



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

João Filipe Santos Carvalho

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

João Filipe Santos Carvalho

Farmácia Sá da Bandeira Rio Tinto

16 de janeiro de 2025 a 23 de maio de 2025

Hospital CUF Porto

7 de julho de 2025 a 29 de agosto de 2025

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Miguel Cardoso, Dra. Carla Matos

Novembro 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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 21 de novembro de 2024

João Filipe Santos Carvalho

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) termina com a unidade curricular Estágio e esta revela-se a última etapa de um estudante da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Este período visa a aplicação do conhecimento científico e das ferramentas adquiridos ao longo dos cinco anos letivos em prol de um bem maior, as necessidades do utente.

Com isto, o meu período de estágio dividiu-se em dois momentos: um estágio em farmácia comunitária na Farmácia Sá da Bandeira Rio tinto, que decorreu entre 16 de janeiro de 2025 e 23 de maio de 2025; e um estágio em farmácia hospitalar no Hospital CUF Porto, de 7 de julho a 29 de agosto de 2025.

Neste relatório descrevo algumas atividades que desenvolvi ao longo do meu período de estágio e que tiveram relevância científica e humana nos diferentes locais de estágio. Todas as atividades aqui descritas encontram-se ordenadas cronologicamente. A primeira atividade, em contexto de farmácia comunitária, consiste na elaboração de um poster sobre as diferentes utilizações dos sais de magnésio, tendo como público-alvo o utente, tendo sido feita uma formação interna à equipa no seguimento da mesma. Posteriormente, elaborei uma pesquisa científica sobre o uso de inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 no tratamento da hipertensão pulmonar canina, sendo esta uma prescrição cada vez mais frequente. E, por último, desenvolvi a problemática do uso abusivo de pregabalinas, na sequência de atendimentos onde foram apresentadas prescrições falsificadas. Em contexto de farmácia hospitalar, as atividades desenvolvidas tiveram como objeto de estudo as diferentes interações de um fármaco quimioterápico, o ibrutinib, a manipulação de preparações intravítreas e o uso *off-label* do misoprostol no Hospital CUF Porto.

Já a nível de temas desenvolvidos, o primeiro é referente às vacinas pneumocócias e aborda as diferentes vacinas existentes, assim como a situação epidemiológica em Portugal devido à infeção por *Streptococcus pneumoniae*. O segundo tema debruça-se sobre o acetato de ulipristal e a dualidade no seu mecanismo de ação como contraceutivo de emergência e no tratamento de miomas uterinos.

Agradecimentos

Um estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas não chega ao fim sem ter um par de pessoas a quem agradecer pelo apoio que lhe deram durante este longo percurso.

Assim, à minha mãe, à minha avó e à Lúcia, obrigado por me ajudarem a crescer e me proporcionarem todas as oportunidades que me fizeram chegar aqui. Ajudaram-me a tornar-me o primeiro Mestre da família e a vocês devo tudo.

À minha irmã, obrigado por seres o meu maior exemplo de força e resiliência, e por acreditares em mim mesmo quando eu não o consegui fazer. És e serás sempre o meu abraço favorito.

À Professora Teresa, à Professora Amélia e à Professora Isabel Luz, obrigado por terem sido um pilar fundamental no meu crescimento e por verem o meu potencial. Muito do que sou hoje é graças aos vossos ensinamentos.

À Ariana, que passados 18 anos continua a meu lado. Obrigado por me mostrares que os únicos limites que nos impedem de alcançar aquilo que queremos são aqueles que impomos a nós próprios.

À Raquel, que no meio das nossas aventuras e desavenças, nunca desistiu de mim.

À Francisca e ao Miguel, que mesmo em caminhos diferentes do meu, encontram forma que eles se cruzem.

Ao Diogo, obrigado por seres a minha pessoa.

À Lola, à Guida e à Carol, obrigado pelos gringos e os lanchinhos, pelos passeios e congressos, por serem amigas com quem posso sempre contar.

À Su, por sempre ter uma palavra de conforto para me dar. À Fi, por ter um coração de ouro. Ao Lingras, por me fazer rir quando mais preciso. À Margarida, por ser verdadeira e genuína. À Lara, por estar longe, mas sempre perto. Vocês foram os melhores amigos que o João de 18 anos poderia ter tido. Sou mais feliz por vos ter na minha vida.

À Sara, obrigado por não seres só madrinha. Obrigado por seres uma amiga com quem posso sempre desabafar.

À Ana, por partilhar o mesmo sofrimento que eu, mas sempre ter um abraço para me dar.

Aos meus afilhados, obrigado por acharem que sirvo de exemplo para alguma coisa. O mundo ainda tem muito para vos dar e eu tenho imenso orgulho em vocês.

À Dra. Filipa por me ter recebido tão bem e sempre me ter feito sentir parte da equipa. Por sempre me pedir um braço e não uma mão, e, ainda assim, mover mundos e fundos para que eu estivesse

bem. À Sónia, às Catarinas, ao Ismael, ao Rodrigo, ao Leonel, à Sara, à Roberta, à Márcia, à Ema, à Ana Sofia, obrigado por darem um bocadinho de vocês ao farmacêutico que me estou a tornar.

Em especial à Carla e ao Miguel. Obrigado por todo o carinho que tiveram comigo e por serem os meus pais de profissão. De vocês carrego ensinamentos valiosos que me farão lembrar como cada utente deve ser tratado: com integridade e responsabilidade, mas, acima de tudo, com empatia e dedicação. Ambos deram-me uma nova perspetiva do que é a farmácia comunitária e representam o exemplo de pessoa que quero ser na minha carreira profissional.

À Faculdade de Farmácia por me ajudar a descobrir a minha vocação.

À praxe de Farmácia pelos valores transmitidos e pelos bater de asas intermináveis.

Ao NASA, à Comissão de Curso, à APEF por me abrirem portas e me darem ferramentas imprescindíveis no meu percurso.

Aos belos rapazes da Tuna de Farmácia do Porto, por serem os companheiros de aventuras mais alucinados de sempre. Foi um orgulho viver estes 4 anos convosco e ser membro fundador das Esquiletes.

À Associação Cura+, por todos os gestos que mudaram a minha vida.

À Ruby, por me aquecer o coração quando mais preciso.

Ao João de 2020, que agora termina esta etapa de coração cheio e com o sentimento de dever cumprido.

Obrigado,

Índice geral

Declaração de Integridade	iv
Resumo.....	v
Agradecimentos	vi
Índice de Tabelas.....	x
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	xi
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	3
Atividade 1: Magnésio, um suplemento com personalidade	3
1. Bisglicinato de magnésio	4
2. Citrato de magnésio	4
3. Treonato de magnésio	4
4. Malato de magnésio.....	5
5. Taurato de magnésio.....	6
Atividade 2: Hipertensão pulmonar canina: tadalafil e sildenafil.....	6
Atividade 3: Riscos do uso abusivo da pregabalina, consequências clínicas e intervenção na farmácia comunitária	8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	11
1-Contextualização do estágio curricular.....	11
2-Cronograma e sua explicação	12
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Interações farmacológicas, fitoterápicas e alimentares do ibrutinib	13
Atividade 2: Preparação estéril para uso intravítreo: aflibercept.....	16
Atividade 3: Ginecologia e obstetrícia: o uso <i>off-label</i> do misoprostol	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Vacinas pneumocócicas e a pneumonia em Portugal.....	20
1. Introdução	20
2. O agente patogénico: Streptococcus pneumoniae	21
3. Tipos de vacinas pneumocócicas	22
4. Plano vacinal em Portugal	25
5. A evolução epidemiológica e a alteração de serotipos em Portugal	27
6. Questões atuais e desafios.....	30
7. Conclusão	31

Tema 2 – O acetato de ulipristal na saúde reprodutiva.....	33
1. Introdução.....	33
2. As propriedades do acetato de ulipristal	35
3. Uso na contraceção de emergência.....	37
4. Uso no tratamento de miomas uterinos.....	40
4.1. Ação do acetato de ulipristal no miométrio e no leiomioma	40
4.2. Consequências da ação do acetato de ulipristal no endométrio.....	41
4.3. Eficácia clínica na redução do volume dos miomas, controlo da hemorragia e qualidade de vida.....	41
4.4. Segurança, hepatotoxicidade e risco de neoplasia maligna	42
5. Análise comparativa dos dois usos	44
6. Conclusão	45
Conclusão global	46
Bibliografia	47
Anexos.....	63

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária, pág.2.

Tabela 2 – Cronograma de rotação de serviços durante o estágio em farmácia hospitalar, pág.12.

Tabela 3 – Diferentes interações no tratamento com ibrutinib, pág.14.

Tabela 4 – As diferentes vacinas e a sua cobertura vacinal por serotipo, pág.24.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ACVIM – do inglês *American College of Veterinary Internal Medicine*

AINes – anti-inflamatórios não esteroides

ATP – adenosina trifosfato

CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CPE – célula progenitora endotelial

CE – contraceção de emergência

cGMP - guanosina monofosfato cíclica

DCI – denominação comum internacional

DGS – Direção Geral Saúde

DIP – doença invasiva pneumocócica

DNA – do inglês *deoxyribonucleic acid*

DT – diretora técnica

EMA – do inglês *European Medicines Agency*

Fc – fração constante do anticorpo

FDA – do inglês *Food and Drug Administration*

FC – farmácia comunitária

GnRH – hormona libertadora de gonadotrofinas

GRES - Grupo de Doenças Respiratórias

HCP – Hospital CUF Porto

HHO – eixo hipotálamo-hipófise-ovário

HIV – do inglês *Human Immunodeficiency Virus*

HP – hipertensão pulmonar

Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IPDE-5 – inibidor da fosfodiesterase tipo 5

JCI – do inglês *Joint Commission International*

LCM – linfoma de células do manto

LH – hormona luteinizante

LLC – leucemia linfocítica crónica

Mg – magnésio

MEC – matriz extracelular

MNSRM – medicamento não sujeito a receita médica

MSRM – medicamento sujeito a receita médica

MSRP – modulador seletivo do recetor da progesterona

MW – macroglobulinemia de *Waldenström*

NMDA – N-metil-D-aspartato

PAC – pneumonia adquirida na comunidade

PAEC – do inglês progesterone receptor modulator–associated endometrial changes

PEM – prescrição eletrônica médica

PGR – gene dos recetores da progesterona

PNV – Programa Nacional de Vacinação

PR – do inglês *progesterone receptor*

RCM – resumos das características do medicamento

S. pneumoniae - *Streptococcus pneumoniae*

SNC – sistema nervosa central

TCB – tirosina cinase de Bruton

VPC7 – vacina pneumocócica conjugada 7-valente

VPC10 – vacina pneumocócica conjugada 10-valente

VPC13 – vacina pneumocócica conjugada 13-valente

VPC15 – vacina pneumocócica conjugada 15-valente

VPC20 – vacina pneumocócica conjugada 20-valente

VPC21 – vacina pneumocócica conjugada 21-valente

VVP23 – vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

Durante quatro meses, o meu estágio decorreu na Farmácia Sá da Bandeira, com morada na Avenida Doutor Domingues Gonçalves de Sá, na freguesia de Rio Tinto, estando esta situada numa zona bastante movimentada e urbanizada, sendo frequentada pelos mais diversos utentes.

Apesar de ter sido acompanhado por toda a equipa de forma a absorver diversas realidades, o meu tempo de estágio foi passado maioritariamente com o Dr. Miguel e a Dra. Carla, que me mostraram o dia a dia de um farmacêutico.

A farmácia está aberta todos os dias, exceto no 25 de dezembro, com horário de funcionamento das 8h30 às 00h de segunda a sexta-feira, e das 9h às 00h aos sábados, domingos e feriados. Durante estes quatro meses, tive a oportunidade de trabalhar com diferentes equipas e experimentar a rotina de todos os turnos.

A farmácia está dividida em dois pisos, o piso 0 que possui oito balcões de atendimento ativos, para responder à grande afluência da farmácia, um gabinete de enfermagem, um escritório e *back-office*, e uma zona de preparação de antibióticos. Já o piso 1 possui o armazém com robot de um braço, e uma zona *call-center* que funciona como sede das entregas ao domicílio que a farmácia realiza diariamente.

A Farmácia Sá da Bandeira Rio Tinto também dispensa medicamentos manipulados, no entanto a sua preparação realiza-se na Farmácia Sá da Bandeira Porto. Diariamente, também se realizam trocas entre as cinco farmácias do grupo Sá da Bandeira, a Farmácia Sá da Bandeira Porto, a Farmácia Sá da Bandeira Rio Tinto, a farmácia Sá da Bandeira Ermesinde, a Farmácia Avenida e a Farmácia Avenida Mais.

2-Cronograma e sua explicação

Na Tabela 1 estão registradas as atividades que desenvolvi durante o meu estágio na Farmácia Sá da Bandeira Rio Tinto.

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária

Atividade	Mês				
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio
Gestão, receção e armazenamento de encomendas	x	x	x	x	x
Gestão de devoluções	x	x	x	x	x
Formações	x	x	x	x	x
Determinação de parâmetros bioquímicos	x	x	x	x	x
Propriedade do utente			x	x	x
Conferência de receituário				x	x
Observação de atendimentos	x				
Atendimento acompanhado	x				
Atendimento autónomo		x	x	x	x

No primeiro dia de estágio, o Dr. Simão Fonseca, Diretor Técnico da farmácia na altura, apresentou-me as instalações e deu-me a conhecer o Guia de Boas Práticas do grupo Sá da Bandeira. Nesse mesmo dia, comecei logo a observar atendimentos e a perceber o funcionamento e a dinâmica da farmácia. Durante todo o meu estágio na Farmácia Sá da Bandeira, todas as minhas atividades e tarefas basearam-se na rotina de um farmacêutico, dizendo com isto que nunca aprendi uma coisa isoladamente, tendo aprendido a tratar de encomendas, a medir parâmetros bioquímicos ou a realizar um atendimento à medida que as coisas iam surgindo no dia a dia. Desde o primeiro dia

que contactei com o programa *SIFARMA* e as diferentes funcionalidades, desde o atendimento, às encomendas, devoluções, fim de dia, etc. Na receção de encomendas, é sempre necessário datas de validade, quantidades recebidas e faturadas e fazer o cálculo do preço de venda ao público aplicando as margens da farmácia em vigor para que seja possível terminar uma receção.

Nas duas primeiras semanas de estágio, tive logo contacto com os utentes e com a dinâmica de atendimento. Inicialmente, observei o Dr.Miguel e a Dra.Carla, que me foram explicando todas as funcionalidades do *SIFARMA* atendimento, a forma de abordar um utente e como recolher as informações necessárias para uma correta dispensa e, se for o caso, aconselhamento farmacêutico. No início de fevereiro, comecei o atendimento autónomo, com a dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, MSRM e MSNRM, respetivamente, cosméticos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, sempre focado nas necessidades do utente. Também realizei a medição de diferentes parâmetros bioquímicos, como pressão arterial, colesterol total, glicemia, e ainda a recolha de medidas para pedido de meias de compressão médicas.

Ao longo dos meses, tive oportunidade de participar em diversas formações internas e externas, de diversas temáticas, desde dermocosmética a patologias oftálmicas ou suplementação na menopausa.

A nível de trabalho de *back-office*, ao longo dos meses, fiz verificação de receituário, conferência de psicotrópicos, e aprendi algumas noções básicas de faturação com a ajuda do Dr.Miguel, da Dra. Carla, da Dra.Filipa e da Dra.Sónia.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Magnésio, um suplemento com personalidade

Ao longo do meu estágio em FC, fui abordado ao balcão por utentes que procuravam uma suplementação para diversos contextos diferentes, desde ajuda a melhorar a qualidade do sono, alívio de dores e fadiga, ou mesmo para casos de obstipação. Assim, a minha DT pediu-me que elaborasse um poster informativo para ser divulgado junto da população.

O magnésio (Mg) é um mineral essencial que atua como cofator e participa em mais de 300 reações enzimáticas, tendo ação a nível neuromuscular, cardiovascular, metabólico e neurológico.^{1,2} A sua deficiência, comum na população a nível geral², está associada a diversas condições clínicas, entre elas a hipertensão, diabetes *mellitus* tipo 2, depressão, enxaquecas e insónias.^{1,3-5}

A suplementação com magnésio continua a ser estudada em diversos contextos, e tem vindo a revelar benefícios ao nível da regulação da pressão arterial, no controlo da glicemia, na qualidade do sono, no humor e na saúde mental. Ainda que os diferentes sais de magnésio possam ter benefícios mais direcionados, todos eles partilham ações comuns.⁶⁻⁹

1. Bisglicinato de magnésio

O magnésio participa em diversos processos essenciais na regulação do sono¹⁰, estando envolvido na ativação do GABA, um neurotransmissor inibitório que induz o relaxamento^{11,12}, estimula a atividade da enzima serotonina *N*-acetiltransferase, envolvida na conversão de serotonina em melatonina¹¹, onde esta última regula os ritmos circadianos e os ciclos sono-vigília.¹³ O bisglicinato de magnésio é, também, uma fonte de glicina – um aminoácido com efeitos benéficos no sono, que funciona como neurotransmissor e modula a atividade de outros neurotransmissores, como o glutamato e a serotonina, tendo demonstrado melhorar a qualidade do sono e reduzir a sonolência e fadiga diurnas em humanos.¹⁴

2. Citrato de magnésio

O citrato de magnésio tem propriedades laxantes, pelo que pode ser utilizado para tratar casos de obstipação. Dos tipos de magnésio utilizados como laxantes osmóticos, o citrato de magnésio é aquele com maior biodisponibilidade.¹⁵

Após a sua ingestão oral, o citrato de magnésio dissocia-se nos seus iões no lúmen intestinal. Como os iões Mg^{2+} são pouco absorvidos, promovem um ambiente hiperosmolar, levando à chamada de água dos tecidos circundantes que amolecem as fezes alojadas. O aumento do volume intestinal provoca a distensão da parede, o que leva à ativação de mecanorreceptores responsáveis pelo desencadeamento de contrações peristálticas que promovem a defecação. Os iões citrato melhoram a solubilidade do magnésio pela criação de um ambiente ligeiramente alcalino, contribuindo, desta forma, para a eficácia do seu efeito osmótico.¹⁶

O citrato de magnésio apresenta elevada eficácia na limpeza intestinal, alta tolerabilidade e pouca incidência de efeitos adversos – onde se incluem náuseas, vômitos e dor abdominal. Tais fatores contribuem para a elevada adesão dos pacientes ao tratamento, pelo que é bastante utilizado em preparações para colonoscopias.¹⁷

Para além disso, é bastante utilizado em crianças devido à sua segurança e já existem evidências de sucesso em processos de desimpactação em casos de obstipação nas mesmas.¹⁸

É recomendada uma vigilância apertada em pacientes com comprometimento renal, uma vez que a via renal é a principal via de excreção do magnésio.¹⁹

3. Treonato de magnésio

O treonato de magnésio, também conhecido por magnésio *L*-treonato, é um sal orgânico de magnésio com maior permeabilidade para a barreira hematoencefálica que outros sais.²⁰ Por isso mesmo, o seu uso no atraso do declínio cognitivo tem sido estudado, com evidência a salientar os efeitos benéficos da suplementação com este sal em casos de défice de memória.²¹

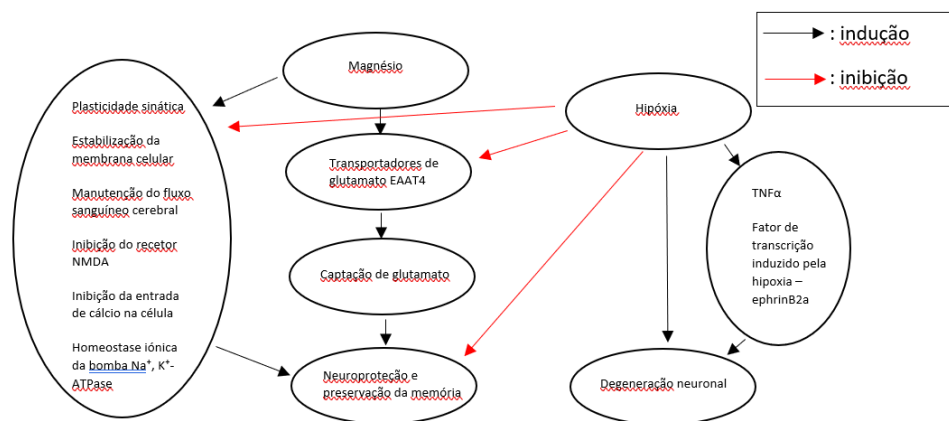


Fig.1 Mecanismo de ação do magnésio em situações de hipoxia no declínio cognitivo²²

De acordo com a figura, os mecanismos por detrás destes benefícios passam pela redução da produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e pelo seu efeito ao nível da disfunção dos recetores NMDA, evitando a acumulação de glutamato e, consequentemente, a excitotoxicidade, assim como a degeneração neuronal, geradas por situações de hipoxia²¹⁻²³.

É de salientar que situações de hipoxia estão associadas ao declínio cognitivo associado à idade e ao chamado de chemo brain, a confusão mental experienciada por pacientes submetidos a quimioterapia, pelo que a suplementação com treonato de magnésio pode ser bastante benéfica nestes casos^{24,25}.

4. Malato de magnésio

O malato de magnésio é um suplemento constituído por magnésio e ácido málico.

O magnésio é um cofator particularmente importante para a produção de ATP. No contexto da fosforilação oxidativa, o magnésio atua ao estabilizar a estrutura do ATP-Mg²⁺, necessária para o seu reconhecimento enzimático e posterior utilização²⁶. Já o ácido málico é um composto intermediário do ciclo de *Krebs* fundamental para a produção de energia em condições tanto aeróbias como anaeróbias²⁷. Estas propriedades fazem com que a combinação de magnésio e ácido málico seja particularmente relevante no contexto de doenças associadas à disfunção mitocondrial ou fadiga persistente, como é o caso da síndrome de fadiga crónica e da fibromialgia. Adicionalmente, tem-se verificado uma hipomagnesemia associada, sugerindo uma possível deficiência subjacente de magnésio nestes contextos¹¹.

Estudos indicam que o malato de magnésio pode melhorar a produção de energia a nível celular e atenuar sintomas como dor e sensibilidade muscular²⁸⁻³⁰. Num ensaio clínico, a administração de um suplemento constituído por 200mg de ácido málico e 50mg de magnésio mostrou-se segura e revelou eficácia na redução da dor e sensibilidade muscular em doentes com fibromialgia, não tendo sido registados riscos significativos³⁰. Para além disso, a sua capacidade de sustentar o

metabolismo energético sugere, também, benefícios para indivíduos saudáveis, com especial foco naqueles que pretendem potencializar a sua performance física ou acelerar a recuperar²⁷.

Outra vantagem do malato de magnésio é a sua elevada biodisponibilidade e boa tolerância gastrointestinal³¹.

5. Taurato de magnésio

A regulação da pressão arterial com a suplementação em magnésio baseia-se na redução da Na^+/K^+ ATPase, o que vai regular o tônus vascular e influenciar a atividade elétrica cardíaca^{3,32}.

Para além disso, a suplementação com magnésio e taurina demonstrou efeitos benéficos na função endotelial e na prevenção de doenças cardiovasculares, através do aumento significativo das células progenitoras endoteliais (CPEs), mesmo em indivíduos saudáveis com baixos níveis de stress oxidativo este fenómeno foi observado. Estes efeitos parecem estar relacionados com a atividade antioxidante da combinação magnésio+taurina, evidenciada pelo aumento do índice biológico antioxidante e pela melhoria da função das CPEs, resultados observados em modelos animais hipertensos, com redução do stress oxidativo^{32,33}.

Dada a sua ampla atuação a nível fisiológico e os resultados promissores descritos na diferente literatura existente, o magnésio tem ganho destaque como suplemento adjuvante na prevenção e gestão de múltiplas patologias.

A eficácia da suplementação depende do tipo de sal utilizado, da dose ingerida e do estado nutricional de cada indivíduo³⁴, pelo que é importante procurar ajuda na escolha do melhor suplemento para que vá de encontro às necessidades do utente.

Atividade 2: Hipertensão pulmonar canina: tadalafil e sildenafil

A hipertensão pulmonar (HP) canina é uma condição clínica bastante complexa que reduz a qualidade de vida e a sobrevida dos animais afetados. Entre as opções terapêuticas disponíveis, os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (IPDE-5), como o tadalafil e o sildenafil, têm demonstrado eficácia clínica significativa, o que justifica o maior número de prescrições veterinárias destes fármacos ao balcão de atendimento, apesar de ser difícil estimar a prevalência desta condição, segundo a literatura.

A HP canina é definida como um aumento atípico e persistente da pressão na vasculatura pulmonar, onde a pressão arterial pulmonar sistólica é maior que 30mmHg, sendo esta avaliada por ecocardiografia com Doppler.³⁵⁻³⁷ Esta condição pode ser primária ou secundária a doenças cardiovasculares, respiratórias ou tromboembólicas.³⁵ A sobreexpressão da fosfodiesterase-5 nos vasos pulmonares leva à desregulação da via do óxido nítrico, resultando num decréscimo da

concentração de guanosina monofosfato cíclica, que, juntamente com a diminuição da concentração de prostaciclina no ambiente pulmonar, provocam disfunção endotelial e vasoconstrição.^{35,36} Estes distúrbios da homeostasia, provocados por uma complexa combinação de fatores genéticos e ambientais, levam a uma proliferação da musculatura lisa, inflamação vascular, vasoconstrição crônica, o que, em consequência, resultam num aumento da pressão venosa pulmonar, num aumento da resistência vascular pulmonar ou do fluxo sanguíneo pulmonar³⁶, alterações que explicam os sinais clínicos frequentemente observados, como intolerância ao exercício, fadiga, tosse e, em casos mais avançados, insuficiência cardíaca direita.^{35,36}

A terapêutica consiste no tratamento das causas subjacentes à hipertensão pulmonar e, sempre que adequado, na administração de inibidores da fosfodiesterase-5,³⁵⁻³⁷ os quais já são considerados a primeira linha de tratamento em cães segundo os consensos do ACVIM.³⁶ Os IPDE-5, como o tadalafil e o sildenafil, atuam de forma seletiva na enzima fosfodiesterase tipo 5, inibindo a degradação de cGMP e potenciando a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico.^{36,38} Adicionalmente, a cGMP ativa a proteína cinase G, o que leva à diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas pulmonares. Este mecanismo promove o relaxamento vascular e inibe a proliferação celular, contribuindo para a diminuição do remodelling vascular pulmonar.^{35,39} Assim, a nível da fisiopatologia da hipertensão pulmonar observa-se uma diminuição da resistência vascular periférica, diminuição da pressão na artéria pulmonar, melhoria do débito cardíaco, aumento da tolerância ao exercício e diminuição da hipoxia tecidual.^{35,39}

Dos dois inibidores atualmente utilizados, sildenafil, o primeiro a ser aprovado, e tadalafil, nenhum deles apresenta eficácia clínica superior relevante ou significativa no tratamento da hipertensão pulmonar canina em relação ao outro.^{35,36,40} No entanto, a nível farmacocinético, o sildenafil apresenta um baixo tempo de semi-vida, de aproximadamente 3 horas,³⁵ um dado que varia na literatura devido à raça canina em estudo. Já o tadalafil apresenta um tempo de semi-vida mais prolongado, atingindo as 4,17 horas, um dado evidenciado num estudo comparativo entre a farmacocinética do tadalafil em humanos e em cães.⁴¹ Assim, apesar de mais dispendioso^{42,43}, o uso de tadalafil oferece a vantagem da administração em dose única, fator que contribui para a adesão à terapêutica e para a redução da frequência de efeitos adversos.^{35,36,40} A dose padrão de sildenafil é de 0,5mg/kg,^{35,36,40} podendo ser administrado até 3mg/kg,⁴⁴ com uma frequência de administração de 3 vezes ao dia, enquanto que a dose de tadalafil pode variar entre 1 a 2mg/kg numa toma única diária.^{36,40,44}

O uso de IPDE-5 está contraindicado em cães com hipotensão sistémica e a sua utilização deve ser cuidadosamente monitorizada quando a hipertensão pulmonar está associada a cardiopatias, devido ao risco de desenvolvimento de edema pulmonar agudo, potencialmente fatal.^{35,36} Para

além disso, não devem ser administrados em cães com disfunção hepática grave, uma vez que os IPDE-5 são essencialmente metabolizados ao nível da CYP3A4.^{39,40} A nível de efeitos adversos, apesar de raros, podem destacar-se distúrbios gastrointestinais^{39,40} e perda de apetite transitória.^{35,39}

Assim, a hipertensão pulmonar canina representa uma condição com impacto significativo na função cardiovascular e na qualidade de vida dos animais. A utilização de inibidores da fosfodiesterase-5, como o sildenafil e o tadalafil, constitui a primeira linha terapêutica atual, permitindo melhorar parâmetros hemodinâmicos. A escolha do fármaco deve considerar fatores farmacocinéticos, custos, perfil do paciente e adesão, assim como a incidência de efeitos adversos.

Atividade 3: Riscos do uso abusivo da pregabalina, consequências clínicas e intervenção na farmácia comunitária

A pregabalina tem-se tornado um foco crescente de preocupação em saúde pública devido ao seu potencial de abuso e dependência. Em farmácia comunitária, onde ocorre a maioria das dispensas, o farmacêutico assume um papel essencial na vigilância do uso racional e na deteção precoce de comportamentos de risco. O aumento das prescrições, a existência de receitas falsificadas e a aceitação de prescrições europeias reforçam a necessidade de mecanismos eficazes de rastreabilidade e verificação. Assim, abordar o uso abusivo da pregabalina neste contexto permite compreender não só as consequências clínicas e sociais do problema, mas também o contributo das farmácias na sua prevenção, promovendo um equilíbrio entre o acesso ao medicamento e à terapêutica e a segurança do doente

A pregabalina, um ligando da subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, é amplamente prescrita para o tratamento da dor neuropática, epilepsia como terapia adjuvante e perturbação de ansiedade generalizada. O seu perfil farmacocinético, um início relativamente rápido e uma biodisponibilidade elevada, justificam a sua ampla utilização a nível clínico.^{45,51}

Do ponto de vista farmacodinâmico, a pregabalina reduz a libertação de neurotransmissores excitatórios, como, por exemplo, glutamato, noradrenalina e substância P, ao ligar-se à subunidade $\alpha 2\delta$, o que explica a sua eficácia analgésica^{45,46,51}; paradoxalmente, esta ação também condiciona efeitos centrais sedativos que, em situação de abuso ou em associação com outros depressores do sistema nervoso central, desde opióides, benzodiazepinas ou álcool, potenciam a depressão respiratória e a sedação profunda^{46,49}. Autoridades reguladoras, como a FDA, emitiram alertas sobre casos de insuficiência respiratória associados a gabapentinóides quando coadministrados com outros depressores do SNC ou em doentes com fatores de risco respiratório, sublinhando a necessidade de cautela e monitorização nestes contextos.⁵⁰

As complicações clínicas mais frequentemente descritas no abuso de pregabalina incluem sedação intensa, tonturas, ataxia, comprometimento cognitivo e, em casos de uso concomitante com opióides, risco aumentado de depressão respiratória e mortalidade relacionada com sobredosagem. Adicionalmente, existem relatos de abuso comportamental, tolerância, dependência e síndrome de abstinência (ansiedade, insónia, sudorese, tremores) após interrupção abrupta, o que revela a dualidade da situação, podendo tratar-se de um problema agudo associado à intoxicação, mas também de uma situação crónica associada à vulnerabilidade e à dependência⁴⁷⁻⁴⁹. A deteção clínica é dificultada pela subnotificação e pela apresentação atípica do doente que procura repetidamente prescrições; por isso, a análise toxicológica e os registos epidemiológicos tornam-se instrumentos essenciais para caracterizar a magnitude do fenómeno^{46,48}. Para além disso, a literatura recente documenta um aumento do consumo indevido e do desvio desta substância, com relatos clínicos e toxicológicos que evidenciam padrões de uso recreativo, procura por doses superiores às terapêuticas e acumulação por via de prescrições irregulares ou falsificadas⁴⁶⁻⁴⁹. Estas tendências justificam uma abordagem integrada que combina vigilância clínica, farmacovigilância e medidas práticas nas farmácias comunitárias.

No circuito prescrição–dispensa, dois vetores facilitam o desvio, sendo eles as prescrições fraudulentas/falsificadas e o *doctor-shopping*/dispensas replicadas em múltiplas farmácias. Em Portugal, as normas de comercialização e a ação do Infarmed articulam a obrigatoriedade da receita e mecanismos de fiscalização. Contudo, a sua eficácia depende da implementação prática de processos de verificação e de rastreabilidade a nível local⁵². A prescrição electrónica (PEM) e bases de dados integradas permitem identificar padrões anómalos quando utilizadas de forma plena, constituindo uma ferramenta preventiva bastante valiosa.

Para a farmácia comunitária propõe-se um protocolo operativo com três eixos: primeiro vem a verificação e rastreabilidade, com a exigência de uma prescrição médica válida, confirmação da identidade do utente, consulta do histórico de prescrições via PEM e registo de incidentes de prescrição suspeita; depois temos o controlo clínico, onde se deve fazer uma triagem para polimedicação, com foco especial na utilização concomitante de opióides/benzodiazepinas, aconselhar sobre riscos desta toma conjunta e ainda uma possível recusa temporária de dispensa até confirmação pelo prescriptor caso existam indícios de uso indevido; por fim, reportar as autoridades competentes e articular os diferentes serviços de saúde, ou seja, notificar Infarmed e, quando justificado, as autoridades policiais sobre receitas falsificadas, além de encaminhar o utente para avaliação médica ou serviços de dependência. Estas medidas devem ser acompanhadas de formação contínua dos farmacêuticos para reconhecer sinais de abuso e para comunicar riscos de forma empática, sem estigmatizar doentes que necessitam legitimamente do medicamento^{46-49,51}.

Um aspeto com impacto direto nesta questão é a aceitação de prescrições emitidas noutros Estados-Membros da União Europeia. De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, transpondo a Diretiva 2012/52/UE, as farmácias portuguesas podem dispensar medicamentos com base em prescrições europeias, desde que cumpram requisitos formais: nome do medicamento em DCI, identificação inequívoca do prescritor (com contactos e Estado-Membro), assinatura, data e dados completos do doente.^{53,54} No entanto, esta abertura legislativa, embora vise facilitar a mobilidade dos cidadãos europeus, aumenta o risco de circulação de receitas falsificadas ou adulteradas fora dos sistemas eletrónicos nacionais. Assim, o farmacêutico deve avaliar cuidadosamente a autenticidade de prescrições estrangeiras, verificando discrepâncias linguísticas, formatos atípicos e dados de contacto incoerentes, e comunicar ao Infarmed ou às autoridades competentes sempre que surjam suspeitas de falsificação. Este controlo é essencial para manter a rastreabilidade e prevenir o desvio da pregabalina através de receitas provenientes do exterior da rede nacional. Em conclusão, a evidência científica e os comunicados regulatórios apontam para um risco real de dano associado ao abuso de pregabalina, particularmente quando combinado com outros depressores do SNC. A farmácia comunitária desempenha um papel crítico na mitigação deste risco através de práticas rigorosas de verificação, uso efetivo da prescrição electrónica, documentação sistemática e articulação com as autoridades de saúde. Protocolos claros de rastreabilidade e intervenção não apenas reduzem a disponibilidade indevida de pregabalina como protegem o utente, equilibrando a necessidade de acesso terapêutico com a prevenção do dano associado ao uso abusivo.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

Realizei o meu estágio curricular em farmácia hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto (HCP), durante dois meses, entre 7 de julho e 29 de agosto de 2025, sob orientação do Dr. Pedro Almeida. Importa salientar que o HCP integra uma rede de hospitais e serviços, a rede CUF.

Localizado na Estrada da Circunvalação, 14341, no Porto, o serviço de farmácia do HCP funciona de segunda a sexta-feira, entre as 8h e as 20h, e aos sábados das 8h às 17h, permanecendo encerrado aos domingos e feriados. No entanto, em situações urgentes, está disponível um farmacêutico de prevenção para prestar a assistência necessária. A equipa dos serviços farmacêuticos é composta por oito farmacêuticos e seis auxiliares de ação médica, sob a direção técnica da Dr.ª Ana Plácido, que se mostrou sempre acessível para qualquer necessidade.

A estrutura organizacional da farmácia divide-se em duas grandes áreas: oncologia e distribuição. Esta última inclui tanto a farmácia clínica como a distribuição logística de estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e unidose. O HCP utiliza o sistema *Glantt*®, que permite gerir todo o circuito do medicamento, integrando informação sobre os fármacos, dados clínicos dos doentes, bem como a consulta e validação das prescrições médicas.

O espaço físico da farmácia está segmentado em diversas zonas, desde a zona de receção de encomendas, armazenamento, laboratório de preparação e reembalagem de manipulados, preparação de medicação unitária, serviço de oncologia, e uma sala específica para o acondicionamento de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, visto exigirem um controlo rigoroso.

O HCP disponibiliza múltiplos serviços, incluindo Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Bloco Operatório Central, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes, Cuidados Domiciliários, Cuidados Paliativos, Maternidade e serviços de exames, tratamentos e meios de diagnóstico. Os Serviços Farmacêuticos garantem a disponibilidade de medicação para todas estas unidades, assegurando o circuito completo do medicamento. Entre as responsabilidades do farmacêutico hospitalar destacam-se a aquisição, armazenamento, dispensa e distribuição de fármacos, produtos de saúde e dispositivos médicos, bem como o cumprimento da legislação relativa a estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados. Adicionalmente, é da sua competência validar, preparar e libertar medicamentos, com especial atenção às terapias anticancerígenas, e participar na gestão de ensaios clínicos. Para além disso, os farmacêuticos do HCP integram comissões técnicas, como a Comissão de Ética e a Comissão de Farmácia e Terapêutica.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela 2 retrata a minha rotação pelos diferentes serviços da farmácia do HCP, o que me permitiu contactar com as diversas áreas de atuação de um farmacêutico hospitalar. O meu percurso começou no serviço de oncologia, passando, de seguida, pela distribuição logística e tendo terminado na farmácia clínica.

Tabela 2 - Cronograma de rotação de serviços durante o estágio em farmácia hospitalar

Unidade	Semana 1 e 2	Semana 3 a 5	Semana 6 a 8
Oncologia	x		
Distribuição logística		x	
Farmácia clínica			x

No HCP, alguns dos medicamentos citotóxicos são preparados numa câmara específica nos serviços farmacêuticos, devido ao seu potencial de toxicidade. Após esta etapa, são encaminhados para o Hospital de Dia, completando assim o seu circuito até ao doente oncológico. Durante o período do meu estágio dedicado a este serviço, tive a oportunidade de participar na preparação dos tabuleiros contendo as ampolas necessárias para a produção dos citotóxicos, incluindo os veículos, rotulagem e acompanhamento da preparação dentro da câmara.

Além disso, estive envolvido na validação dos protocolos de quimioterapia, previamente definidos pelos médicos especialistas, bem como na análise dos mapas de produção e na elaboração de perfis de doentes de acordo com a sua patologia e tratamentos previamente administrados. Também participei na preparação de medicamentos manipulados não estéreis, como colutórios de nistatina, utilizados para o alívio de mucosite oral em doentes submetidos a tratamentos oncológicos.

Outras tarefas do serviço incluíram a realização de pedidos microbiológicos semanais, com placas de gelose de sangue e *Sabouraud*, encomenda de material clínico e medicamentos, organização da agenda semanal, impressão de códigos de barras necessários para a acreditação JCI, separação da medicação oral dos doentes para a semana seguinte, preenchimento das fichas de preparação de mitomicinas e a execução de inventários semanais.

Posteriormente, entre a terceira e a quinta semana do meu estágio curricular, estive alocado à unidade responsável pela distribuição logística, que abrange o circuito de estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e a preparação da medicação em unidose. Nesta área, tive contacto direto com os procedimentos legais estipulados pelo Decreto Regulamentar nº 61/94, de 12 de outubro, e pelo Despacho Conjunto nº 1051/2000, de 14 de setembro, que asseguram o controlo e a correta disponibilização destes medicamentos nos serviços hospitalares. Durante este período, participei, também, na preparação e distribuição diária de medicação em doses unitárias, incluindo

a gestão de alterações e o acompanhamento junto dos serviços requisitantes. Para além disso, elaborei inventários semanais relativos às classes de fármacos acima referidas, garantindo a conformidade e segurança do circuito.

Por fim, a unidade de Farmácia Clínica é responsável pela validação das prescrições provenientes de todos os serviços do HCP, pela dispensa de medicamentos e pela garantia de que todos os doentes tenham acesso à terapêutica necessária. Esta fase do estágio revelou-se diferente a nível de aplicação de conhecimentos e ferramentas, visto que me permitiu trabalhar com análises clínicas e históricos dos pacientes que me ajudassem a avaliar e validar prescrições individualizadas. Tive também a oportunidade de assistir a reuniões multidisciplinares, tanto da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes como da Medicina Interna. Estas reuniões proporcionaram um contacto multidisciplinar de forma a analisar casos clínicos individuais e acompanhar de perto a evolução do estado de saúde dos doentes.

Entre as funções centrais do farmacêutico nesta unidade destacam-se a reconciliação farmacêutica e o acompanhamento farmacoterapêutico. Estes processos baseiam-se na análise do perfil clínico do doente e na monitorização de parâmetros, como inflamação, coagulação, glicemia, pressão arterial, alterações iónicas, bem como função renal e hepática, avaliadas através da clearance da creatinina e das aminotransferases séricas.

Durante o estágio, também observei a preparação de manipulados não estéreis, incluindo uma solução alcoólica a 50%, e de preparações intravítreas estéreis.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Interações farmacológicas, fitoterápicas e alimentares do ibrutinib

De forma a otimizar a terapêutica do doente oncológico, garantido a sua segurança e, ao mesmo tempo, a adesão à mesma, é importante estudar e compreender as diferentes interações entre os fármacos utilizados nos tratamentos, sejam elas com outros fármacos, alimentos ou fitoterápicos. Este trabalho serve para estudar possíveis interações de um quimioterápico, o ibrutinib, reforçando o papel do farmacêutico na gestão e monitorização das diferentes terapêuticas aplicadas em contexto hospitalar.

O ibrutinib é um inibidor da tirosina cinase de Bruton (TCB), importante na sinalização dos recetores das células B. O mecanismo de ação da TCB passa pela ativação das vias necessárias para desencadear a circulação, quimiotaxia e adesão das mesmas. Assim sendo, o ibrutinib inibe a proliferação das células B e a sua sobrevivência (*in vivo*), assim como a migração celular e a adesão (*in vitro*), atrasando, desta forma, o agravamento do cancro. ^[55-58]

O ibrutinib está indicado no tratamento de:

- linfoma de células do manto (LCM) em adultos – em recaída ou refratário – em regime de monoterapia; ^[55-58]
- leucemia linfocítica crónica (LLC) como monoterapia em adultos que não foram submetidos a nenhum tratamento prévio, ou em associação a bendamustina e rituximab em caso de intervenção terapêutica prévia; ^[55-58]
- macroglobulinemia de *Waldenström* (MW) em doentes adultos. ^[55-58]

A tabela 1 reúne dados que explicam os mecanismos por detrás das diferentes interações. Sendo o ibrutinib principalmente metabolizado pela CYP3A4^[59], é expectável que as demais interações andem à volta deste mecanismo, seja pela indução da enzima, pela sua inibição, mas também devido a efeitos ao nível da função plaquetária. ^[55-58]

Tabela 3. Diferentes interações no tratamento com ibrutinib

Categoria	Substância/Grupo	Tipo de interação	Mecanismo	Recomendação terapêutica
Fármacos Inibidores da CYP3A4 ^[55-58]	Antifúngicos azólicos • Cetoconazol • Itraconazol Antibióticos macrólidos • Claritromicina • Eritromicina Antivíricos inibidores da protease • Ritonavir • Cobicistate Fluoxetina Amiodarona	Aumento da toxicidade	Inibição do metabolismo com aumento da concentração plasmática de ibrutinib	Evitar coadministração, mas, se necessário, monitorizar rigorosamente e considerar ajuste de dose.
Fármacos indutores da CYP3A4 ^[55-58]	Rifampicina Fenitoína Carbamazepina	Diminuição da eficácia	Aumento do metabolismo com diminuição da concentração plasmática de ibrutinib	Evitar coadministração com fármacos indutores fortes. Se necessário, considerar um indutor da CYP3A4 mais fraco, mas monitorizar sempre a eficácia da terapêutica
Fármacos metabolizados pela CYP3A4 ^[55-58]	Ciclosporina Tacrolimus Fentanil Quinidina Ergotamina	Aumento da toxicidade destes fármacos	Inibição da metabolização destes fármacos devido ao ibrutinib	Evitar coadministração
Anticoagulantes ^[55-58]	Varfarina Apixabano Rivaroxabano Vitamina E Ómega-3	Aumento do risco hemorrágico	Alteração da função plaquetária e anticoagulante	Evitar coadministração
Antiagregantes plaquetários e AINEs ^[55-58]	Ácido acetilsalicílico Clopidogrel Ticagrelor	Aumento do risco hemorrágico	Alteração da função plaquetária devido ao tratamento da trombocitopenia	Evitar coadministração. Se necessário, monitorizar

				possíveis hemorragias
Antiepiléticos [55-58]	Fenitoína Carbamazepina	Diminuição da eficácia ou aumento da toxicidade	Diminuição da eficácia devido à indução enzimática; possíveis alterações nas concentrações séricas dos antiepiléticos	Monitorizar os níveis séricos de ambos os fármacos ao nível da eficácia das diferentes terapêuticas e da toxicidade.
Glicosídeo Cardiotónico [55-58]	Digoxina	Diminuição da absorção de digoxina	Redução da absorção devido a danos intestinais induzidos pelo ibrutinib	Monitorizar os níveis de digoxina e ajustar a dose consoante necessário
Fármacos serotoninérgicos em concomitância com antieméticos [55-58]	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina: • Paroxetina • Fluoxetina Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina: • Duloxetina • Venlafaxina	Aumento do risco de síndrome serotoninérgico	Potenciação dos efeitos serotoninérgicos quando em combinação com antagonistas dos recetores 5-HT3 (antieméticos utilizados nos protocolos de quimioterapia, como o ondansetron, p.e.)	Evitar combinação. Se necessário, vigiar sintomas de síndrome serotoninérgico (agitação, confusão mental, taquicardia, p.e.)
Alimentos [55,57,58]	Toranja (fruta ou sumo) Laranjas de Sevilha	Aumento da toxicidade	Inibição da CYP3A4, levando a um aumento da concentração sérica de ibrutinib	Evitar ingestão destes alimentos
Fitoterapia [55,57,58]	Erva de S.João (tratamento da depressão)	Diminuição da eficácia do ibrutinib	Forte indução da CYP3A4, resultando numa maior metabolização do fármaco e, consequentemente, redução da sua concentração plasmática com impacto na sua eficácia	Contraindicado

É de referir que, uma vez que a solubilidade do ibrutinib é dependente do pH, o tratamento com inibidores da bomba de prótons, que resultam num aumento do pH gástrico, pode levar à diminuição da biodisponibilidade do fármaco. [56]

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na identificação, prevenção e monitorização de interações medicamentosas em doentes oncológicos, contribuindo diretamente para a segurança e eficácia da terapêutica proposta. A sua intervenção na gestão de fármacos com metabolismo complexo, como o ibrutinib, garante a minimização de riscos e potenciais efeitos adversos, especialmente em contextos onde são utilizados fármacos com janela terapêutica estreita ou regimes combinados. Para além disso, o farmacêutico é um agente-chave na promoção da adesão ao tratamento, educando o doente, esclarecendo dúvidas e ajustando, sempre que

necessário e em colaboração com a equipa médica, as estratégias terapêuticas de forma segura e personalizada.

Atividade 2: Preparação estéril para uso intravítreo: aflibercept

Ao longo do meu período no serviço de Clínica na Farmácia do Hospital CUF Porto, tive a oportunidade de observar e ajudar na elaboração de diversas preparações estéreis e não estéreis, entre elas a preparação de soluções injetáveis de aflibercept para uso intravítreo. Dadas as condições de armazenamento, estabilidade e validade, estas preparações são realizadas semanalmente em dia definido, em quantidades que vão de acordo às necessidades dos diferentes serviços da rede CUF. Para além disso, são preparadas amostras extra para controlo microbiológico, de forma a garantir a estabilidade e esterilidade das preparações.

O aflibercept, comercializado, em Portugal, sob o nome *Eylea*®, é um anti-angiogénico, sendo uma “proteína de fusão constituída por porções dos domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do Fator de Crescimento Endotelial Vascular humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana”.⁶⁰⁻⁶²

Este injetável intravítreo está indicado no tratamento de adultos com degenerescência macular relacionada com a idade neovascular, perda de visão associada tanto a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana, como a edema macular diabético ou por neovascularização coroideia associada à miopia patológica.⁶⁰⁻⁶²

Sendo um medicamento estéril, a sua preparação requer cuidados especiais para que a contaminação microbiológica e a existência de pirogénios seja mínima.⁶³ Para isso, no Hospital CUF Porto, a preparação é feita em isolador de pressão positiva, garantindo, desta forma, um ambiente assético e totalmente controlado durante todo o manuseamento e preparação do produto final.^{63,64}

O teor em substância ativa para cada injeção é de 2mg/0,5mL de aflibercept, que, depois de preparada, é administrada diretamente na retina. Quanto ao procedimento, o HCP possui a sua própria ficha de preparação magistral. Em isolador e em condições asséticas, começamos por retirar a tampa do frasco e limpar a parte da rolha de borracha com álcool estéril. De seguida, acoplamos uma agulha 18G com um filtro de 5 microgramas (colocar símbolo), que é fornecida com o *Eylea*, a uma seringa *luer-lock* estéril de 1mL. Introduzimos, então, a agulha com filtro no centro da rolha do frasco para injetáveis, garantindo a inserção completa da agulha e que esta toca no fundo ou no rebordo inferior do frasco para injetáveis. Retiramos todo o conteúdo do frasco para a seringa, tendo o cuidado de manter o frasco na vertical, ligeiramente inclinado para facilitar a extração completa (aqui é importante que não haja inversão do frasco para evitar que o conteúdo não adira às paredes do frasco). Garantimos, também, que o bisel da agulha está completamente submerso, impedindo a entrada de ar. Puxamos a haste do êmbolo para trás, de forma a esvaziar completamente a agulha com filtro. Retiramos a agulha com filtro acoplada à seringa e descartamo-la. Este processo foi repetido para cada frasco utilizado, tendo sido trocada e descartada a agulha

com filtro a cada utilização. Finalizada a extração, procedemos ao enchimento das seringas finais. Para tal, retiramos a tampa laranja da agulha e introduzimos a agulha da seringa final na entrada *luer-lock* da seringa mãe, precedendo ao seu enchimento com 0,08mL e acertando o volume de modo a retirar o ar da seringa. No final, identificamos as seringas com rótulos previamente esterilizados e selamos as mesmas em mangas esterilizadas. Para o embalamento, utilizamos sacos fotoprotetores, onde também os rotulamos estes e ainda os identificamos com etiquetas de produto de frio. Após finalizada, a preparação é conservada em frio, entre 2 e 8 graus Celsius, apresentando uma validade de nove dias.

Por fim, para cada lote de produção, o controlo microbiológico foi realizado com a utilização do meio BHI, *brain heart infusion*, um meio de cultura não seletivo capaz de cultivar microrganismos fastidiosos e não fastidiosos, incluindo bactérias aeróbias e anaeróbias.⁶⁵

Esta é uma atividade farmacêutica de grande importância, especialmente em contexto hospitalar, pois permite a elaboração de opções terapêuticas que seguem as Boas Práticas de Fabrico e garantem que o utente recebe tratamentos de elevada qualidade e segurança. Para além disso, a adaptação dos protocolos de preparação permite aprimorar o rendimento das preparações, resultando em mais pacientes a receber tratamento por unidades de substância ativa utilizadas, num contexto onde a rutura de medicamentos é cada vez mais frequente.

Atividade 3: Ginecologia e obstetrícia: o uso *off-label* do misoprostol

No HCP, o misoprotol tem diversas utilizações *off-label*, bastante diferentes das indicações aprovadas mencionadas no seu RCM, pelo que decidi aprofundar o meu conhecimento sobre as mesmas e entender os contextos em que pode ser utilizado.

O misoprostol é um fármaco sintético, análogo da prostaglandina E1, pertencente ao grupo dos antiácidos e antiulcerosos. Tem atividade antiulcerosa citoprotetora e é um inibidor da secreção gástrica de ácido. Este papel antissecretor envolve a sua ação direta sobre o recetor específico das prostaglandinas. Para além disso, o seu efeito na estimulação da secreção de bicarbonato duodenal e muco gástrico promove um efeito protetor da mucosa gastrointestinal.⁶⁶

Atualmente, as indicações terapêuticas descritas no RCM para este medicamento são o tratamento de úlceras gástricas e/ou duodenais ativas, o tratamento da gastroduodenite erosiva associada à doença ulcerosa péptica e prevenção de úlceras gástricas e duodenais, lesões hemorrágicas e erosões em terapêuticas com AINEs, efeitos secundários muito comuns desta classe de fármacos.^{67,68}

O misoprostol é utilizado, também, na interrupção da gravidez em combinação com a mifepristona, sendo este o procedimento recomendado pela Organização Mundial de Saúde. A Direção Geral da

Saúde emitiu uma Circular Normativa, em 2007, descrevendo o processo e o mecanismo na associação destes dois fármacos. Inicialmente, é feita a administração por via oral de 1 comprimido de 200mg de mifepristona. Nas 36/48 horas após esta administração, é adicionada a prostaglandina à terapêutica com a toma do misoprostol: até às 7 semanas de gravidez são administradas 400mg (2 comprimidos de 200mg) por via oral; ou, quando se fala em gravidezes entre as 7 e as 9 semanas, são administradas 800mg por via oral ou vaginal. Devido ao efeito uterotónico, a utente poderá experienciar sintomatologia semelhante à de um aborto espontâneo, como dor pélvica/abdominal e cólicas, sendo prescrito, em simultâneo, um analgésico para alívio dos sintomas. Uma consulta de *follow-up* 2 a 3 semanas após o procedimento é bastante importante para que se verifique a eficácia do método e eliminação total do conteúdo uterino.⁶⁹

Para além da sua utilização na interrupção voluntária da gravidez, o misoprostol é utilizado no HCP em diferentes situações:

1. Retenção de restos ovulares

Na ocorrência de um aborto espontâneo, pequenas quantidades de material da gravidez podem ficar alojadas no útero, sendo preciso promover a sua expulsão. Nesses casos, recorre-se ao misoprostol que, devido à sua ação uterotómica, estimula as contrações uterinas, favorecendo a eliminação do conteúdo retido, de forma semelhante ao seu uso na interrupção voluntária da gravidez.⁷⁰

2. Hemorragia pós-parto

A hemorragia pós-parto é uma das principais causas de morte materna em todo o mundo, sendo a atonia uterina a causa mais frequente para os episódios hemorrágicos. O primeiro procedimento recomendado diante de um quadro de hemorragia pós-parto é a massagem uterina externa, com o objetivo de estimular a contração do útero. Se essa medida não for eficaz, pode-se recorrer a fármacos uterotónicos: a oxitocina é a primeira escolha, promovendo a contração uterina; a sulprostona também pode ser utilizada; por fim, o misoprostol é outro fármaco que pode ser utilizado já que se liga às células musculares lisas uterinas, potenciando a intensidade e a frequência das contrações.⁷¹

3. Facilitação da dilatação do colo do útero e indução trabalho de parto

No colo do útero, o misoprostol promove a ativação de colagenases, enzimas responsáveis pela degradação do colagénio, e a reorganização da matriz extracelular, provocando uma diminuição do tônus cervical e consequente dilatação cervical, processo designado por maturação cervical. Em simultâneo, este fármaco liga-se a recetores específicos de prostaglandina presentes nas células musculares lisas uterinas, favorecendo o influxo de cálcio intracelular e desencadeando contrações uterinas mais frequentes, intensas e coordenadas. Graças a este duplo mecanismo de ação, o misoprostol é amplamente utilizado como agente indutor do parto, sobretudo em situações em

que a indução é clinicamente indicada, como na gravidez pós-termo, na pré-eclâmpsia ou na rotura prematura de membranas.^{68,72,74}

No entanto, o seu uso pode ser acompanhado de alguns efeitos adversos. Entre os mais comuns destacam-se diarreia, náuseas, vômitos, hipertermia e arrepios.^{66,75} Além disso, tal como outros agentes uterotónicos, o misoprostol pode provocar taquissístolia, caracterizada por contrações uterinas excessivas, que pode comprometer a oxigenação fetal. Por este motivo, durante a indução do parto com misoprostol é fundamental assegurar uma monitorização contínua do ritmo cardíaco fetal e da atividade uterina, de forma a não comprometer a perfusão fetal e o tempo de recuperação do feto, garantido a segurança tanto deste como da mãe.⁷⁶

4. Preparação do colo do útero para histeroscopia

A histeroscopia é uma intervenção realizada com a intenção de avaliar a cavidade uterina e detetar alterações nos tecidos como pólipos, miomas ou septos, sendo considerado um método complementar de diagnóstico. Para permitir a introdução do histeroscópio de forma segura, diminuindo a dor, o desconforto e o risco de sangramento, é frequentemente necessária a dilatação cervical. Existem métodos mecânicos que ainda são tradicionalmente utilizados, como os dilatadores de Hegar ou os laminários hidrofílicos, mas estes podem causar desconforto significativo e aumentar o risco de complicações. Sendo assim, o misoprostol surge como uma alternativa eficaz, promovendo o amadurecimento cervical de forma segura, de baixo custo e fácil administração, melhorando, deste modo, a aceitação e a tolerabilidade do procedimento.⁷⁷

Nos serviços farmacêuticos hospitalares, a preparação das doses necessárias para os procedimentos acima descritos é feita através do fracionamento e reembalamento, sempre dentro das conformidades, dos comprimidos de 200 microgramas comercializados, sendo o processo posteriormente validado pelos farmacêuticos de serviço.⁷⁸

Apesar de vastamente utilizado, o uso do misoprostol nos serviços de ginecologia e obstetrícia ainda não se encontra aprovado pela EMA. Assim sendo, existe a necessidade deste procedimento ser acompanhado de um consentimento informado que deverá ser assinado pela utente.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Vacinas pneumocócicas e a pneumonia em Portugal

Com o aumento das dispensas de vacinas pneumocócicas ao balcão de atendimento da farmácia comunitária, assim como da dispensa de antibióticos dirigidos a condições respiratórias, tornou-se pertinente abordar o papel das vacinas na prevenção de infeções pelo *Streptococcus pneumoniae*.

1. Introdução

A infeção pneumocócica constitui uma das mais relevantes causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial, representando um desafio persistente em saúde pública, sobretudo entre crianças, idosos e indivíduos com comorbilidades crónicas.^{79,80} O agente etiológico, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), é uma bactéria gram-positiva encapsulada, transmitida essencialmente por via respiratória através de gotículas, e responsável por um amplo espectro de manifestações clínicas, desde infeções não invasivas, como otite média aguda, sinusite e bronquite, até formas graves e potencialmente fatais, nomeadamente pneumonia, meningite e bacteriémia.^{79,81,82}

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a infeção pneumocócica é responsável por cerca de 1,6 milhões de mortes anuais em todo o mundo, sendo reconhecida como a principal causa de morte prevenível por vacinação.⁸³⁻⁸⁵ A nível global, a doença pneumocócica mantém-se como uma das maiores causas de mortalidade infantil: em 2017, a pneumonia matou mais de 808 000 crianças com menos de cinco anos, correspondendo a 15% de todos os óbitos nesse grupo etário.⁸⁶ A infeção também afeta gravemente os adultos com idade superior a 65 anos e os portadores de doenças crónicas, grupos particularmente vulneráveis devido à imunossenescência e à maior prevalência de fatores de risco associados.

Em Portugal, também a infeção pneumocócica tem uma expressão epidemiológica marcante. Entre 2000 e 2009, a pneumonia adquirida na comunidade representou 3,7% de todos os internamentos adultos no território continental, correspondendo a uma taxa média anual de 3,61 internamentos por 1 000 habitantes, que aumentava para 13,4 em cada 1 000 nos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.⁷⁹ Em 2015, registaram-se 40 696 admissões hospitalares por pneumonia, correspondentes a 36 366 doentes adultos internados, com uma mediana etária de 80 anos. O *S. pneumoniae* foi identificado em 41,2% dos casos, com uma taxa de mortalidade global de 25,1%, particularmente elevada nos indivíduos com mais de 75 anos.^{79,87}

A pneumonia constitui ainda, no contexto nacional, a principal causa de hospitalização potencialmente evitável nos Cuidados de Saúde Primários, sendo responsável por 27,7% das hospitalizações em 2017 e acarretando um custo total estimado de 97,5 milhões de euros.^{79,87} Em

2022, a pneumonia manteve-se como uma das principais causas de morte em Portugal, com aproximadamente 4 500 óbitos, sendo a primeira causa de morte respiratória, excluindo o cancro do pulmão.⁸⁸

Atualmente, a vacinação antipneumocócica constitui, segundo a Organização Mundial de Saúde, a segunda intervenção em saúde pública com maior impacto na saúde e bem-estar das populações, apenas ultrapassada pela disponibilização de água potável.⁸⁹ No final de 2024, a vacina pneumocócica já havia sido introduzida em 163 Estados-Membros, com uma cobertura global estimada de 67% para a terceira dose, embora com variações regionais significativas, de 88% na Região do Sudeste Asiático para apenas 23% na Região do Pacífico Ocidental.⁹⁰

2. O agente patogénico: *Streptococcus pneumoniae*

O *Streptococcus pneumoniae* é um cocobacilo gram-positivo, aeróbio facultativo, pertencente ao género *Streptococcus* e ao grupo dos estreptococos alfa-hemolíticos. É o agente etiológico primário da doença pneumocócica, um conjunto de infeções que variam desde formas benignas e autolimitadas até quadros invasivos potencialmente fatais.^{79,81} A sua patogenicidade resulta da combinação de fatores microbiológicos intrínsecos e da vulnerabilidade imunológica do hospedeiro.

Do ponto de vista estrutural, o pneumococo apresenta uma cápsula polissacarídica espessa, sendo esta o seu principal fator de virulência e determinante antigénico. A cápsula confere resistência à fagocitose e constitui a base para a classificação da bactéria em mais de 100 serotipos distintos. No entanto, apenas uma fração deles é responsável pela maioria dos casos de doença invasiva. Outros fatores de virulência incluem a pneumolisina, uma citotoxina que lesa células epiteliais e endoteliais, a autolisina, que facilita a libertação de componentes inflamatórios, e proteínas de superfície como a PspA e a PspC, que interferem com a ativação do complemento e a opsonização.⁹¹⁻⁹³

A transmissão ocorre predominantemente por via aérea, através da inalação de gotículas de saliva ou secreções respiratórias expelidas por portadores assintomáticos. Em ambientes fechados ou sobrelotados, a disseminação é facilitada, o que explica a elevada taxa de colonização nas comunidades infantis e em instituições de longa permanência, como lares de idosos e centros de dia.⁷⁹ Após a transmissão, o pneumococo coloniza a mucosa da nasofaringe, o seu principal reservatório, formando biofilmes que lhe conferem proteção contra os mecanismos de defesa do hospedeiro e facilitam a troca horizontal de genes, um mecanismo essencial de adaptação e aquisição de resistência antimicrobiana.⁸²

A colonização nasofaríngea é geralmente assintomática, mas representa o primeiro passo da fisiopatologia da infeção pneumocócica. A passagem da colonização à doença ocorre quando há desequilíbrio entre os fatores de virulência bacterianos e a integridade das defesas do hospedeiro.

Situações de imunossupressão, infecções virais respiratórias prévias, como a gripe, inflamação local ou disfunção mucociliar podem permitir que o pneumococo invada tecidos adjacentes, como o ouvido médio ou os seios perinasais, ou penetre em locais estéreis, como o pulmão, sangue e meninges. Este processo caracteriza a transição entre a infecção não invasiva e a Doença Invasiva Pneumocócica.^{79,81,95}

As principais manifestações clínicas incluem a pneumonia adquirida na comunidade, caracterizada por febre, tosse produtiva, dor torácica pleurítica e dispneia; a meningite pneumocócica, frequentemente acompanhada de cefaleia intensa, rigidez da nuca, fotofobia e alteração do estado de consciência; e a bacteriemia ou sépsis, de evolução potencialmente rápida e fatal. Outras formas clínicas incluem a otite média aguda e a sinusite, sobretudo em idade pediátrica, e a bronquite aguda em adultos com doença pulmonar crónica.^{79,81,80,95,96}

O *Streptococcus pneumoniae* é um comensal frequente do trato respiratório superior em indivíduos saudáveis, sobretudo durante a infância. A colonização nasofaríngea pode atingir até 60% das crianças e cerca de 10% dos adultos;⁹⁶ contudo, estudos moleculares recentes apontam para taxas mais elevadas nos adultos, entre 20% e 40%, especialmente na orofaringe.⁸² A coexistência de múltiplos serotipos é comum nas crianças e contribui significativamente para a variabilidade genética e evolução desta espécie bacteriana.

Determinados grupos populacionais apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doença pneumocócica. As crianças com menos de dois anos são particularmente vulneráveis devido à imaturidade do sistema imunológico e à exposição frequente em ambientes coletivos. Os idosos (≥65 anos) apresentam risco acrescido pela imunossenescência e pela elevada prevalência de doenças crónicas. Outros grupos de risco incluem indivíduos imunocomprometidos, portadores de HIV, doentes oncológicos, transplantados, asplénicos e pessoas com comorbilidades como diabetes *mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca, cirrose, nefropatias e doenças neurológicas.^{97,98}

Fatores comportamentais e ambientais, como tabagismo, alcoolismo, má nutrição, uso de drogas, e contacto próximo com crianças pequenas, também aumentam o risco de colonização e infecção. O contacto diário com crianças é um fator importante, podendo aumentar o risco de colonização por *Streptococcus pneumoniae* em adultos.

3. Tipos de vacinas pneumocócicas

A vacinação constitui a intervenção mais eficaz na prevenção da doença pneumocócica, tendo reduzido substancialmente a morbilidade e mortalidade associadas ao *S. pneumoniae* desde a sua introdução. As vacinas disponíveis dividem-se em vacinas polissacarídicas e vacinas conjugadas, que diferem fundamentalmente no mecanismo imunológico de indução de resposta e, consequentemente, na faixa etária e eficácia clínica para as quais são indicadas. Atualmente, as

vacinas pneumocócicas aprovadas e utilizadas em Portugal para a prevenção da doença pneumocócica na população são a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23), a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13), a vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC15) e a vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20).^{79,87,95}

3.1. Vacina polissacarídica VPP23

A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente, comercializada como Pneumo 23[®], foi a primeira formulação amplamente utilizada em Portugal, introduzida em 1985. Contém polissacarídeos capsulares purificados de 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F).⁹⁹

O seu mecanismo de ação baseia-se na estimulação direta das células B, independentemente da ativação dos linfócitos T auxiliares, conduzindo à produção de anticorpos específicos contra os polissacarídeos capsulares. Por se tratar de uma resposta T-independente, não gera memória imunológica duradoura nem induz imunidade de mucosa, sendo, por isso, ineficaz em crianças com menos de dois anos, cuja maturação imunológica é insuficiente para responder a antígenos polisacarídicos puros.^{95,98,100-103}

Embora eficaz na redução da DIP provocada pelos serotipos incluídos, a VPP23 apresenta limitações significativas: a imunogenicidade é mais baixa nos idosos e imunocomprometidos, os títulos de anticorpos diminuem com o tempo e a eficácia na prevenção da pneumonia não invasiva permanece controversa.^{98,100,104} Ainda assim, continua a ser recomendada como complemento em esquemas de vacinação sequencial em adultos com risco acrescido, conferindo proteção adicional de largo espetro.

3.2. Vacinas conjugadas: evolução e mecanismos

As vacinas pneumocócicas conjugadas representam um avanço imunológico substancial. Ao conjugarem os polissacarídeos capsulares a uma proteína transportadora, geralmente a toxoide diftérico CRM197, estas vacinas convertem o antígeno T-independente num antígeno T-dependente capaz de ativar as células T auxiliares e induzir resposta imune de memória. Este mecanismo resulta numa imunogenicidade mais robusta e duradoura, mesmo em lactentes e idosos.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Além da resposta humoral protetora, as vacinas conjugadas induzem imunidade de grupo, ao reduzirem a colonização nasofaríngea e, consequentemente, a transmissão comunitária dos serotipos vacinais.¹⁰⁷

3.2.1. VPC7 (Prevenar[®])

A vacina heptavalente, introduzida em 2001, inclui os serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Foi a primeira vacina eficaz em crianças a partir dos dois meses de idade, reduzindo drasticamente a DIP e a colonização por serotipos vacinais.^{102,103}

3.2.2. VPC10 (Synflorix®)

Em 2009 surgiu a VPC10, que acrescentou os serotipos 1, 5 e 7F, ampliando a cobertura contra estirpes emergentes e demonstrando proteção cruzada contra alguns serotipos não vacinais.^{102,103}

3.2.3. VPC13 (Prevenar 13®)

A VPC13, disponível desde 2010, acrescentou os serotipos 3, 6A e 19A, sendo estes particularmente relevantes devido à elevada virulência e associação com resistência antimicrobiana.¹⁰⁸ Esta vacina demonstrou eficácia superior na redução da incidência de pneumonia pneumocócica e de doença invasiva, tanto em crianças como em adultos, e foi incorporada no Programa Nacional de Vacinação português em 2015.¹⁰⁹ Evidências recentes demonstram ainda que os anticorpos gerados pela VPC13 têm capacidade de dissolver biofilmes pneumocócicos. A formação destes biofilmes representa o principal mecanismo de colonização do *S. pneumoniae*, permitindo maior persistência e evasão imunitária. Os anticorpos induzidos pela PCV13 conseguem destruir estes biofilmes, contribuindo para a redução da transmissão da infeção. Estes dados reforçam a importância das vacinas pneumocócicas conjugadas de valência alargada na diminuição da colonização assintomática e da doença pneumocócica em adultos, reforçando o impacto da vacinação na população.^{82,110,111}

3.2.4. VPC15 e VPC20: ampliação da cobertura

Com o objetivo de acompanhar a evolução epidemiológica e a substituição de serotipos, foram desenvolvidas vacinas de valência expandida.

A VPC15 inclui os serotipos da VPC13 mais o 22F e o 33F, tendo sido o 22F um dos serotipos responsáveis por uma fração crescente de casos de DIP em adultos.^{98,112} Em estudos comparativos, a VPC15 revelou uma maior indução de anticorpos funcionalmente ativos que a VPC13 contra o serotipo 3, tanto em crianças como em adultos, revelando maior potencial de resposta imunitária. Estes dados demonstraram-se bastante relevantes, uma vez que o serotipo 3 está associado a uma doença invasiva mais grave e a uma resposta vacinal menos robusta.¹¹³

A VPC20, aprovada posteriormente, acrescenta ainda os serotipos 8, 10A, 11A, 12F e 15B, totalizando 20 serotipos e proporcionando uma cobertura potencial de cerca de 72% dos casos de DIP em Portugal.^{87,111,114} Esta vacina é particularmente relevante no contexto nacional, pois inclui os serotipos 8 e 11A, atualmente entre os principais agentes de doença invasiva e não invasiva em adultos.¹¹⁵

Como todas as vacinas conjugadas, a VPC20 usa polissacarídeos capsulares ligados à CRM197, transformando um antígeno T-independente num antígeno T-dependente, permitindo a produção de anticorpos de elevada afinidade; indução de memória imunológica; uma melhor resposta em extremos de idade; uma redução significativa da colonização nasofaríngea e um maior potencial de imunidade de grupo comparativamente às vacinas não conjugadas.^{115,116}

A administração da VPC20 revelou imunogenicidade e segurança elevadas em adultos com idade ≥ 65 anos, incluindo indivíduos previamente vacinados com VPC13, VPP23 ou ambas, demonstrando uma resposta anamnésica robusta e excelente tolerabilidade.^{114,118}

3.2.5. CAPVAXIVE: nova geração de vacinas

Em 2024, a *Food and Drug Administration* aprovou a VPC21, a primeira vacina conjugada de 21 valências, com inclusão de serotipos adicionais emergentes, entre eles o 24F, responsáveis por doença invasiva crescente na Europa.^{119,120} Os estudos preliminares demonstram uma cobertura teórica de 64% dos serotipos circulantes e não inferioridade imunológica em relação às vacinas anteriores para os serotipos comuns.¹¹⁹ Para além disso, esta vacina engloba um serotipo não coberto pelas anteriores, o serotipo 15C. Na verdade, a resposta imunológica a este serotipo deriva da idêntica estrutura molecular com o polissacárido OAc15B.¹¹⁹⁻¹²¹

A vacina encontra-se, atualmente, autorizada para utilização na Europa e é expectável que ofereça um alargamento significativo da proteção imunológica face aos diversos serotipos de *S. pneumoniae*, sobretudo em contextos onde a circulação de serotipos não contemplados pelas formulações vacinais anteriores representa um risco acrescido de infeção.¹²¹

3.3. Comparação e considerações imunológicas

As vacinas conjugadas e a polissacarídica partilham o mesmo objetivo, sendo ele a prevenção da doença pneumocócica, mas diferem na amplitude imunológica, demonstrado na tabela 4, na duração da proteção e nos efeitos indiretos populacionais. Enquanto a VPP23 oferece cobertura serotípica mais ampla, as vacinas conjugadas garantem uma resposta imunológica de maior qualidade e persistência, além de uma redução comprovada da colonização e transmissão.

Tabela 4. As diferentes vacinas e a sua cobertura vacinal por serotipo

	Serotipos																															
Vacina	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20	15A	16F	20A	23A	23B	24F	31	35B
VPP23	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x								
VPC7			x			x		x	x	x		x	x																			
VPC13	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																			
VPC15	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																	
VPC20	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x												
VPC21		x			x		x				x			x	x	x	x	x	x	x		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x

4. Plano vacinal em Portugal

Em Portugal, a estratégia de vacinação antipneumocócica assenta essencialmente nas normas da Direção-Geral da Saúde e em documentos de apoio técnico, como as recomendações do Grupo de Doenças Respiratórias (GRESR), sendo dirigida tanto à população em geral como a grupos com risco acrescido de doença invasiva pneumocócica. A Norma 011/2015, atualizada em 2021, definiu o

enquadramento para os adultos com risco acrescido de DIP¹²², enquanto que a Norma 013/2024 veio atualizar a estratégia global, articulando o Programa Nacional de Vacinação com a vacinação dos grupos de risco, com o intuito de diminuir o número de casos de DIP associada aos serotipos 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F e 15B.¹²³

Nas faixas etárias mais jovens, a principal medida de prevenção é a vacinação universal no âmbito do PNV. Após anos de utilização da vacina conjugada 13-valente, a VPC20 passou a integrar o PNV para os lactentes, substituindo a VPC13.¹²³ Esta vacina conjuga 20 serotipos de *S. pneumoniae* e está indicada para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda em crianças a partir das 6 semanas de vida.¹²⁴ O esquema recomendado em Portugal para as crianças nascidas a partir de 2025 é de três doses de VPC20, administradas aos 2, 4 e 12 meses, mantendo o esquema 2+1 já utilizado com a VPC13.¹²³ Nas crianças e adolescentes com patologia de base que aumente o risco de DIP, como, por exemplo, asplenia anatómica ou funcional, imunodeficiências, doença renal ou hepática crónica, infeção por HIV ou candidatos a transplante, a vacinação antipneumocócica é reforçada, permitindo esquemas de recuperação ou *catch-up* com VPC20 e, em idades mais avançadas, a associação da vacina polissacarídica 23-valente, de forma individualizada, de acordo com a gravidade da situação clínica e as recomendações conjuntas da DGS com as sociedades científicas.^{115,123}

Nos adultos entre os 18 e os 64 anos saudáveis, sem comorbilidades relevantes, não existe, até ao momento, uma recomendação universal de vacinação antipneumocócica por parte da DGS, sendo a vacinação nesta faixa etária tipicamente reservada a quem apresenta risco acrescido. A Norma 011/2015 centra-se precisamente nos adultos (≥ 18 anos) com risco aumentado de DIP, definindo dois grandes grupos: por um lado, os imunocompetentes com comorbilidades crónicas significativas, entre elas doença cardíaca, respiratória, hepática ou renal crónica, diabetes *mellitus*, entre outros, e, por outro, os imunocomprometidos e aqueles com risco particular de meningite bacteriana, como pessoas onde se verifica asplenia, défices do complemento, infeção por HIV, neoplasias hematológicas, terapêutica imunossupressora, candidatos e transplantados. Estes indivíduos beneficiam de esquemas que combinam uma vacina conjugada, tradicionalmente a VPC13, ou, mais recentemente, a VPC15 ou a VPC20, com a vacina polissacarídica VPP23, numa sequência desenhada para maximizar a qualidade da resposta imunitária e alargar o espetro de serotipos abrangidos, sendo primeiro administrada a vacina conjugada.¹²²

A vacinação antipneumocócica assume particular relevância nos adultos com 65 ou mais anos, devido à maior incidência e gravidade da doença invasiva pneumocócica e ao peso da pneumonia como causa de morbilidade, internamento e mortalidade. Neste sentido, a DGS, com a Norma 011/2015, passa a recomendar explicitamente a administração da vacina polissacarídica VPP23 a todos os indivíduos nesta faixa etária, independentemente da existência de comorbilidades,

assegurando simultaneamente um regime especial de comparticipação de 69%.^{122,125} Em paralelo, mantém-se a gratuitidade das vacinas conjugadas para adultos com 18 ou mais anos pertencentes aos grupos clínicos de risco definidos na mesma norma.¹²² Na prática, isto traduz-se num esquema sequencial que combina uma vacina conjugada, sendo a VPC20 a preferencial, de acordo com as recomendações do GRESP, com a administração subsequente de VPP23, garantindo simultaneamente uma resposta imunitária mais robusta e memória imunológica, conferidas pela vacina conjugada, e uma cobertura serotípica mais ampla, proporcionada pela vacina polisacarídica.⁸⁷

De forma integrada, pode afirmar-se que a estratégia nacional de vacinação antipneumocócica se organiza hoje em três grandes eixos: vacinação universal da infância com VPC20 no PNV; vacinação dirigida de crianças, adolescentes e adultos pertencentes a grupos de risco, com combinações de vacinas conjugadas e polissacarídicas; e vacinação recomendada de todos os adultos com 65 ou mais anos, com especial ênfase na associação entre uma vacina conjugada de valência alargada e a vacina polissacarídica VPP23. Esta abordagem permite, em teoria, reduzir de forma significativa a carga de doença pneumocócica invasiva e de pneumonia pneumocócica nas faixas etárias mais vulneráveis, articulando o PNV com as estratégias complementares definidas pela DGS e pelos grupos de peritos nacionais.

5. A evolução epidemiológica e a alteração de serotipos em Portugal

O número de internamentos e óbitos por pneumonia bacteriana em Portugal entre 2018 e 2022 evidencia uma tendência global de diminuição da carga da doença, embora persistam padrões marcados de vulnerabilidade etária e diferenças entre géneros, de acordo com os dados lançados pela Fundação Portuguesa do Pulmão, em 2023.

Entre 2018 e 2022, o número total de internamentos por pneumonia bacteriana reduziu substancialmente, passando de 40 999 internamentos em 2018 para 24 279 em 2022, com o valor mais baixo registado em 2021, com 21 335 internamentos. Esta diminuição acompanha também a redução dos óbitos: de 8 178 mortes em 2018 para 5 178 em 2022, com o menor número observado também em 2021, com 5 063 óbitos. Esta evolução coincide com o período pandémico, no qual se verificaram alterações profundas na circulação de agentes respiratórios, nas práticas de higiene e no comportamento populacional, fatores que terão contribuído para a redução da incidência de pneumonia bacteriana.¹²⁶

Quanto à distribuição por grupos etários, torna-se evidente que a pneumonia bacteriana afeta desproporcionalmente os adultos mais velhos, especialmente aqueles com 75 ou mais anos. Em 2022, este grupo concentrou a grande maioria dos internamentos, onde 8 091 corresponderam a mulheres e 7 510 a homens, e igualmente a quase totalidade dos óbitos, com 2 018 mulheres e 2

234 homens. A carga da doença aumenta progressivamente com a idade, verificando-se um salto expressivo a partir dos 60 anos.¹²⁶

Nos grupos etários mais jovens, a doença é menos frequente e associada a menor mortalidade. Em menores de 17 anos, os internamentos diminuíram de 2 287, em 2018, para 789, em 2021, e verificou-se um número muito reduzido de óbitos, oscilando entre 3 e 13 por ano, sem diferenças marcadas entre sexos. Esta baixa mortalidade pediátrica reflete, em parte, o impacto positivo da vacinação pneumocócica no PNV e a menor prevalência de comorbilidades graves nesta faixa etária.¹²⁶

Quanto à distribuição por género, em praticamente todos os grupos etários a partir dos 40 anos, os homens apresentam maior número de internamentos e maior mortalidade do que as mulheres. Esta diferença torna-se particularmente marcada nos indivíduos com 75 ou mais anos, onde a mortalidade masculina ultrapassa consistentemente a feminina.¹²⁶

Ainda assim, apesar de todos os grupos terem sofrido redução no número de internamentos e óbitos nos últimos anos, a magnitude da doença permanece especialmente elevada nos grupos etários mais avançados, onde a coexistência de imunossenescência, comorbilidades crónicas e maior fragilidade biológica contribui para piores desfechos clínicos. Estes dados reforçam a necessidade de estratégias vacinais abrangentes dirigidas aos idosos, justificando plenamente a existência de vacinação gratuita ou comparticipada e a inclusão de vacinas conjugadas de valência alargada para maximizar a proteção neste grupo populacional.

Na avaliação da epidemiologia da doença invasiva pneumocócica em Portugal é possível reconhecer, de forma cronológica, o impacto sucessivo das diferentes vacinas conjugadas e a consequente alteração do padrão de serotipos circulantes.

No período prévio à utilização generalizada das vacinas conjugadas, a DIP em adultos era dominada pelos serotipos incluídos na primeira vacina pneumocócica conjugada heptavalente. Com a introdução da VPC7 em crianças, observou-se uma redução acentuada da proporção de casos de DIP atribuíveis aos seus serotipos: a percentagem de DIP causada por serotipos VPC7 diminuiu de cerca de 56% entre 1999 e 2002 para aproximadamente 17% entre 2006 e 2008.⁸¹ Neste intervalo, verificou-se um fenómeno de substituição de serotipos, passando a predominar, na população adulta, serotipos não incluídos na VPC7, nomeadamente os serotipos 1, 3, 7F, 14 e 19A como principais causas de DIP.¹²⁷

A introdução da vacina pneumocócica conjugada 13-valente, em 2010, que acrescenta aos serotipos da VPC7 os serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A, reforçou significativamente a cobertura serotípica, sobretudo na idade pediátrica. Dados nacionais indicam que, em Portugal, os serotipos englobados na VPC13 eram responsáveis por cerca de 77% dos casos de DIP em crianças com menos de 2 anos e por quase 87% dos casos em crianças com menos de 5 anos, sendo os serotipos 1, 7F e

19A particularmente relevantes neste contexto.¹²⁸⁻¹³⁰ Com a introdução desta vacina, a proporção de DIP causada por serotipos VPC13 diminuiu de aproximadamente 58% entre 2012 e 2015 para cerca de 31% entre 2015 e 2018, embora alguns serotipos vacinais, nomeadamente os serotipos 3 e 19A, se mantivessem como causas principais de infeção.^{128,129}

Após a inclusão da VPC13 no Programa Nacional de Vacinação, estudos nacionais realizados entre 2015 e 2018 mostraram uma redução global da incidência de DIP e alterações marcadas na distribuição de serotipos, tanto em crianças como em adultos. No adulto, os serotipos que mais frequentemente causaram DIP foram o 8 e o 3, seguidos dos 22F, 14 e 19A, salientando-se a importância crescente do serotipo 8 como agente de DIP em adultos mais jovens e a associação do serotipo 3 à idade avançada e a maior mortalidade. Alguns serotipos vacinais, como o 3 e o 19A, persistiram em circulação apesar de contemplados pela VPC13 e pela VPP23, enquanto vários serotipos não vacinais, por exemplo 10A, 22F, 6C, 31, ganharam relevância na DIP, sobretudo em indivíduos com 65 ou mais anos.¹²⁸

Para além disso, o impacto da vacinação pediátrica com VPC13 na colonização foi documentado num estudo de base populacional em Oeiras, realizado entre 2018 e 2020. A cobertura vacinal em crianças era extremamente elevada, sendo ≈94% em menores de 6 anos e quase 100% em menores de 2 anos, com uma prevalência de portadores de *S. pneumoniae* de cerca de 60%. Apesar desta elevada taxa de portadores na comunidade, apenas cerca de 10–11% dos isolados correspondiam a serotipos VPC13, incluindo o serotipo 6C, alvo de proteção cruzada via 6A, em contraste com valores próximos de 48% em períodos pré-VPC13. A colonização por serotipos da VPC13 foi mais frequente em crianças não vacinadas e em crianças dos 4 aos 6 anos, e foi particularmente impulsionada pelos serotipos 3 e 19A. Em contrapartida, aproximadamente 89% dos isolados correspondiam a serotipos não incluídos na VPC13, evidenciando uma substituição extensiva por serotipos não vacinais.⁸¹

Mais recentemente, um estudo conduzido entre fevereiro de 2021 e fevereiro de 2022, em adultos portugueses, permitiu caracterizar a colonização pneumocócica e estimar a cobertura teórica das vacinas de valência alargada. Foram identificados 26 serotipos, sendo os mais frequentes os não encapsulados, ou NT, 10A, 23B, 3, 11A/D, 33A/F/37, 16F e 31, que em conjunto representaram cerca de metade de todos os portadores. A colonização por serotipos VPC13 foi baixa, apresentando uma cobertura teórica de 13,5%, refletindo o forte efeito de imunidade de grupo decorrente da elevada cobertura vacinal pediátrica com a VPC13.¹³¹ Ainda assim, esta colonização foi predominantemente sustentada pelo serotipo 3, identificado em 6,9% dos portadores. Este serotipo apresenta relevância clínica significativa em adultos em Portugal, estando implicado tanto em doença pneumocócica invasiva como não invasiva.^{54,55} Entre 2016 e 2018, foi responsável por cerca de 15% dos casos de pneumonia pneumocócica não invasiva e, entre 2019 e 2023, por

aproximadamente 17% dos episódios de doença invasiva pneumocócica.⁸² Em contraste, as coberturas potenciais estimadas para as vacinas VPC15, VPC20 e VPC21 foram de aproximadamente 20, 40 e 64%, respetivamente, demonstrando que as formulações de valência expandida, em particular a VPC20 e a VPC21, oferecem um espetro de proteção muito mais alargado face aos serotipos atualmente em circulação na população adulta, incluindo serotipos emergentes como 8, 10A, 11A, 23B, 31 e 33A/F/37. Estes dados sublinham a importância das vacinas conjugadas de nova geração na resposta aos padrões dinâmicos de serotipos e na mitigação da carga de DIP em Portugal.⁸²

6. Questões atuais e desafios

A vacinação antipneumocócica em adultos continua limitada pela reduzida adesão aos esquemas sequenciais recomendados: apenas cerca de 17% dos indivíduos com ≥ 65 anos cumprem o esquema completo, apesar deste grupo etário concentrar a maioria da morbilidade e mortalidade associada à doença pneumocócica.⁸⁷ Persistem, igualmente, desafios relacionados com serotipos vacinais de resposta imunitária pouco robusta. Os serotipos 3 e 19A mantêm-se como causas relevantes de doença em adultos, o que poderá dever-se à fraca imunogenicidade induzida pela VPC13 contra o serotipo 3 e à curta duração da resposta contra o 19A, mesmo quando contemplados pelas vacinas polissacarídica e conjugadas.¹³⁴

6.1. Substituição de serotipos e circulação de serotipos não vacinais

A introdução das vacinas conjugadas VPC7 e VPC13 reduziu significativamente a circulação dos serotipos vacinais, mas originou uma expansão compensatória de serotipos não incluídos nas vacinas, fenómeno amplamente documentado a nível global. Assim, serotipos não vacinais como 8, 10A, 15B/C, 24F, 23B e 31 emergiram progressivamente tanto na colonização como na doença, incluindo em idade pediátrica.⁸¹ Este padrão confirma a relação direta entre carreamento nasofaríngeo e doença invasiva e reforça a necessidade de vacinas de valência alargada, que começam agora a ser mais cada vez mais administradas. No entanto, são necessários novos estudos de serotipagem e dados de vacinação para serem tiradas conclusões, principalmente com a introdução da VPC20 no Programa Nacional de Vacinação.

6.2. Resistência antimicrobiana

A resistência antimicrobiana do *S. pneumoniae* tem evoluído em paralelo com a pressão seletiva induzida pelas vacinas e pelo uso de antibióticos. A introdução da VPC7 e, posteriormente, da VPC13 contribuiu para a diminuição da resistência à penicilina e aos macrolídeos entre serotipos vacinais. No entanto, verificou-se um aumento de resistência entre serotipos não vacinais, destacando-se o serotipo 11A, associado a uma resistência de alto nível à penicilina, e os serotipos 15B/C, 19F, 24F, 33F e não encapsulados, predominantemente associados a resistência à

eritromicina. Estas tendências representam um desafio adicional, particularmente num contexto nacional de uso elevado de antibióticos.^{81,134-136}

6.3. Troca capsular

O *S. pneumoniae* apresenta uma capacidade natural para recombinação genética, permitindo a substituição do locus capsular, um fenómeno designado por troca capsular, ou *capsular switch*. Esta troca acontece porque a utilização generalizada das vacinas conjugadas exerce uma pressão seletiva sobre as estirpes bacterianas do *S. pneumoniae*, levando a uma diminuição da prevalência dos serotipos vacinais. Assim sendo, este mecanismo conduz ao aparecimento de linhagens geneticamente idênticas, que apresentam o mesmo perfil genético ou *sequence-type*, mas que expressam cápsulas de serotipos não vacinais, possibilitando, desta forma, um mecanismo de escape vacinal.¹³⁴⁻¹³⁸ Foram já identificados em Portugal vários *sequence-types* associados a múltiplos serotipos, constituindo evidência de eventos recentes de troca capsular.⁸¹ Estas linhagens podem alterar padrões de colonização, transmissão, virulência e resistência antimicrobiana, tornando mais complexa a vigilância epidemiológica e desafiando a eficácia a longo prazo das vacinas conjugadas.

7. Conclusão

A doença pneumocócica permanece um importante problema de saúde pública, não só em Portugal, mas também a nível global, sobretudo em crianças pequenas, idosos e indivíduos com comorbilidades ou imunossupressão. As vacinas pneumocócicas polissacarídicas e conjugadas constituem a principal ferramenta preventiva, diferenciando-se pelo mecanismo imunológico e pelo impacto populacional. Enquanto a VPP23 induz uma resposta T-independente, sem memória imunitária robusta e com eficácia limitada nos extremos de idade, as vacinas conjugadas, ao ligarem os polissacarídeos à proteína transportadora CRM197, convertem o antígeno em T-dependente, conferindo uma resposta imunitária mais intensa e duradoura, indução de imunidade de grupo e redução da colonização nasofaríngea pelos serotipos vacinais.

A experiência portuguesa demonstra de forma clara o impacto destas vacinas na redução da doença invasiva pneumocócica e dos internamentos por pneumonia, mas também evidencia desafios persistentes. Entre estes, destacam-se a baixa adesão aos esquemas sequenciais em adultos ≥ 65 anos, a persistência de serotipos vacinais com resposta imunitária pouco robusta, como o serotipo 3 e, em menor grau, o serotipo 19A, a substituição por serotipos não vacinais e a emergência da resistência antimicrobiana, frequentemente associada a serotipos não abrangidos pelas formulações mais antigas. A pressão seletiva exercida pela vacinação e pelo uso intensivo de antibióticos favorece ainda fenómenos de troca capsular, com o surgimento de linhagens de escape vacinal que combinam novos serotipos com perfis de virulência e resistência previamente estabelecidos.

Perante este cenário, a estratégia de controlo da doença pneumocócica deve assentar em três pilares complementares: começando com a otimização da vacinação, através de campanhas de saúde pública, de forma a reforçar a adesão, especialmente na população idosa e grupos de risco, e com a utilização crescente de vacinas conjugadas de valência alargada, que já se começa a verificar em contexto de farmácia comunitária, garantindo maior cobertura serotípica; potenciando a vigilância epidemiológica contínua, integrando serotipagem e métodos genómicos para monitorizar a circulação de serotipos, eventos de troca capsular e padrões de resistência; e promover o uso racional de antibióticos, reduzindo a pressão seletiva sobre o pneumococo. A articulação consistente entre estas medidas permite mitigar o impacto clínico e epidemiológico da infeção pneumocócica, preservando a eficácia das vacinas atualmente disponíveis e protegendo de forma mais eficaz as populações mais vulneráveis.

Tema 2 – O acetato de ulipristal na saúde reprodutiva

A saúde reprodutiva, nos dias de hoje, ainda se revela um tema sensível no dia a dia, algo que evidenciei ao longo dos meus meses de estágio, principalmente na dispensa de um contraceptivo de emergência adequado. No entanto, a minha curiosidade surgiu quando uma utente veio procurar o acetato de ulipristal numa dosagem diferente daquela a que estava habituado a ver ser dispensada como CE. Assim sendo, no sentido de aprofundar os meus conhecimentos e estar melhor preparado para situações futuras no mesmo âmbito, desenvolvi a seguinte pesquisa bibliográfica referente ao acetato de ulipristal.

1. Introdução

A progesterona é um esteroide fundamental para a fisiologia reprodutiva feminina, desempenhando funções que vão para além do seu papel clássico na manutenção da gravidez. Integra de forma central o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, intervindo na regulação do ciclo menstrual, na ovulação, na preparação do endométrio para a implantação e na manutenção da gestação. Para além disso, atua como precursor na síntese de esteroides gonadais e extra-gonadais, como cortisol, aldosterona, estradiol e testosterona.¹³⁹⁻¹⁴¹ A partir da puberdade, as oscilações cíclicas de progesterona e estrogénios, coordenadas pelo eixo HHO, modulam a atividade dos principais órgãos reprodutivos, sendo eles os ovários, trompas de Falópio, útero, colo uterino e vagina, e determinam a competência reprodutiva feminina.^{140,142}

No ovário, a progesterona é sintetizada predominantemente pelo corpo lúteo, formado após a rotura folicular desencadeada pelo pico pré-ovulatório da hormona luteinizante.¹⁴⁰ Durante a fase lútea, as concentrações elevadas de progesterona exercem *feedback* negativo sobre o eixo HHO, regulando a libertação pulsátil das gonadotrofinas e assegurando a estabilização do endométrio.^{140,141} No endométrio, a progesterona converte o epitélio proliferativo, dependente de estrogénios, num epitélio secretor e num estroma decidualizado, ambos indispensáveis à implantação embrionária e às fases precoces da gravidez.^{142,143} Simultaneamente, altera a permeabilidade do muco cervical, modulando o acesso dos espermatozoides, e regula o tónus das trompas de falópio e do miométrio, favorecendo o transporte embrionário e a quiescência uterina.^{140,141,144}

Os efeitos celulares da progesterona são mediados sobretudo pelos recetores nucleares PR-A e PR-B, isoformas codificadas pelo gene PGR e originadas por promotores distintos.^{144,145} Embora partilhem o mesmo domínio de ligação ao DNA, diferem na região N-terminal e nas funções de ativação, o que lhes confere propriedades transcricionais específicas.^{144,146} Em muitos contextos uterinos, o PR-B constitui o principal mediador dos efeitos agonistas da progesterona, regulando

genes envolvidos na decidualização, na modulação da resposta inflamatória e na manutenção da integridade epitelial. O PR-A, por sua vez, pode atuar como modulador negativo do PR-B e de outros recetores nucleares, permitindo uma regulação fina da intensidade e duração da resposta ao estímulo hormonal.^{144,146} Estudos em modelos animais com manipulações seletivas das regiões AF-1 e das isoformas de PR demonstram que a integridade destas estruturas é crucial para a expressão génica adequada no útero e para a atenuação da ação estrogénica.¹⁴⁶

No endométrio humano, a expressão de PR-A e PR-B apresenta variações marcadas ao longo do ciclo e entre compartimentos celulares, incluindo os epitélios luminal e glandular, estroma e estruturas vasculares.^{142,143,147} Durante a fase proliferativa, sob influência estrogénica, a expressão de PR é elevada no epitélio e no estroma. Nas fases secretoras média e tardia, a exposição prolongada à progesterona diminui a expressão de recetores em determinados compartimentos epiteliais, enquanto a expressão estromal se mantém ou aumenta, estabelecendo um gradiente espacial de sinalização essencial para a decidualização e para a remodelação vascular.^{142,147} Esta regulação dinâmica interage com vias de prostaglandinas, metaloproteinases de matriz e fatores angiogénicos, contribuindo para o equilíbrio entre a estabilidade endometrial e a capacidade de descamação cíclica.^{142,144,147} No miométrio, a progesterona, através da ativação dos PR, suprime vias pró-contráteis, como a sinalização da oxitocina e a produção de prostaglandina $F_{2\alpha}$, promovendo um estado de quiescência uterina durante a gestação.¹⁴⁸

Alterações na expressão, função ou proporção relativa entre PR-A e PR-B estão implicadas em diversas patologias ginecológicas, incluindo endometriose, adenomiose, hiperplasia endometrial, leiomiomas uterinos e quadros de hemorragia uterina anómala.^{142,144,147} Estas situações são frequentemente caracterizadas por uma resistência à progesterona, um fenómeno caracterizado por uma resposta celular diminuída mesmo em níveis séricos normais de progesterona, e associado a desregulação de genes alvo, inflamação persistente, angiogénese aberrante e remodelação anómala da matriz extracelular.^{144,147} Este entendimento estimulou o desenvolvimento de terapêuticas capazes de modular seletivamente a via de sinalização da progesterona ao nível do recetor.

Entre estas abordagens destacam-se os moduladores seletivos do recetor de progesterona. Os MSRP são moléculas sintéticas que se ligam ao PR e induzem conformações específicas, distintas das promovidas por agonistas com atividade intrínseca máxima ou antagonistas com atividade intrínseca nula, gerando perfis de recrutamento de co-reguladores dependentes do tecido e do contexto genómico.^{144,146} Consequentemente, um mesmo MSRP pode atuar como agonista parcial ou antagonista de forma tecido-específica, permitindo explorar efeitos terapêuticos, como a inibição da proliferação endometrial ou dos leiomiomas, com menor impacto sistémico.^{144,146} No útero, os MSRP distinguem-se dos progestagénios clássicos por induzirem alterações endometriais

características, denominadas de PAEC, do inglês *progesterone receptor modulator-associated endometrial changes*, marcadas por glândulas císticas e estroma inativo, sem o padrão secretor típico da fase lútea.^{142,144} Esta propriedade tem relevância na terapêutica da hemorragia uterina anômala, dos miomas e na contraceção.

O acetato de ulipristal é um MSRP de segunda geração, estruturalmente derivado da progesterona, com elevada afinidade pelo PR e atividade predominantemente moduladora ou antagonista nos tecidos reprodutivos. Embora partilhe o alvo molecular com a progesterona, o acetato de ulipristal induz padrões de recrutamento de co-reguladores que resultam na inibição ou no atraso do pico de LH, bloqueando, assim, a ovulação. Adicionalmente, modula o endométrio, diminuindo a sua recetividade e induzindo as alterações histológicas típicas dos MSRP.^{144,149} No miométrio e nos leiomiomas, o acetato de ulipristal exerce efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos sobre as células musculares lisas, reduzindo mediadores inflamatórios e angiogénicos, o que se traduz na diminuição do volume tumoral e do fluxo menstrual.^{144,147}

Clinicamente, o acetato de ulipristal encontra-se aprovado para duas indicações principais: como contraceptivo de emergência oral, em toma única, devido à sua capacidade de atrasar ou inibir a ovulação quando administrado nas primeiras horas ou dias após a relação sexual desprotegida; e em regimes intermitentes de curta duração para o tratamento de mulheres com miomas uterinos sintomáticos, visando sobretudo o controlo da hemorragia e a redução volumétrica dos leiomiomas, seja como estratégia intermédia antes da cirurgia, seja como opção terapêutica em mulheres não elegíveis para intervenção cirúrgica.^{144,147} A dualidade de aplicações do acetato de ulipristal evidencia como o conhecimento aprofundado da fisiologia da progesterona, da biologia dos recetores PR-A e PR-B e dos mecanismos de ação dos MSRP se traduz na implementação de abordagens terapêuticas direcionadas na área da saúde reprodutiva feminina.

2. As propriedades do acetato de ulipristal

O acetato de ulipristal é um modulador seletivo do recetor da progesterona derivado estruturalmente da 19-norprogesterona, pertencente à classe dos esteroides com esqueleto ciclopenta- α -afenantreno.^{149,152,153} Tal como a mifepristona, contém uma substituição aromática 4-dimetilaminofenil, responsável pela elevada lipofilia e afinidade pelo recetor da progesterona, e apresenta um grupo acetato esterificado que contribui para o seu perfil farmacocinético.^{149,152,153} Com fórmula molecular $C_{30}H_{37}NO_4$, a presença de vários anéis condensados, de um grupo ceto (7-oxo) e de dois grupos acilo, incluindo o acetato terminal, confere ao acetato de ulipristal características típicas dos esteroides sintéticos, nomeadamente a elevada capacidade de atravessar membranas biológicas e de interagir com recetores nucleares.^{149,152} Embora apresente semelhanças

estruturais relevantes com a mifepristona, este distingue-se por um perfil farmacodinâmico e clínico diferente, incluindo menor atividade antiglicocorticóide e melhor tolerabilidade.¹⁴⁹

Após administração oral de uma dose única de 30 mg, o acetato de ulipristal é rapidamente absorvido, atingindo uma concentração plasmática máxima (C_{max}) de 176 ± 89 ng/mL cerca de 1 hora após a ingestão (intervalo 0,5–2,0 h), com uma AUC_{0–∞} de 556 ± 260 ng·h/mL. Estes parâmetros são consistentes com uma absorção eficiente e uma exposição sistémica elevada, compatível com uma boa biodisponibilidade oral e com o uso em esquema de toma única na contraceção de emergência.^{149,150}

A administração concomitante com um pequeno-almoço rico em gorduras modifica o perfil de absorção, fazendo com que a C_{max} média diminua aproximadamente 45 %, o T_{max} se atrase de uma mediana de 0,75 h para 3 h e a AUC_{0–∞} aumenta cerca de 25 %, tanto para o fármaco, como para o seu metabolito mono-desmetilado ativo.^{149,150} Embora estas alterações não pareçam comprometer a eficácia global, evidenciam que a velocidade e a extensão da absorção do acetato de ulipristal são sensíveis às condições gastrointestinais no momento da toma. Adicionalmente, a absorção é dependente do pH gástrico e pode ser reduzida sempre que o pH se encontra aumentado. Tal pode acontecer, por exemplo, com inibidores da bomba de prótons, antiácidos ou antagonistas H₂, o que justifica a recomendação de evitar a associação com fármacos que alcalinizem de forma sustentada o conteúdo gástrico.^{149,150,154}

No compartimento sistémico, o acetato de ulipristal apresenta elevada afinidade para as proteínas plasmáticas (>98 %), incluindo a albumina, glicoproteína ácida α₁ e lipoproteínas de alta densidade.[1,2] Esta forte ligação condiciona uma fração livre reduzida, mas favorece um amplo volume de distribuição, facilitando a penetração nos tecidos reprodutivos ricos em recetores de progesterona, como o ovário, endométrio e miométrio, o que é coerente com o seu papel como modulador seletivo do recetor da progesterona.^{150,154}

Do ponto de vista metabólico, o acetato de ulipristal é extensamente metabolizado no fígado em metabolitos mono-desmetilados, di-desmetilados e hidroxilados, sendo o metabolito mono-desmetilado o farmacologicamente ativo que contribui para a duração do efeito farmacológico.^{149,150,152} Estudos in vitro demonstram que o metabolismo é maioritariamente mediado pela isoenzima CYP3A4, com contributos menores das isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6.^{149,150,152,154} Esta via metabólica explica a sensibilidade do acetato de ulipristal a indutores potentes da CYP3A4, como, por exemplo, a rifampicina, carbamazepina, fenitoína ou o hipericão, que podem reduzir de forma relevante as concentrações plasmáticas e comprometer a eficácia. Por outro lado, mostra-se sensível a potenciais inibidores potentes da CYP3A4, como o cetoconazol, itraconazol e a claritromicina, que aumentam a sua exposição sistémica, embora a relevância clínica deste aumento permaneça ainda pouco clara.^{149,150,154}

Após uma dose oral de 30 mg, a semi-vida plasmática do acetato de ulipristal é estimada em $32,4 \pm 6,3$ horas, com uma depuração oral média (CL/F) de $76,8 \pm 64,0$ L/h.[1,5] Esta semi-vida relativamente prolongada, em combinação com a boa absorção oral, sustenta tanto o esquema de toma única na contraceção de emergência como os regimes de administração diária de 5 mg utilizados no tratamento dos miomas uterinos, permitindo manter concentrações sustentadas sem necessidade de múltiplas tomas diárias.^{149-151,153,154}

2.1. Afinidade pelos recetores de progesterona e outros recetores

O acetato de ulipristal liga-se às isoformas PR-A e PR-B, competindo com a progesterona endógena pelo mesmo local de ligação e atuando como antagonista competitivo com atividade agonista parcial dependente do contexto tecidual.^{149,150,154} Ao induzir conformações específicas do recetor, altera o recrutamento de coativadores e co-repressores, modulando a transcrição génica de forma distinta tanto dos agonistas completos como dos antagonistas.

Para além do PR, o acetato de ulipristal apresenta afinidade pelo recetor dos glucocorticóides, com atividade antiglucocorticóide demonstrada em modelos animais. No entanto, mesmo com administrações repetidas de 10 mg/dia, esta atividade observada não demonstrou expressão clínica relevante.^{150,154} A afinidade para os recetores de androgénios é mínima e a afinidade para os recetores de estrogénios e mineralocorticóides é negligenciável, conferindo ao fármaco elevada especificidade pela via da progesterona.^{150,154}

3. Uso na contraceção de emergência

O acetato de ulipristal é um modulador seletivo do recetor da progesterona amplamente utilizado na contraceção de emergência, numa dose única de 30 mg, administrada até 120 horas após uma relação sexual desprotegida. A sua eficácia resulta sobretudo da capacidade de interferir com os eventos hormonais que conduzem à ovulação, apresentando vantagens claras em relação ao levonorgestrel, tradicionalmente utilizado neste contexto. O mecanismo principal do acetato de ulipristal baseia-se na sua elevada afinidade pelo recetor da progesterona, atuando como antagonista funcional e modulando a resposta celular aos progestagénios endógenos.^{152,155,156} Assim, quando administrado durante a fase folicular, o fármaco consegue atrasar ou suprimir o pico pré-ovulatório da hormona luteinizante (LH), um evento essencial para a rutura do folículo dominante e consequente libertação do ovócito.^{155,160}

Importa salientar que, ao contrário do levonorgestrel, cuja eficácia se perde quando a concentração de LH começa a subir, o acetato de ulipristal mantém a capacidade de impedir a rutura folicular mesmo após o início do pico de LH, prolongando a fase folicular e adiando a ovulação para além do período de viabilidade dos espermatozoides no trato genital feminino.^{155,159,160} Esta característica

explica grande parte da superioridade do acetato de ulipristal em cenários de administração tardia. Adicionalmente, embora a ação ovárica seja predominante, alguns estudos sugerem a existência de efeitos pós-ovulatórios associados à modulação da receptividade endometrial, ainda que sem impacto negativo na função dos gametas, o que reforça a natureza não abortiva do fármaco.¹⁵⁵

A comparação direta com o levonorgestrel confirma estas diferenças farmacodinâmicas, onde este exerce o seu efeito quase exclusivamente antes do início da subida de LH, tornando-se ineficaz quando administrado próximo da ovulação. Em oposição, o acetato de ulipristal permanece ativo numa janela mais ampla do ciclo menstrual, sendo capaz de bloquear a ovulação mesmo em fases tardias da janela fértil.^{152,159,160} Ensaios clínicos comparativos realizados entre 0 e 72 horas após o ato sexual desprotegido demonstraram que o acetato de ulipristal é não inferior ao levonorgestrel, e análises de prática clínica apontam para uma maior eficácia geral, especialmente quando a administração ocorre perto da ovulação.^{152,156,160} Num estudo adicional conduzido em mulheres com peso igual ou superior a 80 kg, não se verificaram diferenças relevantes na taxa de gravidez entre a utilização do acetato de ulipristal como método contraceutivo e o levonorgestrel em dose padrão ou aumentada, sugerindo que o primeiro mantém eficácia adequada nestas condições, apesar das limitações metodológicas do ensaio.¹⁵⁸

A janela de eficácia alargada constitui outra vantagem fundamental deste fármaco. Nos estudos clínicos incluídos na avaliação europeia, verificou-se que, quando administrado até 72 horas após o ato sexual desprotegido, o acetato de ulipristal apresenta uma taxa de gravidez observada de apenas 1,35%. Entre 48 e 120 horas, a taxa observada é de 2,1%, mantendo uma capacidade preventiva significativa.¹⁵² Esta eficácia sustentada ao longo dos cinco dias seguintes após a relação sexual desprotegida posiciona o acetato de ulipristal como o fármaco hormonal mais fiável para contraceção de emergência.

A evidência farmacodinâmica que suporta estes efeitos deriva dos estudos de desenvolvimento clínico (HRA2914), que fundamentaram a aprovação do *EllaOne*®. Estes ensaios demonstraram que o acetato de ulipristal exerce um atraso consistente da ovulação, mesmo quando administrado em proximidade da janela fértil, e apresenta um perfil de segurança sólido, com efeitos adversos predominantemente ligeiros.¹⁵² Alterações menstruais, como antecipação ou atrasos na escala de poucos dias no início da menstruação, foram relativamente comuns, sendo que apenas cerca de 4% das mulheres registaram atrasos superiores a 20 dias, sem consequências clínicas relevantes.¹⁵² Revisões posteriores confirmaram que, quando comparado com o levonorgestrel, o acetato de ulipristal exhibe maior afinidade para recetor da progesterona e maior capacidade de inibir a rutura folicular em fases mais tardias do ciclo, justificando a sua superioridade clínica.^{156,159}

No que respeita à segurança, os efeitos adversos associados ao acetato de ulipristal em contraceção de emergência incluem cefaleias, tonturas, náuseas, dor abdominal, dismenorreia, mastalgia e

fadiga, geralmente de intensidade ligeira.¹⁵² As contraindicações principais são gravidez confirmada ou suspeita, hipersensibilidade ao fármaco e doença hepática grave. Recomenda-se também prudência em mulheres com asma grave que necessitem de corticoterapia oral, devido à atividade antigluocorticoide residual do acetato de ulipristal.^{152,160}

As interações medicamentosas constituem um ponto crítico. Sendo este fármaco extensamente metabolizado pela isoenzima CYP3A4, indutores potentes desta via reduzem significativamente as suas concentrações plasmáticas, podendo comprometer totalmente a eficácia, pelo que o seu uso concomitante é contraindicado.^{152,153} Por outro lado, inibidores potentes da CYP3A4 podem aumentar a exposição sistémica ao acetato de ulipristal. Medicamentos que elevem o pH gástrico podem levar à diminuição da absorção do acetato de ulipristal, sendo igualmente desaconselhada a sua associação.^{152,153}

A possível interferência com métodos contraceptivos hormonais tem sido objeto de análise recente. Uma revisão sistemática publicada em 2025 demonstrou que o início imediato da contraceção hormonal após a utilização do acetato de ulipristal não reduz a eficácia da contraceção hormonal em si, mas pode diminuir a capacidade do deste último para atrasar a ovulação, aumentando o risco de ovulação precoce nos dias seguintes. No entanto, o grau de confiança desta evidência é moderado a muito baixo.¹⁵⁷ Por outro lado, o resumo das características do medicamento afirma que a eficácia da contraceção hormonal à base de progesterona ou progestagénios, quer isolados ou em combinação, pode ser diminuída. Por este motivo, recomenda-se o início imediato da contraceção hormonal, com uso concomitante de métodos de barreira.^{158,160}

Por fim, importa distinguir o impacto endometrial e esclarecer que o acetato de ulipristal não exerce ação embriocida nas doses utilizadas para contraceção de emergência. O RCM documenta que o fármaco pode induzir alterações endometriais que contribuem para a eficácia contraceptiva, mas sem afetar a implantação de um embrião já implantado.¹⁵² Pode, no entanto, alterar a recetividade à implantação. A revisão de Munuce et al. demonstra que o acetato de ulipristal não interfere na viabilidade dos gâmetas nem atua diretamente como agente embriotóxico. Os possíveis efeitos pós-ovulatórios descritos limitam-se à modulação da recetividade uterina, e não à destruição embrionária.¹⁵⁵ Estudos em animais indicam que apenas doses muito superiores às usadas na CE apresentam efeitos embriotais, sem evidência de teratogenicidade clara, e em humanos não foi identificado um padrão malformativo em gravidezes expostas inadvertidamente.¹⁵²

Em conjunto, estes dados consolidam o acetato de ulipristal como o método farmacológico mais eficaz e seguro para contraceção de emergência atualmente disponível, com um mecanismo de ação robusto, uma janela de eficácia alargada e um perfil de segurança favorável, justificando plenamente o seu papel central nesta área da saúde reprodutiva.

4. Uso no tratamento de miomas uterinos

Os leiomiomas uterinos são tumores benignos do miométrio, altamente prevalentes em mulheres em idade reprodutiva, e constituem uma das principais causas de hemorragia uterina anômala, dor pélvica e histerectomia. A sua biologia é claramente hormono-dependente: tanto os estrogénios como a progesterona participam na proliferação das células musculares lisas e na deposição de matriz extracelular (MEC), através da modulação de fatores de crescimento, vias anti-apoptóticas e remodelação vascular. Revisões recentes destacam que a progesterona, via recetores nucleares específicos, aumenta a expressão de mediadores como TGF- β , IGF-I e componentes da matriz extracelular, promovendo o crescimento tumoral e contribuindo para o padrão nodular e fibroso característico dos miomas.^{154,161}

A patogénese dos miomas integra alterações genéticas somáticas, inflamação local, remodelação da matriz extracelular e um ambiente hormonal favorável, em que a progesterona desempenha um papel central na manutenção e progressão das lesões.^{154,161} A ação da progesterona sobre os leiomiomas é mediada pelas isoformas PR-A e PR-B, cuja expressão se encontra aumentada nas células tumorais em comparação com o miométrio normal, potenciando respostas proliferativas mesmo a concentrações fisiológicas da hormona.¹⁶¹ Estes recetores modulam a transcrição de genes envolvidos na proliferação, sobrevivência celular e angiogénese, contribuindo para um fenótipo de crescimento lento mas contínuo, com deposição excessiva de matriz extracelular e desenvolvimento de sintomatologia compressiva e hemorrágica.^{154,161}

Este racional fisiopatológico suporta o desenvolvimento de terapêuticas direcionadas ao eixo da progesterona, em particular aos MSRP, entre os quais se destaca o acetato de ulipristal.^{161,162}

4.1. Ação do acetato de ulipristal no miométrio e no leiomioma

O acetato de ulipristal liga-se com elevada afinidade aos recetores de progesterona, atuando como agonista parcial e antagonista competitivo em função do contexto celular e do equilíbrio de co-reguladores.¹⁶² Esta modulação seletiva traduz-se em efeitos distintos no leiomioma e no miométrio normal, permitindo inibir vias proliferativas nos nódulos fibroides, mas apresentando um impacto relativamente limitado no tecido saudável circundante.¹⁶¹

Estudos clínicos demonstram que a exposição ao acetato de ulipristal está associada a alterações significativas na biologia dos miomas, incluindo a modulação da expressão de fatores de crescimento e de marcadores inflamatórios e vasculares no parênquima tumoral. Em doentes tratadas com este fármaco foram avaliados vários marcadores como TGF- β , IL-6, IL-10, CD117, CD68 e parâmetros de vascularização intratumoral, observando-se que o acetato de ulipristal influencia o microambiente inflamatório e vascular dos leiomiomas, de forma correlacionada com a resposta clínica.¹⁶³ Para além disso, a análise de marcadores de proliferação, apoptose, expressão de

recetores estrogénicos e progestagénicos, bem como de fibrose, em leiomiomas expostos ao acetato de ulipristal evidenciou alterações consistentes destes parâmetros, apoiando um efeito antiproliferativo e de remodelação tecidular.¹⁶⁴

A nível funcional, estes efeitos traduzem-se na redução gradual do volume dos miomas e na melhoria dos sintomas, nomeadamente ao nível da hemorragia menstrual excessiva e da dor. Revisões sistemáticas e relatórios de avaliação tecnológica descrevem o acetato de ulipristal 5mg como uma opção eficaz na redução do volume dos miomas e no controlo da hemorragia, através de mecanismos que combinam inibição da proliferação, indução de apoptose e modulação da vascularização.^{154,161}

4.2. Consequências da ação do acetato de ulipristal no endométrio

A ação dos MSRP no endométrio é particular e distinta da hiperplasia endometrial clássica. Sob influência de moduladores do recetor de progesterona descreveu-se, no endométrio, um padrão morfológico específico, atualmente denominado PAEC¹⁶¹ Estes padrões foram inicialmente caracterizados em ensaios com outros MSRP e, posteriormente, confirmados em mulheres tratadas com acetato de ulipristal.^{154,161}

Histologicamente, as PAEC correspondem a um endométrio espessado com glândulas de calibre variável, frequentemente dilatadas de aspeto cístico, epitélio de baixa atividade mitótica e estroma denso, por vezes com arteríolas de parede espessada e agregados de vasos de paredes finas.^{154,161} Trata-se de um padrão “não fisiológico”, não sendo nem proliferativo nem secretor típico, mas sem atipia citológica e com reversibilidade após suspensão do MSRP. Numa síntese de dados de ensaios com MSRP, as PAEC foram observadas em cerca de 40 a 80% das doentes tratadas, com normalização ecográfica da espessura endometrial nas semanas posteriores ao fim do tratamento.^{154,161}

No contexto dos ensaios PEARL I e II, a análise histológica seriada não revelou aumento da incidência de neoplasia endometrial maligna, e a maioria das alterações endometriais reverteu após a interrupção do acetato de ulipristal.¹⁵⁴ Estes dados sustentam a interpretação das PAEC como alterações benignas e reversíveis, embora a sua natureza particular tenha motivado vigilância regulatória continuada.^{154,161}

4.3. Eficácia clínica na redução do volume dos miomas, controlo da hemorragia e qualidade de vida

Os principais dados de eficácia do acetato de ulipristal 5 mg em miomas uterinos derivam dos ensaios de fase III PEARL I e II, sintetizados no relatório da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.¹⁵⁴ Ambos incluíram mulheres com sintomas moderados a graves de miomas, candidatas a cirurgia, tratadas durante 13 semanas. No ensaio PEARL I, o tratamento com 5mg de acetato de ulipristal foi superior ao placebo no controlo da hemorragia (PBAC <75 em 91,5%

contra 18,8% das doentes) e reduziu o volume total dos miomas, facto observado no final do tratamento.¹⁵⁴ No ensaio PEARL II, o acetato de ulipristal demonstrou não inferioridade face à leuprorrelina, um agonista da GnRH, no controlo da hemorragia, tendo-se observado ≈90% de resposta em ambos os grupos. No entanto, registou-se menor frequência de afrontamentos e de efeitos marcados de hipoestrogenismo quando comparado com o agonista GnRH.¹⁵⁴

Estes resultados foram posteriormente corroborados por estudos observacionais e análises em prática clínica real. Num estudo multicêntrico italiano, retrospectivo, que incluiu 142 mulheres pré-menopáusicas com miomas sintomáticos tratadas com um ou vários ciclos de 5mg de acetato de ulipristal, mais de 50% das doentes evitaram cirurgia durante o período de seguimento; a proporção de mulheres que ainda necessitaram de intervenção cirúrgica diminuiu progressivamente com o número de cursos (70%, 23%, 32% e 8% após 1, 2, 3 e 4 cursos, respetivamente), com incidência de efeitos adversos de 10,6%, sendo a dor de cabeça o mais relatado.¹⁶⁶ Estes dados sugerem que o tratamento intermitente com acetato de ulipristal pode reduzir de forma clinicamente relevante a necessidade de cirurgia em contexto real. Em populações não europeias, nomeadamente numa população indiana de mulheres com miomas sintomáticos, dois ciclos repetidos com acetato de ulipristal 5mg (cada um com 3 meses de duração) foram considerados eficazes e bem tolerados, com elevada taxa de amenorreia durante o tratamento, redução do volume fibroide e melhoria dos sintomas hemorrágicos.¹⁶⁵

Estudos focados em fatores preditivos de resposta mostraram que acetato de ulipristal é particularmente eficaz em miomas de menor volume inicial (<30 cm³) e em doentes com concentração basal de estradiol menor 50 pg/mL. Para além destes valores, um índice de resistência elevado nas artérias uterinas (RI >0,8) antes do tratamento também se associou a maior redução volumétrica dos miomas.¹⁶² Estes resultados reforçam a ideia de que a resposta ao acetato de ulipristal é heterogénea e modulada por características tumorais e hormonais de base.

Paralelamente, análises de marcadores inflamatórios e vasculares, bem como de parâmetros de proliferação, apoptose, expressão de recetores hormonais e fibrose, sugerem que a resposta clínica se acompanha de uma remodelação favorável do microambiente tumoral, com impacto na arquitetura vascular e na matriz extracelular dos leiomiomas.^{163,164}

4.4. Segurança, hepatotoxicidade e risco de neoplasia maligna

Nos ensaios PEARL I e II, o acetato de ulipristal foi globalmente bem tolerado. Cefaleias, afrontamentos e sintomas gastrointestinais ligeiros foram os efeitos adversos relatados mais frequentemente, com incidência semelhante ou inferior à observada com a leuprorrelina. Para além disso, não se verificou aumento de eventos tromboembólicos ou de patologia endometrial maligna durante as 13 semanas de tratamento e os 6 meses de *follow-up*.¹⁵⁴

Contudo, com a utilização alargada e repetida em contexto de prática clínica, surgiram alertas de segurança relacionados com hepatotoxicidade. Revisões regulamentares europeias reportaram casos raros de lesão hepática grave, incluindo situações que culminaram em transplante hepático em mulheres tratadas com 5mg de acetato de ulipristal para miomas, o que motivou uma reavaliação formal da relação risco-benefício.¹⁶⁸

Além disso, foram publicados relatos de casos de leiomiossarcoma uterino diagnosticado após terapêutica prolongada com acetato de ulipristal em doentes inicialmente classificadas como portadoras de miomas benignos.¹⁶⁷ Embora estes relatos não estabeleçam uma relação causal entre o fármaco e a transformação maligna, tratando-se muito provavelmente de sarcomas já presentes e não reconhecidos antes do início da terapêutica, sublinha-se a impossibilidade, na prática clínica, de excluir com certeza absoluta uma neoplasia maligna apenas com base em imagiologia.¹⁶⁷ Importa notar que, na síntese sistemática publicada pela CADTH e nos ensaios pivotais, não foram identificados casos de carcinoma endometrial ou de sarcoma durante o período de observação, e que, para além disso, as PAEC mostraram reversão após suspensão do tratamento.¹⁵⁴ Contudo, a emergência posterior de casos individuais de leiomiossarcoma em doentes tratadas com acetato de ulipristal reforça a necessidade de vigilância clínica e imagiológica rigorosa, sobretudo na ausência de resposta adequada ou perante agravamento sintomático.¹⁶⁷

Na União Europeia, os sinais de hepatotoxicidade grave associados ao acetato de ulipristal levaram o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância a concluir que a relação risco-benefício da utilização do fármaco em miomas uterinos deixara de ser favorável, recomendando a revogação das autorizações de introdução no mercado desta formulação. No entanto, após nova análise pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano, foi adotada uma posição menos restrita, com manutenção da autorização em indicações muito específicas, acompanhada de medidas adicionais de minimização de risco. O documento final europeu estipula que o acetato de ulipristal 5 mg apenas pode ser utilizado em mulheres adultas em idade reprodutiva que apresentem sintomas moderados a graves de miomas uterinos e que a embolização ou a cirurgia não sejam adequadas ou tenham falhado.¹⁶⁸ A utilização como tratamento pré-operatório de curto prazo deixou de ser recomendada, passando o enfoque para cursos intermitentes em doentes criteriosamente selecionadas. Adicionalmente, foram introduzidas medidas de segurança que incluem: contraindicação em mulheres com patologia hepática prévia conhecida; realização de testes de função hepática antes, durante e após cada curso de tratamento, com suspensão imediata perante alterações sugestivas de lesão hepática; fornecimento de materiais educativos a profissionais de saúde e cartões de alerta para as doentes, descrevendo sinais e sintomas de lesão hepática que exigem avaliação urgente.¹⁶⁸ Estas restrições redefiniram o lugar do acetato de ulipristal no algoritmo terapêutico dos miomas uterinos, limitando-o a um subgrupo de doentes para as quais

as alternativas cirúrgicas são inviáveis ou foram ineficazes, e sublinhando a necessidade de monitorização apertada.

Apesar destas limitações, os dados disponíveis demonstram que, quando usado de forma criteriosa e sob vigilância adequada, o acetato de ulipristal continua a ser uma ferramenta farmacológica relevante, capaz de reduzir o volume dos leiomiomas, controlar a hemorragia e melhorar a qualidade de vida.^{154,161,162,165,166}

5. Análise comparativa dos dois usos

A utilização do acetato de ulipristal na contraceção de emergência e no tratamento dos miomas uterinos assenta na mesma molécula e no mesmo alvo farmacológico, mas resulta de duas estratégias terapêuticas profundamente distintas, definidas pela dose, duração de administração, contexto hormonal e forma como o perfil farmacocinético é explorado.

Na contraceção de emergência, o acetato de ulipristal é administrado como dose única de 30 mg, gerando um pico de exposição sistémica agudo que atua predominantemente a nível central, interferindo transitoriamente com o eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Este efeito permite inibir ou atrasar o pico de LH e a rutura folicular, prevenindo a ovulação mesmo quando o pico de LH já se iniciou. Em contrapartida, no tratamento dos miomas uterinos, o acetato de ulipristal é administrado em doses muito inferiores (5mg/dia), mas de modo contínuo durante ciclos de 3 meses, para exercer uma modulação estável da via da progesterona ao nível dos tecidos uterinos, sendo eles o miométrio, leiomiomas e endométrio.

Estas diferenças de dose determinam também a ênfase relativa entre efeitos sistémicos e locais. A dose de 30mg procura um impacto sistémico imediato e curto, essencial para impedir um evento fisiológico pontual, a ovulação. Já os 5mg diários exploram a semi-vida prolongada do fármaco para estabelecer uma exposição sustentada, que resulta numa ação local uterina mais marcada, resultando numa inibição da proliferação das células dos miomas, indução de apoptose, modulação da vascularização, diminuição do volume tumoral e indução das alterações endometriais específicas denominadas PAEC.

O contexto hormonal em que o acetato de ulipristal é administrado constitui outro elemento diferenciador. Na contraceção de emergência, a eficácia está intimamente dependente da fase folicular e da proximidade ao pico de LH, sendo máxima quando existe folículo dominante prestes a ovular, visto que a ação do fármaco depende de um eixo ovárico ativo.^{152,155} Em contraste, no tratamento dos miomas, o alvo terapêutico são lesões crónicas num ambiente uterino continuamente exposto a esteroides, sendo a resposta modulada sobretudo pela expressão de recetores de progesterona, pela vascularização e pela composição da matriz extracelular dos leiomiomas, e não pelo dia específico do ciclo menstrual.^{154,162,165}

Por fim, o perfil farmacocinético do acetato de ulipristal, caracterizado por elevada biodisponibilidade oral, forte ligação a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático via CYP3A4 e uma semi-vida média de 32 horas, explica a sua utilização de forma distinta em cada indicação. Na dose única de 30mg, estas características permitem gerar um efeito contraceptivo rápido e de curta duração. Na dose diária de 5mg, o mesmo perfil farmacocinético permite uma modulação contínua da via da progesterona, necessária para os efeitos antiproliferativos e hemostáticos no útero.

6. Conclusão

O acetato de ulipristal exemplifica uma dualidade terapêutica na prática clínica, uma vez que a mesma molécula, mediante esquemas de dose e duração distintos, funciona tanto como contraceptivo de emergência, através de um bloqueio agudo e central do pico de LH, quanto como agente no tratamento de miomas uterinos, por modulação crónica local da sinalização da progesterona. Esta versatilidade assenta na modulação seletiva do recetor da progesterona, que permite dissociar respostas tecidulares e assim direcionar efeitos terapêuticos com maior especificidade do que os progestagénios clássicos.

O desenvolvimento e aplicação clínica dos MSRP, exemplificados pelo acetato de ulipristal, sublinham a importância crescente de intervenções que atuem ao nível do recetor nuclear como abordagem de primeira linha para problemas ginecológicos comuns, desde a prevenção de uma gravidez indesejada até ao controlo conservador de miomas sintomáticos. No entanto, os desafios futuros são substanciais: a segurança, nomeadamente a vigilância da hepatotoxicidade e a avaliação a longo prazo das alterações endometriais, exige sistemas robustos de farmacovigilância e critérios clínicos rigorosos; para além disso, a personalização terapêutica requer melhores biomarcadores preditivos de resposta e estratificação das doentes;

Assim sendo, é importante referir que ainda há espaço para o desenvolvimento de novas gerações de MSRP com maior potencial de seletividade, perfis farmacocinéticos otimizados e segurança melhorada, de forma a transformar a medicina reprodutiva, maximizando os benefícios e minimizando os riscos para as pacientes.

Conclusão global

Ao longo destes seis meses de estágio, tive a oportunidade de ser farmacêutico estagiário em duas grandes áreas de atuação que um Mestre em Ciências Farmacêuticas pode ter voz, a farmácia comunitária e a farmácia hospital. Estes estágios permitiram-me, também, descobrir a minha posição enquanto futuro Farmacêutico na sociedade. Ser farmacêutico não é apenas saber como reagem as diferentes moléculas, as diferentes substâncias ativas, os diferentes medicamentos. Ser farmacêutico é saber ouvir o utente que está à nossa frente, é saber ler nas entrelinhas da sua história clínica e descobrir o que é que não bate certo e solucioná-lo, é prestar os melhores cuidados de saúde possíveis. Os estágios em farmácia comunitária e hospitalar permitiram-me, não só aplicar os conhecimentos que adquiri ao longo dos cinco anos do MICF, como também ganhar ferramentas novas que me ajudarão no meu percurso profissional e que, mais importante ainda, ajudarão o utente.

Termino este percurso com bastante orgulho no futuro Farmacêutico que sou hoje e com entusiasmo de descobrir que Farmacêutico serei no futuro.

Bibliografia

- [1] Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199–8226. [Online] Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/7/9/8199/pdf>
- [2] Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas C. Improving diagnosis and treatment of hypomagnesemia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2024;62(2): 234-248. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0537>
- [3] DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. [Online] Available from: <https://openheart.bmj.com/content/openhrt/5/1/e000668.full.pdf>
- [4] Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2018 Jan 18;11:25-34. [PMID: 29403302] [PMCID: PMC5783146] [Online] Available from: <https://doi.org/10.2147/JIR.S136742>
- [5] Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and aging. *Curr Pharm Des*. 2010;16(7):832-9. [PMID: 20388094] [Online] Available from: <https://doi.org/10.2174/138161210790883679>
- [6] Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(4):411–418. [Online] Available from: <https://www.nature.com/articles/ejcn20124.pdf>
- [7] Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med*. 2006 Oct;23(10):1050-6. [PMID: 16978367] [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01852.x>
- [8] Abbasi B, Kimiagar M, Sadeghniiat K, Shirazi MM, Hedayati M, Rashidkhani B. The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2012;17(12):1161–1169. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703169/pdf/JRMS-17-1161.pdf>
- [9] Boyle NB, Lawton C, Dye L. The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress—a systematic review. *Nutrients*. 2017;9(5):429. [Online] Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/5/429/pdf>
- [10] Arab A, Rafie N, Amani R, et al. The Role of Magnesium in Sleep Health: a Systematic Review of Available Literature. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201:121–128. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03162-1>
- [11] Cuciureanu MD, Vink R. Magnesium and stress. In: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507250/>

- [12] Forrest H. Nielsen. Relation between Magnesium Deficiency and Sleep Disorders and Associated Pathological Changes. In: Ronald Ross Watson, editor. *Modulation of Sleep by Obesity, Diabetes, Age, and Diet*. Academic Press; 2015. p. 291–296. ISBN 9780124201682. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420168-2.00031-4>
- [13] Feeney K., Hansen L., Putker M., et al. Daily magnesium fluxes regulate cellular timekeeping and energy balance. *Nature*. 2016;532:375–379. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/nature17407>
- [14] Raiteri L. Interactions Involving Glycine and Other Amino Acid Neurotransmitters: Focus on Transporter-Mediated Regulation of Release and Glycine-Glutamate Crosstalk. *Biomedicines*. 2024;12(7):1518. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071518>
- [15] Kappeler D, Heimbeck I, Herpich C, et al. Higher bioavailability of magnesium citrate as compared to magnesium oxide shown by evaluation of urinary excretion and serum levels after single-dose administration in a randomized cross-over study. *BMC Nutr*. 2017;3:7. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1186/s40795-016-0121-3>
- [16] DrugBank Online. Magnesium citrate [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 11]. [Online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11110>
- [17] Liu FX, Wang L, Yan WJ, Zou LC, Cao YA, Lin XC. Cleansing efficacy and safety of bowel preparation protocol using sodium picosulfate/magnesium citrate considering subjective experiences: An observational study. *World J Clin Cases*. 2021;9(15):3586–3596. [Online] Available from: <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i15.3586>
- [18] de Geus A, Koppen IJN, Flint RB, et al. An update of pharmacological management in children with functional constipation. *Pediatr Drugs*. 2023;25:343–358. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00563-0>
- [19] Faigel DO. A clinical approach to constipation. *Clin Cornerstone*. 2002;4(4):11–18. [Online] Available from: [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(02\)90002-5](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(02)90002-5)
- [20] Sherrell Z. What to know about magnesium threonate. Medical News Today [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/magnesium-threonate>
- [21] Mathew AA, Panonnummal R. 'Magnesium'—the master cation—as a drug: possibilities and evidences. *Biometals*. 2021;34(5):955–986. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00328-7>
- [22] Liu Y, Zhang Y, Dong P, An L, Xu H, Ma C, et al. *Magnesium supplementation enhances spatial memory and synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats*. *BMC Neurosci*. 2020;21(1):15. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1186/s12868-020-00580-6>

- [23] Marques KL, Rodrigues V, Balduci CTN, Montes GC, Barradas PC, Cunha-Rodrigues MC. Emerging therapeutic strategies in hypoxic-ischemic encephalopathy: a focus on cognitive outcomes. *Front Pharmacol.* 2024;15:1347529. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1347529>
- [24] Mayo Clinic. Chemo brain: Symptoms and causes [Internet]. 2023. [Online] Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chemo-brain/symptoms-causes/syc-20351060>. Acessado a 26 de maio de 2025.
- [25] Wei Y, Giunta S, Xia S. Hypoxia in aging and aging-related diseases: mechanism and therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8165. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23158165>
- [26] Gout E, Rébeillé F, Douce R, Bligny R. Interplay of Mg²⁺, ADP, and ATP in the cytosol and mitochondria: Unravelling the role of Mg²⁺ in cell respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(43):E4560–7. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1406251111>
- [27] Rheum-Care. Malic acid, energy and fibromyalgia [Internet]. 2024. [Online] Available from: <https://www.rheum-care.com/malic-acid-energy-and-fibromyalgia/> Acessado a 26 de maio de 2025.
- [28] Healthline. What Is Magnesium Malate, and Does It Have Benefits? [Internet]. 2024. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/magnesium-malate> Acessado a 26 de maio de 2025.
- [29] University Hospitals. Which type of magnesium is right for your symptoms? [Internet]. 2025. [Online] Available from: <https://www.uhhospitals.org/blog/articles/2025/04/which-type-of-magnesium-is-right-for-your-symptoms>. Acessado a 26 de maio de 2025.
- [30] Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol.* 1995 May;22(5):953–958. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8587088/>
- [31] Farmácia Gaia Jardim. Formas de magnésio: Qual escolher? [Internet]. 2024 [Online] Available from: <https://www.farmaciagaiajardim.com/blogarticles/detail/formas-de-magnesio>. Acessado a 26 de maio de 2025.
- [32] Santulli G, Kansakar U, Varzideh F, Mone P, Jankauskas SS, Lombardi A. Functional Role of Taurine in Aging and Cardiovascular Health: An Updated Overview. *Nutrients.* 2023;15(19):4236. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/nu15194236>
- [33] Katakawa M, Fukuda N, Tsunemi A, et al. Taurine and magnesium supplementation enhances the function of endothelial progenitor cells through antioxidation in healthy men and spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2016;39:848–856. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/hr.2016.86>

- [34] Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res.* 2003;16(3):183–191. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14596323/>
- [35] Jaffey JA, Leach SB, Kong LR, Wiggen KE, Bender SB, Reinero CR. Clinical efficacy of tadalafil compared to sildenafil in treatment of moderate to severe canine pulmonary hypertension: a pilot study. *J Vet Cardiol.* 2019 Aug;24:7-19. doi: 10.1016/j.jvc.2019.05.001. PMID: 31405557; PMCID: PMC6693640.
- [36] Reinero C, Visser LC, Kellihan HB, Masseau I, Rozanski E, Clercx C, Williams K, Abbott J, Borgarelli M, Scansen BA. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med.* 2020 Mar;34(2):549-73. doi: 10.1111/jvim.15725. PMID: 32065428; PMCID: PMC7097566.
- [37] Jaffey JA, Wiggen K, Leach SB, Masseau I, Girens RE, Reinero CR. Pulmonary hypertension secondary to respiratory disease and/or hypoxia in dogs: Clinical features, diagnostic testing and survival. *Vet J.* 2019;251:105347. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.105347.
- [38] Andersson KE. PDE5 inhibitors – pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *Br J Pharmacol.* 2018;175:2554–65. doi: 10.1111/bph.14205.
- [39] Dhaliwal A, Gupta M. PDE5 Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2025. Bookshelf NBK549843. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549843/>. Acessado a 3 de junho de 2025.
- [40] Wung D. Treatment of canine pulmonary arterial hypertension: is tadalafil an appropriate alternative to sildenafil? *Int J Pharm Compd.* 2013;17:24-7.
- [41] Kim JS, Kim MS, Baek IH. Enhanced bioavailability of tadalafil after intranasal administration in beagle dogs. *Pharmaceutics.* 2018;10(4):187. doi:10.3390/pharmaceutics10040187.
- [42] INFARMED, I.P. *Lista de Medicamentos Genéricos Disponíveis no Mercado*. Lisboa: INFARMED; [s.d.]. Disponível em: https://app10.infarmed.pt/genericos/genericos_II/lista_genericos.php?tabela=dispt&fonte=dcie&escolha_dci=VGfKYWxhZmls. Acessado a 3 de junho de 2025.
- [43] INFARMED, I.P. *Lista de Medicamentos Genéricos Disponíveis — DCI Sildenafil*. Lisboa: INFARMED; [s.d.]. Disponível em: https://app10.infarmed.pt/genericos/genericos_II/lista_genericos.php?tabela=disp&fonte=dcie&escolha_dci=U2lsZGVuYWZpbA==. Acessado a 3 de junho de 2025.
- [44] VIN (Veterinary Information Network). *How I Treat: Pulmonary Hypertension – WSAVA 2013*. [Internet]. 2013. Disponível em: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11372&id=5709789&print=1>. Acessado a 3 de junho de 2025.

- [45] DrugBank. Warfarin (DB00230) — Uses, Interactions, Mechanism of Action. DrugBank Online; [s.d.]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00230>. Acessado a 3 de junho de 2025.
- [46] Zellner T, Eyer F, Rabe C, Geith S, Haberl B, Schmoll S. Recreational drug overdose—clinical value of toxicological analysis. *Toxics*. 2024;12(9):662. doi:10.3390/toxics12090662. PMID:39330590; PMCID:PMC11436079.
- [47] Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, et al. Abuse potential of pregabalin. *CNS Drugs*. 2016;30:9–25. doi:10.1007/s40263-015-0303-6.
- [48] Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1260–9. doi:10.1111/bcp.13892.
- [49] Buttram ME, Kurtz SP. Preliminary evidence of pregabalin misuse among prescription and/or illicit opioid (mis)users. *J Psychoactive Drugs*. 2020;52(2):172–5. doi:10.1080/02791072.2020.1734695.
- [50] FDA. FDA warns about serious breathing problems with gabapentin and pregabalin. FDA Drug Safety Communication. 19 Dec 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-serious-breathing-problems-gabapentin-and-pregabalin>. Acessado a 11 de julho de 2025.
- [51] European Commission. *Lyrica (pregabalina) – Resumo das características do medicamento*. Bruxelas: European Commission; 9 Nov 2016. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136195/anx_136195_pt.pdf. Acessado a 11 de julho de 2025.
- [52] Infarmed, I.P.. *Boletim de Farmacovigilância, Volume 26, n.º 2, fevereiro de 2022*. Lisboa: Infarmed; 2022. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/5653101/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia%2C+Volume+26%2C+n%C2%BA2%2C+fevereiro+de+2022/a01c4033-256d-cbec-cc32-366727a10833?version=1.0>. Acessado a 11 de julho de 2025.
- [53] República Portuguesa. *Lei n.º 52/2014 de 25 de Agosto – Estabelece normas de acesso a cuidados de saúde transfronteiriços e promove a cooperação em matéria de cuidados de saúde transfronteiriços* [Diário da República n.º 162, Série I]. Lisboa; 2014. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/52-2014-56346572>. Acessado a 11 de julho de 2025.
- [54] Portugal. Despacho n.º 11778/2014 de 5 de setembro – Reconhecimento em Portugal das receitas médicas de dispositivos médicos emitidas noutro Estado-membro da União Europeia. Lisboa: INFARMED I.P.; 22 set 2014. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A9_Desp_11778_2014.pdf. Acessado a 11 de julho de 2025.

- [55] *European Commission*. Summary of product characteristics: Imbruvica (ibrutinib) [Internet]. 2017. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138487/anx_138487_pt.pdf. Acessado a 14 de julho de 2025.
- [56] eviQ. Chronic lymphocytic leukaemia – ibrutinib. [Internet]. Available from: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/leukaemias/chronic-lymphocytic-leukaemia/1858-ibrutinib#interactions>. Acessado a 11 de julho de 2025.
- [57] Índice.eu. Ibrutinib – informação geral sobre indicações, posologia, mecanismo de ação e interações [Internet]. Available from: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/ibrutinib/informacao-geral>. Acessado a 11 de julho de 2025.
- [58] Janssen-Cilag International NV. Imbruvica 140 mg cápsulas: Folheto informativo ao doente [Internet]. Beerse (BE): Janssen-Cilag; 2025 Feb. Available from: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Portugal/PIL/PT-PL-0064.pdf>. Acessado a 11 de julho de 2025.
- [59] Lee J, Fallon JK, Smith PC, Jackson KD. Formation of CYP3A-specific metabolites of ibrutinib in vitro is correlated with hepatic CYP3A activity and 4 β -hydroxycholesterol/cholesterol ratio. *Clin Transl Sci*. 2023;16(2):279–291 [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1111/cts.13448>
- [60] Eylea® (afibercepte) – Resumo das Características do Medicamento (RCM). Lisboa: Bayer AG; 2021. Disponível em: https://www.bayer.com/sites/default/files/2021-12/Eylea_%20RCM_FI_Rotulagem_PT.pdf. Acessado a 5 de agosto de 2025.
- [61] Oladoctor. EYLEA 114,3 mg/mL solução injetável (afibercepte) – prospecto. Espanha: Oladoctor; [s.d.]. Disponível em: <https://oladoctor.com/pt/medicamentos/spain/eylea-1143-mgml-solucion-inyectable>. Acessado a 5 de agosto de 2025.
- [62] Clinivis. Tratamento por injeção intravítrea. Clinivis; [s.d.]. Disponível em: <https://clinivis.pt/servicos/tratamento-injecao-intravitrea/>. Acessado a 5 de agosto de 2025.
- [63] INFARMED, I.P.. Manual da Farmácia Hospitalar. Lisboa; 2005. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>. Acessado a 5 de agosto de 2025.
- [64] Grupo de Trabajo de Farmacotecnia-SEFH. AFLIBERCEPT 2 mg/0,05 mL Inyección Intravítrea – Fórmula magistral HIP. [Internet]. [s.l.]: SEFH; 17 Set 2017. Disponível em: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/A/AFLIBERCEPT_2MG_005ML_INYECCIN_INTRAUTREA_HIP.pdf. Acessado a 5 de agosto de 2025.
- [65] Humeau Bio-Med. TC Brain-Heart Infusion Broth: Technical Information. [Internet]. [s.d.]. Disponível em: https://www.humeau.com/media/blfa_files/TC_Brain-Heart_Infusion-Broth-55062000840-24104_EN_150518.pdf. Acessado a 5 de agosto de 2025.

- [66] Krugh M, Patel P, Maani CV. Misoprostol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539873/>. Acessado a 17 de agosto de 2025.
- [67] Infarmed, I.P. Misoprostol – Resumo das Características do Medicamento (RCM). Lisboa: Infarmed; [s.d.]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Acessado a 17 de agosto de 2025.
- [68] DrugBank. Misoprostol (DB00929) — Uses, Interactions, Mechanism of Action. DrugBank Online; [s.d.]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00929>. Acessado a 17 de agosto de 2025.
- [69] Direção Geral da Saúde. Circular Normativa n.º 9/SR de 21-06-2007 – Interrupção Medicamentosa da Gravidez. Lisboa: DGS; 2007. Disponível em: https://www.spdc.pt/files/legix/11268_3.pdf. Acessado a 17 de agosto de 2025.
- [70] Stewart KT, Lee JS, Pan K, Albert AY, Fisher S. Outcome of using vaginal misoprostol for treatment of retained products of conception after first-trimester miscarriage: a retrospective cohort study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(6):474-479. doi:10.1080/13625187.2020.1807498.
- [71] Vallera C, Choi LO, Cha CM, Hong RW. Uterotonic medications: oxytocin, methylergonovine, carboprost, misoprostol. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):207-219. doi:10.1016/j.anclin.2017.01.007.
- [72] Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD000941. doi:10.1002/14651858.CD000941.pub2.
- [73] Jenkins SM, Van Hook JW. Induction of Labor. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Feb 20. Bookshelf NBK459264. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459264/>. Acessado a 17 de agosto de 2025.
- [74] Aninora NR, Seridji J, Agus M. Correlation of calcium levels with the strength of uterus contraction on the active phase of first stage labor. *J Midwifery*. 2018;3(2):76-83. doi:10.25077/jom.3.2.76-83.
- [75] Drugs.com. Misoprostol: Uses, Dosage, Side Effects & Warnings. Drugs.com; [s.d.]. Disponível em: <https://www.drugs.com/misoprostol.html>. Acessado a 17 de agosto de 2025.
- [76] MotherToBaby. Misoprostol (Cytotec®): Fact sheet on exposure during pregnancy and breastfeeding [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (NCBI); [s.d.]. Bookshelf NBK583257. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583257/>. Acessado a 17 de agosto de 2025.
- [77] Iqbal M, Akhter N. Significance of misoprostol-induced cervical ripening prior to hysteroscopy. *Cureus*. 2024;16(12):e76336. doi:10.7759/cureus.76336.

- [78] Ordem dos Farmacêuticos. Boletim do Centro de Informação do Medicamento (CIM) – Janeiro/Março 2020. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2020. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_janeiro_marcy_2020_af_3433897205e99eb4ec995a.pdf. Acessado a 17 de agosto de 2025.
- [79] Pfizer Portugal. Doença pneumocócica. Pfizer; [s.d.]. Disponível em: <https://www.pfizer.pt/a-sua-saude/doencas-infecciosas/doen%C3%A7a-pneumoc%C3%B3cica>. Acessado a 10 de setembro de 2025.
- [80] Valente C, Cruz AR, Henriques AO, Sá-Leão R. Intra-species interactions in *Streptococcus pneumoniae* biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11:803286. doi:10.3389/fcimb.2021.803286
- [81] Candeias C, Almeida ST, Paulo AC, Simões AS, Ferreira B, Cruz AR, et al. *Streptococcus pneumoniae* carriage, serotypes, genotypes, and antimicrobial resistance trends among children in Portugal, after introduction of PCV13 in National Immunization Program: A cross-sectional study. *Vaccine*. 2024;42(22):126219. doi:10.1016/j.vaccine.2024.126219
- [82] Almeida ST, Paulo AC, Simões AS, Ferreira B, Sá-Leão R. *Streptococcus pneumoniae* carriage in adults during the COVID-19 pandemic in Portugal: dominance of serotypes included in broader PCVs and of serotype 3. *mSphere*. 2025;10(7):e0008225. doi:10.1128/msphere.00082-25
- [83] Gierke R, McGee L, Beall B, Pilishvili T. Pneumococcal. In: *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.html>
- [84] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82(12):93-104. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/240903>. Acessado a 10 de setembro de 2025.
- [85] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
- [86] World Health Organization. Pneumonia. WHO; [s.d.]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/pneumonia>. Acessado a 10 de setembro de 2025.
- [87] Grupo de Estudos de Vigilância Epidemiológica (GRESP). Recomendações GRESP: Vacinação antipneumocócica - A doença pneumocócica e recomendações para a vacinação antipneumocócica na população adulta (≥ 18 anos). Lisboa: GRESP; 2022. Disponível em: <https://gresp.pt/ficheiros/recursos/folhetos/recomendacoes-gresp-vacinacao-anti-pneumococica.pdf>. Acessado a 10 de setembro de 2025.
- [88] SIC Notícias. Sabia que a pneumonia é a nona causa de morte em Portugal? SIC Notícias; 12 Nov 2024. Disponível em: <https://sicnoticias.pt/saude-e-bem-estar/2024-11-12-video-sabia-que-a>

pneumonia-e-a-nona-causa-de-morte-em-portugal--ac52a99e#. Acessado a 10 de setembro de 2025.

[89] Rodrigues CM, Plotkin SA. Impact of vaccines: health, economic and social perspectives. *Front Microbiol.* 2020;11:1526.

[90] World Health Organization. Immunization coverage. WHO; 15 Jul 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. Acessado a 10 de setembro de 2025.

[91] Marquart ME. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: cutting to the chase on proteases. *Virulence.* 2021;12(1):766–787. doi:10.1080/21505594.2021.1889812

[92] Wang S, Xu T, Tao Y, Lei L, Zhang X, Yin Y, Zheng Y. The global transcriptional regulator MgaSpn affects the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by regulating PcpA. *BMC Microbiol.* 2025;25:340. doi:10.1186/s12866-025-04047-8.

[93] George JL, Agbavor C, Cabo LF, Cahoon LA. *Streptococcus pneumoniae* secretion chaperones PrsA, SlrA, and HtrA are required for competence, antibiotic resistance, colonization, and invasive disease. *Infect Immun.* 2024;92(2):e0049023. doi:10.1128/iai.00490-23.

[94] George JL, Agbavor C, Cabo LF, Cahoon LA. *Streptococcus pneumoniae* secretion chaperones PrsA, SlrA, and HtrA are required for competence, antibiotic resistance, colonization, and invasive disease. *Infect Immun.* 2024;92(2):e0049023. doi:10.1128/iai.00490-23

[95] Pereira HI, Preto C, Sousa M, Dias F, Gaspar E. Doença pneumocócica invasiva: treze anos de experiência num hospital do grupo II. *Port J Pediatr.* 2014;45(3):137–144. doi:10.25754/pjp.2014.2917

[96] Micoli F, Romano MR, Carboni F, et al. Strengths and weaknesses of pneumococcal conjugate vaccines. *Glycoconj J.* 2023;40:135–148. doi:10.1007/s10719-023-10100-3

[97] Thong BY, Pawankar R, Park HS, Abdul Latiff AH. Evaluating immune responses to pneumococcal vaccines. *Asia Pac Allergy.* 2023;13(3):127–131. doi:10.5415/apallergy.0000000000000114

[98] Costa R, et al. Prevenção da doença pneumocócica no adulto nos cuidados de saúde primários: perspetivas futuras. *Rev Port Med Geral Fam.* 2023;39(6):601-608. doi:10.32385/rpmgf.v39i6.13548

[99] PNEUMOVAX® 23 (pneumococcal vaccine, polyvalent): package insert. U.S. Food and Drug Administration; revised 04/2021. Disponível em: https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert-PNEUMOVAX-23_0.pdf. Acessado a 24 de setembro de 2025.

- [100] Chandler T, Furmanek S, Carrico R, Balcom D, Arnold F, Ramirez J. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccination does not prevent community-acquired pneumonia hospitalizations due to vaccine-type *Streptococcus pneumoniae*. *Microorganisms*. 2022;10(3):560.
- [101] PNEUMOVAX® 23. Product monograph including patient medication information. Kirkland (QC): Merck Canada Inc.; 21 Mar 2024. Disponível em: https://www.merck.ca/en/wp-content/uploads/sites/20/2021/04/PNEUMOVAX_23-PM_E.pdf. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [102] Direção Geral da Saúde. Vacinação, a nível hospitalar, contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de crianças/adolescentes de risco para doença invasiva pneumocócica (DIP). Circular Normativa; junho 2010. Disponível em: <http://www.dgs.pt>. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [103] Serrano I, Melo CJ, Carriço JA, Ramirez M. Characterization of the genetic lineages responsible for pneumococcal invasive disease in Portugal. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1706-1715.
- [104] Centers for Disease Control and Prevention. About pneumococcal vaccines: for providers. CDC; [s.d.]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/about-vaccine.html>. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [105] Morais V, Suarez N. Conjugation mechanism for pneumococcal glycoconjugate vaccines: classic and emerging methods. *Bioengineering*. 2022;9(12):774. doi:10.3390/bioengineering9120774
- [106] Jain SS, Singh VK, Kante RK, Jana SK, Patil RH. Current trends in development and manufacturing of higher-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine and its challenges. *Biologicals*. 2024;87:101784. doi:10.1016/j.biologicals.2024.101784
- [107] Durando P, Faust SN, Torres A. Immunological features and clinical benefits of conjugate vaccines against bacteria. *J Immunol Res*. 2015;2015:934504. doi:10.1155/2015/934504
- [108] European Commission. Prevenar 13 – Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida): resumo das características do medicamento. Europa: Comissão Europeia; 2009. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009120968908/anx_68908_pt.pdf. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [109] Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 008/2015 de 06.2015. Lisboa: DGS; 2015. Disponível em: https://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/DGS_008_2015%20ACTUALIZADA%20A%2006.2015.pdf. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [110] Sempere J, Yuste J, Domenech M. PCV13 vaccine prevents pneumococcal biofilms without affecting *Staphylococcus aureus* population within the polymicrobial biofilm. *Front Immunol*. 2024;15:1495932. doi:10.3389/fimmu.2024.1495932

- [111] Pacheco-Haro MD, de Arenas-Arroyo SN, Díaz-Goñi V, et al. Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine versus a 13-valent vaccine in infants: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines*. 2025;13(11):1156. doi:10.3390/vaccines13111156
- [112] European Commission. VAXNEUVANCE® – Vacina conjugada pneumocócica de 15 valências (Community Register No. 159134). Bruxelas: European Commission; 26 Abr 2023. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230426159134/anx_159134_pt.pdf. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [113] Wagner G, Gartlehner G, Thaler K, et al. Immunogenicity and safety of the 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, a systematic review and meta-analysis. *NPJ Vaccines*. 2024;9:257. doi:10.1038/s41541-024-01048-y
- [114] European Medicines Agency. Prevenar 20 – Vacina conjugada pneumocócica 20-valente (20 serótipos): resumo das características do medicamento. EMA; 24 Abr 2025. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_pt.pdf. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [115] Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP), Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP). Recomendações sobre vacinas: atualização 2024/2025. Lisboa: SIP SPP; 2024. Disponível em: <https://www.sipspp.pt/media/vi2g2reh/recomendacoesdip2024.pdf>. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [116] US Food and Drug Administration. BLA Clinical Review Memorandum for PREVNAR 20 (Pneumococcal 20 valent Conjugate Vaccine). Silver Spring, MD: FDA; 27 Abr 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/169126/download>. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [117] Ngamprasertchai T, Ruenroengbun N, Kajeekul R. Immunogenicity and safety of the higher-valent pneumococcal conjugate vaccine vs the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Open Forum Infect Dis*. 2025;12(2):ofaf069. doi:10.1093/ofid/ofaf069
- [118] Pfizer Brasil. Prevenar 20 – Informação para o paciente. São Paulo: Pfizer Brasil; 19 Dez 2023. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/files/Prevenar-20_Paciente_03.pdf. Acessado a 24 de setembro de 2025.
- [119] Scott PT, Pathirana J, Kato A, et al. A phase 3, randomized trial investigating the safety, tolerability, and immunogenicity of V116, an adult-specific pneumococcal conjugate vaccine, in pneumococcal vaccine-naïve adults 18–64 years of age at increased risk of pneumococcal disease, STRIDE-8. *Clin Infect Dis*. 2025;ciaf604. doi:10.1093/cid/ciaf604
- [120] Centers for Disease Control and Prevention. Use of 21 valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices —

United States, 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024;73(36):793-798. doi:10.15585/mmwr.mm7336a3

[121] European Commission. CAPVAXIVE® – Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (21 valente): resumo das características do medicamento (Community Register No. 165418). Bruxelas: European Commission; 2025. Disponível em: https://www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250324165418/anx_165418_pt.pdf. Acessado a 3 de outubro de 2025.

[122] Direção Geral da Saúde. Norma n.º 011/2015 de 23.06.2015 – Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP) – adultos (≥18 anos). Lisboa: DGS; atualizada 01 Nov 2021. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015-pdf.aspx>. Acessado a 3 de outubro de 2025.

[123] Direção Geral da Saúde. Norma n.º 013/2024 de 19/12/2024 – Atualização da Estratégia de Vacinação Pneumocócica – Programa Nacional de Vacinação e Grupos de Risco. Lisboa: DGS; 2024. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-0132024-de-19122024-atualizacao-da-estrategia-de-vacinacao-pneumococica-programa-nacional-de-vacinacao-e-grupos-de-risco-pdf.aspx>. Acessado a 3 de outubro de 2025.

[124] European Medicines Agency. PREVENAR 20 (previously APEXXNAR) – EPAR Medicine Overview. EMA; 02 Mar 2022 [atualizado 12 Mar 2024]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/overview/apexxnar-epar-medicine-overview_pt.pdf. Acessado a 24 de setembro de 2025.

[125] Portugal. Portaria n.º 48/2025 de 20 de fevereiro. Diário da República, 1.ª série, n.º 36, 20 fev 2025. Disponível em: <https://www.diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/48-2025-908074084>. Acessado a 3 de outubro de 2025.

[126] Associação Portuguesa de Cuidados de Saúde ao Domicílio (APCSD), Fundação Portuguesa do Pulmão. Observatório Nacional de Doenças Respiratórias (ONDR) 2023. Lisboa: APCSD / Fundação Portuguesa do Pulmão; 2023. Disponível em: https://www.apcsd.pt/docs/FundPulmao-ONDR_2023.pdf. Acessado a 3 de outubro de 2025.

[127] Horácio AN, Diamantino-Miranda J, Aguiar SI, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese Group for Study of Streptococcal Infections. Serotype changes in adult invasive pneumococcal infections in Portugal did not reduce the high fraction of potentially vaccine preventable infections. *Vaccine*. 2012;30(2):218-224.

[128] Silva-Costa C, Gomes-Silva J, Teodoro I, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese Group for Study of Streptococcal Infections. Invasive pneumococcal disease in adults in Portugal: the

importance of serotypes 8 and 3 (2015–2018). *Microorganisms*. 2021;9(5):1016. doi:10.3390/microorganisms9051016

[129] Sempere J, Llamós M, López Ruiz B, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines and SARS-CoV-2 on antimicrobial resistance and the emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes with reduced susceptibility in Spain, 2004-20: a national surveillance study. *Lancet Microbe*. 2022 Aug 3:S2666-5247(22)00127-6. doi:10.1016/S2666-5247(22)00127-6

[130] Aguiar SI, Brito MJ, Gonçalo-Marques J, Melo-Cristino J, Ramirez M. Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use. *Vaccine*. 2010;28:5167-5173.

[131] Instituto Nacional de Estatística (INE). Statistics Portugal; 2025. Disponível em: <http://www.ine.pt>. Acessado a 24 de setembro de 2025.

[132] Bertran M, D'Aeth JC, Abdullahi F, et al. Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of a reduced 1+1 infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine immunisation schedule in England: a prospective national observational surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:546–556. doi:10.1016/S1473-3099(23)00706-5

[133] Beall B, Walker H, Tran T, et al. Upsurge of conjugate vaccine serotype 4 invasive pneumococcal disease clusters among adults experiencing homelessness in California, Colorado, and New Mexico. *J Infect Dis*. 2021;223:1241–1249. doi:10.1093/infdis/jiaa501

[134] Scherer EM, Beall B, Metcalf B. Serotype-switch variant of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* sequence type 271. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6):1689–1692. doi:10.3201/eid2706.203629

[135] Li L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: an updated review. *Microbiol Res*. 2023;266:127221. doi:10.1016/j.micres.2022.127221

[136] Zahari NIN, Engku Abd Rahman ENS, Irekeola AA, et al. A review of the resistance mechanisms for β -lactams, macrolides and fluoroquinolones among *Streptococcus pneumoniae*. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):1927. doi:10.3390/medicina59111927

[137] Cheng HR, Kuo SC, Lai JF, et al. Genomic analysis of the *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan: a nationwide study from 2006 to 2022. *Microb Genom*. 2025;11(9):001498. doi:10.1099/mgen.0.001498

[138] Eldholm V, Osnes MN, Bjørnstad ML, Straume D, Gladstone RA. A genome-based survey of invasive pneumococci in Norway over four decades reveals lineage-specific responses to vaccination. *Genome Med*. 2024;16(1):123. doi:10.1186/s13073-024-01396-3

[139] Nagy B, Szekeres-Barthó J, Kovács GL, et al. Key to Life: Physiological Role and Clinical Implications of Progesterone. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11039. PubMed

- [140] Cable JK, Grider MH. Physiology, Progesterone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. NCBI
- [141] Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Female Reproduction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. NCBI
- [142] Nagy B, et al. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7989. MDPI
- [143] Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, et al. Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;4(Suppl 1):S5. BioMed Central
- [144] MacLean JA II, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells.* 2022;11(4):647. MDPI
- [145] Dias Da Silva I, Wuidar V, Zielonka M, Pequeux C. Unraveling the Dynamics of Estrogen and Progesterone Signaling in the Endometrium: An Overview. *Cells.* 2024;13(15):1236. MDPI
- [146] Woo ARE, et al. Activation function 1 of progesterone receptor is required for progesterone antagonism of oestrogen action in the uterus. *BMC Biol.* 2022;20:147. BioMed Central
- [147] Bishop CV. Progesterone inhibition of oxytocin signaling in endometrium. *Front Neurosci.* 2013;7:138. Frontiers
- [148] Rosa ECZ. Fisiologia endócrina feminina (endocrinologia da mulher): principais aspectos metabólicos para uma prática clínica eficiente. *Revista Tópicos.* 2023; artigo de revisão. revistatopicos.com.br
- [149] DrugBank. Ulipristal acetate (DBSALT000184). Disponível em: DrugBank Online. go.drugbank.com Acessado a 15 de outubro de 2025.
- [150] PubChem. Ulipristal Acetate; CID 130904 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); c2004–2024. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/130904>. Acessado a 15 de outubro de 2025.
- [151] ChemSpider. Ulipristal acetate: Chemical structure. ChemSpider ID 115762 [Internet]. Royal Society of Chemistry; c2024. Disponível em: <http://www.chemspider.com/115762>. Acessado a 15 de outubro de 2025.
- [152] Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Ellaone 30 mg comprimido – Acetato de ulipristal. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). Acessado a 15 de outubro de 2025.
- [153] Health Canada. *FIBRISTAL® (ulipristal acetate) 5 mg tablets: Product Monograph, including Patient Medication Information*. Submission Control Number: 00048824. Ottawa: Health Canada; 19 Dez 2018. Acessado a 15 de outubro de 2025.
- [154] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ulipristal Acetate (Fibristal) (5 mg Tablets): Treatment of Moderate to Severe Signs and Symptoms of Uterine Fibroids in Adult Women

of Reproductive Age Who Are Eligible for Surgery. Ottawa (ON): CADTH; 2013. (NCBI Bookshelf, NBK195448). Acessado a 15 de outubro de 2025.

[155] Munuce MJ, et al. Mechanisms involved in the contraceptive effects of ulipristal acetate. *Reproduction*. 2020. PMID: 33331699.

[156] Béliard A, et al. Emergency contraception: practical guideline. *Rev Med Liège*. 2020. PMID: 31689233.

[157] Pacheco A, Costa A R, Martins I, Palma F, Sousa F, Almeida M C, Bombas T; Sociedade Portuguesa da Contraceção. Recomendações sobre Contraceção de Emergência. Lisboa: Sociedade Portuguesa da Contraceção; 2015. Disponível em: https://www.spdc.pt/images/14_Recomendacoes_CE.pdf Acesso a 17/11/2025.

[158] Brache V, et al. Ulipristal acetate as emergency contraception: mechanisms and clinical performance. *PMC3138379*.

[159] Edelman A, et al. Emergency contraception for individuals ≥ 80 kg: randomized trial of ulipristal vs levonorgestrel. *Contraception*. 2024. PMID: 38663539.

[160] Snyder EM, et al. Hormonal contraception after use of ulipristal acetate as emergency contraception: A systematic review. *Contraception*. 2025. PMID: 40187719.

[161] Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157-178.

[162] Szydłowska I, Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Rył A, Starczewski A. Predictive Factors of Response to Selective Progesterone Receptor Modulator (Ulipristal Acetate) in the Pharmacological Treatment of Uterine Fibroids. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):798.

[163] Szydłowska I, Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Rył A, Starczewski A. Markers of Inflammation and Vascular Parameters in Selective Progesterone Receptor Modulator (Ulipristal Acetate)-Treated Uterine Fibroids. *J Clin Med*. 2021;10(16):3721.

[164] Szydłowska I, Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Rył A, Starczewski A. Markers of Cellular Proliferation, Apoptosis, Estrogen/Progesterone Receptor Expression and Fibrosis in Selective Progesterone Receptor Modulator (Ulipristal Acetate)-Treated Uterine Fibroids. *J Clin Med*. 2021;10(4):562.

[165] Jha S, Dhingra R, Agrawal S, et al. Safety and efficacy of two repeated cycles of ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine fibroid among Indian women. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(3):127-132.

[166] Giarrè G, Franchini M, Castellacci E, Malune ME, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, et al. Ulipristal acetate in symptomatic uterine fibroids. A real-world experience in a multicentric Italian study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(2):171-174.

[167] Modaffari P, D'Alonzo M, Garbagnati M, Pecchio S, Menato G, Biglia N. Unexpected uterine leiomyosarcoma in a woman with hereditary fibrinogen deficiency exclusively treated with ulipristal acetate. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(2):? (PMID: 28933575).

[168] European Medicines Agency / Comissão Europeia. Esmya (acetato de ulipristal 5 mg) – Resumo da avaliação do PRAC e recomendações finais do CHMP. Anexo ao Parecer da Comissão Europeia. Community Register; 2021 Jan 11.

Magnésio - um suplemento com personalidade

Aqui poderá encontrar informações sobre as diferentes formas de magnésio, as suas utilizações e diferentes benefícios no organismo. Ainda assim, uma boa suplementação não dispensa a recomendação do seu médico ou farmacêutico.

Autor:
João Filipe Santos Carvalho

À responsabilidade de:



O papel do magnésio

O **magnésio** (Mg^{2+}) é um mineral essencial que atua como **cofator** e participa em mais de 300 reações enzimáticas do organismo, tendo **ação a nível neuromuscular, cardiovascular, metabólico e neurológico**^[1-2]. A sua **deficiência**, comum na população a nível geral, está associada a diversas condições clínicas, entre elas a **hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, depressão, enxaquecas e insónias**^[3-5].

A **suplementação** com magnésio tem vindo a revelar **benefícios** ao nível da **regulação da pressão arterial, no controlo da glicemia, na qualidade do sono, no humor** e, também, **na saúde mental**^[6-9].

O **magnésio pode apresentar-se de diferentes formas e em diferentes doses**, com **distintas indicações clínicas** devido aos diversos efeitos no organismo. De forma a alcançar o objetivo terapêutico pretendido, é essencial conhecer, então, as diferentes formas de magnésio e as suas utilizações mais comuns.



Magnésio bisglicinato: para uma noite melhor

O magnésio bisglicinato participa em diversos processos essenciais na **regulação do sono**^[10], pelo que é comumente utilizado em casos de **insónia**:

- ativa o GABA, um neurotransmissor inibitório que **induz o relaxamento**^[11,12],
- promove a **conversão de serotonina em melatonina**^[11], regulando os ritmos circadianos e os ciclos sono-vigília^[13].
- é **fonte de glicina** – modula a atividade de outros neurotransmissores, como o glutamato e a serotonina, melhorando a **qualidade do sono e reduzindo a sonolência e fadiga diurnas**^[14].



Citrato de magnésio: uma limpeza eficaz

O citrato de magnésio tem propriedades **laxantes**, pelo que pode ser utilizado para tratar **casos de obstipação**^[15,16].

Apresenta **elevada eficácia** na limpeza intestinal, alta tolerabilidade e pouca incidência de efeitos adversos, sendo **bastante utilizado em preparações para colonoscopias**^[17]. A sua segurança permite a sua utilização, também, em crianças^[18].

Nota de advertência: É recomendada uma vigilância apertada em pacientes com comprometimento renal devido à via de excreção do magnésio^[19].



Magnésio l-treonato: mais focado em ti

O treonato de magnésio, devido à sua capacidade de **atravessar a barreira hematoencefálica**^[20], tem sido utilizado em casos de **declínio cognitivo e défice de memória** associados à idade^[21,22] ou, também, por **utentes submetidos a quimioterapia** que sofrem do chamado **chemo brain**^[23] (confusão mental causada pelos tratamentos).



Malato de magnésio: energia a longo prazo

O malato de magnésio é um suplemento constituído por magnésio e ácido málico:

- o **magnésio** (Mg^{2+}) é um cofator importante para a **produção de ATP** (energia utilizada pelas células do nosso corpo para todas as funções vitais)^[24].
- o **ácido málico** é um composto intermediário do ciclo de Krebs fundamental para a **produção de energia na presença ou ausência de oxigénio** nas células^[25].

Estas propriedades fazem com que a combinação de magnésio e ácido málico seja particularmente relevante em casos como a **síndrome de fadiga crónica** e a **fibromialgia**^[11].

Para além disso, a sua capacidade de sustentar o metabolismo energético sugere, também, benefícios para indivíduos saudáveis, com especial foco naqueles que pretendem **potenciar a sua performance física** ou **acelerar a recuperação**^[26].



Magnésio taurato: saúde do coração em primeiro

O magnésio tem influência na **regulação da pressão arterial** e a sua ação baseia-se^[13,26]:

- **diminuição da vasoconstrição** (através da redução da entrada de cálcio intracelular)
- **regulação do tónus vascular** e da atividade elétrica cardíaca (resultado do controlo da atividade da Na^+-K^+ ATPase).

A suplementação com **magnésio e taurina** demonstrou efeitos benéficos na função endotelial (das células que revestem internamente os vasos sanguíneos) e na **prevenção de doenças cardiovasculares**, através do aumento significativo das células progenitoras endoteliais^[27].

Para além disso, esta combinação apresenta **atividade antioxidante** importante para a **viabilidade da saúde cardiovascular**^[26,27].



Conclusão

O **magnésio** tem ganho grande destaque como suplemento adjuvante na **prevenção e gestão** de múltiplas patologias.

A **eficácia** da suplementação **depende da forma utilizada, da dose ingerida e do estado nutricional** de cada indivíduo^[28], pelo que é **importante procurar ajuda** na escolha do melhor suplemento e estar atento a **possíveis reações adversas**, principalmente em **doentes com comprometimento renal**.

Bibliografia

- [1] Ockene JK, Ockene JK. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2019;11(9):1812. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719389/pdf/>
- [2] de Baatj P, Hamberg G, Enders H. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2018;98(1):1-46. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [3] D'Elia AM, Ockene JK, Ockene JK. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e002066. [Online]. Available from: <https://openheart.bmj.com/content/5/1/e002066.full>
- [4] Nadeau PM. Magnesium deficiency and increased inflammatory current perspectives. *Inflamm Res*. 2018;67(1):21-34. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [5] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [6] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [7] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [8] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [9] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [10] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [11] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [12] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [13] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [14] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [15] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [16] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [17] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [18] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [19] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [20] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [21] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [22] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [23] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [24] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [25] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [26] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [27] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>
- [28] Enders H, Ockene JK. Magnesium and aging. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):1-11. [PMID: 29403202] [PMCID: PMC5722246]. [Online]. Available from: <https://pubs.physoc.org/doi/10.1152/physrev.00014.2018>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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