli-Rahhal A. Bone Health and Osteoporosis Prevention and Treatment. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Sep 10];63(4):770–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017332/>
79. Yu J, Li Y, Zhu B, Shen J, Miao L. Vitamin D: an important treatment for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease? *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Sep 10];57(6):1853. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12049386/>
80. Coimbra Protocol - General Information [Internet]. [cited 2025 Sep 11]. Available from: <https://www.coimbraprotocol.com/general-information?lang=pt>
81. Protocolo Coimbra — Cristina Sales [Internet]. [cited 2025 Sep 11]. Available from: <https://www.cristinasales.pt/protocolo-coimbra>
82. Turck D, Bohn T, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Katrine Knutsen H, et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including

- the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. EFSA Journal [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Sep 10];21(8):e08145. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2023.8145>
83. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D - Portal das Normas Clínicas [Internet]. [cited 2025 Sep 19]. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2019/08/14/prevencao-e-tratamento-da-deficiencia-de-vitamina-d/>
 84. Ministerio de Sanidad - Prensa y comunicación - Noticias [Internet]. [cited 2025 Sep 19]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=6722>
 85. Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. [cited 2025 Sep 19]. Available from: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/2025_32.htm
 86. Manson JAE, Bassuk SS, Buring JE. Principal results of the VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020 Apr 1;198:105522.
 87. Endocrine Society Guideline recommends healthy adults under the age of 75 take the recommended daily allowance of vitamin D | Endocrine Society [Internet]. [cited 2025 Sep 19]. Available from: https://www.endocrine.org/news-and-advocacy/news-room/2024/endocrine-society-recommends-healthy-adults-take-the-recommended-daily-allowance-of-vitamin-d?utm_source=chatgpt.com
 88. Perimenopause: symptoms and management - The Pharmaceutical Journal [Internet]. [cited 2025 Sep 17]. Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/perimenopause-symptoms-and-management>
 89. Geraci S, Kuokkanen S, Banks E. Non-hormonal management of vasomotor symptoms of menopause. BMJ [Internet]. 2024 Nov 18 [cited 2025 Sep 30];387. Available from: <https://www.bmj.com/content/387/bmj.q2486>
 90. Menopause [Internet]. [cited 2025 Sep 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause?>
 91. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol

- [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Sep 17];1(3):296. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6871651/>
92. Memi E, Pavli P, Papagianni M, Vrachnis N, Mastorakos G. Diagnostic and therapeutic use of oral micronized progesterone in endocrinology. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Sep 17];25(4):751. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11294403/>
 93. Sourouni M, Kiesel L. Menopausal Hormone Therapy and the Breast: A Review of Clinical Studies. *Breast Care* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Sep 17];18(3):164. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10624058/>
 94. (PDF) Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial [Internet]. [cited 2025 Sep 17]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/386211812_Contemporary_menopausal_hormone_therapy_and_risk_of_cardiovascular_disease_Swedish_nationwide_register_based_emulated_target_trial
 95. Wu YV, Burnham WMI. Progesterone, 5 α -dihydropogesterone and allopregnanolone's effects on seizures: A review of animal and clinical studies. *Seizure*. 2018 Dec 1;63:26–36.
 96. Bennett S, Mathur R. Hormone Replacement Therapy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2024 Oct 6 [cited 2025 Sep 17];34(3):58–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493191/>
 97. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: Endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul 1;142:121–31.
 98. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Sep 30];25(4):332. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4834516/>
 99. Hamoda H, council on behalf of the B medical advisory. British Menopause Society tools for clinicians: Progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Sep 17];28(1):40–6. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20533691211058030?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

100. Birzniece V, Bäckström T, Johansson IM, Lindblad C, Lundgren P, Löfgren M, et al. Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Res Rev.* 2006 Aug 1;51(2):212–39.
101. Maguire JL, Mennerick S. Neurosteroids: mechanistic considerations and clinical prospects. *Neuropsychopharmacology* 2023 49:1 [Internet]. 2023 Jun 27 [cited 2025 Sep 30];49(1):73–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01626-z>
102. Shufelt CL, Manson JAE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Sep 17];106(5):1245. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8063246/>
103. Azeez JM, Susmi TR, Remadevi V, Ravindran V, Sujatha AS, Ayswarya R nair S, et al. New insights into the functions of progesterone receptor (PR) isoforms and progesterone signaling. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2021 [cited 2025 Sep 17];11(11):5214. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8640821/>
104. Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 7989 [Internet]. 2022 Jul 20 [cited 2025 Sep 30];23(14):7989. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/14/7989/htm>
105. Bäckström T, Bixo M, Johansson M, Nyberg S, Ossewaarde L, Ragagnin G, et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol.* 2014 Feb 1;113:88–94.
106. Komane M, Avenant C, Louw-du Toit R, Africander DJ, Hapgood JP. Differential off-target glucocorticoid activity of progestins used in endocrine therapy. *Steroids* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Sep 18];182:108998. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9081821/>
107. Edwards M, Can AS. Progestins. *Encyclopedia of Psychopharmacology* [Internet]. 2024 Jan 10 [cited 2025 Sep 30];1370–1370. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563211/>

108. Medroxyprogesterone acetate: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00603>
109. Medroxyprogesterone Acetate - PubMed [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000346/>
110. Zürcher A, Knabben L, von Gernler M, Stute P. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Sep 18];309(4):1175. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10894078/>
111. Özdemir S, Görkemli H, Gezginç K, Özdemir M, Kiyici A. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2025 Sep 18];103(1):44–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.ijgo.2008.05.017>
112. Norethisterone: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00717>
113. Huvinen E, Holopainen E, Heikinheimo O. Norethisterone and its acetate – what’s so special about them? *BMJ Sex Reprod Health* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Sep 18];47(2):102–9. Available from: <https://srh.bmj.com/content/47/2/102>
114. Drospirenone: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01395>
115. Mealy NE, Bayés M. Drospirenone. *Drugs Future* [Internet]. 2023 Sep 15 [cited 2025 Sep 18];29(9):940. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501356/>
116. Regidor PA, Mueller A, Mayr M. Pharmacological and metabolic effects of drospirenone as a progestin-only pill compared to combined formulations with estrogen. *Women’s Health* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Sep 18];19:17455057221147388. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9905034/>

117. Dienogest: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2025 Sep 18]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09123>
118. Murji A, Biberoğlu K, Leng J, Mueller MD, Römer T, Vignali M, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 May 3 [cited 2025 Sep 18];36(5):895–907. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2020.1744120>
119. Lee J, Park HJ, Yi KW. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 18];50(4):223. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10711247/>
120. Liu JY, Sheu BC, Chang CY, Yen CF, Wu MH, Chen YJ, et al. Long-term dienogest treatment in endometriosis: Consensus from Taiwanese experts. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024 Nov 1;63(6):823–5.
121. Gillis NE, Truong TH, Diep CH, Spartz A, Ostrander JH, Lange CA. Isoform-Specific Gene Regulation by Progesterone Receptors Drives Divergent Phenotypes in Breast Cancer Cells. *bioRxiv* [Internet]. 2025 Jun 4 [cited 2025 Sep 18];2025.05.19.654935. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.05.19.654935v3>
122. Aickareth J, Hawwar M, Sanchez N, Gnanasekaran R, Zhang J. Membrane Progesterone Receptors (mPRs/PAQRs) Are Going beyond Its Initial Definitions. *Membranes (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Sep 18];13(3):260. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10056622/>
123. Dumitru CA, Schröder H, Schäfer FTA, Aust JF, Kreße N, Siebert CLR, et al. Progesterone Receptor Membrane Component 1 (PGRMC1) Modulates Tumour Progression, the Immune Microenvironment and the Response to Therapy in Glioblastoma. *Cells* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Sep 30];12(20):2498. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10604944/>
124. McGuire MR, Espenshade PJ. PGRMC1: An enigmatic heme-binding protein. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Sep 30];241:108326. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9839567/>
125. Diviccaro S, Cioffi L, Falvo E, Giatti S, Melcangi RC. Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited

- 2025 Sep 30];34(2):e12996. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9285581/>
126. Panay N, Ang S Bin, Cheshire R, Goldstein SR, Maki P, Nappi RE. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies – an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep 18];27(5):441–57. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13697137.2024.2394950>
 127. Hicks A, Robson D, Tellis B, Smith S, Dunkley S, Baber R. Safety of menopause hormone therapy in postmenopausal women at higher risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Climacteric* [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 18]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13697137.2025.2503874>
 128. Bückström T, Andréén L, Bixo M, Björn I, Fernández G, Johansson IM, et al. Neuroactive Steroids in Brain and Relevance to Mood. *Neuroactive Steroids in Brain Function, Behavior and Neuropsychiatric Disorders: Novel Strategies for Research and Treatment* [Internet]. 2008 [cited 2025 Sep 18];423–33. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4020-6854-6_20
 129. Kubba A, Gemzell-Danielsson K, Palacios S, Wiegratz I, Grandi G, Colli E, et al. The drospirenone (DRSP)-only pill: clinical implications in the daily use. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 18];28(1):36–43. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13625187.2022.2164186>
 130. Andres M de P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2025 Sep 18];292(3):523–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-015-3681-6>
 131. International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. 1968 [cited 2025 Sep 18]; Available from: <https://doi.org/10.26180/24003834.v1>
 132. Boruah AM, Banerjee D, Bhardwaj F, Mallya S, Singal R, Sharma S, et al. Effect of norethisterone dose and duration in the management of abnormal uterine bleeding: a narrative review and case report. *Drugs Context* [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep

- 30];13:2024-4-1. Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11235183/>
133. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA [Internet]. 2002 Jul 17 [cited 2025 Sep 18];288(3):321–33. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 134. Manson JAE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA [Internet]. 2017 Sep 12 [cited 2025 Sep 18];318(10):927. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5728370/>
 135. Fornili M, Perduca V, Fournier A, Jérolon A, Boutron-Ruault MC, Maskarinec G, et al. Association between menopausal hormone therapy, mammographic density and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Research [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Sep 18];23(1):1–10. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-021-01425-8>
 136. Green J, Reeves GK, Floud S, Barnes I, Cairns BJ, Gathani T, et al. Cohort Profile: the Million Women Study. Int J Epidemiol [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Sep 18];48(1):28. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6380310/>
 137. Wang SM, Pfeiffer RM, Gierach GL, Falk RT. Use of postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined breast cancer: results from a 15-year prospective analysis of NIH-AARP cohort. Breast Cancer Research [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Sep 18];22(1):1–10. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01365-9>
 138. Banks E, Beral V, Bull D, Reeves G, Austoker J, English R, et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. The Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):419–27.
 139. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Gapstur SM, et al. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet

- [Internet]. 2019 Sep 28 [cited 2025 Oct 3];394(10204):1159–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474332/>
140. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2007 [cited 2025 Sep 18];107(1):103. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2211383/>
141. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Change in Bone Mineral Density Among Adolescent Women Using and Discontinuing Depot Medroxyprogesterone Acetate Contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2025 Sep 18];159(2):139–44. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/485933>

Anexo 1. Póster realizado para ação de formação sobre biossimilares e biobetters

U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

DIFERENÇA ENTRE BIOBETTERS E BIOSSIMILARES E ANÁLISE DE CONSUMO

UNIDADE LOCAL DE SAÚDE NORDESTE

Authors(1) Vaz, M.; (2) Aragão, A.; (3) Machado, C.

Afiliações

- (1) Estagiária do MICF na FFUP
- (2) Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos da ULSNE
- (3) Farmacêutica da ULSNE

PRODUTOS BIOLÓGICOS

Os biológicos são medicamentos obtidos a partir de organismos vivos e resultam de componentes como açúcares, proteínas ou ácidos nucleicos, em vez de serem produzidos através de síntese química. Podem ter origem humana, animal ou microbiana e recorrem, na sua produção, a matérias-primas naturais, frequentemente associadas à biotecnologia e a outras tecnologias de ponta. Ao contrário dos fármacos convencionais, que apresentam estruturas químicas bem definidas, os biológicos caracterizam-se por serem misturas complexas. São utilizados no tratamento de várias patologias, incluindo doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e a doença de Crohn.(2)

Biossimilares

BIOBETTERS

Um biossimilar é um biológico que apresenta uma elevada semelhança com um biológico de referência já aprovado, sem diferenças clinicamente relevantes em termos de qualidade, segurança ou eficácia. Para obter autorização, deve demonstrar equivalência funcional e de desempenho clínico ao original, não podendo evidenciar variações significativas. Devido à complexidade dos biológicos, as suas composições não são idênticas, o que impossibilita a reprodução exata. À medida que as patentes dos produtos expiram, a disponibilidade de biossimilares oferece alternativas terapêuticas acessíveis.(1)(3)

Os bioibetters representam uma inovação no campo dos biológicos, oferecendo versões melhoradas de terapias já existentes. Estas mudanças moleculares permitem otimizar o perfil de segurança, eficácia e toxicidade. Em particular, os bioibetters podem reforçar propriedades como a afinidade, a seletividade e a estabilidade face à degradação.(1)(4)

5 Exemplos de "Biobetters" Aprovados em Portugal

Gazyva Obinutzumab

Kadcyla Transtuzumab empanzina

Neastula Pegfilgrastin

Enerhto Trastuzumab deruxtecano

Anarsop Darbepeotina alfa

DIFERENÇA ENTRE BIOSIMILARES E BIOBETTERS(1)

Os biossimilares e os bioibetters têm origem em biológicos de referência, mas diferem na abordagem: os biossimilares procuram reproduzir o original, o que permite uma aprovação mais célere, enquanto os bioibetters são modificados de forma intencional para melhorar o desempenho, exigindo uma avaliação completa como novo fármaco.(1)

NO NOSSO HOSPITAL

As especialidades médicas de Medicina Interna e Reumatologia integram a Consulta de Doenças Autoimunes da ULSNE, realizada nas unidades hospitalares de Bragança e Mirandela.
A análise da dispensa representa graficamente (Gráfico 1) o número de utentes acompanhados na Consulta de Doenças Autoimunes da ULSNE e o consumo associado, comparando os anos de 2023 e 2024.
Esta análise permitiu ainda avaliar a proporção de prescrições de biossimilares em todos os utentes e a distribuição dos biossimilares nas consultas de doenças autoimunes por unidade hospitalar (Gráficos 2 e 3).
Concluiu-se que o aumento da despesa acompanhou o crescimento da produção, nomeadamente do número de consultas, do número de especialistas envolvidos e da criação da consulta de Reumatologia na Unidade Hospitalar de Mirandela. Verificou-se igualmente um aumento no número de doentes em tratamento.

Gráfico 1. Número de doentes acompanhados na Consulta de Doenças Autoimunes da ULSNE e custo associado, comparação entre 2023 e 2024

Metric	Year	Value
Número de doente	2023	105
	2024	147
Custo associado	2023	€558,491.00
	2024	€751,946.88

Gráfico 2. Número de utentes em tratamento com biológicos ao abrigo da Portaria na Consulta de Doenças Autoimunes da ULSNE

Gráfico 3. Número de utentes em tratamento com biológicos ao abrigo da Portaria na Consulta de Doenças Autoimunes da ULSNE

REFERÊNCIAS

© “Differences Between Biosimilars and Biobetters”, BioPharm Labs, n.o 1, Accessed March 4, 2025; https://www.biopharmalabs.com/differences-between-biosimilars-and-bioibetters/

① World Health Organization. Guidelines on Clinical Trials Comparing Biosimilar Products with Reference Products – Clinical trial design considerations and recommendations. Geneva: WHO Press, 2019.

② European Parliament and Council Directive 2001/83/EC of October 28, 2001 on the Community Code relating to medicinal products for humans, Annex I, Part B, Chapter II, Section 2, Paragraph 2, Point 2.2.2. The Commission Decision No. 2001/83/EC of October 28, 2001 on the Community Code relating to medicinal products for humans, Annex I, Part B, Chapter II, Section 2, Paragraph 2, Point 2.2.2. The Commission Decision No. 2001/83/EC of October 28, 2001 on the Community Code relating to medicinal products for humans, Annex I, Part B, Chapter II, Section 2, Paragraph 2, Point 2.2.2.

③ European Union Agency for Medicines Regulation. EMA website. URL: https://ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/regulation/biosimilarity

④ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de Referência Terapêutica do SUS (Guarte), versão 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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