



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bárbara Sofia José Soares

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Bárbara Sofia José Soares

Farmácia de Coimbrões

fevereiro de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Saraiva

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Carla Ferreira

Setembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 21 de setembro de 2023

Bárbara Sofia José Soares

Resumo

O presente relatório pretende descrever o estágio curricular, etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que permite estabelecer uma relação entre os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso e a realidade da profissão farmacêutica.

O estágio curricular, com duração de seis meses, teve início em fevereiro de dois mil e vinte e três e término em julho do mesmo ano e decorreu nas instalações da Farmácia de Coimbrões, sob a orientação da diretora técnica, Dr^a Carla Ferreira. Ao longo destes seis meses tive a oportunidade de contactar com a vertente mais humana das ciências farmacêuticas, não só devido ao contacto mais próximo com os utentes, mas também graças à confiança que estes depositam no farmacêutico enquanto profissional de saúde. Durante o estágio tive a oportunidade de exercer as mais diversas funções executadas por um farmacêutico, desde o *backoffice* até ao atendimento ao público.

Este relatório é composto por duas partes, a parte um na qual se encontram enumeradas as diversas atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em Farmácia Comunitária, nomeadamente a contextualização do estágio curricular, cronograma de atividades e sua explicação e as diversas atividades desenvolvidas. No decorrer do estágio senti a necessidade de realizar pesquisa acerca de diversos assuntos, de modo a melhorar o meu atendimento, tendo assim desenvolvido quatro atividades. Estas englobam os mais variados temas, incluindo o uso *off-label* de semaglutido e efeitos adversos associados, aconselhamento farmacêutico em situações de distúrbios do sono, uso veterinário de diazepam e acerca das medidas preventivas a adotar de modo a evitar potenciais danos causados pela exposição solar.

A parte dois é referente a dois temas científicos relacionados com a Farmácia Comunitária. O primeiro tema refere-se ao uso de terapêutica hormonal no tratamento da endometriose e surgiu após constatar que a endometriose poderia ser uma das causas por trás das múltiplas queixas de dismenorreia que observei ao longo do estágio, assim realizei uma pesquisa acerca das opções terapêuticas disponíveis, sobretudo ao nível de terapêutica hormonal, e realizei uma formação acerca do assunto à equipa da Farmácia de Coimbrões. O segundo tema aborda a relação entre a saúde oral e as doenças cardiovasculares e deveu-se à constatação de que existia um elevado número de utentes nos quais ambas as patologias coexistiam.

Agradecimentos

Terminada esta caminhada só me resta agradecer a todos os que estiveram ao meu lado durante os últimos cinco anos.

Aos meus pais por me incentivarem a seguir os meus sonhos e me darem todas as ferramentas para tal, por jamais duvidarem que seria capaz de concluir esta etapa. Estarei eternamente grata por todas as oportunidades que me deram.

À minha irmã pela ajuda, companheirismo e por ser a prova de que a realização dos nossos objetivos apenas depende de nós e que uma simples adversidade não é suficiente para nos levar a desistir.

À Beatriz, Eduardo, Inês, Margarida e Rita por terem tornado os 5 anos de MICF mais bonitos. Por estarem sempre ao meu lado, nos piores e melhores momentos, a partilhar cada derrota e a celebrar cada conquista. Obrigada por se terem tornado casa. À nossa!

À Rita por me mostrar o significado de amizade incondicional, por ser a companheira de todas as aventuras e por ter sempre a palavra certa no momento certo.

Ao Diogo pelo apoio constante e acima de tudo, por saber melhor do que ninguém como me animar e motivar. Sem ti não tinha sido tão fácil.

A toda a equipa da Farmácia de Coimbrões por me ter recebido de braços abertos, por acreditarem em mim e estarem sempre dispostos a responder a qualquer dúvida que tivesse. O carinho que agora tenho pela Farmácia Comunitária em muito se deve a vocês. Um agradecimento especial à Dra. Carla Ferreira por me ter dado todas as ferramentas necessárias para o meu crescimento e por me incentivar a ir mais além.

À professora doutora Lucília Saraiva pela orientação na reta final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pela sua disponibilidade e prontidão.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todo o pessoal docente e não docente, não só pelos ensinamentos, mas também pelos valores transmitidos ao longo deste percurso. Pelo esforço realizado por toda a Instituição para formar farmacêuticos competentes e qualificados.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Anexos	viii
Índice de Figuras	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
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	4
Atividade 1: Semaglutido: uso <i>off-label</i> e possíveis efeitos adversos	4
Atividade 2: Aconselhamento farmacêutico nos distúrbios do sono	6
Atividade 3: Uso veterinário de diazepam	8
Atividade 4: Medidas preventivas de potenciais danos causados pela exposição solar	10
Parte 2. Temas de desenvolvimento	12
Tema 1 – Uso de terapêutica hormonal na endometriose.....	12
1.1. Enquadramento	12
1.2. Endometriose	12
1.2.1. Endométrio	13
1.2.2. Caracterização da endometriose	14
1.2.3. Fatores de risco	15
1.2.4. Sintomas	16
1.2.5. Diagnóstico	17
1.2.6. Tratamento.....	17
1.3. Uso de terapêutica hormonal	19
1.3.1. Contracetivos orais combinados.....	19
1.3.2. Progestativos.....	20
1.3.3. Antagonistas da GnRH	21
1.3.4. Agonistas da GnRH	22
1.3.5. Inibidores da aromatase	23
1.3.6. Moduladores seletivos dos recetores de progesterona.....	23

1.4. Uso de anti-inflamatório não esteroides	24
1.5. Conclusão.....	25
Tema 2 – Relação entre higiene oral e desenvolvimento de doenças cardiovasculares.....	27
2.1. Enquadramento	27
2.2. Doenças cardiovasculares	27
2.2.1. Acidentes vasculares cerebrais e enfartes agudos do miocárdio	29
2.2.2. Fatores de risco	29
2.3. Higiene oral.....	30
2.3.1. Microbiota oral	31
2.3.2. Principais doenças orais.....	32
2.4. Relação entre higiene oral e doenças cardiovasculares	34
2.5. Conclusão.....	38
Conclusão global	39
Bibliografia.....	40
Anexos	48

Índice de Anexos

Anexo 1 48

Anexo 2 51

Índice de Figuras

Figura 1 13

Figura 2 18

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AVC	Acidente vascular cerebral
CNP	Código nacional do produto
COC	Contracetivo oral combinado
COX	Cicloxygenase
FEFO	<i>First expired first out</i>
FSH	Hormona folículo estimulante
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GLP-1	Péptido-1 semelhante ao glucagon
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas
IMC	Índice de massa corporal
LH	Hormona luteinizante
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MSRP	Modulador seletivo dos recetores de progesterona
mPGES	Prostaglandina E sintetase microssomal
PCR	Proteína C reativa
PG	Prostaglandina
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PGF₂α	Prostaglandina F ₂ α
PVP	Preço de venda ao público
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SIU-LNG	Sistema intrauterino libertador de levonorgestrel
US FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

Com o intuito de concluir o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, foi realizado o estágio curricular na Farmácia de Coimbrões, com início a 1 de fevereiro de 2023 e término a 31 de julho de 2023.

A Farmácia de Coimbrões situa-se na Rua Machado do Santos, freguesia de Santa Marinha, em Vila Nova de Gaia. Nas suas proximidades podem-se encontrar escolas, vários acessos a transportes públicos e o centro de saúde das Devesas/Barão do Corvo, o que faz com que, para além dos utentes habituais, com os quais é notória uma relação de proximidade, surjam também, por vezes, utentes esporádicos.

A farmácia é facilmente identificável pelo painel luminoso com a inscrição “FARMÁCIA DE COIMBRÕES” e pela cruz verde característica. De segunda a sexta, o horário de funcionamento é das 9h às 20h, encontrando-se encerrada das 13h às 14h para almoço. Ao sábado, o horário altera-se e passa a funcionar das 9h às 19h30, com o horário de almoço prolongado das 13h às 14h30. Encerra aos domingos e feriados e não realiza serviço permanente.

Na Farmácia de Coimbrões são disponibilizados vários serviços farmacêuticos, nomeadamente a determinação de parâmetros bioquímicos, entre os quais a pressão arterial, glicémia, colesterol total e ácido úrico, e parâmetros antropométricos, como peso e altura. Adicionalmente, é também disponibilizada a administração de vacinas e injetáveis e preparação de medicamentos manipulados mediante encomenda. Por último, todos os sábados, realizam-se consultas de nutrição asseguradas por uma nutricionista.

A farmácia dispõe de dois pisos, o primeiro destinado ao atendimento ao público no qual também se pode encontrar o gabinete de boas práticas, um local com maior privacidade destinado à prestação dos diversos serviços farmacêuticos disponibilizados. O piso inferior, para além de albergar o laboratório, funciona como *backoffice*.

A equipa é constituída pela Diretora Técnica, Dr^a Carla Ferreira, 4 farmacêuticos, Dr^a Inês Fonseca, Dr. João Moreira, Dr^a Lurdes Costa e Dr^a Rita Machado, 2 técnicos de farmácia, Sr. Domingos Ferreira e Sr. Vítor Rajão, 1 responsável pela receção de encomendas, Sr. Vítor Ferreira e 1 auxiliar de limpeza, D. Rosa. Durante o estágio, estive sob orientação da Dr^a Carla Ferreira, no entanto, a restante equipa esteve sempre disposta a transmitir-me os seus conhecimentos.

2- Cronograma e sua explicação

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia comunitária

	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul
Atendimento autónomo		x	x	x	x	x
Atendimento supervisionado	x	x				
Conferência do receituário		x		x	x	x
Correção de stocks	x	x				
Gestão de psicotrópicos					x	
Gestão de reservas e devoluções	x	x	x	x	x	
Medição de parâmetros bioquímicos		x	x	x	x	x
Montagem de lineares		x	x	x		
Observação de atendimentos	x					
Receção de encomendas	x	x		x	x	
Verificação de prazos de validade	x	x	x		x	x

Na fase inicial do estágio, fiquei encarregue das funções desempenhadas no *backoffice*, sobretudo da receção de encomendas. Para executar esta tarefa a farmácia dispõe do sistema informático *4DigitalCare*, que revelou ser bastante prático e intuitivo, o que facilita o exercício das funções farmacêuticas no quotidiano. Para iniciar a receção de uma encomenda é necessário verificar que esta tem uma fatura associada de modo que seja possível verificar, não só os produtos e as quantidades rececionadas, mas também qual o seu preço de compra. Após este passo, é efetuada a receção dos produtos no sistema informático através do seu código QR ou, caso este não exista, do Código Nacional do Produto (CNP). Durante este processo existem vários detalhes que devem ser tidos em conta, nomeadamente, o prazo de validade, *stock* existente na farmácia e possíveis ajustes que poderão ser necessários aplicar relativamente ao preço de compra e preço de venda ao público (PVP). De realçar que, relativamente ao PVP, no caso dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) este já se encontra definido e não pode ser alterado, no entanto, no caso de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), o PVP pode variar uma vez que este depende do IVA aplicado e da margem de lucro definida pela farmácia.

Concluída a receção de encomendas, o passo seguinte corresponde ao armazenamento dos produtos. Para esta etapa é importante ter em conta o prazo de validade

dos produtos, visto que os produtos farmacêuticos devem ser armazenados segundo o modelo *first expired first out* (FEFO). Adicionalmente é necessário ter em atenção o tipo de produto a ser armazenado, nomeadamente no caso de se tratar de um psicotrópico ou de um fármaco que necessite de refrigeração.

Todas as funções realizadas a nível do *backoffice*, bem como as formações que frequentei desde o início do estágio tornaram a transição para o atendimento ao público mais fácil, uma vez que permitiu uma familiarização prévia com os fármacos existentes no mercado, bem como os seus nomes comerciais e a sua localização na farmácia.

Relativamente aos prazos de validade, é emitida mensalmente uma listagem na qual constam os produtos cujo prazo de validade é inferior a dois meses de modo que se torne possível proceder à venda prioritária dos mesmos, nos casos em que ainda é possível realizar o tratamento completo antes de expirar o prazo, ou para estes serem devolvidos ao fornecedor ou delegado responsável, consoante o caso. Existem ainda outras razões que podem levar à devolução de um produto, tais como embalagens danificadas, erros na encomenda ou pedidos de recolha do mercado por parte do INFARMED.

No final de cada mês é necessário conferir o receituário, no qual se inserem as receitas manuais, receitas eletrónicas materializadas e as prescrições de subsistemas de saúde privados. De modo a agilizar este processo, à medida que as receitas surgem ao balcão devem ser verificadas, tarefa que se revelou um pouco desafiante devido ao número de detalhes aos quais é necessário prestar atenção num curto período de tempo.

Relativamente ao atendimento ao público, na fase inicial estive apenas a observar de modo a melhor entender o funcionamento do sistema informático e as suas funcionalidades. Com o passar do tempo tornei-me capaz de realizar o atendimento de forma cada vez mais autónoma. Este implica não só a dispensa da medicação prescrita, mas também a validação das prescrições médicas apresentadas pelos utentes, verificação da existência de possíveis interações medicamentosas e sobretudo por garantir que o utente vai aderir à terapêutica e que, para isso, não apresenta quaisquer dúvidas sobre a mesma. Por vezes os utentes dirigem-se à farmácia com síndromes menores ou em busca de aconselhamento em relação a MNSRM. Para mim, esta foi a tarefa mais desafiante, no entanto, contei sempre com o apoio de toda a equipa da farmácia, o que me permitiu aprender bastante e sentir-me mais à vontade no atendimento.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Semaglutido: uso *off-label* e possíveis efeitos adversos

Durante a fase de observação de atendimentos, uma utente deslocou-se à farmácia à procura de uma solução para os vômitos que a incomodavam há três dias. Em conversa com a utente, chegou-se à conclusão de que estes se deviam ao uso de Ozempic®, não com o objetivo de controlar a glicémia, mas sim com o intuito de perder peso. Assim, perante esta situação e pelo facto de o uso *off-label* de antidiabéticos para emagrecimento ser um assunto que tem ganho destaque nos últimos anos, achei que seria relevante aprofundar os meus conhecimentos acerca do mecanismo de ação associado ao seu uso para a perda de peso e das razões pelas quais podem surgir os efeitos adversos relatados pela utente.

Dados de 2019, retirados do Instituto Nacional de Estatística, indicam que, nesse mesmo ano, 53.6% da população portuguesa apresentava excesso de peso ou obesidade, enquanto 16.9% sofria de obesidade [1]. A obesidade define-se como uma doença crónica cuja principal manifestação clínica é o excesso de gordura. Esta doença representa um problema de saúde pública que pode estar associado ao aumento da incidência de outras doenças crónicas, entre as quais, diabetes, doenças cardiovasculares ou doenças oncológicas [2].

O índice de massa corporal (IMC) é uma medida que, através da relação entre o peso e a altura de um indivíduo, permite determinar se este se encontra no seu peso ideal. Quando o valor deste parâmetro é superior a 30 kg/m² considera-se que o indivíduo sofre de obesidade. Após ser feito o diagnóstico desta doença, existem várias medidas não farmacológicas que podem ser tomadas para tentar reverter a situação, nomeadamente, a prática de exercício físico ou implementação de hábitos alimentares saudáveis. Caso a adoção destas medidas não demonstre ser suficiente para regular o peso corporal pode tornar-se necessário recorrer a medidas farmacológicas [2]. Em Portugal, os fármacos aprovados para o controlo do peso são apenas o liraglutido, orlistato e a associação de bupropiom/naltrexona [3].

Conhecido pelo nome comercial Ozempic®, o semaglutido trata-se de um análogo do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) utilizado em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 [4].

O GLP-1 é um péptido libertado pelas células L do intestino em resposta à ingestão de nutrientes. Os seus recetores encontram-se expressos em diferentes locais do organismo, nomeadamente ao nível do intestino, coração, rins, cérebro e pâncreas, sendo estes dois últimos órgãos particularmente relevantes na regulação do apetite [5].

Pelo facto de existirem recetores em diversos locais do organismo, o GLP-1 exerce inúmeras funções, entre as quais a estimulação da secreção de insulina e inibição da libertação de glucagon, com particular relevância para o controlo da diabetes mellitus tipo 2. Adicionalmente, apresenta a capacidade de diminuir o aporte de alimentos o que justifica o seu uso para a perda de peso [5].

Relativamente ao seu uso para emagrecimento, estudos demonstram que, devido aos recetores presentes no estômago, o GLP-1 tem a capacidade de diminuir o esvaziamento gástrico e, conseqüentemente, conduzir ao aumento da sensação de saciedade. Quanto aos recetores cerebrais, estes são responsáveis pela regulação do aporte de alimentos, e neste caso, levam à diminuição do apetite e, como consequência, diminuição da ingestão de alimentos, o que facilita a redução do peso corporal. Por fim, o uso deste fármaco também apresenta a vantagem de reduzir a preferência por alimentos com elevado teor lipídico [6].

Apesar de pouco comuns, podem ocorrer efeitos adversos associados ao uso deste fármaco devido à sua capacidade de alterar o processo digestivo. Estes verificam-se sobretudo a nível gastrointestinal e incluem náuseas, vômitos e diarreia e podem ser mais acentuados em indivíduos com peso corporal mais baixo. Adicionalmente, a incidência destes efeitos adversos aumenta com o aumento da dosagem do fármaco, pelo que se torna importante ter em conta que o ajuste da mesma deve ser feito de forma gradual [4]. Assim, de modo a diminuir o impacto dos efeitos gastrointestinais que se podem fazer sentir, devem ser feitas refeições mais leves, com baixo teor lipídico, e reduzir a ingestão de alimentos. Caso a adoção destas medidas não seja suficiente, poderá ser necessário recorrer a terapêutica antiemética [7].

Embora o uso de antidiabéticos não corresponda à primeira opção para alcançar a perda de peso, torna-se importante enquanto farmacêuticos estarmos cientes dos usos *off-label* dos fármacos, da razão por trás dessa utilização e das reações adversas que podem decorrer do mesmo. Neste caso, este conhecimento foi essencial para explicar à utente a razão pela qual ela experienciou os efeitos gastrointestinais após a administração de semaglutido, bem como quais as medidas a adotar para que os mesmos desaparecessem.

Atividade 2: Aconselhamento farmacêutico nos distúrbios do sono

Durante o meu período de estágio foram inúmeras as ocasiões nas quais os utentes recorriam à farmácia em busca de soluções que lhes permitissem melhorar a qualidade do seu sono. Deste modo, tendo em conta a vasta quantidade de suplementos alimentares direcionados para esta problemática e a recorrência da mesma, considerei que seria pertinente aprofundar os meus conhecimentos acerca desta questão, potenciando assim o meu aconselhamento farmacêutico.

A maioria da população afirma sentir dificuldade em adormecer e manter o sono. Os distúrbios do sono podem estar relacionados com certos fatores desencadeantes, como *stress*, ansiedade, alterações na rotina, horários rotativos ou determinadas doenças.

A insónia, caracterizada por dificuldade em adormecer e/ou manter o sono, é o distúrbio do sono mais sentido pela população. Por vezes, quando estamos perante insónias crónicas, com duração superior a 3 meses, o uso de suplementos pode não ser suficiente. Neste tipo de situação deve ser procurada ajuda médica, que irá recorrentemente culminar na prescrição de fármacos com atividade hipnótica e sedativa, nomeadamente benzodiazepinas. Contudo, quando não estamos perante uma situação crónica existem outras medidas que poderão ser implementadas antes de ser necessário recorrer a este tipo de terapêutica [8].

Antes de mais, devem ser tomadas medidas não farmacológicas que permitam melhorar a qualidade do sono, tornando possível alcançar as 7 horas de sono recomendadas. Este tipo de medidas incluem manter um horário de sono regular, evitar o uso de dispositivos eletrónicos ou a realização de atividades estimulantes antes de deitar, bem como evitar a ingestão de refeições de difícil digestão, álcool ou cafeína. Por fim, a prática de exercício físico também revelou ser um fator que facilita o início do sono [9].

A melatonina é uma hormona produzida pela glândula pineal cuja função é regular o ritmo circadiano e, consequentemente, o sono. A produção de melatonina é regulada pelos níveis de luz a que nos encontramos sujeitos, assim, em situações de grande luminosidade verifica-se um decréscimo da produção de melatonina em contraste ao aumento dos níveis de cortisol. Em condições de baixa luminosidade decorre o fenómeno inverso em que a diminuição dos níveis de cortisol e aumento da concentração de melatonina tem como consequência a indução do sono. Tendo isto em conta, encontram-se em comercialização

vários suplementos alimentares constituídos por melatonina com o intuito de mitigar os distúrbios do sono [10].

O triptofano é um aminoácido essencial, ou seja, não produzido pelo nosso organismo, necessário para o crescimento das crianças e manutenção do bom funcionamento do organismo em adultos. Adicionalmente este apresenta a capacidade de ser convertido em serotonina e melatonina, razão pela qual poderá ser também encontrado em suplementação utilizada para o tratamento de distúrbios do sono [11].

Para além da melatonina e do triptofano são utilizadas sobretudo plantas medicinais para melhorar a saúde do sono. Entre estas encontram-se a valeriana, passiflora e papoila da califórnia.

A *Valeriana officinalis* é uma planta que, devido ao facto de apresentar raízes e rizomas constituídos por valepotriatos, compostos com efeito relaxante, são utilizados como auxiliar do sono [12].

Outra planta medicinal utilizada neste tipo de suplementos é a *Passiflora incarnata*. Estudos indicam que o uso desta planta permite aumentar a duração do sono, maioritariamente do sono não REM (*Rapid Eye Movement*) e também diminuir a frequência de despertares noturnos [13]. Contudo, o uso de passiflora como substância indutora do sono demonstrou diminuir o tempo de sono REM, fase responsável pela consolidação da memória e pelos sonhos [13], [14].

A papoila da califórnia, *Eschscholzia californica*, é constituída por alcaloides que irão atuar ao nível dos recetores ácido gama-aminobutírico (GABA) que podem ser encontrados no sistema nervoso central. Existem dois tipos de compostos capazes de atuar nestes de recetores, sendo que poderão ser agonistas ou antagonistas dos mesmos. Assim, uma vez que os alcaloides da papoila da califórnia atuam como agonistas irão exibir propriedades calmantes, facilitando a indução do sono [15].

Com o intuito de compilar toda a informação acerca da composição e modo de administração de todos estes suplementos alimentares procedi à elaboração de uma tabela na qual constam todos os produtos existentes na Farmácia de Coimbra para o tratamento de distúrbios do sono. Esta tabela pode ser consultada no Anexo 1.

A realização desta atividade permitiu que se tornasse mais claro para mim quais os constituintes mais benéficos destas formulações e, deste modo, aconselhar o suplemento alimentar mais adequado às necessidades que cada utente apresentava.

Atividade 3: Uso veterinário de diazepam

Para além dos fármacos de uso humano, a farmácia comunitária é também um local onde podem ser adquiridos fármacos de uso veterinário ou outro tipo de produtos destinados sobretudo aos animais de companhia. Após algum tempo no atendimento ao público constatei que algo que decorria com bastante frequência era a prescrição de diazepam por via retal por parte de veterinários. Uma vez que desconhecia o uso veterinário desta substância ativa, apercebendo-me que o mesmo era prática comum, realizei uma pequena pesquisa acerca do tema.

O diazepam é uma substância ativa pertencente à classe das benzodiazepinas, razão pela qual, o seu uso se prende, maioritariamente, com as suas propriedades ansiolíticas e sedativas em situações de estados ansiosos leves a moderados. Contudo, este apresenta também outras indicações terapêuticas, sendo que, inclusivamente, pode ser utilizado como relaxante muscular, fármaco amnésico ou anticonvulsivante [16].

As crises epiléticas podem ocorrer com alguma frequência nos caninos, sendo que entre 20 a 60% dos cães irão sofrer pelo menos um ataque epilético durante a sua vida. Esta condição pode colocar em risco a vida do animal, razão pela qual é necessário atuar de imediato de modo a impedir repercussões a nível sistémico que poderão ter como consequência uma probabilidade acrescida de recurso à eutanásia [17].

A primeira linha de tratamento nesta situação passa pela utilização de benzodiazepinas como o diazepam ou midazolam, no entanto, em situações de emergência recorre-se preferencialmente ao uso de diazepam. Em ambiente hospitalar opta-se por administrar este fármaco por via intravenosa devido às boas propriedades farmacocinéticas observadas. Contudo, quando uma crise epilética ocorre fora do ambiente hospitalar, a utilização de diazepam por via intravenosa deixa de ser opção. Assim, neste caso o que se pretende é garantir que a administração é realizada de forma fácil e rápida, razão pela qual a primeira linha de tratamento nestas situações passa pela administração retal de diazepam [17]. Este tipo de administração apresenta inúmeras vantagens, nomeadamente o facto de não ser necessário recorrer a pessoal qualificado para a sua utilização, como se sucede no caso da administração intravenosa, e o facto de apresentar rápido início de ação [18].

Apesar de ser algo difícil de controlar em caninos, sabe-se que a absorção do diazepam a nível retal será maior quando o reto não apresenta matéria fecal, devido ao número reduzido de enzimas degradantes do fármaco [18].

Durante uma crise epilética verifica-se uma alteração no equilíbrio inibitório e excitatório dos neurotransmissores. Assim, devido à perda de neurónios GABA-érgicos com atividade inibitória verifica-se uma predominância da atividade excitatória [19].

Quanto ao seu mecanismo de ação, as benzodiazepinas apresentam a capacidade de se ligarem aos recetores GABA_A pré e pós-sinápticos, exercendo um efeito inibitório sobre os mesmos. Consequentemente, verifica-se a abertura dos canais de cloro e influxo desta substância para os neurónios, causando hiperpolarização da membrana. Esta hiperpolarização será responsável por inibir a transmissão dos impulsos nervosos [18].

Em Portugal existem em comercialização duas apresentações deste tipo de produto. Ambas apresentam diazepam na forma de solução retal, no entanto, este pode ser adquirido em diferentes dosagens, sendo que estas correspondem a 5 mg/2.5 ml ou 10 mg/2.5 ml [20].

Existem situações nas quais este tipo de terapêutica poderá não ser suficiente, nomeadamente devido à internalização ou alterações dos recetores GABA_A, bem como conversão de subunidades destes recetores, tornando-os menos suscetíveis à ação das benzodiazepinas. Quando isto sucede torna-se necessário recorrer a outras opções terapêuticas, tais como o uso de fenobarbital ou anestésicos por via inalatória [18].

Concluindo, a realização desta atividade permitiu-me compreender qual o racional subjacente ao uso deste tipo de fármacos em veterinária e estar melhor informada acerca desta questão, fazendo com que, caso surgisse alguma dúvida acerca desta temática no momento da dispensa deste tipo de fármacos, fosse mais fácil para mim responder às questões apresentadas.

Atividade 4: Medidas preventivas de potenciais danos causados pela exposição solar

Com a chegada da primavera e o aumento da temperatura e da radiação solar, torna-se necessária a adoção de medidas preventivas dos possíveis danos causados pelo aumento da exposição à radiação ultravioleta. Para além disso, aumenta também a procura de soluções para as situações de alergia cutânea devido à exposição solar.

Assim, o desenvolvimento desta atividade deveu-se ao facto de, durante a minha fase de atendimento nesta altura do ano, uma senhora se ter deslocado à Farmácia de Coimbrões com queixas de que, devido a estar mais exposta ao sol, teria sentido o aparecimento de reações cutâneas nas áreas mais expostas à radiação solar. Deste modo, procurou encontrar na sua farmácia algo que lhe permitisse estar exposta ao sol sem desencadear uma reação alérgica. Uma vez que este era um assunto com o qual me sentia pouco confortável, realizei uma rápida pesquisa acerca do assunto de modo a melhorar o meu atendimento.

Por vezes, a exposição à radiação solar pode, devido à capacidade de desencadear uma reação ao nível do sistema imunitário, causar situações de alergia solar. Existem vários tipos de alergia solar, também designada por fotossensibilidade, sendo que o mais comum é a erupção polimorfa à luz [21]. Esta geralmente surge horas após a primeira exposição solar, ou no período máximo de dois a três dias após a mesma. Os sintomas incluem prurido e sensação de ardor nas áreas mais expostas e em alguns casos pode mesmo causar uma sensação de mal-estar generalizada com cefaleias e náuseas [22]. Por norma, esta trata-se de uma condição autolimitada na qual os sintomas se resolvem ao fim de uma semana, no máximo [21].

Existem certas medidas preventivas que poderão minimizar o aparecimento de alergia solar, particularmente o uso de protetor solar com fator de proteção adequado e a sua reaplicação ao longo do dia e evitar a exposição solar nas horas em que existe maior incidência de radiação solar, ou seja, entre as 11 e as 17 horas [21].

Adicionalmente, existem certos produtos que se destinam a preparar a pele para a exposição solar, evitando assim o surgimento deste tipo de reação. Na Farmácia de Coimbrões existiam dois produtos destinados a este fim, o Oenobiol® Solar Intensivo e MartiDerm® Cápsulas Solares. Posteriormente procedi à análise da composição dos mesmos de modo a concluir qual seria o mais vantajoso naquela situação.

Primeiramente o Oenobiol® Solar Intensivo apresenta na sua composição licopeno de tomate, um carotenoide antioxidante utilizado devido à sua capacidade de impedir a

formação de radicais livres de oxigénio e os danos celulares associados ao surgimento dos mesmos [23], [24]. Possui também extrato de calêndula que, para além de potenciar o bronzeado, protege a pele contra o stress oxidativo, tudo devido ao seu elevado teor em luteína, outro carotenoide com propriedades antioxidantes. Por fim, fazem parte integrante deste produto vários constituintes com propriedades antioxidantes, nomeadamente a vitamina C, vitamina E e zinco. Deste modo, ao proteger a pele contra o stress oxidativo e produção de radicais livres de oxigénio é possível evitar os efeitos nocivos da exposição solar e minimizar o aparecimento de alergia solar [23].

Quanto à posologia, deve ser tomada uma cápsula por dia às refeições. Idealmente a toma deve ser iniciada um mês antes da exposição solar, e mantida durante e após a mesma [23].

Quanto ao produto MartiDerm® Cápsulas Solares, este é constituído por extrato de *Polypodium Leucotomos*, uma planta tropical utilizada devido à sua capacidade de proteção contra os raios solares e de prevenção de reações inflamatórias causadas pela exposição solar [25], [26]. Apresenta ainda mais dois extratos vegetais, de cacau e resveratrol, ambos ricos em polifenóis, compostos conhecidos pelas suas propriedades antioxidantes, pelo que, mais uma vez, protegem a pele dos danos causados pela radiação solar [25]. Quanto ao resveratrol, este apresenta ainda a capacidade de diminuir a produção de melanina após a exposição solar, evitando assim a hiperpigmentação [27]. O extrato de cacau tem capacidade protetora contra a luz azul, emitida pelos diversos ecrãs a que estamos expostos diariamente. Para além dos extratos vegetais apresenta ainda alguns compostos em comum com o produto anteriormente descrito, nomeadamente a vitamina C, vitamina E, zinco e licopeno. Adicionalmente, este suplemento alimentar é também constituído por selénio e vitamina D, constituintes que garantem o bom funcionamento do sistema imunitário [25].

Quanto à sua posologia, deve ser ingerida uma cápsula por dia, de manhã, durante um período mínimo de três meses, com início um mês antes da exposição solar [25].

Tendo todos estes aspetos em conta, no momento do atendimento a utente foi aconselhada a utilizar, em complemento do protetor solar, um suplemento alimentar para preparar a pele para a exposição solar. Ambos os suplementos disponíveis apresentavam uma composição semelhante, contudo o produto MartiDerm® Cápsulas Solares revelou ser mais vantajoso por ser também constituído por extratos vegetais ricos em polifenóis.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso de terapêutica hormonal na endometriose

1.1. Enquadramento

Durante o meu período de estágio constatei que uma das razões que levava certas mulheres a deslocarem-se à farmácia era a dor que estas sentiam durante o seu período menstrual. Para além disso, a procura de fármacos com ação anti-inflamatória para alívio da dismenorreia também foi algo recorrente. Todas estas mulheres apresentavam algo em comum, deslocavam-se à farmácia com objetivo de minimizar a dor sentida durante a fase menstrual, dor esta recorrente e muitas vezes incapacitante.

Mais de metade das mulheres sofre de dismenorreia, e apesar de estas o considerarem algo normal, este é um sintoma que não deve ser normalizado e muito menos menosprezado, uma vez que pode indicar a presença de determinadas patologias. Existem dois tipos de dismenorreia, a primária, que se encontra intimamente relacionada com a menstruação, e a secundária, que surge associada a diversas patologias como endometriose, adenomiose, doença inflamatória pélvica ou doença de Crohn [28].

Assim, uma vez que a endometriose poderá ser uma das causas de dismenorreia, considerei pertinente pesquisar mais acerca deste tema, em particular relativamente ao uso de terapêutica hormonal no alívio dos sintomas desta doença. Uma vez que esta é uma doença com pouco destaque, achei benéfico transmitir os conhecimentos adquiridos à equipa da Farmácia de Coimbrões sendo que para tal foi realizada uma formação interna com recurso à apresentação que se encontra no Anexo 2.

1.2. Endometriose

A endometriose é uma doença crónica que afeta apenas mulheres, particularmente as que se encontram em idade fértil [29]. Estima-se que, em Portugal, a endometriose afete cerca de 35 mil mulheres, ou seja, aproximadamente 1 em cada 10 mulheres em idade reprodutiva sofre desta doença. A nível mundial, supõe-se que mais de 176 milhões de mulheres apresentem esta patologia, no entanto, esta estimativa pode ser inferior aos números reais uma vez que a endometriose se trata uma doença de difícil diagnóstico e cujos sintomas são bastante menosprezados [30].

1.2.1. Endométrio

O endométrio é o tecido que reveste o interior do útero, pelo que se encontra sujeito a várias alterações hormonais, nomeadamente no que diz respeito aos níveis de progesterona e estrogénio, cujas oscilações ao longo do ciclo menstrual irão modificar a espessura deste tecido. As principais funções do endométrio são permitir que existam as condições necessárias à implantação do embrião e consequentemente, a manutenção da gravidez de forma viável. Na ausência de gravidez, a espessura e irrigação sanguínea do endométrio diminuem e, como resultado, este liberta-se do interior do útero, surgindo assim a menstruação, após a qual ocorre a regeneração do tecido [31].

O ciclo menstrual da mulher, geralmente, pode ter uma duração entre 24 e 38 dias, sendo que esta pode variar entre ciclos. Este é dividido em três fases: folicular, ovulatória e lútea, que são controladas pelas seguintes hormonas: hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), estrogénio e progesterona [32], tal como se pode observar na figura 1.

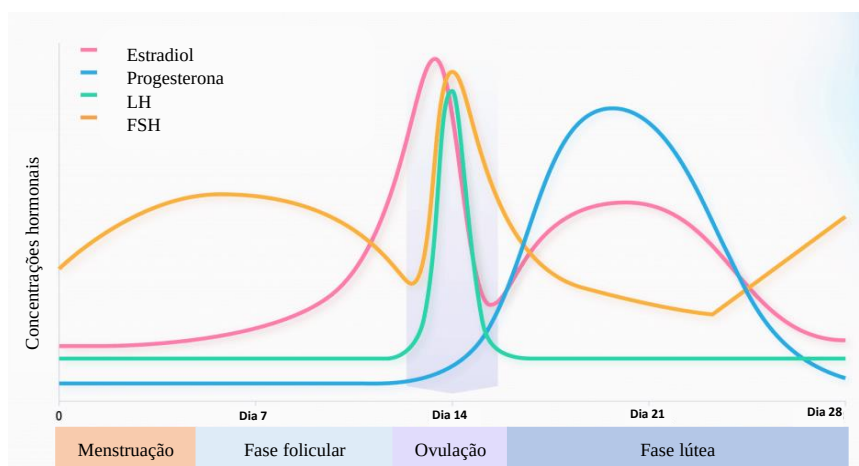


Figura 1 - Variações hormonais ao longo do ciclo menstrual. (Adaptado de [33])

Considerando que um novo ciclo se inicia quando ocorre a menstruação, a primeira fase que irá ocorrer será a fase folicular. No início desta fase, devido aos níveis reduzidos de estrogénio e progesterona, ocorre a expulsão do endométrio do organismo, o que resulta na menstruação. Após este processo fisiológico, verifica-se um aumento da produção de FSH, hormona que será responsável por estimular o desenvolvimento de folículos nos ovários. Com o passar do tempo verifica-se uma diminuição de FSH, o que faz com que apenas um dos folículos existentes se mantenha e desenvolva, começando a produzir estrogénio. A libertação desta hormona irá ter como consequência, não só o aumento da espessura do endométrio, mas também a estimulação da produção de LH na glândula pituitária [32].

Quando se verifica um aumento dos níveis de LH associados à diminuição de FSH passamos a estar perante a fase ovulatória. Nesta fase do ciclo, devido ao incremento de LH dá-se a libertação do óvulo, a partir dos ovários. Este óvulo poderá depois vir a ser, ou não, fecundado por um espermatozoide [32].

Após a libertação do óvulo, tem início a fase lútea, caracterizada pela diminuição da concentração de ambas as gonadotrofinas, FSH e LH. Durante este período ocorre a transformação do óvulo em corpo lúteo, estrutura responsável pela produção de progesterona, que provoca várias alterações no corpo da mulher de modo a tornar a gravidez viável, caso ocorra fecundação do óvulo. Assim, algumas das alterações que se sucedem são o aumento da consistência do muco cervical, aumento da temperatura basal e preparação do útero para a implantação do embrião que poderá ocorrer. Ao longo desta fase, para além do aumento dos níveis de progesterona, também se verifica um incremento da produção de estrogénio, pelo que, estes dois fatores associados terão como consequência o aumento da espessura do endométrio [32]. Posteriormente, existem dois cenários possíveis, um no qual ocorre fecundação do óvulo e outro no qual o mesmo não se sucede. Começando pela hipótese na qual o óvulo seria fecundado por um espermatozoide, nesta situação o corpo lúteo manter-se-ia devido à produção da gonadotrofina coriónica humana, hormona responsável por permitir o desenvolvimento do feto até este ser capaz de produzir nutrientes de forma autónoma. Contrariamente, nas situações em que o óvulo não é fecundado, não se verifica a manutenção do corpo lúteo, surgindo de novo a menstruação, o que dá início a um novo ciclo [32].

1.2.2. Caracterização da endometriose

Sabe-se que a endometriose é uma doença dependente de estrogénios, ou seja, quanto maior a concentração desta hormona, maior a probabilidade de a doença se desenvolver [34]. Uma concentração elevada de estrogénio terá como resultado o desenvolvimento e manutenção do tecido endometrial no qual se geram repostas inflamatórias responsáveis pela dor característica da doença. Para além disso, o próprio endométrio ectópico adquire a capacidade de produzir estrogénio endogenamente, uma vez que expressa maior quantidade de uma enzima capaz de converter colesterol em estrogénio, a aromatase. Sabe-se então que a produção endógena de estrogénio terá como consequência o agravamento da doença [35].

Assim, conclui-se que esta pode surgir a partir da menarca e manter-se até à menopausa, altura na qual devido à redução drástica do nível de estrogénio, em alguns casos, a doença pode mesmo acabar por desaparecer [35].

Geralmente, as mulheres que sofrem desta condição apresentam massas deste tecido nos ovários, trompas de Falópio e na zona pélvica, no entanto, estas também podem ser encontradas em locais menos comuns, nomeadamente intestino grosso e delgado, pulmões, pericárdio, pele ou nariz [34]. Quando o órgão mais afetado são os ovários, podem-se formar nestes quistos de tecido endometrial designados endometriomas [36].

Como anteriormente referido, o endométrio presente no útero reage à variação dos níveis hormonais ao longo do ciclo menstrual, o mesmo acontece com as massas de tecido endometrial ectópico, que, por não apresentarem a capacidade de serem eliminadas pelo organismo durante a menstruação, como se sucede com o endométrio que reveste a cavidade uterina, geram uma resposta inflamatória cuja consequência é a formação de tecidos cicatriciais (fibrose) levando à adesão de diferentes órgãos.

Com a progressão da doença pode mesmo ocorrer o aumento do tamanho do tecido ectópico, bem como a sua disseminação para outros órgãos [32].

1.2.3. Fatores de risco

As causas subjacentes a esta patologia são desconhecidas e, como tal, também ainda não são conhecidas quais as medidas preventivas que permitem impedir o aparecimento da mesma. No entanto, existem algumas possíveis explicações de quais os fatores responsáveis pelo seu surgimento.

A menstruação retrógrada corresponde a uma das teorias existentes com o intuito de explicar a origem da endometriose. Esta baseia-se no facto de que, durante o período menstrual existem células endometriais que não são eliminadas e que, pelo contrário, seguem pelas trompas de Falópio em direção ao exterior da pélvis, ficando deste modo alojadas noutros locais do organismo onde se podem depositar e desenvolver [34]. No entanto, nem todas as mulheres que sofrem de menstruação retrógrada desenvolvem endometriose, o que sugere que podem ser necessários outros fatores associados a este fenómeno para a doença ocorrer. Estudos realizados com o intuito de esclarecer que outros fatores associados à menstruação retrógrada poderiam potenciar o aparecimento da doença chegaram à conclusão de que, para além da menstruação retrógrada, as mulheres que sofriam de endometriose apresentavam defeitos celulares em tecidos endometriais ou grande quantidade de tecido menstrual capaz de atingir a cavidade abdominal e aí ficar depositado, despoletando a doença [37].

Outra hipótese é a de que as células existentes no exterior do útero apresentam a capacidade de se tornar em células endometriais ou que as mesmas possam ser transportadas através da corrente sanguínea ou linfática para outros locais e aí serem depositadas, formando as lesões características da doença [34].

Sabe-se ainda que esta é uma doença na qual a genética tem um papel preponderante, ou seja, mulheres com historial de endometriose na família têm maior probabilidade de virem também a desenvolver a doença. Para além disso, esta é mais comum em casos de nuliparidade ou quando a mulher tem uma gravidez tardia, em mulheres com menarca precoce ou com ciclos menstruais com duração inferior a 27 dias [34]. Uma vez que a endometriose é uma doença dependente de estrogénios, quanto mais elevada for a concentração desta hormona, maior será a probabilidade de desenvolver a patologia. Do mesmo modo, é sabido que a menopausa é uma altura da vida da mulher marcada por várias alterações hormonais, entre as quais a diminuição dos níveis de estrogénio, ou seja, a menopausa tardia também poderá ser um fator desencadeante [36].

Já durante a gravidez foi verificada a existência de uma evolução positiva da endometriose, na medida em que em algumas situações se verificou melhoria dos sintomas. Como referido anteriormente, durante a gravidez ocorre um aumento dos níveis de progesterona que tem como consequência a inibição da libertação de LH e FSH, o que permite manter a gravidez e inibir a ovulação. Para além disso a progesterona apresenta um papel importante na decidualização, processo que permite manter a gravidez e impede as contrações uterinas. Uma vez que todas estas alterações hormonais a que o endométrio da cavidade uterina se encontra sujeito também ocorrem nas massas de tecido endometrial ectópico e tendo ainda em conta que esta se trata de uma patologia dependente de estrogénio, conclui-se que, nas mulheres grávidas que sofrem de endometriose, pode ser verificada uma diminuição dos sintomas, já que a doença pode estagnar ou até mesmo regredir [38].

1.2.4. Sintomas

O principal sintoma, transversal a todas as mulheres, é a dor, condição que pode ser sentida sobretudo durante a fase menstrual, relações sexuais, micção ou defecação. A dor sentida de forma repetida e continuada por estas mulheres poderá ter consequências a nível psicológico, conduzindo a situações de depressão ou ansiedade, o que acaba por tornar as agravar as repercussões da endometriose na sua vida social e profissional [34].

Na maioria das vezes a zona mais afetada pela endometriose é a região pélvica pelo que este será o local onde é mais comum a manifestação deste sintoma, que se agrava durante

a fase menstrual. No entanto, é importante realçar que o tipo de dor se relaciona com os locais onde as massas de tecido endometrial se encontram. Assim, quando estas se localizam no intestino podem surgir associadas a alterações do trânsito gastrointestinal, ao nível da bexiga podem desencadear hematúria e quando presentes no reto as hemorragias retais tornam-se comuns. Caso a região mais afetada seja a pelve podem ser observadas irregularidades menstruais [37]. Contudo, apesar de a manifestação dos sintomas depender da localização da massa de tecido ectópico, sabe-se que estes não dependem da quantidade das mesmas, podendo mesmo existir mulheres que, apesar de apresentarem grande quantidade de tecido endometrial localizado fora do útero, não exibem qualquer tipo de sintoma, o que culmina no difícil diagnóstico desta patologia [34].

Por último, sabe-se que as mulheres que sofrem de endometriose experienciam maior dificuldade em engravidar ou podem até mesmo padecer de infertilidade, uma vez que, quando os aglomerados de tecido endometrial se encontram nos ovários podem causar bloqueio da passagem do óvulo até ao útero, através das trompas de Falópio, impedindo desta forma a fecundação [34].

1.2.5. Diagnóstico

Como referido anteriormente, os sintomas de endometriose são transversais a outras patologias, isto, aliado ao facto de por vezes os mesmos serem menosprezados, dificulta e atrasa o diagnóstico desta doença. No entanto, a repetição ou agravamento dos sintomas pode conduzir à suspeita de endometriose e nesse caso, torna-se necessário recorrer a meios complementares de diagnóstico que permitam avaliar a presença ou ausência de doença. A ressonância magnética é um meio de diagnóstico não invasivo que permite avaliar a presença de tecido endometrial ou endometriomas, no entanto, apresenta a limitação de não conseguir detetar massas endometriais de pequeno tamanho [39]. Outro método de diagnóstico utilizado é a laparoscopia, um método invasivo que requer anestesia geral ou local. Neste método é inserido um laparoscópio, constituído por uma câmara, na cavidade abdominal através de uma pequena incisão. Previamente, o abdómen é insuflado com o intuito de permitir a visualização do espaço interno, sendo que para tal, se recorre à introdução de dióxido de carbono através da incisão na qual o laparoscópio será inserido [40].

1.2.6. Tratamento

Atualmente não existe cura para a endometriose e o tratamento é apenas direcionado para o alívio dos sintomas. Já que a dor é o principal sintoma, o tratamento poderá incluir a

administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos. De notar que, com o passar do tempo, este tipo de terapêutica deixar de ser eficiente e a mulher pode voltar a apresentar queixas de dor. Com o intuito de suprimir a libertação de estrogénio por parte dos ovários poderão ser implementados diferentes tipos de terapêutica hormonal, nomeadamente contraceptivos orais combinados (COCs), progestativos ou análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). Esta é uma estratégia com melhores resultados, uma vez que se baseia na inibição da produção de estrogénio, o que acabará por diminuir o processo inflamatório desencadeado por esta hormona que é o responsável pelos sintomas associados à endometriose [34].

Em alguns casos mais graves que não respondem à terapêutica farmacológica, pode ser necessário recorrer a intervenções cirúrgicas com o intuito de remover as massas endometriais, tecidos cicatriciais e/ou adesões. Existem dois tipos de cirurgias que podem ser realizadas, de acordo a severidade da doença e intenções que a mulher apresente relativamente a gravidezes futuras. Assim, se a mulher desejar engravidar recorre-se a uma cirurgia conservativa na qual se removem as lesões endometriais garantindo a manutenção da integridade dos ovários e útero. Este procedimento é comumente realizado através de cirurgia laparoscópica, todavia, também se pode realizar com recurso a cirurgia abdominal. Contudo, é importante realçar que, na maioria dos casos, após a realização da cirurgia conservativa a doença e os seus sintomas, mais tarde, podem voltar a instalar-se [36].

Quando engravidar não está nos planos futuros da mulher, ou a doença apresenta maior gravidade, a remoção do útero (histerectomia), remoção dos ovários, (ooforectomia) ou remoção das trompas de Falópio (salpingectomia) poderão ser opções a considerar [39]. Resumindo, todas as opções terapêuticas se encontram esquematizadas na figura 2.



Figura 2 – Representação esquemática dos tratamentos disponíveis para a endometriose. [39]

De realçar que em mulheres jovens é benéfico evitar a ooforectomia, já que conduz à menopausa precoce e, apesar de se saber que a redução dos níveis de estrogénio característica desta fase acarreta uma potencial diminuição dos sintomas associados à endometriose, também é sabido que a menopausa precoce, antes dos 40 anos, se encontra associada a vários problemas de saúde, nomeadamente, aumento do risco de osteoporose, doenças cardiovasculares e até mesmo aumento do risco de morte. Assim, apenas se recorre a este procedimento em último caso, quando nenhuma das restantes estratégias terapêuticas surtiu o efeito pretendido.

Por fim, outra condição que pode surgir associada à endometriose é a infertilidade. Deste modo, as mulheres que sofrem com esta patologia e pretendem engravidar poderão sentir a necessidade de recorrer a técnicas de reprodução medicamente assistidas [36].

1.3. Uso de terapêutica hormonal

Por se tratar de uma doença dependente de estrogénios, o racional por trás da instituição de qualquer tipo de terapêutica hormonal nestas pacientes baseia-se no facto de esta, ao inibir a ovulação, e consequentemente a libertação de estrogénio, conduzir à inibição dos processos inflamatórios que ocorrem ao nível das massas endometriais ectópicas, responsáveis pela sensação de dor, para além de impedir a progressão da doença. Relativamente ao uso de terapêutica hormonal para o tratamento dos sintomas associados à endometriose, existem diferentes classes terapêuticas que podem ser instituídas nestas situações, nomeadamente, inibidores da aromatase, COCs, análogos da GnRH, antagonistas da GnRH ou moduladores seletivos dos recetores de progesterona (MSRP). Todas estas opções terapêuticas apresentam resultados semelhantes, no entanto, os efeitos adversos e a sua extensão varia de indivíduo para indivíduo e, uma vez que os mesmos são imprevisíveis, a individualização da terapêutica acaba por ser dificultada.

Dentro da primeira linha de tratamento encontram-se, para além dos AINEs, os COCs e os progestativos [29].

1.3.1. Contracetivos orais combinados

Começando pelos COCs, também designados estroprogestativos, utilizados como tratamento de primeira linha na endometriose, sabe-se que estes apresentam na sua constituição componentes estrogénicos, etinilestradiol, e componentes progestativos. No entanto, apesar de apresentarem etinilestradiol na sua composição, a quantidade desta hormona não é suficiente para conduzir a alterações a nível endometrial, razão pela qual não

conduz a um agravamento da doença. O uso deste tipo de terapêutica baseia-se no facto de estes apresentarem a capacidade de atrofiar o tecido endometrial ectópico, o que tem como consequência a redução da dismenorreia sentida pelas mulheres. No que diz respeito ao modo de administração mais vantajoso, estudos indicam que o uso contínuo de COCs será o mais benéfico, uma vez que após a suspensão da terapêutica é comum haver recorrência da doença.

Comparativamente às outras classes terapêuticas disponíveis para o alívio dos sintomas da endometriose, esta apresenta a vantagem de ser bem tolerada, uma vez que provoca reduzidos efeitos adversos, permitindo a sua utilização por períodos prolongados.

Não obstante, pelo facto de esta ser uma doença na qual pode ocorrer resistência à progesterona, hormona contida nos estroprogestativos, a sua ação pode estar condicionada em algumas mulheres [41].

1.3.2. Progestativos

A progesterona apresenta ação oposta aos estrogénios nesta doença, fazendo com que níveis elevados desta hormona conduzam à paragem do crescimento de endométrio ectópico. Deste modo, outra opção terapêutica disponível são os progestativos. Os progestativos são definidos como uma hormona sintética capaz de mimetizar a progesterona endógena. Estes, após ligação aos recetores de progesterona, apresentam atividade anti-inflamatória, anti-proliferativa, mas acima de tudo exibem atividade anti-estrogénica, já que diminuem a produção desta hormona. A associação de todas estas ações conduz, não só à diminuição da sensação de dor, mas também à decidualização endometrial e posteriormente, atrofia do endométrio [42].

Como já referido anteriormente, a decidualização é um fenómeno que ocorre para preparar a gravidez e na fase inicial da mesma, no qual ocorrem alterações no endométrio de modo a permitir a implantação do blastocisto [43]. Tendo em mente que durante a gravidez é verificada uma diminuição dos sintomas característicos da endometriose, o uso desta classe farmacológica pretende mimetizar esse período da vida da mulher, a nível hormonal, com o fim de resolver a sintomatologia.

Apesar de, na teoria, esta ser uma boa opção terapêutica é importante relembrar que esta patologia se caracteriza pelo facto de apresentar resistência à progesterona, pelo que os progestativos poderão acabar por não apresentar os resultados pretendidos com a sua administração. Ainda assim, estes destacam-se pelos reduzidos efeitos adversos que desencadeiam.

Inserido nesta classe farmacológica, a substância com mais uso para o tratamento da endometriose é o dienogest, devido à rapidez com que o seu efeito se faz sentir. No entanto este apresenta a desvantagem de o seu uso necessitar de ser associado a outros métodos contraceptivos, uma vez que não apresentam a capacidade de impedir uma possível gravidez. Para além deste, o sistema intrauterino libertador de levonorgestrel (SIU-LNG) ou o implante contendo etonogestrel também são uma opção. O SIU-LNG trata-se de um método contraceptivo hormonal, mais especificamente de um dispositivo que é inserido na cavidade uterina, onde existe libertação contínua de levonorgestrel [43]. Este demonstrou diminuir a dor sentida sobretudo na endometriose retovaginal e peritoneal. Adicionalmente, é também utilizado em situações pós-cirurgia, uma vez que revelou ser eficaz na redução da dismenorreia e dispareunia. O SIU-LNG apresenta a vantagem de ter menor taxa de abandono da terapêutica visto ser um método contraceptivo no qual o dispositivo é inserido na cavidade uterina e a sua utilização não depende da mulher [44].

1.3.3. Antagonistas da GnRH

Existem ainda classes terapêuticas cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da libertação de gonadotrofinas por parte da GnRH. A GnRH atua ao nível da hipófise anterior, que consequentemente estimula a produção de gonadotrofinas, a LH e FSH. As gonadotrofinas atuam ao nível do ciclo menstrual da mulher, uma vez que estimulam a ovulação, bem como a produção de progesterona e estradiol [45]. Na fase inicial do ciclo menstrual, o aumento de FSH conduz ao crescimento dos folículos nos ovários e desencadeia a libertação de estrogénio de modo a aumentar a espessura do endométrio uterino. Consequentemente, devido à elevação dos níveis de estrogénio, estes exercem *feedback* positivo sob a glândula pituitária pelo que esta irá produzir LH, dando início à ovulação. Após a libertação do óvulo, este transforma-se no corpo lúteo, estrutura responsável pela produção de progesterona. Quando o óvulo não é fecundado, o corpo lúteo é degradado com consequente diminuição dos níveis de progesterona e também estrogénio, o que resulta na menstruação, na qual o endométrio é expulso do organismo da mulher [46].

Deste modo, a utilização de antagonistas da GnRH baseia-se no princípio de que estes apresentam a capacidade de inibir esta hormona, e como consequência, a libertação de gonadotrofinas. Atualmente, apenas existe uma substância ativa pertencente a esta classe farmacológica aprovada apenas pela *United States Food and Drug Administration* (US FDA) para o tratamento da endometriose, o elagolix. A sua ação encontra-se dependente da dose na qual são administrados, portanto, doses baixas (150 mg) inibem a produção de estrogénio

de forma apenas parcial, continuando a mulher a ovular. Contudo, estudos demonstraram que doses mais elevadas (200 mg) destes fármacos conduziram a maior decréscimo da dismenorreia [37]. O facto de a ação desta classe farmacológica depender da sua dose permite por um lado diminuir os níveis de estrogénio e as manifestações da doença que decorrem dos mesmos e, simultaneamente, reduzir os efeitos que poderão resultar da diminuição da concentração desta hormona, nomeadamente, afrontamentos e perda de massa óssea. Como referido anteriormente, uma vez que os antagonistas da GnRH não inibem a ovulação, caso a mulher não pretenda engravidar, estes devem ser conjugados com um método contraceptivo [37].

1.3.4. Agonistas da GnRH

Por outro lado, o uso de agonistas da GnRH prende-se com o facto de estes apresentarem a capacidade de, após provocarem um ligeiro aumento, inibirem a libertação pulsátil de GnRH, uma vez que se ligam aos recetores de forma contínua e conduzem à dessensibilização do eixo. A inibição de GnRH tem como efeito a inibição da libertação de gonadotrofinas, o que gera um ambiente hipoestrogénico, que tem como consequência anovulação e amenorreia secundária [37]. Como nas situações anteriores, isto leva não só à diminuição da dor, mas também à diminuição das lesões endometriais. No entanto, esta redução hormonal acentuada acarreta, mais uma vez, efeitos adversos marcados ao nível vasomotor e da perda de densidade óssea. Tendo isto em mente, a implementação desta terapêutica deve estar associada ao uso de suplementação hormonal, nomeadamente com cálcio e vitamina D, com o propósito de mitigar os possíveis efeitos indesejados. Também por esta razão estes devem ser usados com precaução em jovens adultas uma vez que estas podem ainda não ter atingido o pico de densidade óssea e como tal, experienciar efeitos adversos mais acentuados [47]. Para finalizar, o uso desta classe farmacológica durante um período superior a 6 meses não é recomendado, no entanto, a taxa de recorrência no final do tratamento é elevada, razão pela qual apenas são utilizados como segunda linha de tratamento. A associação desta classe terapêutica com COCs não é recomendada, já que, por conterem estrogénio na sua composição, podem comprometer o alívio da sintomatologia [41].

Alguns exemplos de fármacos pertencentes a esta classe são a goserrelina, leuprorrelina e triptorrelina, todos administrados por via injetável [41].

1.3.5. Inibidores da aromatase

Em algumas situações, a atividade das lesões endometriais não depende do nível de estrogénio, uma vez que existe uma enzima, a aromatase, responsável pela conversão de colesterol em estrogénio. Sabe-se ainda que, nas mulheres com endometriose, esta enzima se encontra sobre expressa, dando origem a um ambiente hiperestrogénico [41]. Deste modo, a inibição da aromatase é responsável pela cessação da produção endógena de estrogénio, o que consequentemente diminui a dor refratária à terapêutica e o tamanho das lesões endometriais. No entanto, o uso isolado de inibidores da aromatase desencadeia a indução da formação de folículos ao nível dos ovários. Assim sendo, de modo a diminuir este efeito adverso são usados em combinação com análogos da GnRH, progestativos ou COCs. Apesar de poder resultar em diminuição do desejo sexual e afrontamentos, a combinação de inibidores da aromatase com progestativos ou COCs é a que apresenta os efeitos adversos mais toleráveis [37].

A administração de inibidores da aromatase é a terapêutica de eleição em mulheres menopausicas que ainda sofrem da doença, o que, apesar de ser uma situação rara, poderá acontecer. Nestes casos é comum, para além dos afrontamentos, ocorrer perda de densidade óssea, pelo que poderá ser necessário associar à terapêutica bifosfonatos ou acetato de noretisterona [37].

Dentro dos inibidores da aromatase, os de terceira geração foram os que demonstraram exercer maior inibição reversível da enzima, associada aos menores efeitos adversos. Entre estes, os mais utilizados são o letrozol e o anastrozol, cujo uso, na maioria das vezes se encontra associado à administração de acetato de noretisterona [44].

Esta classe farmacológica apresenta especial relevância no tratamento da endometriose retro-vaginal [37].

1.3.6. Moduladores seletivos dos recetores de progesterona

Outra opção terapêutica disponível para o tratamento da endometriose consiste no uso de MSRPs. Estes esteroides sintéticos podem ter ação agonista ou antagonista de acordo com o tecido no qual atuam. O seu mecanismo de ação encontra-se pouco explicado, mas crê-se que se baseia na indução da amenorreia sem decréscimo dos níveis de estrogénio. Paralelamente também se verifica a diminuição da proliferação celular, devido à inibição da angiogénese e fatores de crescimento, com consequente redução do tamanho das lesões endometriais [42].

Mesmo que os MSRPs sejam vantajosos pelo facto de apresentarem menor incidência de efeitos adversos, uma vez que há manutenção de estrogénio em circulação, e redução do sangramento das lesões, esta classe farmacológica desencadeia alterações ao nível do endométrio que ainda não foram estudadas a longo prazo e por isso, apesar de fármacos como o acetato de ulipristal e a mifepristona terem aprovação para o tratamento da endometriose, o seu uso, atualmente, não é recomendado [41]. Para além disso, após a aprovação do uso de acetato de ulipristal para o tratamento da endometriose surgiram casos de falha e dano hepático, o que faz com que seja necessário tomar precauções adicionais aquando do seu uso, nomeadamente garantir a monitorização da função hepática, antes, durante e após o tratamento [37].

Antes de qualquer tipo de intervenção cirúrgica não é aconselhada a realização de terapêutica hormonal pois, tendo em conta que esta apresenta a capacidade de diminuir o tamanho das lesões, existiria o risco de não ser retirado todo o tecido endometrial ectópico, o que poderia significar que a doença e as suas manifestações permaneceriam [48].

1.4. Uso de anti-inflamatório não esteroides

Para além da terapêutica hormonal também os AINEs podem ser utilizados para alívio dos sintomas associados à endometriose. As prostaglandinas (PG) são derivadas do ácido araquidónico que surgem por ação das cicloxigenases (COX). Nas situações de homeostasia esta conversão é feita pela COX-1, mas quando estamos perante um processo inflamatório passa a ser realizada por ação da COX-2 [42].

As prostaglandinas são responsáveis por manter a homeostasia do organismo e, como tal, em processos inflamatórios a sua síntese sofre um aumento significativo [42]. Na endometriose, existem dois tipos de prostaglandinas cuja expressão é particularmente relevante, são elas a prostaglandina E₂ (PGE₂) e a prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), ambas provenientes da PGH₂, que no útero forma PGE₂ e PGF_{2α} por ação de PGF sintetase e prostaglandina E sintetase microssomal (mPGES). Estudos revelaram que a expressão de mPGES se encontra aumentada no endométrio e que a expressão de COX-2 é mais acentuada em mulheres com endometriose, pelo que a associação destes dois fatores irá culminar na maior produção de PGE₂ [37].

A PGE₂, quando em níveis fisiológicos é responsável por regular a pressão sanguínea e fertilidade. Por outro lado, quando um processo inflamatório se desencadeia esta interfere no fluxo sanguíneo, aumentando-o, não só devido ao aumento da dilatação dos vasos, mas

também devido ao incremento da permeabilidade microvascular. Relativamente ao principal sintoma desta doença, a PGE_2 apresenta a capacidade de atuar nos neurónios sensoriais periféricos, bem como no cérebro e na espinal medula, causando dor. Por fim, a PGE_2 estimula a produção de estrogénio nos tecidos endometriais ectópicos. Quanto à $PGF_{2\alpha}$ e à sua ação na mulher, sabe-se que esta atua sobretudo no sistema reprodutor, no qual desempenha funções de destaque na ovulação, processo de indução do parto e contração da musculatura lisa do útero, sendo esta um fator desencadeante de dismenorreia [42].

Tendo todos estes fatores em consideração, a utilização de inibidores da COX permitirá reduzir a produção de prostaglandinas e, consequentemente, diminuir os processos inflamatórios que decorrem no útero e a dor associada aos mesmos.

Assim surge a instituição de AINEs como opção terapêutica para esta patologia. Estes são inibidores não seletivos da COX, capazes de inibir tanto a produção de COX-1, como de COX-2. Dentro desta classe terapêutica, os fármacos mais utilizados são o naproxeno e o ibuprofeno [37].

Contudo, apesar de estes terem demonstrado ser uma boa opção para o alívio sintomático da endometriose, apresentam várias desvantagens quando comparados com todas as terapêuticas hormonais disponíveis [37]. Facilmente se chega à conclusão de que, apesar de os AINEs serem a opção mais acessível à maioria das mulheres, esta poderá não ser a mais benéfica para o tratamento da sua condição uma vez não irá atuar na raiz do problema, ao contrário da terapêutica hormonal que se encontra direcionada para agir no foco da patologia, a produção de estrogénio. Adicionalmente, o uso continuado de inibidores não seletivos da COX encontra-se associado a efeitos adversos, entre os quais os mais notórios se manifestam a nível gastrointestinal. Para ultrapassar estes efeitos secundários começaram a ser utilizados inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxib, no entanto estes continuam a apresentar desvantagens, neste caso, os seus efeitos adversos são mais demarcados a nível cardiovascular [37].

1.5. Conclusão

Assim, comparando as outras opções terapêuticas existentes com a implementação de terapêutica hormonal em mulheres com endometriose, pode-se concluir que esta será a mais vantajosa, tendo em conta que esta é uma patologia decorrente de um desequilíbrio hormonal. Estes fármacos atuam com o intuito de promover um ambiente hipoestrogénico, limitando assim o desenvolvimento e manutenção do tecido endometrial ou, por outro lado,

criando um ambiente hiperprogestagénico, uma vez que este irá contrariar a ação do estrogénio.

Concluindo, apesar de a implementação de terapêutica hormonal ser algo realizado por médicos especializados na área, enquanto farmacêuticos é nosso dever estar alerta para situações que poderão indicar a presença de endometriose, como por exemplo, dismenorria repetida sem resposta à terapêutica. Torna-se importante realçar que as dores menstruais não devem ser menosprezadas e que quando sentidas de modo contínuo e repetido a mulher deve ser aconselhada a dirigir-se ao seu médico de família ou ginecologista para que seja possível investigar quais as causas por trás desse problema, permitindo assim efetuar o diagnóstico de uma possível patologia, instituir a terapêutica adequada e individualizada e melhorar a sua qualidade de vida.

Tema 2 – Relação entre higiene oral e desenvolvimento de doenças cardiovasculares

2.1. Enquadramento

Durante os seis meses em que estive na Farmácia de Coimbrões tive a oportunidade de contactar com os mais diversos tipos de utentes, com as mais diversas patologias bem como compreender quais as principais doenças que afetam a população que se desloca à farmácia. Algo com que me deparei foi a grande procura de produtos bucodentários direcionados para os cuidados com próteses dentárias e com o descuido com a saúde oral. Paralelamente também verifiquei que a grande maioria dos consumidores deste tipo de produto tinha como parte da sua medicação habitual fármacos dirigidos ao tratamento de doenças cardiovasculares.

Assim, fui desafiada a investigar acerca destes dois acontecimentos de modo a averiguar se existiria de facto uma relação entre a saúde oral e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares ou se tudo não passava de uma mera coincidência.

2.2. Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível mundial, causando cerca de 17.9 milhões de mortes anualmente [49]. Em Portugal, dados do Instituto Nacional de Estatística indicam que no ano de 2021 a maioria das mortes (25.9%) se encontrou relacionada com doenças do sistema circulatório. Verifica-se que, apesar de este valor ter vindo a diminuir ao longo dos anos, desde 1980 esta sempre foi a principal causa de mortalidade em Portugal [50].

As doenças cardiovasculares são aquelas que afetam todo o sistema circulatório, também designado como sistema cardiovascular, do qual fazem parte o coração e os diferentes vasos sanguíneos através dos quais o sangue circula por todo o organismo [51].

Diversas doenças afetam este sistema e estas podem ser classificadas de acordo com o local afetado, sendo as principais a doença coronária e a doença cerebrovascular. Assim, estamos perante doença coronária quando o problema surge ao nível das artérias coronárias responsáveis pela irrigação do miocárdio e perante doença cerebrovascular quando se encontra relacionado com os vasos sanguíneos que irrigam o cérebro [51].

As doenças cardiovasculares podem surgir pelas mais diversas razões, sendo que as principais causas são a hipertensão arterial e aterosclerose [51].

A hipertensão arterial corresponde a uma situação na qual a pressão exercida pela circulação do sangue nas artérias é excessiva. Indivíduos hipertensos podem apresentar valores de pressão sistólica iguais ou superiores a 140 mmHg e pressão diastólica com valores iguais ou superiores a 90 mmHg. Contudo, os valores de pressão sanguínea podem, sob certas circunstâncias, encontrar-se igualmente alterados em indivíduos saudáveis, nomeadamente após a prática de exercício físico ou perante situações causadoras de ansiedade [52].

Na grande maioria das vezes esta condição não desencadeia qualquer tipo de sintoma, contudo, quando se mantém continuamente poderá manifestar-se na forma de tonturas, falta de ar, zumbidos e dores de cabeça [52].

Por ser um fator desencadeante de doenças cardiovasculares devem ser tomadas as devidas medidas preventivas, particularmente no que toca à alimentação e prática de exercício físico. Em certas situações poderá ser ainda necessário acompanhamento médico de modo a garantir que é instituída a terapêutica anti hipertensora adequada para o tratamento desta condição [52].

Relativamente à aterosclerose, esta ocorre quando existe endurecimento das artérias devido à formação de placas de ateroma em vasos fragilizados. A formação de placas de ateroma é antecedida pela deposição de células na parede das artérias que formam células espumosas, capazes de captar lípidos. Com o passar do tempo, este tipo de células sofre acumulação nos vasos sanguíneos e adquire um revestimento de tecido fibroso, formando assim placas de ateroma [53]. A acumulação destas placas tem como principal consequência a interrupção da passagem de sangue e oxigénio através das artérias, o que pode ser uma das causas de angina. Quando se verifica o rompimento de uma placa de ateroma, pode suceder-se a formação de coágulos que podem bloquear a artéria em que se encontram ou ficar retidos em outros locais do organismo, causando aí interrupção do fluxo sanguíneo e de oxigénio. Assim, o rompimento de uma placa poderá ter como consequência complicações como acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou enfartes. Por fim, sabe-se também que esta é a causa da doença cardiovascular mais prevalente, a doença coronária [54].

2.2.1. Acidentes vasculares cerebrais e enfartes agudos do miocárdio

A grande maioria das mortes causadas por doenças cardiovasculares encontram-se relacionadas com eventos cardiovasculares agudos, nomeadamente AVCs ou enfartes agudos do miocárdio [49].

Muitas das vezes estas doenças não apresentam qualquer tipo de sintoma, razão pela qual carecem especial atenção pois, caso contrário, os sintomas podem só se fazer sentir quando estes eventos coronários já estão a ocorrer [49].

O enfarte agudo do miocárdio ocorre quando uma artéria coronária se encontra obstruída devido à presença de coágulos e, como consequência, impede a passagem de sangue através da mesma. Deste modo, a passagem de nutrientes e oxigénio fica comprometida e ocorre necrose do tecido cardíaco [55]. Nestas situações os sintomas mais comuns são dor no peito por vezes acompanhada por falta de ar [49].

Relativamente ao AVC, este sucede-se quando a lesão ocorre ao nível das células cerebrais. Existem dois tipos de AVCs, o isquémico, no qual a necrose das células cerebrais resulta do bloqueio da circulação sanguínea com consequente comprometimento da distribuição de nutrientes e oxigénio, e o hemorrágico que se deve ao rompimento de uma artéria [56]. Neste caso os sintomas característicos são mobilidade reduzida, sobretudo do lado direito do corpo, dificuldade em falar e desvio ao nível da face [49].

Ambas as situações correspondem a emergências médicas, razão pela qual quando estas ocorrem é importante intervir com a maior rapidez possível [49].

2.2.2. Fatores de risco

Existem vários fatores de risco que poderão estar intimamente ligados ao surgimento destas doenças, sendo que estes podem ser divididos em fatores de risco modificáveis e não modificáveis [49], [57].

Relativamente aos fatores de risco não modificáveis estes encontram-se relacionados com questões genéticas, a idade e o sexo de cada indivíduo. Entre os fatores de risco modificáveis podemos encontrar o sedentarismo, alimentação inadequada e consumo de álcool e tabaco. O prolongamento destes comportamentos irá ter como consequência o surgimento de problemas de saúde, tais como, aumento da pressão arterial, aumento dos

níveis de colesterol e glicémia. A longo prazo todos estes fatores irão favorecer a ocorrência de doenças cardiovasculares ou AVCs e enfartes que poderão acabar por ser fatais [57].

Deste modo, ao modificar comportamentos, nomeadamente incentivar a prática de exercício físico, realização de uma dieta equilibrada com diminuição do consumo de álcool, bem como a cessação tabágica, poderemos estar a evitar o surgimento de doenças cardiovasculares, ou pelo menos, a retardar o seu aparecimento [57].

Uma das ferramentas que permite avaliar a probabilidade de ocorrência de doença cardiovascular fatal em 10 anos na população com baixo risco de doença cardiovascular e com idades compreendidas entre os 40 e 65 anos são as tabelas SCORE. Estas reúnem diferentes fatores de risco modificáveis e não modificáveis que permitem fazer uma previsão acerca de futuros eventos. Dentro dos fatores de risco não modificáveis encontramos o sexo e a idade. Quanto aos modificáveis, estes englobam os hábitos tabágicos, os níveis de colesterol total e a pressão sistólica. Após a avaliação de todos estes parâmetros poderá ocorrer a inclusão em um de quatro níveis de risco: baixo, moderado, alto ou muito alto [58].

Quando estamos perante um indivíduo com risco elevado de doença cardiovascular fatal em 10 anos, devem ser tomadas medidas preventivas mais assertivas no que toca a alterações no estilo de vida e medidas farmacológicas de modo a minimizar ou se possível reverter a situação. Para avaliar o impacto das medidas adotadas é realizada uma nova avaliação do risco cardiovascular e no caso de as medidas terem tido um impacto positivo na saúde do indivíduo será notório uma redução do valor do mesmo [58].

Nas situações em que estamos perante um indivíduo pertencente a uma população de risco, nomeadamente quando se trata de um diabético, doente cardiovascular ou doente renal, não é necessário recorrer a estas tabelas, uma vez que estes serão desde logo incluídos no nível de risco cardiovascular elevado ou muito elevado [58].

2.3. Higiene oral

A Organização Mundial da Saúde define saúde oral como o “estado da boca, dentição e estruturas orofaciais que permita aos indivíduos realizar funções essenciais, como a alimentação, respiração ou fala, na qual também se englobam dimensões psicossociais como autoestima, bem-estar e a capacidade de socializar e trabalhar sem dor, desconforto ou constrangimento.” [59].

Entre as doenças não transmissíveis, as doenças orais são as mais frequentes, afetando, por ano, cerca de 3.5 biliões de pessoas a nível mundial [59].

A prática de uma higiene oral adequada permite prevenir o aparecimento de várias complicações entre as quais doenças periodontais, xerostomia ou mesmo em última instância perda de dentição. Para além disso, a manutenção de uma higiene oral adequada permite também diminuir o aparecimento de outras doenças que podem afetar diferentes órgãos. Assim, torna-se imperativo garantir que a higiene oral é vista com a devida importância [60].

Com este intuito, a Ordem dos Médicos Dentistas aconselha a que sejam tomadas várias medidas preventivas do aparecimento de doenças e que permitem manter uma boa higiene oral [61].

A escovagem dos dentes deve ser realizada, no mínimo, duas vezes por dia, durante dois minutos. Uma das escovagens deverá ocorrer antes de deitar e após as mesmas deve-se tentar evitar ingerir alimentos durante duas horas. Para além disso, para garantir uma boa higienização da cavidade oral é importante mudar de escova de dentes, no mínimo, a cada três meses [61]. O objetivo da limpeza dos dentes será garantir que todos os restos de alimentos que se mantêm na cavidade oral após as refeições são eliminados com sucesso, evitando assim o surgimento de tártaro e placa bacteriana. De modo a garantir que todos os restos de alimentos são removidos com eficácia poderá também recorrer-se ao uso de fio dentário e/ou escovilhões [62]. Por fim, deve ser realizada, por ano, uma consulta de rotina com o médico dentista, no entanto sabe-se que esta não é a realidade da maioria da população devido aos elevados custos associados às consultas e tratamentos dentários [61].

Relativamente à alimentação, deve-se evitar ingerir alimentos ricos em açúcar fora das refeições, bem como o consumo de álcool [61].

Entre os fatores de risco associados ao surgimento de doenças orais podemos encontrar o consumo de álcool e tabaco e uma dieta desequilibrada com elevada ingestão de alimentos ricos em açúcar [59]. Pelo facto de a grande maioria das condições orais ser prevenível ou facilmente tratada se no estadio inicial torna-se importante tomar medidas preventivas desde cedo [63].

2.3.1. Microbiota oral

A cavidade oral, devido à sua localização, características e contacto permanente com o exterior, apresenta uma microbiota única. Em condições normais verifica-se a existência de uma relação simbiótica entre o hospedeiro e os microrganismos existentes na cavidade oral, no entanto, quando certos fatores afetam a estabilidade desta relação e passamos a estar perante uma situação de disbiose poderão surgir as mais diversas patologias orais [64].

Relativamente às bactérias, estas representam o principal constituinte da microbiota oral. As mais comuns são Firmicutes, Proteobactérias, Bacilos e Actinomicetos, cuja presença não se altera sob influência de fatores externos ou alimentares. Dentro destas encontra-se maioritariamente *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Lactobacillus* e *Staphylococcus* [65].

O *S. mutans* representa a principal bactéria da microbiota oral e é o agente causador de placa bacteriana e cáries. Já os *Lactobacillus* têm a capacidade de fermentar açúcares e consequentemente formar ácido láctico. Assim, o que se verifica quando se ingerem grandes quantidades de açúcar é que a sua conversão em ácido láctico por parte destas bactérias poderá ser também responsável pelo aparecimento de cáries [65].

Quanto aos fungos, na cavidade oral podem ser encontrados cerca de 85 espécies diferentes de fungos, sendo os mais comuns pertencentes ao género *Candida*. Estes caracterizam-se por serem fungos patogénicos oportunistas, o que significa que, em condições favoráveis ao seu crescimento, sobretudo em indivíduos imunocomprometidos, poderão tornar-se patogénicos e ter como consequência a instalação de doenças, neste caso, candidíase. Assim, em situações normais a presença de *Candida* na cavidade oral não acarreta qualquer consequência, o problema surge quando em situações de disbiose da microbiota estes adquirem a capacidade de, juntamente com *Streptococcus* formarem um biofilme patogénico [65].

2.3.2. Principais doenças orais

Segundo os dados da Organização Mundial da Saúde, as principais doenças que afetam a cavidade oral são as cáries, doenças periodontais, perda de dentição e cancro oral [63].

Entre todas as doenças, as cáries são a que ocorre mais frequentemente e em qualquer faixa etária, contudo as crianças são as mais afetadas por esta condição, sobretudo devido aos seus hábitos alimentares [65].

Como referido anteriormente, após a ingestão de açúcar este será convertido em ácido láctico, sobretudo por ação de *S. mutans*, o que irá levar à existência de um ambiente com pH predominantemente ácido na cavidade oral e em última instância conduzir à desmineralização do dente [65]. Contudo, a saliva, constituída por minerais como o cálcio e fosfatos, aliada aos fluoretos existentes na cavidade oral, têm a capacidade de permitir a remineralização do esmalte perdido devido à formação de compostos ácidos [66].

Sabe-se que a existência de um ambiente ácido poderá em certos casos não apresentar qualquer alteração visível a olho nu, contudo, poderá também conduzir à formação de uma lesão perceptível, a designada cárie, que surge devido à perda de minerais do esmalte, causando o aparecimento de uma cavidade. Deste modo, uma vez que as cáries surgem devido à degradação de açúcar, uma das medidas preventivas a adotar consiste na redução do consumo de alimentos ricos neste componente. Por outro lado, a existência de fluoreto na cavidade oral previne a desmineralização dentária e simultaneamente favorece a remineralização, razão pela qual outra das medidas preventivas a adotar corresponde ao aumento do consumo de fluoretos. Isto poderá ser atingido recorrendo à utilização de pastas dentífricas ou elixires com flúor ou consumo de água cuja constituição apresente flúor [67].

As doenças periodontais são aquelas que afetam todos os tecidos e estruturas que asseguram o suporte e fixação do dente. Mais uma vez, estas surgem devido à ação de bactérias e na fase inicial, designada gengivite, manifestam-se através de vermelhidão e inchaço gengival e em situações mais avançadas podem levar mesmo a sangramento. Se a gengivite não for atempadamente e devidamente tratada poderá dar origem a complicações severas, nomeadamente periodontite, situação na qual ocorre retração gengival, perda óssea e em situações extremas, perda de dentição [68].

A placa bacteriana é a grande responsável pelo aparecimento deste tipo de doenças, sendo que microrganismos como *S. mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii* e *Lactobacillus acidophilus* são os principais agentes causadores de placa bacteriana. Os *Streptococcus* apresentam antigénios que permitem a adesão destas bactérias ao colagénio presente no ligamento periodontal dos dentes. Contudo, a bactéria mais relevante na formação de placa bacteriana é o *S. mutans* uma vez que este, para além de ter a capacidade de produzir glucanos com capacidade de adesão a superfícies, também apresenta a capacidade de formar aglomerados com espécies de *Candida*, nomeadamente *Candida albicans* formando um biofilme patogénico. Deste modo, deve ser realizada uma correta higienização dentária de forma regular para prevenir o aparecimento de placa bacteriana [69].

Se não removida corretamente, a placa bacteriana pode acumular e calcificar originando tártaro, situação que se torna visível devido à aquisição de uma coloração amarelada na zona entre os dentes e as gengivas. Com o passar do tempo, a acumulação de tártaro poderá então progredir para gengivite, periodontite ou mesmo perda dentária. As medidas que previnem o aparecimento de tártaro são as mesmas que previnem o

aparecimento de placa bacteriana. No entanto, contrariamente à placa bacteriana, quando formado, torna-se difícil, ou mesmo impossível, remover o tártaro sem consultar um médico dentista, o que torna a prevenção ainda mais importante neste caso [70].

Como já referido anteriormente, a periodontite, a situação mais extrema na qual ocorre perda de dentição, surge do agravamento da gengivite. Microrganismos como *Eikenella corrodens*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ou *P. gingivalis* ficam acumulados nos tecidos periodontais e procedem à libertação de citocinas, prostaglandinas e outros mediadores inflamatórios. Este processo tem como consequência a manutenção de um quadro inflamatório na cavidade oral, para além de regressão gengival e perda óssea, o que inicialmente pode fazer com que a estrutura do dente fique mais solta e em casos mais graves pode mesmo ocorrer perda do dente [71].

2.4. Relação entre higiene oral e doenças cardiovasculares

Assim, a má higiene oral e as complicações a esta associadas também poderão ser uma das causas do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, nomeadamente hipertensão, endocardite e AVCs [72],[73]. Isto deve-se ao facto de as infeções bacterianas que ocorrem a nível oral se encontrarem relacionadas com o aumento da atividade inflamatória a nível sistémico, evento que se encontra intimamente ligado ao surgimento de doença coronária. Contudo, este processo inflamatório pode também ocorrer devido a outros acontecimentos, nomeadamente à escovagem dos dentes ou devido à mastigação [72].

Atualmente, entre todas as doenças orais, as periodontais são aquelas que foram alvo de mais estudos de modo a tentar compreender a sua conexão com as doenças cardiovasculares [74].

Uma das teorias que pretende estabelecer relação entre as doenças periodontais e as doenças cardiovasculares tem por base a disseminação bacteriana pelo organismo humano. Este processo poderá ser consequência de diversos fenómenos, nomeadamente doenças periodontais, do processo de mastigação ou escovagem dos dentes e sabe-se ainda que durante processos de extração dentária a probabilidade de ocorrer bacteremia encontra-se aumentada [75].

Como se sabe, o surgimento de cáries dentárias ou doenças periodontais poderá culminar na perda de dentição, sendo que em ambas as situações se verifica a existência de um processo inflamatório. O que se torna importante realçar é que, quando este processo

inflamatório é desencadeado devido à presença de bactérias, estas apresentam a capacidade de se disseminarem no organismo humano através da corrente sanguínea, ficando depois alojadas em diferentes locais. De facto, estudos indicam que bactérias pertencentes à microbiota oral foram encontradas com elevada frequência em ateromas que, caso aumentem de tamanho, poderão ter como consequência a formação de um trombo, situação que poderá culminar num AVC [60].

Adicionalmente, a migração de bactérias através da corrente sanguínea poderá encontrar-se facilitada quando se verifica um desequilíbrio ao nível da microbiota oral, ou seja, quando estamos perante uma situação de disbiose [75].

Um exemplo de bactéria pertencente à microbiota oral capaz de estabelecer a ligação entre a higiene oral e as doenças cardiovasculares é o *S. sanguinis*. Esta é uma bactéria comensal da cavidade oral, no entanto, em certas situações a sua presença poderá acarretar consequências para a saúde oral. Em condições de simbiose o *S. sanguinis* apresenta a capacidade de proteger a dentição contra *S. mutans*, cuja ação poderá ter como resultado a perda de dentição. Contudo, quando esta bactéria acede à corrente sanguínea apresenta a capacidade de desencadear endocardite [76].

A endocardite trata-se de uma doença infecciosa na qual um microrganismo adere às válvulas cardíacas que já se encontravam previamente debilitadas. Nesta condição pode ocorrer o bloqueio de vasos sanguíneos devido à formação de vegetações, designação atribuída ao aglomerado formado pelo coágulo sanguíneo e as bactérias que a este aderiram. Em determinadas ocasiões estas vegetações poderão separar-se do miocárdio formando êmbolos que se poderão alojar noutros locais do organismo e causar obstrução de artérias com diversas consequências. Assim, a endocardite pode ser precursora de AVCs ou enfartes [77].

Cerca de 20% das situações de endocardite infecciosa são devidas à presença de *Streptococcus* orais, sendo que dentro destes, o principal agente responsável por esta condição será o *S. sanguinis*. Isto deve-se ao facto de este microrganismo ter a capacidade de aderir às plaquetas presentes na corrente sanguínea e a outras moléculas, nomeadamente o colagénio, presentes em zonas do endotélio vascular que se encontram fragilizadas [76]. Adicionalmente, *S. sanguinis* apresenta a capacidade de ativar plaquetas o que terá como consequência a formação de coágulos sanguíneos [75].

No entanto, nem sempre a presença de situações de bacteremia significa necessariamente a ocorrência de endocardite infecciosa. Esta relação é de maior importância

em indivíduos que apresentam elevado risco cardiovascular e nos quais o processo de bacteremia decorre de forma mais intensa e recorrente [78].

Contudo existe a hipótese de não ser apenas a disseminação bacteriana a responsável por aumentar a probabilidade de ocorrência de doença cardiovascular. Ainda não foi possível determinar com clareza se esta disseminação e as suas consequências poderão também ocorrer com os produtos formados devido à atividade bacteriana [75].

Sabe-se ainda que algumas das bactérias Gram negativo presentes na cavidade oral são constituídas por um lipopolissacarídeo, constituinte pertencente à sua membrana externa que garante a estabilidade da mesma, e é sabido que, pelo facto de apresentarem esta estrutura as bactérias adquirem a capacidade de atravessar o endotélio vascular causando disfunção do mesmo [75].

Um dos exemplos de bactéria pertencente à microbiota oral encontrada a nível cardíaco é o *S. mutans*, que como já referido anteriormente é o principal agente causador de cáries e placa bacteriana. Esta espécie bacteriana foi encontrada, não só em placas de ateroma, mas também em válvulas cardíacas. De modo a evidenciar a relação entre estes dois acontecimentos, foram realizados estudos que indicam que o desenvolvimento de infeções orais na infância, nomeadamente cáries, demonstrou estar associado ao aumento da espessura das carótidas desses indivíduos na idade adulta, sendo este um marcador de aterosclerose e que permite avaliar o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares [74].

Outra das hipóteses baseia-se no facto de que tanto as doenças periodontais como as doenças cardiovasculares envolverem processos inflamatórios. Ambas as patologias envolvem processos que desencadeiam a ativação de macrófagos e a formação de células espumosas devido à deposição de lipoproteínas de baixa densidade, sendo que a deposição destas últimas nos vasos sanguíneos tem como consequência a formação de ateromas. Para além disso, verificou-se que as moléculas associadas à iniciação e progressão de doenças cardiovasculares, tais como a proteína C reativa (PCR), metaloproteínases, interleucinas e fator de necrose tumoral alfa também estão presentes nas doenças periodontais [75].

Ainda neste âmbito, foi realizado outro estudo que teve como objetivo determinar a concentração de PCR após um enfarte agudo do miocárdio em indivíduos com e sem doença periodontal. Os resultados obtidos demonstraram que nas situações após um enfarte, em que

se verifica a existência de doença periodontal, os níveis de PCR eram mais elevados [79]. Por fim, outros estudos demonstraram ainda que após a realização de tratamentos periodontais foi possível verificar uma diminuição da concentração de PCR [78]. Assim, pode verificar-se a existência de uma associação positiva entre as doenças da cavidade oral e a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio.

Relativamente à ativação de macrófagos que, como referido é um fator comum a ambos os processos, sabe-se que uma bactéria pertencente à microbiota oral, *P. gingivalis*, é responsável por desencadear uma potente ativação destas moléculas e com isto potenciar as doenças cardiovasculares [75]. Para além disso, esta bactéria é igualmente capaz de desencadear ativação plaquetária, atingir artérias coronárias e células endoteliais, onde causa disfunção das mesmas, o que culmina na progressão da aterosclerose [73].

Por último, sabe-se que os fatores de risco responsáveis pelo aumento da probabilidade de desenvolver doença coronária serão comuns aos fatores de risco para o desenvolvimento de doença periodontal, razão que pode explicar o facto de estas existirem simultaneamente [75].

Por exemplo, como já referido anteriormente, um dos fatores de risco associados ao surgimento de doenças cardiovasculares é uma alimentação desequilibrada. Como se sabe, uma das consequências dos problemas de saúde oral poderá ser a perda de dentição ou situações que poderão acabar por causar dor na cavidade oral, maior desconforto e dificuldade na ingestão de alimentos pelo que estas pessoas tendem inevitavelmente a ter uma pior alimentação [60].

Quando ainda não se verifica a existência de qualquer tipo de doença na cavidade oral e não existe dificuldade na mastigação e deglutição de alimentos, de modo a prevenir o aparecimento de ambos os tipos de doenças é importante ter uma alimentação rica em frutas, vegetais e fibra e evitar a ingestão de alimentos ricos hidratos de carbono e lípidos, sobretudo saturados [75].

Outro fator bastante associado ao surgimento de doenças cardiovasculares é o consumo de tabaco. Mais uma vez, este também será um fator desencadeante de doença periodontal, podendo mesmo conduzir a situações extremas de gengivite, perda óssea ou mesmo de dentição. Isto sucede-se devido ao facto de o tabagismo ter como consequência o aumento do *stress* oxidativo e da concentração de citocinas inflamatórias, o que potencia não só as doenças cardiovasculares, mas também as doenças periodontais [75].

Por outro lado, existe a possibilidade de a relação inversa também se verificar, ou seja, a existência de doenças cardiovasculares poderá degradar a saúde oral. Isto pode-se verificar no caso da hipertensão, na qual o aumento da pressão arterial tem como consequência alterações circulatórias, com diminuição dos níveis de oxigenação sanguínea e consequente isquemia do periodonto, situação que pode culminar no aparecimento de periodontite. Adicionalmente, verificou-se também que estes eventos poderiam estar relacionados uma vez que a realização de tratamentos periodontais revelou efeitos positivos na diminuição dos valores de pressão arterial em indivíduos que apresentavam concomitantemente doenças periodontais e elevados níveis de pressão arterial [80].

Para além de a existência de doenças orais estar associada ao aumento da probabilidade de ocorrência de doenças cardiovasculares em indivíduos saudáveis, esta também poderá ter implicações naqueles que já sofrem de doenças cardiovasculares. Estudos indicam que, em indivíduos com doença cardiovasculares previamente estabelecida, o desenvolvimento de doenças periodontais torna 1.5 vezes mais provável a ocorrência de eventos cardiovasculares como AVCs ou enfartes agudos do miocárdio [81].

2.5. Conclusão

Tendo em conta todas as evidências que apontam para a relação existente entre a saúde oral e as doenças cardiovasculares, torna-se cada vez mais determinante considerar a saúde oral como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, integrando os cuidados de saúde oral como uma das medidas preventivas. Para além disso, quando as doenças cardiovasculares já se encontram estabelecidas continua a ser importante cuidar da saúde oral, uma vez que o agravamento do estado da mesma poderá significar agravamento da doença cardiovascular, ou mesmo ocorrência de eventos mais graves a nível cardíaco. Deste modo, enquanto profissional de saúde, o farmacêutico deverá promover a realização de uma higiene oral adequada em toda a população, mas com particular importância nos indivíduos com doenças cardiovasculares, de modo a prevenir o agravamento das mesmas. Adicionalmente, doentes com doenças cardiovasculares ou com alto risco de desenvolvimento das mesmas devem ser referenciados a um médico dentista de modo a garantir que recebem os cuidados de saúde oral adequados.

Conclusão global

Os seis meses de estágio curricular demonstraram ser a ponte ideal entre os conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e a realidade da profissão farmacêutica.

A minha passagem pela Farmácia de Coimbrões permitiu-me aprofundar os conhecimentos farmacêuticos que já tinha adquirido e constatar a importância da realização de formações e pesquisas autónomas para me manter a par das mais recentes *guidelines* e atualizações de modo a garantir sempre o melhor aconselhamento farmacêutico aos utentes. Mais do que nunca, ao longo destes seis meses, constatei a verdadeira importância do trabalho em equipa e da partilha de conhecimentos de modo a otimizar e elevar os serviços farmacêuticos prestados.

A realização do estágio permitiu-me também estar mais alerta para várias problemáticas atuais que, direta ou indiretamente acabam por afetar o setor farmacêuticos, nomeadamente a escassez de determinados fármacos, a dificuldade de agendamento de consultas com o médico de família de modo a rever e ajustar a medicação, a questão da automedicação, a falta de adesão à terapêutica e a falta de ferramentas para avaliar a veracidade das informações transmitidas nos meios digitais. Todas estas situações se tornam numa importante área de atuação do farmacêutico de modo a mitigar as possíveis consequências que todas estas temáticas poderão apresentar não só na adesão à terapêutica, mas também nos resultados da mesma na saúde dos utentes.

Ao longo dos seis meses de estágio tive ainda a possibilidade de melhorar as minhas relações interpessoais, um ponto bastante importante para o estabelecimento de uma relação de confiança entre o farmacêutico e o utente.

Em suma, a realização do estágio curricular foi crucial, não só para consolidar todos os conhecimentos previamente adquiridos, mas também para ter noção da importância do farmacêutico enquanto profissional de saúde, devido à grande confiança que a comunidade deposita nos seus conhecimentos. Foi uma experiência bastante positiva da qual retirei saberes e valores que me permitirão ser uma melhor e mais consciente profissional de saúde.

Bibliografia

- [1]: Estatística, I. N. d. (2020). Inquérito Nacional de Saúde 2019. 13.
- [2]: Saúde, S. N. d. (2023). Obesidade [Online]. Retrieved from <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-cronicas/obesidade/> [Accessed 28 May 2023].
- [3]: Farmacêuticos, O. d. (2020). Terapêuticas imunocelulares com células T CAR. Centro de Informação do medicamento, Outubro-Dezembro.
- [4]: Novo Nordisk, A/S (2022). Ozempic 0,25 mg solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-09-2022 pela EMA). Dinamarca: Novo Nordisk, A/S.
- [5]: Ariana M. Chao, J. S. T., Anastassia Amaro, Thomas A. Wadden. (2023). Semaglutide for the treatment of obesity. In Trends in Cardiovascular Medicine (Vol. 33, pp. 159-166).
- [6]: Ard, J., Fitch, A., Fruh, S., & Herman, L. (2021). Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Advances in therapy*, 38(6), 2821–2839. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>
- [7]: Smits, M. M., & Van Raalte, D. H. (2021). Safety of Semaglutide. *Frontiers in endocrinology*, 12, 645563. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645563>
- [8]: Batel Marques, F., Penedones, Ana, Alves, Carlos. (2021). PERTURBAÇÕES DO SONO: INSÓNIA. CIM - Centro de Informação do medicamento, Julho-Setembro
- [9]: CUF. Insónia. [Online] Retrieved from <https://www.cuf.pt/saude-a-z/insomnia> [Accessed 29 Jul 2023].
- [10]: Clinic, C. (2022). Melatonin [Online] Retrieved from <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/23411-melatonin> [Accessed 29 Jul 2023].
- [11]: Bank, D. (2023). Tryptophan. [Online] Retrieved from <https://go.drugbank.com/drugs/DB00150> [Accessed 29 Jul 2023].
- [12]: Shane-McWhorter, L. (2006). Valeriana. [Online] Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/t%C3%B3picos-especiais/suplementos-alimentares/valeriana> [Accessed 29 Jun 2023].
- [13]: Guerrero, F. A., & Medina, G. M. (2017). Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep science* (Sao Paulo, Brazil), 10(3), 96–100. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20170018>.
- [14]: Stroke, N. I. o. N. D. a. Brain Basics: Understanding Sleep. [Online] Retrieved from <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/brain-basics/brain-basics-understanding-sleep> [Accessed 29 Jun 2023]

- [15]: Bruni, O., Ferini-Strambi, L., Giacomoni, E., & Pellegrino, P. (2021). Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. *Nutrients*, 13(2), 530. <https://doi.org/10.3390/nu13020530>
- [16]: Bank, D. (2023). Diazepam. [Online] Retrieved from <https://go.drugbank.com/drugs/DB00829> [Accessed 3 Aug 2023]
- [17]: Charalambous, M., Bhatti, S. F. M., Van Ham, L., Platt, S., Jeffery, N. D., Tipold, A., Siedenbueg, J., Volk, H. A., Hasegawa, D., Gallucci, A., Gandini, G., Musteata, M., Ives, E., & Vanhaesebrouck, A. E. (2017). Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(4), 1149–1158. <https://doi.org/10.1111/jvim.14734>
- [18]: Charalambous, M., Volk, H.A., Van Ham, L. et al. First-line management of canine status epilepticus at home and in hospital-opportunities and limitations of the various administration routes of benzodiazepines. *BMC Vet Res* 17, 103 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02805-0>
- [19]: Mazarati, A. (2009). Neuropeptides: Epilepsy. *Encyclopedia of Neuroscience*: Academic Press.
- [20]: Generis Farmacêutica, S.A (2021). Stesolid 5mg/2,5ml Solução retal: resumo das características do medicamento (aprovado em 17-09-2021 pelo INFARMED). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.
- [21]: School, H. M. (2022). Sun Allergy (Photosensitivity) [Online]. Retrieved from https://www.health.harvard.edu/a_to_z/sun-allergy-photosensitivity-a-to-z [Accessed 20 Aug 2023]
- [22]: Clinic, M. (2022). Polymorphous light eruption [Online]. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/polymorphous-light-eruption/symptoms-causes/syc-20355868> [Accessed 20 Aug 2023]
- [23]: Oenobiol. (2023). Oenobiol - Solar intensivo, anti-idade [Online]. Retrieved from https://www.oenobiol.com/pt_pt/product/solar-intensivo-anti-idade/ [Accessed 20 Aug 2023]
- [24]: Bacanlı, M., Başaran, N., & Başaran, A. A. (2017). Lycopene: Is it Beneficial to Human Health as an Antioxidant?. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 14(3), 311–318. <https://doi.org/10.4274/tjps.43043>
- [25]: Derm, M. (2023). Sun Care - Cápsulas Solares [Online]. Retrieved from <https://www.martiderm.com/pt/produtos/capsulas-solares> [Accessed 20 Aug 2023]

- [26]: Streit, L. (2019). Polypodium leucotomos: Uses, Benefits, and Side Effects [Online]. Retrieved from <https://www.healthline.com/nutrition/polypodium-leucotomos> [Accessed 20 Aug 2023]
- [27]: Boo Y. C. (2019). Human Skin Lightening Efficacy of Resveratrol and Its Analogs: From in Vitro Studies to Cosmetic Applications. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 8(9), 332. <https://doi.org/10.3390/antiox8090332>
- [28]: Gynecologists, A. C. o. O. a. (2020). Dysmenorrhea: Painful Periods. Retrieved from <https://www.acog.org/womens-health/faqs/dysmenorrhea-painful-periods> [Accessed 5 Jun 2023].
- [29]: Liu, J. H. (2022). Endometriose. Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/endometriose/endometriose> [Accessed 5 Jun 2023].
- [30]: Mulherendo. (2023). Endometriose. [Online]. Retrieved from <https://mulherendo.pt/endometriose-5/> [Accessed 5 Jun 2023].
- [31]: Critchley, H. O., Maybin, J. A., Armstrong, G. M., & Williams, A. R. (2020). Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiological reviews*.
- [32]: McLaughlin, J. E. (2022). Menstrual Cycle. [Online]. Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/home/women-s-health-issues/biology-of-the-female-reproductive-system/menstrual-cycle> [Accessed 19 Jun 2023].
- [33]: Forth, N. K. (2021). Menstrual Cycle: Tune Into Your Hormones. [Online]. Retrieved from <https://www.forthwithlife.co.uk/blog/menstrual-cycle-tune-into-your-hormones/?> [Accessed 5 Aug 2023]
- [34]: organization, w. h. (2023). Endometriosis. [Online]. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> [Accessed 19 Jun 2023].
- [35]: Chantalat, E., Valera, M. C., Vaysse, C., Noirrit, E., Rusidze, M., Weyl, A., Vergriete, K., Buscail, E., Lluel, P., Fontaine, C., Arnal, J. F., & Lenfant, F. (2020). Estrogen Receptors and Endometriosis. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2815. <https://doi.org/10.3390/ijms21082815>
- [36]: Wasson, M. (2023). Endometriosis. [Online]. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endometriosis/symptoms-causes/syc-20354656> [Accessed 8 Jun 2023].
- [37]: Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M., & Wei, J. (2019). Endometriosis. *Endocrine reviews*, 40(4), 1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>

- [38]: Navarro, R., Poder, L., Sun, D. et al. Endometriosis in pregnancy. *Abdom Radiol* 45, 1741–1753 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02486-7>
- [39]: Setúbal, A. (2023). Endometriose: sintomas, diagnóstico e tratamentos. [Online]. Retrieved from <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/endometriose-sintomas-tratamentos> [Accessed 18 Jun 2023].
- [40]: NHS. (2018). Laparoscopy (keyhole surgery). [Online]. Retrieved from <https://www.nhs.uk/conditions/laparoscopy/> [Accessed 8 Jun 2023].
- [41]: Ginecologia, S. P. d. (2015). Consenso sobre Endometriose. Penela.
- [42]: Brichant, G., Laraki, I., Henry, L., Munaut, C., & Nisolle, M. (2021). New therapeutics in endometriosis: a review of hormonal, non-hormonal, and non-coding RNA treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10498.
- [43]: Ng, S. W., Norwitz, G. A., Pavlicev, M., Tilburgs, T., Simón, C., & Norwitz, E. R. (2020). Endometrial Decidualization: The Primary Driver of Pregnancy Health. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 4092. <https://doi.org/10.3390/ijms21114092>
- [44]: Vannuccini, S., Clemenza, S., Rossi, M., & Petraglia, F. (2022). Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(3), 333-355.
- [45]: Clinic, C. (2022). Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH). [Online]. Retrieved from <https://my.clevelandclinic.org/health/body/22525-gonadotropin-releasing-hormone> [Accessed 12 Jun 2023].
- [46]: hormones, Y. a. y. (2021). Follicle stimulating hormone. [Online]. Retrieved from <https://www.yourhormones.info/hormones/follicle-stimulating-hormone/> [Accessed 12 Jun 2023].
- [47]: Resta, C., Moustogiannis, A., Chatzinikita, E., Ntalianis, D. M., Ntalianis, K. M., Philippou, A., ... & Vlahos, N. (2023). Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)/GnRH Receptors and Their Role in the Treatment of Endometriosis. *Cureus*, 15(4).
- [48]: Koninckx, P. R., Fernandes, R., Ussia, A., Schindler, L., Wattiez, A., Al-Suwaidi, S., ... & Tahlak, M. (2021). Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 745548.
- [49]: Organization, W. H. (2023). Cardiovascular diseases [Online]. Retrieved from <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases> [Accessed 4 Aug 2023].
- [50]: PORDATA. (2021). Óbitos por algumas causas de morte [Online]. Retrieved from

[https://www.pordata.pt/portugal/obitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](https://www.pordata.pt/portugal/obitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758) [Accessed 4 Aug 2023].

[51]: Saúde, O. P.-A. d. Doenças cardiovasculares [Online]. Retrieved from <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares> [Accessed 14 Aug 2023].

[52]: Saúde, S. N. d. (2023). Hipertensão arterial [Online]. Retrieved from <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#o-que-e-a-hipertensao-arterial> [Accessed 14 Aug 2023].

[53]: Thanassoulis, G. (2022). Aterosclerose [Online]. Retrieved from <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-do-cora%C3%A7%C3%A3o-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/aterosclerose/aterosclerose> [Accessed 14 Aug 2023].

[54]: Institute, N. H. L. A. B. (2022). What Is Atherosclerosis? [Online] Retrieved from <https://www.nhlbi.nih.gov/health/atherosclerosis> [Accessed 16 Aug 2023].

[55]: Saúde, S. N. d. (2023). Enfarte agudo do miocárdio [Online]. Retrieved from <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/enfarte-agudo-do-miocardio/> [Accessed 5 Aug 2023].

[56]: CUF. (2022). AVC - Acidente vascular cerebral [Online]. Retrieved from <https://www.cuf.pt/saude-a-z/avc-acidente-vascular-cerebral> [Accessed 5 Aug 2023].

[57]: Saúde, I. N. d. (2016). Doenças Cardiovasculares. Retrieved from https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/03/DoencasCardiovasculares.pdf?fbclid=IwAR0ZI6PocEEY4Dv1ssR8PsCpL-sj1b5FzkuBDKmrhP_rKZ1A-a8oKcEgVE

[58]: Saúde, D.-G. d. (2013). Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Retrieved from <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052013-de-19032013-jpg.aspx>

[59]: Organization, W. H. (2022). Oral health [Online]. Retrieved from <https://www.who.int/health-topics/oral-health> [Accessed 7 Aug 2023].

[60]: Kotronia, E., Brown, H., Papacosta, A. O., Lennon, L. T., Weyant, R. J., Whincup, P. H., Wannamethee, S. G., & Ramsay, S. E. (2021). Oral health and all-cause, cardiovascular disease, and respiratory mortality in older people in the UK and USA. *Scientific reports*, 11(1), 16452. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95865-z>

[61]: Dentistas, O. d. M. (2020). Prevenção e higiene oral [Online]. Retrieved from <https://www.omd.pt/publico/prevencao-higiene-oral/> [Accessed 7 Aug 2023].

- [62]: Silva, C. F. (2019). Higiene oral nos adultos: quais são as boas práticas? [Online] Retrieved from <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/saude-e-bem-estar/higiene-oral-adultos-boas-praticas> [Accessed 7 Aug 2023].
- [63]: Organization, W. H. (2023). Oral health [Online]. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> [Accessed 7 Aug 2023].
- [64]: Li, X., Liu, Y., Yang, X., Li, C., & Song, Z. (2022). The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Frontiers in microbiology*, 13, 895537. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.895537>
- [65]: Lu, M., Xuan, S., & Wang, Z. (2019). Oral microbiota: A new view of body health. *Food Science and Human Wellness*, 8(1), 8-15.
- [66]: Research, N. I. o. D. a. C. (2023). The Tooth Decay Process: How to Reverse It and Avoid a Cavity [Online]. Retrieved from <https://www.nidcr.nih.gov/health-info/tooth-decay/more-info/tooth-decay-process> [Accessed 9 Aug 2023].
- [67]: Rathee M, Sapra A. Dental Caries. [Updated 2023 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551699/>
- [68]: Research, N. I. o. D. a. C. (2023). Periodontal (Gum) Disease [Online]. Retrieved from <https://www.nidcr.nih.gov/health-info/gum-disease> [Accessed 9 Aug 2023].
- [69]: Chenicheri, S., R, U., Ramachandran, R., Thomas, V., & Wood, A. (2017). Insight into Oral Biofilm: Primary, Secondary and Residual Caries and Phyto-Challenged Solutions. *The open dentistry journal*, 11, 312–333. <https://doi.org/10.2174/1874210601711010312>
- [70]: Lopes, R. (2022). O que é o tártaro nos dentes? [Online] Retrieved from <https://www.lusiadas.pt/blog/doencas/sintomas-tratamentos/que-tartaro-nos-dentes> [Accessed 9 Aug 2023].
- [71]: Ubertalli, J. T. (2022). Periodontitis [Online]. Retrieved from <https://www.msmanuals.com/professional/dental-disorders/periodontal-disorders/periodontitis> [Accessed 9 Aug 2023].
- [72]: Batty, G. D., Jung, K. J., Mok, Y., Lee, S. J., Back, J. H., Lee, S., & Jee, S. H. (2018). Oral health and later coronary heart disease: Cohort study of one million people. *European journal of preventive cardiology*, 25(6), 598–605. <https://doi.org/10.1177/2047487318759112>
- [73]: Lee, S. K., & Hwang, S. Y. (2021). Oral health in adults with coronary artery disease and its risk factors: a comparative study using the Korea National Health and Nutrition

- Examination Survey data. *BMC cardiovascular disorders*, 21(1), 71.
<https://doi.org/10.1186/s12872-021-01878-x>
- [74]: Martini, A. M., Moricz, B. S., Ripperger, A. K., Tran, P. M., Sharp, M. E., Forsythe, A. N., Kulhankova, K., Salgado-Pabón, W., & Jones, B. D. (2020). Association of Novel Streptococcus sanguinis Virulence Factors With Pathogenesis in a Native Valve Infective Endocarditis Model. *Frontiers in microbiology*, 11, 10.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00010>
- [75]: Bezamat M. (2022). An updated review on the link between oral infections and atherosclerotic cardiovascular disease with focus on phenomics. *Frontiers in physiology*, 13, 1101398. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1101398>
- [76]: Gianos, E., Jackson, E. A., Tejpal, A., Aspary, K., O'Keefe, J., Aggarwal, M., Jain, A., Itchhaporia, D., Williams, K., Batts, T., Allen, K. E., Yarber, C., Ostfeld, R. J., Miller, M., Reddy, K., Freeman, A. M., & Fleisher, K. E. (2021). Oral health and atherosclerotic cardiovascular disease: A review. *American journal of preventive cardiology*, 7, 100179.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100179>
- [77]: Martini, A. M., Moricz, B. S., Ripperger, A. K., Tran, P. M., Sharp, M. E., Forsythe, A. N., Kulhankova, K., Salgado-Pabón, W., & Jones, B. D. (2020). Association of Novel Streptococcus sanguinis Virulence Factors With Pathogenesis in a Native Valve Infective Endocarditis Model. *Frontiers in microbiology*, 11, 10.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00010>
- [78]: Armstrong, G. P. (2022). Endocardite infecciosa [Online]. Retrieved from <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-do-cora%C3%A7%C3%A3o-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/endocardite/endocardite-infecciosa> [Accessed 7 Aug 2023].
- [79]: Dörfer, C., Benz, C., Aida, J., & Campard, G. (2017). The relationship of oral health with general health and NCDs: a brief review. *International dental journal*, 67 Suppl 2(Suppl 2), 14–18. <https://doi.org/10.1111/idj.12360>
- [80]: Kodovazenitis, G., Pitsavos, C., Papadimitriou, L., Deliargyris, E. N., Vrotsos, I., Stefanadis, C., & Madianos, P. N. (2011). Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients. *Journal of dentistry*, 39(12), 849–854. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.09.005>
- [81]: Rahimi, A., & Afshari, Z. (2021). Periodontitis and cardiovascular disease: A literature review. *ARYA atherosclerosis*, 17(5), 1–8.
<https://doi.org/10.22122/arya.v17i0.2362>

[82]: Sanchez, P., Everett, B., Salamonson, Y., Ajwani, S., Bhole, S., Bishop, J., Lintern, K., Nolan, S., Rajaratnam, R., Redfern, J., Sheehan, M., Skarligos, F., Spencer, L., Srinivas, R., & George, A. (2017). Oral health and cardiovascular care: Perceptions of people with cardiovascular disease. *PloS one*, 12(7), e0181189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181189>

Anexos

Anexo 1- Tabela suplementos alimentares para distúrbios do sono disponíveis na Farmácia de Coimbrões

Nome Comercial	Imagem ilustrativa	Composição	Posologia
Arkosono Forte ®		Melatonina (1.9 mg) Passiflora Valeriana Vitamina B6	1 comprimido, 1 hora antes de deitar
Melamil ®		Melatonina (600 mg/100 ml)	4 gotas (1 mg melatonina), 30 minutos antes de deitar
Melamil Tripto ®		Melatonina (200 mg/100 ml) Triptofano Vitamina B6	0.5 ml, 30 minutos antes de deitar
Melatonat Forte ®		Melatonina (1 mg) Triptofano	1 cápsula, 1 a 2 horas antes de deitar
Nytcalm ®		Valeriana	1 ou 2 comprimidos antes de deitar

Nome comercial	Imagem ilustrativa	Composição	Posologia
Sedivitax ®		Papoila da califórnia Passiflora Valeriana	2 ou 3 cápsulas à noite
Stilnoite ®		Melatonina (1 mg) Papoila da califórnia Passiflora Vitamina B6	1 comprimido, 30 minutos a 1 hora antes de deitar
Valdispert 45 ®		Valeriana	3 a 6 comprimidos, 30 minutos antes de deitar
Valdispert 125 ®		Valeriana	3 a 4 comprimidos, 30 minutos antes de deitar
Valdispert 450 ®		Valeriana	1 comprimido, 30 minutos antes de deitar
Valdispert Noite Rapid ®		Melatonina (1.9 mg)	1 comprimido orodispersível, 30 minutos antes de deitar
Valdispert Noite Total ®		Melatonina (1 mg) Papoila da califórnia	1 cápsula, 30 minutos antes de deitar

Nome comercial	Imagem ilustrativa	Composição	Posologia
Valdispro Sono Longo ®		Papoila da califórnia Passiflora Valeriana	1 comprimido, 30 minutos antes de deitar
Valmel ®		Melatonina	2 gotas (1 mg melatonina), 30 minutos antes de deitar
Win-Fit Melatonina ®		Melatonina (1.5 mg) 5-hidroxitriptofano	1 comprimido mastigável ao deitar
Zzzquil ®		Melatonina (1 mg) Vitamina B6 Valeriana	1 goma, 30 minutos antes de deitar

Anexo 2- Apresentação realizada no âmbito da formação interna acerca do uso de terapêutica hormonal na endometriose



ENDOMETRIOSE [1],[2]

Acerca da doença



Cerca de 35 mil mulheres



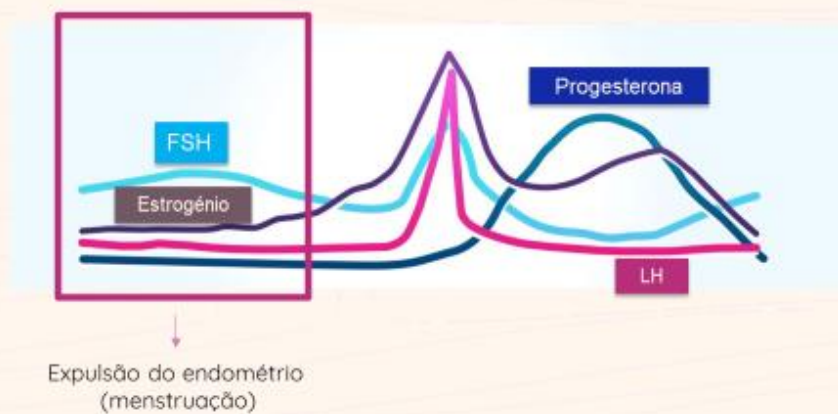
Mais de 136 milhões de mulheres

- ✓ Presença de endométrio fora do útero;
- ✓ Doença dependente de estrogénio;
- ✓ Surge a partir da menarca e pode manter-se até à menopausa.

3

ENDOMÉTRIO [3],[4]

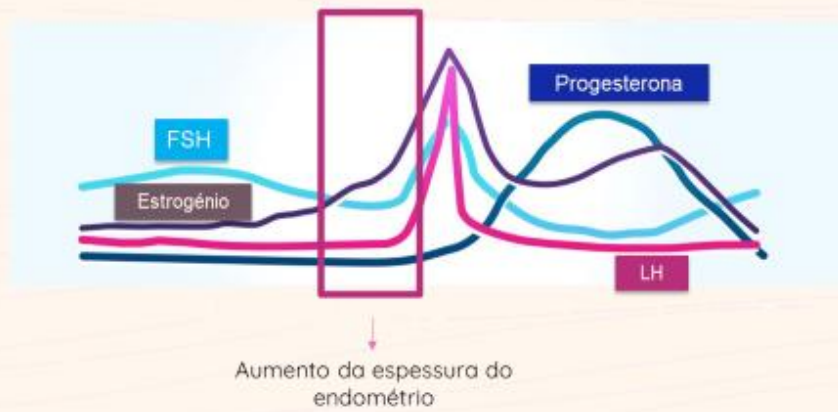
Ciclo menstrual



4

ENDOMÉTRIO ^{[3],[4]}

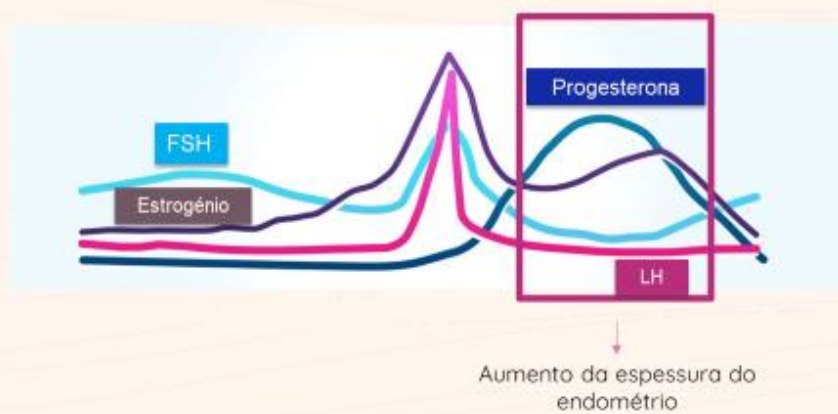
Ciclo menstrual



5

ENDOMÉTRIO ^{[3],[4]}

Ciclo menstrual



6

ENDOMETRIOSE [2],[9]

Zonas afetadas

Mais comuns

- Trompas de Falópio;
- Zona pélvica;
- Ovários.



Endometriomas



Menos comuns

- Intestino grosso;
- Intestino delgado;
- Pulmões;
- Pericárdio;
- Pele;
- Nariz.

7

ENDOMETRIOSE [2],[6]

Possíveis causas

✓ Menstruação retrógrada

Células endometriais não eliminadas



Deposição e desenvolvimento no exterior da pélvis



Associada a defeitos celulares ou grande quantidade de tecido menstrual.

✓ Células extra-uterinas apresentam a capacidade de se tornar em células endometriais

✓ Transporte de células endometriais através da corrente sanguínea

8



ENDOMETRIOSE ^[5]

Fatores de risco

1. **Genético;**
2. Nuliparidade;
3. Gravidez tardia;
4. Menarca precoce;
5. Ciclo menstrual superior a 27 dias;
6. **Níveis elevados de estrogênio;**
7. Menopausa tardia.

ENDOMETRIOSE ^[7]

Sintomas

- **DOR;**
relacionada com o local onde existe o tecido endometrial
- Alterações do trânsito gastrointestinal;
- Hematúria;
- Hemorragias retais;
- **Irregularidades menstruais;**
- Dificuldade em engravidar;
- **Infertilidade.**

→ Bloqueio das trompas de Falópio com aglomerados de tecido endometrial

ENDOMETRIOSE [2],[9]

Tratamento

AINEs

Cirurgia não conservativa

Cirurgia conservativa

Terapêutica hormonal

- Inibidores da aromatase;
- Contracetivos orais combinados;
- Progestativos;
- Análogos GnRH;
- Antagonistas GnRH;
- Moduladores seletivos dos recetores de progesterona.

11

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES^[6]



PGE_2 : atua nos neurónios sensoriais periféricos causando a sensação de dor e estimula a produção de estrogénio no tecido endometrial ectópico.

$\text{PGF}_{2\alpha}$: contração da musculatura lisa do útero.

12

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES ^[6]

Desvantagens

- Uso continuado associado a efeitos adversos;
- Não atuam na raiz do problema.

Vantagens

- Fácil acesso.



13

TERAPÊUTICA HORMONAL ^[8]

Contracetivos orais combinados

Componente estrogénico + Componente progestativo

Baixa concentração

Impede crescimento endométrio ectópico



Vantagens

- Atrofia endométrio ectópico;
- Diminui dismenorrela;
- Bem tolerada.

Desvantagens

- Recorrência da doença com o fim da toma;
- Ação diminuída quando existe resistência à progesterona.

14

TERAPÊUTICA HORMONAL ^{[9],[10]}

Progestativos

Apenas componente progestativo

- ✓ Impede crescimento endométrio ectópico;
- ✓ Ação anti-inflamatória;
- ✓ Ação anti-proliferativa.

Ação oposta ao estrogênio



Vantagens

- Decidualização endometrial;
- Atrofia do endométrio;
- Diminuição da dor;
- Reduzidos efeitos adversos.

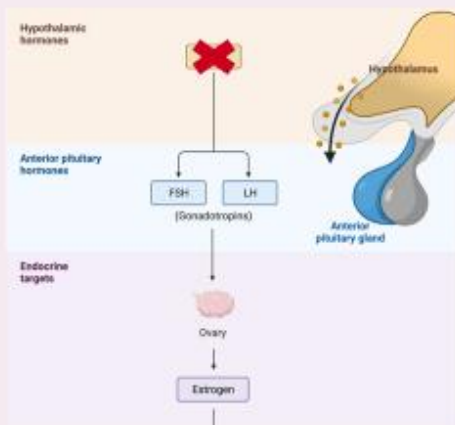
Desvantagens

- Resistência à progesterona.

15

TERAPÊUTICA HORMONAL ^[6]

Antagonistas da GnRH



Ação depende da dose administrada:

→ Em doses baixas:

Inibição parcial da produção de estrogênio, pelo que a ovulação se mantém.

→ Em doses altas:

Maior inibição da produção de estrogênio.

16

TERAPÊUTICA HORMONAL ^[6]

Antagonistas da GnRH

Vantagens

- Uma vez que o **efeito depende da dose**, é possível minimizar os efeitos adversos que surgem da diminuição do nível de estrogénio.

Desvantagens

- **Não inibem a ovulação**, pelo que deve ser utilizado outro método contraceutivo.



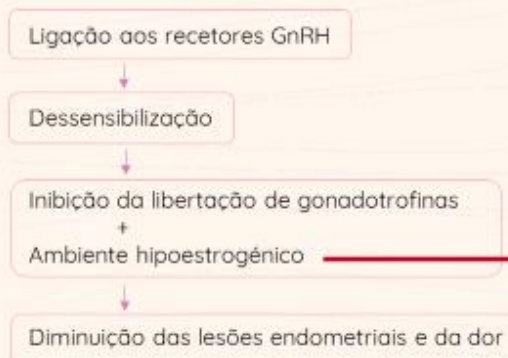
Elagolix

Aprovado pela FDA, não comercializado em Portugal.

17

TERAPÊUTICA HORMONAL ^{[6],[8],[11]}

Agonistas da GnRH

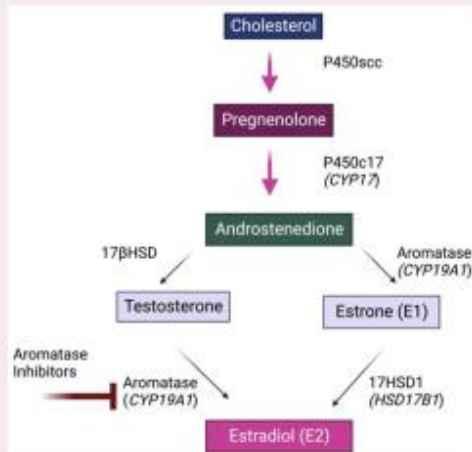


Precaução em jovens adultas;
Associar suplementação hormonal;
Não utilizar durante mais de 6 meses.

18

TERAPÊUTICA HORMONAL ^[6]

Inibidores da aromatase



Aromatase encontra-se sobre expressa em mulheres com endometriose, o que causa um **ambiente hiperestrogênico**.

→ Geralmente associados a análogos da GnRH, progestativos ou contraceptivos orais combinados;

→ Terapêutica de eleição em mulheres menopausadas.

19

TERAPÊUTICA HORMONAL ^{[6],[8]}

Inibidores da aromatase

Vantagens

- ↓ dor refratária à terapêutica;
- ↓ tamanho das lesões endometriais.

Desvantagens

- Afrontamentos e perda de massa óssea.



Letrozol

Inibidor da aromatase de 3ª geração.

Maior inibição reversível da aromatase, pelo que tem menos efeitos adversos.

Particularmente relevante na endometriose reto-vaginal.

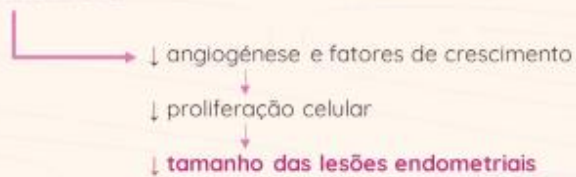
20

TERAPÊUTICA HORMONAL [6],[8]

Moduladores seletivos dos recetores de progesterona

Esteroides sintéticos que de acordo com o local onde exercem a sua ação podem atuar como agonistas ou antagonistas.

Mecanismo de ação pouco conhecido



21

TERAPÊUTICA HORMONAL [6],[8]

Moduladores seletivos dos recetores de progesterona

Vantagens

- Menor incidência de efeitos adversos relacionados com a ↓ dos níveis de estrogénio;
- Redução do sangramento das lesões.

Desvantagens

- Provocam alterações ao nível do endométrio, razão pela qual o seu **uso não é recomendado.**



Mifepristona e acetato de ulipristal

↓
Dano hepático (requer monitorização)

22



23

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]: Mulherendo. (2023). Endometriose. [Online]. Retrieved from <https://mulherendo.pt/endometriose-5/> [Accessed 5 Jun 2023].
- [2]: organization, w. h. (2023). Endometriosis. [Online]. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> [Accessed 19 Jun 2023].
- [3]: Clearblue. (2022). Ciclos menstruais e a ovulação. Retrieved from <https://pt.clearblue.com/ciclo-menstrual/ciclos-menstruais-e-a-ovulacao?fbclid=IwAR1SrqZVfgeMMDjhsXisubR7aHo0GxZcJpujFFuy0ZixFYvZzVrPwT9o8mM>
- [4]: McLaughlin, J. E. (2022). Menstrual Cycle. [Online]. Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/home/women-s-health-issues/biology-of-the-female-reproductive-system/menstrual-cycle> [Accessed 19 Jun 2023].
- [5]: Wasson, M. (2023). Endometriosis. [Online]. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endometriosis/symptoms-causes/syc-20354656> [Accessed 8 Jun 2023].
- [6]: Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Millad, M., & Wei, J. (2019). Endometriosis. Endocrine reviews, 40(4), 1048-1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
- [7]: Setúbal, A. (2023). Endometriose: sintomas, diagnóstico e tratamentos. [Online]. Retrieved from <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/endometriose-sintomas-tratamentos> [Accessed 18 Jun 2023].
- [8]: Ginecologia, S. P. d. (2015). Consenso sobre Endometriose. Penela.
- [9]: Brichant, G., Laraki, I., Henry, L., Munaut, C., & Nisolle, M. (2021). New therapeutics in endometriosis: a review of hormonal, non-hormonal, and non-coding RNA treatments. International Journal of Molecular Sciences, 22(19), 10498.
- [10]: Vannuccini, S., Clemenza, S., Rossi, M., & Petroglia, F. (2022). Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 23(3), 333-355.
- [11]: Resta, C., Moustagiannis, A., Chatziniakita, E., Ntalianis, D. M., Ntalianis, K. M., Philippou, A., ... & Vlahos, N. (2023). Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)/GnRH Receptors and Their Role in the Treatment of Endometriosis. Cureus, 15(4).

24



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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