U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz de Rodrigues Aires

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz de Rodrigues Aires

Farmácia Silva Marques

Março a agosto de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Pedro Tiago Rodrigues Moreira

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 nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 25 de setembro de 2023

Beatriz de Rodrigues Aires

Resumo

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes (I e II).

A Parte I diz respeito ao estágio em farmácia comunitária realizado na Farmácia Silva Marques, entre 1 de março e 31 de agosto. Conta com caracterização do espaço da farmácia, local circundante e serviços que oferece à população. São também descritas as atividades e tarefas realizadas durante o estágio, de entre as quais: a realização de folhetos sobre os serviços prestados pela farmácia, um rastreio cardiovascular e uma campanha de sensibilização a turmas do pré-escolar.

Na Parte II deste relatório encontram-se dois temas de pesquisa que surgiram no decorrer da atividade farmacêutica. O Tema 1, sobre a utilização de metformina no tratamento do acne associado à Síndrome de Ovários Poliquísticos e o Tema 2 que descreve alguns usos *off-label* do sildenafil, bem como os respetivos esquemas posológicos.

Agradecimentos

Com a apresentação e defesa deste relatório findam 5 anos repletos de emoções, esforço e dedicação, restando-me agradecer a quem caminhou comigo e a quem, não percorrendo o mesmo caminho, esteve lá para me ajudar e motivar.

Aos docentes da FFUP, agradeço o caráter e disponibilidade, em especial ao Professor Doutor Paulo Lobão, que me acompanhou nestes últimos 6 meses.

À equipa da Farmácia Silva Marques, em especial à Dr.ª Maria Clara Inácio, agradeço a oportunidade, paciência, disposição e conhecimentos transmitidos. Ao resto da equipa reitero os agradecimentos e acrescento um obrigado por me fazerem sentir enturmada desde o primeiro dia.

Aos meus pais, obrigado por todo o esforço e apoio desde sempre. Obrigado por não duvidarem e por confiarem nas minhas capacidades, em mim, e no meu percurso.

Ao meu irmão, Luís Carlos, agradeço a paciência, a amizade, e a disponibilidade para ajudar naquilo que estava ao seu alcance.

Aos meus amigos, que a faculdade me trouxe, obrigada pelos momentos e motivação, em especial à Vera por ter passado cinco anos sempre a meu lado, justamente desde o primeiro dia, almejando que esta seja uma amizade que me acompanhe durante a vida.

Índice Geral

Resumo iv

Agradecimentos v

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos vii

Índice de Tabelas vii

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos vii

Lista de abreviaturas viii

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1

Contextualização do estágio curricular 1

Atividades desenvolvidas 3

Atividade 1: Folheto Pressão Arterial, Glicemia, Triglicerídeos e Colesterol 3

Atividade 2: Rastreio Cardiovascular 5

Atividade 3: Campanha de sensibilização “Valormed nos Oceanos” a turmas do pré-escolar 6

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 8

Tema 1 – Utilização de metformina para tratamento do acne em mulheres com Síndrome de Ovários Poliquísticos 8

Tema 2 – Utilização *off-label* de Sildenafil 19

Conclusão global 31

Bibliografia 32

Anexos 47

Índice de Figuras

Figura 1 - Fatores associados a PCOS 9
Figura 2 - Estrutura química da Metformina 16
Figura 3 - Estrutura química do Sildenafil 19
Figura 4 - Síntese de Óxido Nítrico pela via da sintetase de Óxido Nítrico 23
Figura 5 - Descoloração digital, sinal clínico de RP. 25
Figura 6 - Esquema de formação de edema cerebral causado por hipoxia 27
Figura 7 - Esquema da formação de edema pulmonar de alta altitude 28

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio.....1
Tabela 2 - Fenótipos PCOS segundo os critérios de Rotterdam 10

Índice de Anexos

Anexo 1 – Panfleto Colesterol e Triglicerídeos 47
Anexo 2 – Panfleto Diabetes 48
Anexo 3 – Panfleto Pressão Arterial 49
Anexo 4 – Cartaz de divulgação Rastreio Cardiovascular 50
Anexo 5 – Tabela SCORE.....51
Anexo 6 – Tabela SCORE 2.....52
Anexo 7 – Apresentação Valormed nos Oceanos 53

Lista de abreviaturas

ACE-2: enzima de conversão de angiotensina 2

Akt: proteína cinase B

AMH: hormona anti-mülleriana

AMPK: proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina

DCV: doenças cardiovasculares

DHEA: deidroepiandrosterona

eNO: óxido nítrico endotelial

FR: fenómeno de Raynaud

FSH: hormona folículo-estimulante

FSM: Farmácia Silva Marques

GLUT: transportador da glucose

GMPc: monofosfato de guanosina cíclico

GnRH: hormona libertadora de gonadatrofinas

HDL: lipoproteína de alta densidade

IGF: fator de crescimento semelhante à insulina

IGFBP: proteína ligante IGF-1 tipo 3

IL: interleucina

iNO: óxido nítrico inalado

LDL: lipoproteína de baixa densidade

LH: hormona luteinizante

mTOR: alvo da Rampamicina de mamífero

mTORC1: complexo da proteína alvo mecanístico da rapamicina

NO: óxido nítrico

OMS: Organização Mundial de Saúde

ONU: Organização das Nações Unidas

PAH: hipertensão arterial pulmonária

PCOM: morfologia ovárica poliquística

PCOS: Síndrome de Ovários Poliquísticos

PDE: fosfodiesterase

PH: hipertensão pulmonar

PI3K: fosfatidilinositol-3-cinase

PPH: hipertensão pulmonar primária

PPHN: hipertensão pulmonar neonatal

RI: resistência à insulina

SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SCREBP-1c: *sterol regulatory element-binding protein 1c*

SHBG: globulina ligante de hormonas sexuais

SPH: hipertensão pulmonar secundária

SSc: esclerose sistémica

TGF-β1: fator de crescimento transformador β-1

TNFα: fator de necrose tumoral α

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Contextualização do estágio curricular

O estágio de farmácia comunitária decorreu na Farmácia Silva Marques (FSM), em Mafamude, Vila Nova de Gaia, durante os meses de março a agosto de 2023, perfazendo 6 meses.

A FSM encontra-se localizada a 10 minutos da Avenida da República, em Vila Nova de Gaia, numa zona predominantemente residencial e em crescimento, rodeada de uma panóplia de serviços, incluindo a Escola Básica Manuel António Pina, a Escola Profissional do Infante e diversas zonas de comércio e lazer, como o Parque Municipal da Lavandeira. O horário de funcionamento é das 8h30min às 20h30min nos dias úteis e das 9h às 20h aos sábados e feriados, fazendo parte da rede de farmácias de serviço, com horário contínuo em rotatividade com outras farmácias e por cerca de uma vez por mês.

Durante o estágio realizei vários horários em esquema rotativo, de forma a potenciar o contacto com vários tipos de clientes e diversas situações.

Grande parte da atividade da FSM centra-se na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica e no aconselhamento farmacêutico em produtos de saúde, bem-estar e dermocosmética, porém a farmácia também oferece vários serviços farmacêuticos, como a determinação de parâmetros bioquímicos e administração de injetáveis. No primeiro sábado de cada mês conta ainda com consultas de podologia.

A equipa da FSM integra a diretora técnica, Dr.ª Maria Clara Inácio, os farmacêuticos Dr.ª Catarina Oliveira e Dr. Pedro Moreira e a técnica de farmácia Helena Freitas.

A tabela 1, abaixo, descreve o cronograma de tarefas e atividades realizado na Farmácia Silva Marques.

Tabela 1 *- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio*

Atividade	Mês					
	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção de encomendas	X	X	X	X	X	X
Controlo de Stocks		X	X	X	X	X

Controlo de prazos de validade	X	X	X	X	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos	X	X	X	X	X	X
Observação de atendimentos	X	X				
Atendimento e dispensa			X	X	X	X
Aconselhamento farmacêutico			X	X	X	X
Gestão de reservas	X	X	X	X	X	X

A primeira parte do estágio na FSM englobou maioritariamente tarefas de *backoffice*, tendo sido importantes tanto para a familiarização com o espaço da farmácia e *Sifarma 2000*, como também para a compreensão dos protocolos internos da farmácia. A partir do primeiro dia, com supervisão da equipa, rececionei e armazenei encomendas. Durante o mês de março foi-me dada a oportunidade de controlar os prazos de validade e fazer a gestão de reservas; proceder ao controlo de stocks e devoluções de produtos aos fornecedores e realizar a recolha de contentores Valormed.

Além do mais, neste primeiro mês comecei a medir parâmetros bioquímicos e fisiológicos, primeiro com acompanhamento e posteriormente de forma autónoma realizando neste hiato de tempo a primeira atividade: folhetos sobre estes parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

A destrate, durante os dois primeiros meses, o inicial e o seguinte abril, mediante consentimento do utente, foi-me permitido acompanhar atendimentos por forma a adquirir conhecimento e familiaridade com o módulo de atendimento. Em maio passei a atender e dispensar medicação autonomamente, tarefa que engloba o aconselhamento farmacêutico que muito me apraz e realiza. Ademais neste mês também foi realizado um rastreio cardiovascular na Escola Básica Manuel António Pina e, nessa mesma escola, durante o mês de junho procedemos a uma campanha de sensibilização a turmas do pré-escolar que permitiu o contacto com a realidade demográfica e socioeconómica da zona onde está integrada a FSM

tendo fomentando a apetência que tenho vindo a desenvolver para a comunicação, as relações humanas e interpessoais e a promoção do sentimento comunitário.

Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Folheto Pressão Arterial, Glicemia, Triglicerídeos e Colesterol

A medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, incluindo a medição do colesterol total, triglicerídeos, glicemia capilar e pressão arterial, estão entre os serviços mais procurados e solicitados em farmácia comunitária, sendo o mais comum a medição da pressão arterial, requerida diariamente.

Para publicitar e divulgar estes serviços, fomentando o conhecimento e a literacia dos utentes sobre os assuntos, foram desenvolvidos panfletos alusivos a cada tema (Anexos 1, 2 e 3).

Adentrando, a hipertensão arterial é uma doença silenciosa e crónica, pelo que deve ser devida e regularmente monitorizada por forma a proporcionar um melhor e eficaz tratamento atempado às comorbilidades e patologias que nela conhecem a sua génese ou pelo menos fator potenciador. Meras alterações no estilo de vida, coadjuvadas, quando necessário, com medicação ajudam a controlar a hipertensão, ajudando a evitar consequências graves, como ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e insuficiência cardíaca (1).

Segundo as guidelines da *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension* (ESC/ESH), uma pressão arterial normal está compreendida entre valores de pressão sistólica (pressão exercida nas artérias quando o coração contrai) de 120 mmHg e 129 mmHg, e de pressão diastólica (pressão exercida quando o coração relaxa) entre os 80 mmHg e os 84 mmHg. Para um diagnóstico de hipertensão arterial a pressão sistólica estará acima dos 140 mmHg e/ou a pressão diastólica acima dos 90mmHg (2).

Apesar da terapia farmacológica ser bastante eficiente no controlo da pressão arterial, adotar um estilo de vida saudável é uma medida essencial devendo cada utente conhecer e saber do seu próprio organismo para que em conjunto com as equipas médicas, o farmacêutico possa obviar quer aos fatores de risco quer a situações em que mais que prevenir se está já em fase de remediar e colmatar os erros cometidos. Dentro das medidas não farmacológicas a adotar encontram-se a redução da ingestão de sal, dieta saudável, controlo do peso corporal, prática de exercício físico, cessação tabágica e moderação no consumo de álcool (1,3,4).

Não menos importante, a medição da glicemia capilar permite obter resultados quase imediatos da concentração de glicose no sangue. Valores normais devem encontrar-se entre os 70mg/dl e 100mg/dl em pessoas saudáveis e abaixo dos 126 mg/dl em pessoas diabéticas. O exame deve ser realizado em jejum, já que a ingestão de alimentos altera os valores da glicemia pós-prandial (5,6).

Valores abaixo dos 70 mg/dl são indicativos de estado de hipoglicemia, verificando-se por o utente saltar refeições ou as atrasar; por haver um excesso de insulina ou medicação para tratamento da diabetes; em função de refeições pobres em hidratos de carbono ou até mesmo pela prática excessiva de exercício físico. O quadro oposto ou excesso de glucose no sangue remete-nos para um quadro de hiperglicemia. No caso da diabetes ocorre principalmente por produção insuficiente de insulina e/ou ação ineficiente desta. Utentes com hiperglicemia normalmente apresentam sintomas como cansaço, micção frequente, visão turva, xerostomia ou comichão na zona genital (7).

Os triglicerídeos são a principal forma de gordura do organismo, produzidos pelo fígado e estão presentes em diversos alimentos. São armazenados no tecido adiposo, servindo de reserva energética (8).

Valores de triglicerídeos são considerados normais quando se encontram abaixo dos 150 mg/dl e estamos perante hipertriglicemia quando existe um excesso destas gorduras, marcado por valores acima dos 200 mg/dl (9). Valores fora dos normais podem estar relacionados com predisposição genética, obesidade, diabetes *mellitus*, consumo excessivo de álcool e até gravidez. Medicação como corticosteroides, β-bloqueadores e diuréticos também podem levar ao aumento dos triglicerídeos (8).

O colesterol, um dos fatores de maior risco para a ocorrência de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e para uma inexorável degradação da qualidade de vida. Estima-se que em Portugal, 68,5% dos portugueses apresente valores iguais ou superiores a 190 mg/dl (10). Estes lípidos podem ser divididos em lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL). O HDL impede o LDL de se alojar nas paredes das artérias, variando os seus níveis ideais consoante o sexo, devendo ser superiores a 40 mg/dl nos homens e 50 mg/dl nas mulheres. O LDL é responsável pelo estreitamento das artérias levando à formação de placas de aterosclerose que culminam invariavelmente em eventos cardiovasculares e/ou cerebrovasculares (11).

A medição do colesterol total é utilizada para estimar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Valores ideais de colesterol total situam-se abaixo dos 200 mg/dl (12).

Assim como para o resto dos parâmetros bioquímicos, mudanças no estilo de vida podem ser benéficas no controlo dos triglicerídeos e colesterol.

Concluindo, as estratégias comunitárias de promoção de saúde são importantes para elucidar e sensibilizar as pessoas para comportamentos saudáveis, de modo a alcançar melhores resultados a nível de saúde. A educação deve ser feita em todas as faixas etárias, visando criar hábitos saudáveis o mais cedo possível.

Atividade 2: Rastreio Cardiovascular

Em Portugal, a Fundação Portuguesa de Cardiologia dedica o mês de maio, desde 2013, ao mês do coração (13). Esta campanha tem como objetivo a sensibilização dos cidadãos para os perigos das doenças cardiovasculares (DCV) e a importância da sua prevenção (14). De forma a fazer chegar esta campanha a um maior número de pessoas, a FSM realizou um rastreio cardiovascular na Escola Básica Manuel António Pina no dia 19 de maio (Anexo 4). No rastreio foram efetuadas as medições dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos dos doentes e analisadas as tabelas de SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation)* e SCORE2 (Anexos 5 e 6).

Houve também a oportunidade de apresentar e explicar estas tabelas à equipa da farmácia, em formação interna oral, realizada antes do rastreio.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) identifica 4 doenças crónicas prioritárias: doenças cardiovasculares, diabetes, doenças oncológicas e doenças respiratórias crónicas (15).

Na maioria dos casos, as doenças cardiovasculares são de etiologia aterosclerótica e encontram-se entre as principais causas de morbimortalidade em Portugal, representando um terço de toda a mortalidade da população (16,17). Dentro dos fatores de risco encontram-se fatores modificáveis (hipertensão arterial, diabetes *mellitus,* hipercolestrolemia, entre outros) e estima-se que 75% das DCV possam ser atribuídas a estes fatores. Já os fatores de risco não modificáveis englobam sexo, idade, historial prévio e história familiar (16).

Em Portugal, estudos concluíram que 68% da população apresenta dois ou mais fatores de risco de DVC e 22% quatro ou mais. Destes, os mais relevantes

são a diabetes *mellitus*, hipercolesterolemia, a hipertensão arterial, a obesidade e o tabagismo (16).

Para avaliar o risco de DCV utilizou-se até 2021 a tabela SCORE, que fazia uma estimativa do risco de o doente desenvolver um evento cardiovascular fatal, nos próximos 10 anos. Esta tabela baseava-se na idade, sexo, pressão arterial sistólica, hábitos tabágicos e valor do colesterol total. Posteriormente foi lançada a tabela SCORE2, que difere da primeira passando a considerar que o cálculo do risco envolve o valor de HDL do doente e consubstanciando a capacidade de prever o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, também a 10 anos. Na nova escala, Portugal deixa de estar no nível de risco mais baixo e passa a fazer parte das zonas com risco moderado (18,19).

Os farmacêuticos comunitários note-se, conseguem ter uma oportunidade única no que toca à prevenção de DVC, podendo identificar fatores de risco na sua génese ao mesmo tempo que podem desenvolver ações que influenciem o doente a levar um estilo de vida mais saudável ou realizar as modificações necessárias, promovendo a literacia em saúde (16,20).

O rastreio que a FSM levou a cabo serviu para a sensibilização de uma população que, em grande maioria, não estava habituada a fazer o controlo dos seus parâmetros bioquímicos e desconhecia o risco cardiovascular a que estava sujeita, levando-nos a constatar o que outros certamente já sabiam antes de nós, que enquanto farmacêuticos, somos, muitas vezes, os primeiros a contactar com a pessoa, o sujeito e, por conseguinte, os primeiros a dar-lhe a conhecer os riscos que estão presentes na sua vida, mercê muitas das vezes de uma vida desregrada, carente de hábitos alimentares saudáveis e, assim, a ajudá-lo a promover hábitos consentâneos com uma vida com qualidade.

Atividade 3: Campanha de sensibilização "Valormed nos Oceanos" a turmas do pré-escolar

No dia 8 de junho é celebrado o Dia Mundial dos Oceanos, decretado pela Organização das Nações Unidas (ONU) desde 2008, e que pretendeu proceder à chamada de atenção, indelével, quanto à sua importância e ao dever de utilizar os recursos de forma sustentável (21,22).

Apoiados na ideia e no marco histórico, elaboramos uma campanha de sensibilização para o pré-escolar da Escola Básica Manuel António Pina, que

provesse por dar a conhecer a iniciativa Valormed e o impacto dos resíduos medicamentosos no oceano (Anexo 7).

Na ação foi explorado o ciclo que estes resíduos seguem ao serem erradamente eliminados tanto pelo lixo orgânico das nossas habitações como pelos esgotos e o seu subsequente impacto nos oceanos, indicando como alternativa a iniciativa Valormed, e a forma como esta associação faz a gestão destes resíduos, dispondo deles através de métodos sustentáveis, adequados ao bem agir e à preocupação ambiental.

Resíduos farmacêuticos despejados pelos esgotos chegam até às Estações de Tratamento de Águas Residuais que são ineficientes na remoção destes contaminantes das águas de consumo, sabendo-se que em geral, estas Estações de Tratamento apenas reduzem sólidos e bactérias, principalmente por reações de oxidação da água (24,25).

Já quando os resíduos são colocados nos lixos orgânicos e levados para aterros e lixeiras, os maiores problemas, de difícil ou impossível resolução, são as infiltrações no solo e o arrastamento para o mar (26).

É estimado que, em Portugal, cada família possua em casa cerca de 1097 gramas de produtos farmacêuticos e que só 20% destes estejam a ser utilizados (23).

Apesar de ainda não haver consenso sobre a totalidade do impacto da poluição química nos oceanos, reconhece-se que os organismos aquáticos são especialmente vulneráveis aos seus efeitos, nomeadamente por feminização por exposição a medicação hormonal. Estes efeitos começam a sentir-se em espécies pequenas, sendo que rapidamente sobem pela cadeia alimentar, tendo-se já encontrando concentrações preocupantes de químicos na corrente sanguínea de peixes de grande porte e outras criaturas marinhas e mesmo provas de que podem chegar até ao ser humano, desencadeando efeitos no seu aparelho reprodutivo (25,27).

De extremo impacto ambiental, embalagens de plástico arrastadas para rios e para os oceanos, onde as ondas e os ventos as vão decompor e converter em pequenos fragmentos, microplásticos, podem chegar a formar ilhas de lixo flutuantes, como no Pacífico Norte, levando à degradação de ecossistemas e à exposição da fauna e flora a químicos pestilentos, além de que está estimado que

mais de um milhão de animais morra anualmente ao confundir plástico com alimentos (28).

O Valormed é uma associação sem fins lucrativos portuguesa que existe desde 1999 e que faz a gestão dos resíduos e embalagens dos produtos farmacêuticos recolhidos pelas farmácias (23), considerando que o percurso dos resíduos no ciclo do Valormed passa pela entrega destes às farmácias, onde são colocados em contentores próprios e que depois da recolha são separados e classificados de forma a poderem ser reciclados ou incinerados (24), mas note-se que apesar destas boa práticas, que começam a ser prevalecentes e do número de resíduos entregue nas farmácias estar a aumentar, estudos ainda apontam que 1/3 das famílias portuguesas não faz a separação adequada destes resíduos (23).

Esta ação foi importante para dar a conhecer o Valormed a crianças a partir dos 3 anos, sensibilizando-as, porque é de "pequenino que se torce o pepino", para uma correta eliminação dos resíduos e contou-se com o apoio da associação que disponibilizou um vídeo animado que incluímos na apresentação e um "*Quiz*" final para as crianças fazerem, assim como um livro de atividades, com a mensagem transmitida no vídeo em banda desenhada para as crianças poderem partilhar com os pais, incentivando-os e fazendo-os perfilhar a ideia de um mundo novo, atento ao meio ambiente que partilhamos com todos os seres vivos do planeta.

Agrada-nos a ideia de que ajudamos e ajudaremos a fazer a diferença e desde logo o comprovamos quando a FSM, nos dias seguintes registou um aumento da afluência de resíduos farmacêuticos colocados nos contentores Valormed, declarando a atividade como bastante enriquecedora.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Utilização de metformina para tratamento do acne em mulheres com Síndrome de Ovários Poliquísticos

1. Introdução

No decorrer de um atendimento, surgiu um caso de uma doente com síndrome de ovários poliquísticos que, de entre outras comorbilidades, sofria de acne severo o que numa sociedade que cada vez mais preconiza a cultura da imagem, impactava negativamente na sua qualidade de vida e que a tinha levado a já ter recorrido a vários tratamentos, todos sem surtirem efeito.

Tema que é emocionante, suscitou curiosidade, decidindo-me a explorá-lo, de modo a entender melhor a forma como estas patologias estão interligadas e como a metformina se encaixa na terapêutica.

2. Síndrome de Ovários Poliquísticos

A Síndrome de Ovários Poliquísticos (PCOS), inicialmente chamado de síndrome Stein-Leventhal, é um transtorno endócrino que afeta cerca de 6 a 20% da população, sendo o transtorno mais comum em mulheres de idade fértil, desenvolvendo-se normalmente durante a puberdade. Esta síndrome é essencialmente marcada pela interação entre disfunção reprodutiva e transtornos metabólicos, resultando em efeitos crónicos na saúde das mulheres. Os sinais clínicos mais comuns incluem hirsutismo, ciclos menstruais irregulares, anovulação crónica e infertilidade (29–31).



Figura 1 *- Fatores associados a PCOS*

Tipicamente, a disfunção menstrual na PCOS começa na pré-puberdade, conseguindo mesmo provocar alterações na menarca. Normalmente, o padrão menstrual é de oligomenorreia (menos de 9 menstruações por ano), mas ocasionalmente são reportados casos de amenorreia (ausência de menstruação durante 3 ou mais meses consecutivos) (32).

A PCOS é considerada a causa mais comum de hiperandrogenismo e estima-se que perto de 40% das mulheres afetadas desenvolvam acne, estando este, muitas vezes, associado a hirsutismo (32,33) que é definido como excesso de pelo corporal numa distribuição masculina, incluindo no cimo dos lábios, no queixo, no

peito e no abdómen. Na PCOS o hirsutismo apresenta variabilidade étnica substancial (32).

O diagnóstico desta síndrome pode ser baseado em vários critérios, sendo o mais comum e inclusivo, para diagnósticos na idade adulta, o *Rotterdam 2003* (34), que requer a presença de pelo menos duas de três características: hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, disfunção ovulatória e morfologia ovárica poliquística (PCOM) (35–37). Quando se trata de mulheres na puberdade os critérios diferem, não sendo necessários ultrassons pélvicos para completar o diagnóstico (29,30,34,38).

Os ovários poliquísticos são detetados por ultrassom transvaginal mas este meio de diagnóstico é inespecífico, visto que mulheres sem PCOS também podem apresentar quistos ováricos (32).

Utilizando este critério de diagnóstico subdividem-se os casos de PCOS em fenótipos de A a D consoante as características presentes (34).

***Tabela 2** - Fenótipos PCOS segundo os critérios de Rotterdam*

	Hiperandroginismo	**Disfunção Ovulatória**	**PCOM**
Fenótipo A	X	X	X
Fenótipo B	X	X	
Fenótipo C	X		X
Fenótipo D		X	X

A PCOS está associada a diversas comorbidades, incluindo tendência para hipertensão e desenvolvimento de doença coronária vascular e doença vascular isquémica. Esta patologia tem uma natureza heterogénea complexa, refletindo interações entre diferentes proteínas e genes que englobam hiperandrogenismo, disfunção ovulatória, libertação de hormona libertadora de gonadatrofinas (GnRH)

aberrante que leva a secreção anormal de gonadatrofinas e resistência à insulina (RI). Estes fatores interagem e exacerbam-se mutuamente (29,30,39).

- **Disfunção da foliculogénese ovárica**

Num ciclo menstrual normal, pequenos aumentos de hormona folículo-estimulante (FSH) vão estimular o ovário a maturar um folículo, contendo um oócito. Este folículo produz estrogénio, que por sua vez estimula a glândula pituitária a produzir hormona luteinizante (LH). O pico de LH causa a ovulação. Depois da ovulação, o ovário produz estrogénio e progesterona (40,41).

Em mulheres com PCOS, existe um crescimento folicular aberrante, acelerado numa fase inicial e parando por completo no estádio antral, não permitindo ao folículo dominante crescer até um tamanho que provoque ovulação, acumulando no ovário vários folículos imaturos e que resulta num desequilíbrio dos níveis de estrogénio, progesterona, LH e FSH (29,30,42).

Altas concentrações de LH e desequilíbrio LH/FSH exacerbam a desregulação do crescimento folicular, causando a hipersecreção de androgénios pelas células teca, que, por sua vez, com a continuação da maturação folicular, vão inibir a proliferação e promover a apoptose (29,30).

Os androgénios normalmente são produzidos pelos ovários e pelas glândulas adrenais, sendo que em mulheres com PCOS há hipersecreção destes androgénios, associados ao crescimento folicular aberrante e à disfunção ovulatória, causando PCOM (29).

- **Ação e secreção de Gonadatropina**

A hormona anti-mülleriana (AMH) é a hormona responsável por regular a foliculogénese e selecionar um único folículo dominante (43).

Altas concentrações de AMH, secretada pelos folículos antrais, também denominados folículos secundários, que se acumulam nos ovários de mulheres com PCOS vão exacerbar ainda mais esta disfunção ovárica, alterando o microambiente folicular e/ou a libertação de GnRH (29,30).

O hiperandroginismo, por sua vez, também contribui para esta desregulação, sendo que promove o crescimento de folículos e leva à secreção anormal de gonadatrofinas, especialmente de LH (29,30).

- **Biossíntese e ação de androgénios**

Os androgénios são produzidos a partir do colesterol, nos ovários (células teca) e no córtex adrenérgico (zona reticular). Também existem precursores em

circulação que podem ser metabolizados em androgénios mais potentes pelo fígado, tecido adiposo ou unidades pilossebáceas (44).

Os ovários produzem androsteneidiona e testosterona, enquanto que as glândulas adrenérgicas produzem deidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona e testosterona (44).

A concentração de androgénios é regulada pela hormona LH e a hormona adrenocorticotrófica (ACTH), da glândula pituitária anterior. Depois do meio ciclo normal na mulher, observa-se um aumento da produção de androgénio, regulado pela via da ativação da proteína reguladora aguda da esteroidogénese (StAR) que permite o acesso do colesterol à mitocôndria (45). O metabolismo do colesterol pela mitocôndria serve como precursor à síntese de hormonas esteróides (46).

Devido ao número relativamente pequeno de enzimas que existem nos ovários e glândulas adrenais para o efeito de produção de androgénios (47), a maior parte das vias biossinteticas passam pela DHEA (48).

A *zona reticularis* (camada mais interna do cortéx adrenal) (49) expressa mais sulfotransferase que sulfatase esteroide, o que aumenta a produção de DHEA-S (50), que serve como reservatório para a biossíntese de outros androgénios (44).

As células teca dos ovários são estimuladas a produzir androgénios via ativação de enzimas mediadas pelo LH. O DHEA é o precursor da maioria dos androgénios ovarianos. O LH vai estimular as células a produzir androgénios, porém, não existe mecanismo de feedback regulador para esta produção (44).

A clearance destes androgénios é feita a nível hepático e por metabolismo periférico, ambos dependentes da porção livre do esteroide circulante (51).

Nas mulheres que sofrem de PCOS, a causa mais vulgar de hiperandrogenia é a disfunção da secreção das gonadotrofinas (52,53), o que leva a que as células teca dos ovários aumentem a produção de androgénio, respondendo ao aumento de LH e de insulina (54,55).

A hiperinsulinemia promove a síntese de androgénios via recetor de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) nas células do ovário, havendo também maiores níveis circulantes de testosterona livre, consequência da supressão da produção de globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG) (56,57).

Os sinais clínicos deste hiperandrogenismo tendem a ser: hirsutismo, acne e alopecia (58). A maior parte das mulheres com PCOS apresenta tanto hiperandrogenismo clínico como bioquímico (32).

Os androgénios têm um papel importante no desenvolvimento do acne, visto que o excesso deles está associado a uma maior produção de sebo e maior queda de epitélio hiperqueratinizado, o que causa oclusão dos folículos e proliferação de bactérias, bactérias estas que vão metabolizar o sebo, causando mais e maior inflamação (58–61).

- **Ação e secreção de insulina**

A insulina é produzida pelo pâncreas e ajuda a manter os níveis de glucose sanguínea dentro de valores normais. Casos de hiperinsulinemia estão normalmente ligados a diabetes tipo 2 (39).

Apesar de não estar incluída nos critérios de diagnóstico, outra característica chave desta doença é a RI (29).

A insulina é a hormona responsável pela homeostase de glicose e lipogénese, conseguindo estimular diretamente a secreção de androgénios. A sua ação é mediada por recetores de insulina, encontrados em diversos tecidos. A hiperinsulinemia compensatória associada à resistência provoca uma secreção excessiva de androgénios ováricos/adrenais e diminui a síntese hepática de SHBG no fígado definindo o resultado como uma maior concentração de testosterona livre bioativa circulante, agravando os transtornos associados ao hiperandroginismo (29,30,62) e possibilitando o paradoxo da insulina na PCOS: fígado, músculo esquelético e tecido adiposo apresentam RI, enquanto tecidos que produzem esteroides e a pituitária continuam sensíveis à insulina. Este paradoxo é ilustrado por diferenças na ação da insulina em células da granulosa obtidas de mulheres com anovulação e PCOS, onde o *uptake* de glucose estimulado pela insulina é deficiente enquanto a produção de progesterona se mantém preservada. Deste modo, os androgénios aumentam a produção lipídica e promovem a proliferação e diferenciação de sebócitos. A hiperinsulinemia relacionada com a RI, juntamente com a hiperandrogenia pode promover o desenvolvimento do acne pois fomenta a elevação dos níveis de testosterona livre (30,63).

Estudos indicam que a RI e hiperinsulinemia são um ponto central na PCOS, podendo a sua prevalência chegar aos 75%. A hiperandrogenia observada nestas doentes mostra que existe uma relação causal entre hiperandrogenia e RI na PCOS e apesar de não se conhecer a origem do ciclo, a maior parte dos investigadores concorda que o defeito primário será na RI, que pode sua vez levar à hiperandrogenia (62).

Esta resistência manifesta-se em órgãos sensíveis à insulina, como o fígado e os músculos, estando associada a um excesso de gordura visceral e disfunção dos adipócitos. Mulheres com PCOS têm RI intrínseca independente da obesidade e concentração de androgénios (29,30).

Assinale-se que a insulina tem um papel importante na produção de androgénios por recetores presentes nas células teca, pela via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) / proteína quinase B (Akt), que se torna ativa na PCOS, exacerbando a síntese normal de androgénios (64).

Um ambiente pró-inflamatório e leve inflamação sistémica são fatores chave na doença, assim como o stress oxidativo e stress do reticulo endoplasmático, criando um ciclo vicioso que afeta o microambiente folicular (30,65,66).

O stress do reticulo endoplasmático resulta da acumulação de proteínas defeituosas no seu interior. Com esta acumulação, também ocorre a ativação de diversos sinais de transdução, levando a alterações funcionais nas células da granulosa como a estimulação da produção de fator de crescimento transformador-β1 (TGF-β1), acelerando a fibrose intersticial nos ovários. Este stress, igualmente, medeia a apoptose das células granulosas induzidas pela testosterona via indução de fatores pró-apoptóticos, associados a uma paragem do crescimento folicular (30).

O hiperandrogenismo e a resistência à insulina vão-se exacerbar mutuamente: um excesso de secreção de androgénios induz adiposidade visceral e disfunção adipocitária enquanto hiperinsulinemia, desenvolvida secundariamente, estimula a secreção de androgénios pelas células teca e modula os efeitos das gonadatrofinas nestas células (67,68).

Níveis crescentes de insulina aumentam a concentração de IGF-1 e reduzem a proteína ligante IGF-1 tipo 3 (IGFBP-3) provocando como estímulo a excreção de sebo pela cara e o aumento dos níveis séricos de di-hidrotestosterona e DHEA. A RI associada com a hiperglicemia gera diferentes mecanismos patológicos, de entre os quais, o aumento da endocitose celular de transportador da glucose 4 (GLUT4) levando a uma diminuição no *uptake* de glucose, podendo conduzir à acentuação do acne. Este defeito pode ser revertido pelo tratamento com metformina (42,63).

3. Acne

O *acne vulgaris* é uma desordem cutânea inflamatória crónica, multifatorial, encontrando-se quatro fatores que desempenham papéis vitais na sua patofisiologia: a hiperseborreia e/ou disseborreia, a queratinização alterada do ducto pilossebáceo, inflamação e a bactéria *Cutibacterium acnes* (C. anes) (33,69,70). Os locais mais comuns para lesões derivadas do acne são a cara, o peito e a parte superior das costas (42).

As principais hormonas participantes no desenvolvimento do acne são os androgénios, a insulina e o IGF-1 (71,72). A produção de sebo começa durante a puberdade, de acordo com o aumento dos níveis de IGF-1 (73–76).

De entre as vias presentes nesta patofisiologia, a mais importante será a via alvo da Rapamicina de mamífero (mTOR), induzida pela IGF-1 (71). Esta via aumenta a produção acroinfundibular de queratinócitos, hiperplasia das glândulas sebáceas e aumenta a lipogénese das mesmas (77,78).

A insulina e a IGF-1 estimulam a cascata de PI3K/Akt, que por sua vez aumenta a exportação nuclear da proteína *forkhead box O1* (FoxO1), que é uma proteína importante na patogénese do acne e que inibe a lipogénese, não só por antagonizar a expressão de *sterol regulatory element-binding protein 1c* (SREBP-1c) como também por inibir a transativação de recetores de androgénios (79–82).

O papel dos androgénios passa pela sua capacidade de estimular a síntese lipídica e proliferação e diferenciação de sebócitos. Os androgénios ligam-se ao seu recetor, no núcleo celular, e aumentam a fosforilação do mTOR (71).

O mTOR, por sua vez, vai formar o núcleo do complexo da proteína alvo mecanístico da rapamicina (mTORC1), que promove a lipogénese por ativar a proteína SREBP-1 (77,78).

Para além desta via, os androgénios vão também desregular a via endógena de sinalização Wnt/β-catenina e como resultado induzir a diferenciação dos sebócitos. Estes sebócitos vão exibir um nível mais alto de recetores de androgénios e recetores ativados por proliferadores de peroxissoma PPARs (50,83,84).

Durante todo o processo acumulam-se os lípidos e quando os sebócitos acabam a sua maturação, libertam estes lípidos no ducto sebáceo (85).

A *Cutibacterium acnes* faz farte da microbiota normal da pele, sendo que para desencadear um quadro acneico precisa de ativar o seu fenótipo mais agressivo.

Assim, o acne está associado a uma perda da diversidade da microbiota da pele e consequente ativação de genes virulentos pelas bactérias presentes (33).

A classificação do acne pode ser baseada na idade do paciente (infantil, adolescente ou adulto) e na morfologia e localização das lesões: leve quando apresenta poucas pápulas e pústulas sem nódulos; moderado com muitas pápulas e pústulas mas poucos nódulos ou severo se existirem muitas pápulas, pústulas e muitos nódulos (42).

Acne adulto no sexo feminino é considerado uma possível expressão de hiperandrogeinismo, com as *guidelines* da PCOS (86) a considerarem o acne como consequência do excesso de androgénios, existindo duas formas de acne adulto: a primeira, encontrada em cerca de 80% dos pacientes, é caracterizada pela presença de lesões inflamatórias superficiais (pápulas e pústulas) em toda a cara; localizando-se a segunda forma predominantemente na região mandibular e no queixo, com a existência de muitos comedões fechados e quistos e poucas lesões inflamatórias (42).

4. O papel da metformina

A metformina é uma biguanida com efeito anti-hiperglicemiante oral, composta por dois grupos de guanidinas combinadas com perda de amónia e está indicada no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, especialmente em doentes com excesso de peso, podendo ser utilizada em monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos ou insulinas.(42,63,87,88)

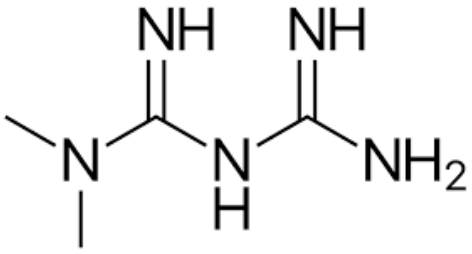


Figura 2 *- Estrutura química da Metformina*

O seu mecanismo de ação normal baseia-se em três vias: a redução da produção de glicose hepática, por inibição da gliconeogénese e da glicogenólise; aumento da sensibilidade à insulina, pelo músculo, melhorando a sua capacidade de captação e utilização de glicose periférica e o retardamento da absorção da glicose a nível intestinal (87).

A metformina também tem a capacidade de estimular a síntese de glicogénio intracelular porque atua a nível da glicogénio-sintetase, aumentando a capacidade de transporte dos transportadores de glicose da membrana (GLUTs) (87).

Este fármaco é considerado seguro para o tratamento do acne na PCOS, sendo o sensibilizante mais estudado e muitas vezes utilizado em regime *off-label*. Tem efeitos anti-inflamatórios numa variedade de células, incluindo a redução da produção de óxido nítrico, interleucinas pró inflamatórias (IL-1 e 6) e fator de necrose tumoral α (TNFα). Também inibe a ativação do fator NF-kB, mas e porém a ação anti-inflamatória é maioritariamente desencadeada por ativação do AMPK (proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina) suprimindo o NK-kB e levando a melhorias no acne (42,63,88).

Este fármaco, ao ativar a via AMPK por *feedback* negativo, é, consequentemente, um inibidor indireto do mTORC1, que se encontra sobreativo em pele com tendência acneica (63,78,89).

Tanto a mTORC1 como a mTORC2 são complexos de sinalização que formam a mTORC, um regulador do crescimento e proliferação celular, síntese lipídica e tradução de proteínas, já descrito anteriormente (77).

O mecanismo de ação proposto para a PCOS envolve a inibição mitocondrial (90). Ao criar um ambiente deficiente em adenosina trifosfato, vai causar ativação de AMPK e regulação positiva do metabolismo catabólico. A metformina diminui a resposta pró-inflamatória por inibir o NF-kB, tanto no fígado pelas vias dependentes de AMPK como independente, suprimindo a produção de NO (óxido nítrico), prostaglandina E2 e marcadores de inflamação aguda, como TNFα, interleucina-1 e interleucina-6 (91).

Para além de contribuir para o alívio do acne, a metformina corrige o funcionamento dos ovários e a RI, melhorando a regularidade dos ciclos menstruais e levando a uma redução significativa da testosterona, androstenediona e testosterona livre (92,93).

Investigações também revelam que a metformina reduz a produção de androgénios tanto em homens como em mulheres, podendo ser considerada como alternativa aos tratamentos tradicionais, em casos de excesso de androgénios (72,94,95) e estudos demonstraram ainda uma pequena perda de peso, redução dos androgénios séricos e restauração dos ciclos menstruais em aproximadamente 50% dos casos (32,96).

Uma dose entre os 750 e os 2000mg/dia está associada a um melhor controlo do IMC, também ajudando na indução da ovulação, enquanto tanto a metformina e contracetivos orais têm efeitos semelhantes no hirsutismo, triglicerídeos e colesterol (30,97).

A insulina também inibe a secreção de IGFBP, levando a aumento de disponibilidade de IGF-1, que por sua vez vai estimular as células teca (98).

A posologia recomendada é de 500 mg de metformina, administrada oralmente 3 vezes por dia, documentando-se, ao fim de 8 semanas, uma melhoria na severidade do acne em 86,01% e redução significativa do hirsutismo e testosterona, confirmando-se que depois de 12 semanas estes resultados continuaram a ser consistentes (93,99).

Nazari et al.(100), estudou o mesmo regime já apresentado, durante 6 meses, em pacientes adolescentes com PCOS e também reportou um melhoramento clínico significativo na severidade do acne.

O esquema posológico do estudo de *Leo et al*(101)., foi de 1700mg de metformina por dia durante 6 meses, consistindo o intuito deste estudo em avaliar os efeitos deste fármaco no tratamento da função ovárica, hirsutismo, acne, padrões hormonais e peso de adolescentes com PCOS. Os investigadores reportaram melhorias na regularidade dos ciclos menstruais, diminuição significativa da testosterona, androstenediona e testosterona livre. O IMC destas pacientes também baixou para níveis dentro dos limites e o acne e seborreia melhoraram.

Quando comparado com isotretinoína, um tratamento de 6 meses com 1000mg/dia de metformina, foi mais efetivo na diminuição do acne score de pacientes com PCOS (102).

5. Conclusão

A PCOS é uma síndrome bastante prevalente em mulheres adultas com um vasto leque de comorbidades e manifestações clínicas associadas, entre elas o acne.

Um dos pontos da PCOS fulcrais é a secreção excessiva de androgénios tanto pelos ovários como pelas glândulas adrenais (30,103,104) e, a RI associada a esta doença contribui para o hiperandroginismo (94).

A metformina, devido às suas propriedades consegue agir de duas formas, ou diretamente na diminuição da inflamação inerente à patogénese do acne, graças à

sua faceta anti-inflamatória e ao diminuir o hiperandrogenismo ovárico relacionado com a PCOS ou, indiretamente, aliviando a severidade do acne (93,105,106).

Tema 2 – Utilização *off-label* de Sildenafil

1. Introdução

A FSM realiza o serviço de dispensa de medicação hospitalar a utentes que assim o pretendam e dos vários utentes que requisitam o serviço encontramos uma prescrição de Revatio®, que despertou a atenção visto se conhecer a substância ativa, mas desconhecer a indicação *off-label*. Decidi explorar o tema, de modo a conseguir formar, educar e responder a quaisquer perguntas que possam surgir ao balcão.

2. Desenvolvimento

O sildenafil é um medicamento sujeito a receita médica primeiramente sintetizado pela Pfizer, com o intuito de ser utilizado para o tratamento da hipertensão arterial e angina, tendo-se concluído, porém, que o fármaco surtia poucos efeitos no tratamento destas patologias (107) e, por serendipismo, descobriu-se a sua ação na indução de ereções penianas, ou seja, no tratamento da disfunção erétil, sendo reposicionado para este efeito (108,109).

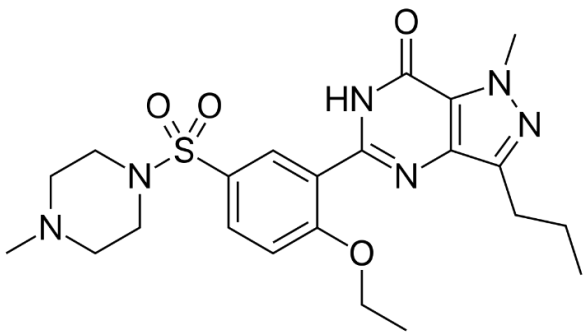


Figura 3 *- Estrutura química do Sildenafil*

O sildenafil foi patenteado pela Pfizer, com o nome de Viagra®, em 1996 e aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 (107).

Para este efeito, o seu mecanismo de ação passa por aumentar o efeito relaxante do NO sobre os tecidos dos corpos cavernosos, durante estimulação sexual. Num estado fisiológico, o NO vai ativar a enzima guanilato ciclase, aumentando os níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que leva ao relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos, permitindo o fluxo de sangue (109).

A dose recomendada de Viagra® é de 50mg uma vez por dia, sendo a dose máxima de 100mg uma vez por dia, administrada 1 hora antes da atividade sexual (109).

Como a investigação e a ciência nunca devem restar, os estudos a este fármaco continuaram e foi-lhe atribuída uma segunda indicação terapêutica: o tratamento da hipertensão arterial pulmonária (PAH). O produto foi aprovado para este efeito em 2005, com o nome de Revatio® (108).

A PAH é uma doença que pode ocorrer sem causa conhecida (hipertensão pulmonar primária (PPH)), mas que também pode ocorrer consecutivamente a outra doença pulmonar ou existência de anormalidades do lado esquerdo do coração (hipertensão pulmonar secundaria (SPH)) (110). A patologia leva ao aumento da resistência vascular pulmonar, falência coronária e até morte, se não for tratada (111).

Segundo a definição para esta patologia do *6.º World Symposium for Pulmonary Hypertension* (WSPH), de 2018, um quadro de PAH engloba: PAH>20 mmHg, resistência vascular pulmonar > 3 unidades Wood e Pressão Capilar Pulmonar (PCWP) < 15 mmHG (111–113).

Os principais sintomas desta doença são dispneia, dor no peito, sincope e edema, sendo a idade média de diagnóstico 36 anos (110).

A SPH deriva maioritariamente de hipoxia crónica, doença do parênquima pulmonar, tromboembolismo crónico e doença coronária congénita (110).

O Revatio® está indicado para o tratamento de doentes adultos com hipertensão pulmonar (PH) de classe II (engloba doentes PH com limitação ligeira da atividade física) e III (limitação marcada da atividade física com dispneia, fadiga e dor torácica), e destina-se a melhorar a capacidade de exercício. Conta, também, com eficácia conhecida na hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo, numa posologia de 20mg 3 vezes por dia (114–117).

Em doentes pediátricos (acima de 1 ano de idade) está indicada para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, com melhoria da capacidade de exercício e hemodinâmica pulmonar na PPH e na PH associada a doença cardíaca congénita. A sua posologia varia consoante o peso: igual ou inferior a 20 kg a toma deve ser de 10 mg, 3 vezes por dia e acima dos 20 kg segue a posologia indicada para a população adulta (115).

Na PH, o sildenafil atua por inibição seletiva da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), especifica da guanosina monofosfato cíclica, enzima que degrada o GMPc. A PDE5 existe na vasculatura pulmonar. O sildenafil aumenta o GMPc nas células do músculo liso dos vasos pulmonares, levando ao seu relaxamento e conduzindo à vasodilatação seletiva do leito vascular pulmonar (115,116).

De entre os efeitos secundários descritos destacam-se os mais frequentes: rubor na face, indigestão, perturbações e tonturas. Pouco frequentemente existem vómitos, erupções cutâneas, batimentos cardíacos irregulares, dores musculares, vertigens, zumbidos e náuseas (118,119).

O sildenafil é administrado *off-label* para as seguintes patologias: PAH do recém-nascido, Fenómeno de Raynaud (FR), Doença da Altitude e mais recentemente, na PAH secundária a SARS-CoV-2.

A prescrição *off-label* é a designação dada ao emprego de um medicamento numa doença, numa dosagem ou para uma população fora das indicações aprovadas para o mesmo (120).

- **Sildenafil na PAH secundária a SARS-CoV-2**

A prevalência de PAH é comum em casos severos de COVID-19 (121), visto que este vírus tende a promover o seu desenvolvimento (122), determinando-se que a incidência de PAH depende da severidade do COVID-19, sendo reportado em 2% dos pacientes com doença moderada e quase 50% dos pacientes em estado crítico (123,124).

Uma meta-análise por *Oktaviono et al*., demonstrou uma prevalência de 22% de PAH em doentes com COVID-19, com impacto substancial na mortalidade (125).

Verificou-se o aumento da apoptose das células endoteliais induzido pelo vírus, ao entrar nas células via recetor ACE-2 (enzima de conversão de angiotensina 2), com corrosão microvascular subsequente e perda de estrutura vascular no plexo alveolar, diferenciação celular deficiente, aumento da proliferação de fibroblastos com deposição de fibrina e de matriz extracelular, resultando num espessamento adventicial seguido de fibrose do parênquima (126).

O estudo de *Oliynyk et al*., em que a dose oral administrada de sildenafil foi de 0,25 mg/kg 3 vezes por dia, durante 7 dias, chegou à conclusão de que: “em pacientes com COVID-19 severo e PAH, tratamento com sildenafil resultou em 5 vezes menos a existência de risco de morte e 4 vezes menos risco de intubação

com ventiladores e hospitalização nos cuidados intensivos mais curta em 4 dias, quando comparado ao placebo" (121).

Adicionalmente aos seus efeitos vasodilatadores, o tratamento com sildenafil é potenciado pelo seu efeito anti-inflamatório, antioxidante, imunomodulatório e anti-apoptótico. Consequentemente, impacta a modulação das células T, reduz a libertação de citocinas, aumenta a difusão de oxigénio e estimula a recuperação da vascularização, fatores chave no mecanismo patológico do COVID-19 (121).

- **Sildenafil na Hipertensão Pulmonar neonatal**

O termo hipertensão pulmonar neonatal ou hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (PPHN) é utilizado para descrever um recém-nascido que apresenta uma diferença de 10% ou mais na saturação de oxigénio pré-ductal e pós-ductal nos primeiros dias de vida, mesmo que não apresente lesões cardíacas congénitas ou hemoglobinopatia (127).

A PPHN está associada a sintomas como asfixia, taquipneia, acidose respiratória, murmúrio sistólico severo, cianose e hipotensão sistémica. A hipertensão pode ser idiopática ou acontecer secundariamente à doença do parênquima pulmonar, hipoplasia pulmonar severa, sépsis ou ingestão materna de inibidores da prostaglandina (127,128).

Ao contrário da PH adulta, esta síndrome não é definida por pressões específicas, sendo o diagnóstico confirmado desde que acompanhado por *shunt* pulmonar e ausência de doença coronária congénita (129).

O tratamento desta condição tem como objetivo manter uma pressão sistémica adequada, diminuir a resistência vascular pulmonar e assegurar que os tecidos são oxigenados, minimizando lesões (128).

Apesar do iNO (óxido nítrico inalado) ser o tratamento de primeira linha na PH sistémica, existem defeitos na sua utilização: pouca disponibilidade nos hospitais devido ao seu elevado custo; aproximadamente 40% dos pacientes não respondem ao tratamento e a sua instabilidade hemodinâmica depois da inalação pode levar a dificuldades no descontinuamento ou síndrome "*rebound*" (130).

O primeiro relato de sildenafil na hipertensão pulmonar neonatal aconteceu no início dos anos 2000 e desde aí tem sido bastante estudado tanto em modelos animais como em recém-nascidos no que toca a este uso *off-label* (130).

Em recém-nascidos, o sildenafil é utilizado como adjuvante ao óxido nítrico inalável, em resistentes ao iNO ou para facilitar o desmame de iNO. Também é

utilizado no tratamento crónico da PH em quadros de displasia broncopulmonar e hérnia do diafragma congénita. Em países em que o iNO não se encontra disponível devido ao seu elevado custo ou quando se encontra contraindicado, o sildenafil é utilizado como fármaco de escolha, tendo potencial para reduzir a mortalidade e aumentar a oxigenação dos recém-nascidos (127,128,131).

O NO é produzido a partir do azoto da L-arginina e do oxigénio molecular pela enzima sintetase do óxido nítrico endotelial (eNO) nas células endoteliais (132). É, então, difundido pelo endotélio até ao tecido vascular do musculo liso e ativa as guanilciclases solúveis, levando à produção de cGMP, que por sua vez vai ativar a proteína cinase dependente do cGMP ou proteína cinase G (PKG) que ativa os canais de cálcio e reduz o fluxo de cálcio, levando a vasodilatação. O iNO induz a vasodilatação pulmonar por aumentar as concentrações de cGMP intracelular (131).

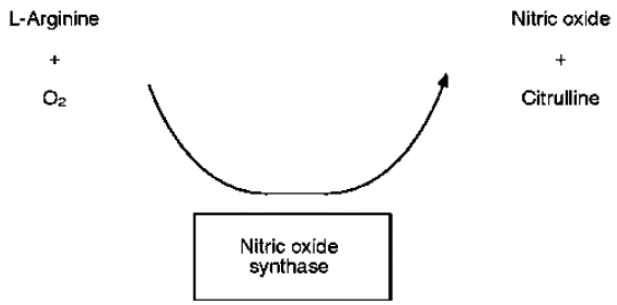


Figura 4 *- Síntese de Óxido Nítrico pela via da sintetase de Óxido Nítrico (131)*

O sildenafil, sendo um inibidor seletivo da PDE5, que reduz a degradação de cGMP leva à vasodilatação e relaxamento do musculo liso. Nestes casos, pode ser administrado oralmente ou por IV (131,133).

Estudos demonstraram que tanto sildenafil oral como IV apresentam eficácia comparada, porém quando administrado por IV há mais relatos de hipotensão e pobre contratilidade cardíaca (133).

O *King Edward Memorial Hospital & Perth Children's Hospital* propõem o seguinte esquema de tratamento (134):

- **Infusão IV Contínua:**
    - <u><37 semanas de gestação:</u>

      Dose de ataque: 0,1mg/kg administrado durante 45 minutos

Dose de manutenção: 0,5 – 1,2 mg/kg/dia por infusão contínua até um máximo de 7 dias

- ≥37 semanas de gestação:

  Dose de ataque: 0,4mg/kg administrado durante 3 horas

  Dose de manutenção: 1,6 mg/kg/dia por infusão contínua até um máximo de 7 dias

- **Posologia Oral**
  - Dose inicial: 0,25 – 0,5 mg/kg/dose a cada 4 a 8 horas, ajustando consoante a resposta, num máximo de 2mg/kg a cada 6 horas.

A rota de administração de sildenafil por inalação evita as limitações das rotas intravenosas e orais, como os intervalos curtos de dosagens e efeitos secundários sistémicos, porém ainda não foi introduzida, encontrando-se em análises através de estudos animais (135).

Alguns efeitos adversos podem advir do facto do sildenafil também inibir a PDE1, PDE6 e PDE11 e apesar de em menor escala e a despeito de não ter sido encontrada associação estatística relevante, o PDE6 está presente nas células da retina e os recém-nascidos tratados com este fármaco poderão ter uma prevalência maior de retinopatia severa (136) o que nos leva a concluir, em suma, que o sildenafil é benéfico tanto a nível respiratório, visto que aumenta a oxigenação, como a nível circulatório, porque aumenta o volume periferal de sangue, sendo o resultado combinado o melhoramento na perfusão de ventilação (130).

- **Sildenafil no Fenómeno de Raynaud**

O termo “Raynaud” é um termo amplo, sendo utilizado em diferentes patologias, mas é maioritariamente utilizado para descrever um sintoma dentro de distúrbios vasculares digitais, agravado pelos efeitos vasoconstritores da exposição ao frio ou outros fatores simpaticomimeticos (137).

O FR pode ser classificado como primário ou secundário. Primário, sendo a desordem vasoespástica funcional, em que os sintomas ocorrem sem qualquer outra condição presente, representando a forma mais comum de FR. Este fenómeno é episódico e totalmente reversível (137,138); FR secundário é aplicado quando ocorrem sintomas de Raynaud mas suplementar a um leque extenso de condições associadas a deficiências nos vasos dos dedos. Existe uma elevada prevalência de Raynaud em pacientes com doenças reumáticas autoimunes, sendo

uma característica importante na esclerose sistémica. Esta apresentação de RP tende a ser mais severa e difícil de tratar (137–139).

A descoloração digital é um dos principais sinais clínicos, os dedos podem ganhar aparência "lixiviada", devido à oclusão das arteríolas pré-capilares, azulados, consequência da desoxigenação do sangue sequestrado na zona e avermelhado, advindo da hiperanemia pós-isquémica (137,140).

Apesar de nem todas as cores serem necessárias ao diagnóstico, é recorrente a necessidade da presença de duas destas descolorações. Os dedos são quase sempre afetados, apesar de outras partes do corpo também o poderem ser, como as orelhas, dedos dos pés e tecido areolar (137).

A isquemia associada com esta deficiência vascular origina dor, formigueiro, sensação de frio e perda de função (137).

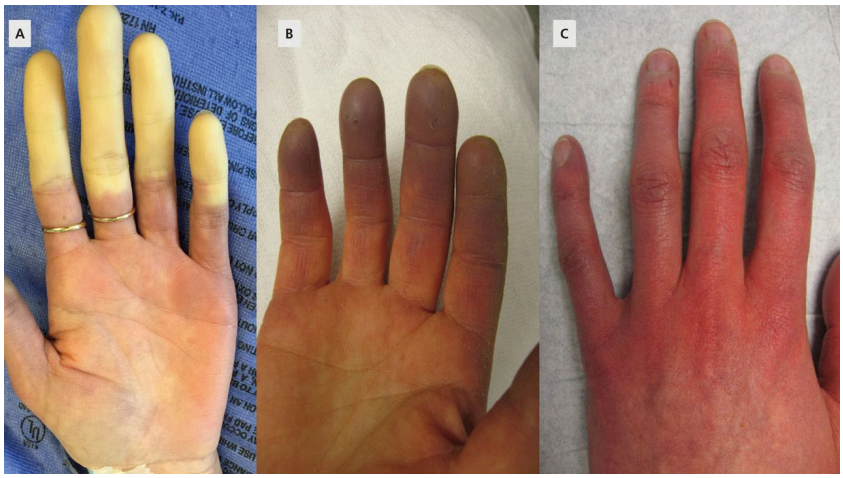


Figura 5 *- Descoloração digital, sinal clínico de RP. Duas das colorações devem estar presentes no diagnóstico (140)*

A esclerose sistémica (SSc) é uma doença do tecido conetivo caracterizada por danos vasculares, desregulação imune e fibrose dos órgãos internos e da pele (141). A presença de FR é considerada um marco para o diagnóstico precoce desta doença (142). Mais de 90% dos pacientes com SSc apresentam FR secundário (143).

Estudos apontam para que a natureza do FR na SSc seja mais longa e possa refletir a progressão da microangiopatia obliterativa. A dor também parece ser mais proeminente nestes casos (137).

Na SSc, o FR é acompanhado de vasculopatia combinada com vasoespasmo intermitente, contribuindo para as complicações da esclerose, incluindo ulcerações e infeções (139).

O processo patológico do FR não é completamente entendido. Supõem-se que a redução na produção e libertação de óxido nítrico causada por uma disfunção endotelial pode resultar numa tendência a vasoconstrição e capacidade de dilatação reduzida (144).

Como a PDE5 quebra o cGMP das células endoteliais, e a sua inibição pelo sildenafil aumenta os níveis de cGMP existentes e consequentemente melhora o fluxo sanguíneo (141,144), este fármaco é candidato para terapia em pacientes com RP secundária relacionada com SSc (144).

Estudos apontam que sildenafil de libertação modificada apresente sucesso em reduzir a frequência e gravidade dos ataques em pacientes com FR secundaria, mantendo a vasodilatação e o fluxo sanguíneo, e que este tende a ser bem tolerado (139,145).

O *Dorset Medicines Advisory Group* desenvolveu, em 2017, guidelines para a dosagem e administração de sildenafil no tratamento do RP secundário à SSc (146):

- O tratamento deve ser iniciado com 25mg de sildenafil, por via oral, três vezes por dia;
- De acordo com a resposta do paciente, a dosagem pode ser aumentada até um máximo de 50mg, três vezes por dia.

O tratamento com sildenafil aumenta a velocidade do fluxo capilar sanguíneo, nestes doentes, em mais de quatro vezes, após tratamento (138,147).

A combinação de fármacos vasoativos caracterizados pelas propriedades vasodilatadoras do NO, potenciadas pelo sildenafil, juntamente com antagonistas dos recetores de endotelinas conseguem proporcionar um melhor efeito nas fases iniciais de FR, nomeadamente na recuperação da função e na microcirculação (148).

- **Sildenafil na Doença das Montanhas**

A Doença de altitude, também hipobaropatia, é causada pela diminuição da concentração de oxigénio em altas altitudes. A sua manifestação mais leve é chamada de doença aguda das montanhas e traduz-se em sintomas leves, como cefaleia associada a fadiga, sintomas intestinais ou tonturas persistentes (149–151). As suas formas mais graves são o edema cerebral de alta altitude e o edema pulmonar de alta altitude, levando a encefalopatia e dispneia grave, respetivamente (149–151).

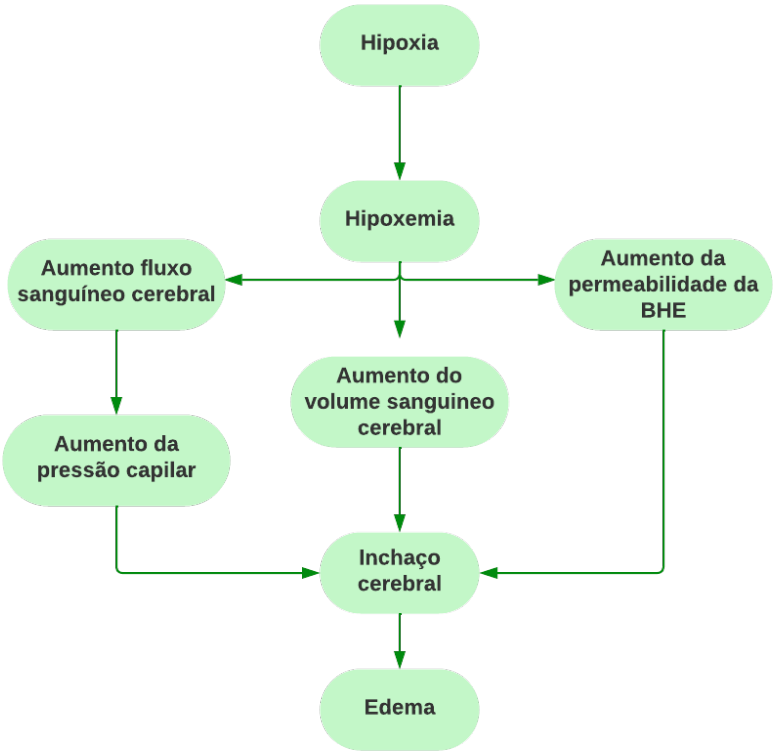


Figura 6 *- Esquema de formação de edema cerebral causado por hipoxia*

Sobre o edema cerebral, tem-se que a ascensão a áreas de alta altitude e hipoxia pode causar elevação do fluxo sanguíneo cerebral e hipocapnia (baixa concentração de dióxido de carbono no sangue), causando danos na barreira hematoencefálica e consequentemente edema (151).

A exposição a elevadas altitudes está relacionada à hipoxia alveolar, induzindo hipertensão pulmonar, com consequente limitação da capacidade de exercício (150).

Estas síndromes tipicamente desenvolvem-se em pessoas que não se conseguem adaptar ao ambiente de baixa pressão barométrica e clima de hipoxia (baixa pressão parcial de oxigénio) após subirem acima dos 2500 metros de altitude (151). A hipoxia alveolar eleva a carga no ventrículo direito e, por modificações na oxigenação nos pulmões e do débito cardíaco, reduz a capacidade de exercício (150).

Em altas altitudes, a pressão pulmonar normalmente sobe, sendo esta hipertensão mitigada com a administração de oxigénio. Porém, sujeitos suscetíveis a edema não conseguem responder à hipoxia, desenvolvendo uma hipertensão

mais severa, por mecanismos de ativação simpaticomiméticos, disfunção endotelial e hipoxemia, colmatando numa pobre ventilação (152).

A adaptação cardiovascular à hipoxia é parcialmente mediada pelo sistema nervoso simpático e a sua ativação promove a vasoconstrição pulmonar, levando fluido aos alvéolos. Pessoas com edema pulmonar revelam uma ativação simpatética exagerada induzida pela hipoxia, contribuindo para a elevação da tensão pulmonar (151).

O edema pulmonar não é cardiogénico e está associado a uma elevada hipertensão pulmonar e a um aumento da pressão capilar. É o resultado do desequilibro entre as forças que levam água aos alvéolos e a sua habilidade de retirar essa água (151).

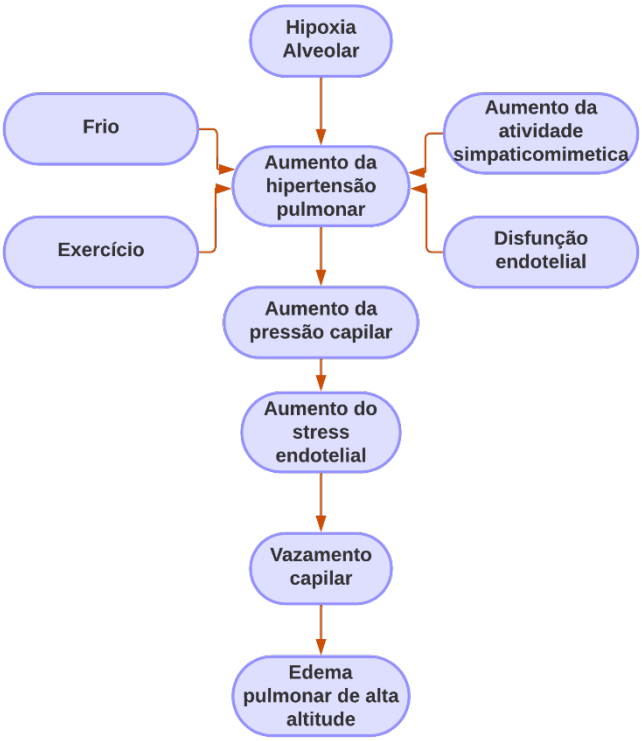


Figura 7 *- Esquema da formação de edema pulmonar de alta altitude, consequente de hipoxia alveolar e aumento da hipertensão pulmonar*

Sendo o NO um vasodilatador também tem um papel importante na resposta fisiológica do corpo humano à hipoxia, convertendo L-arginina a L-citrulina na presença de oxigénio (153). Em condições de hipoxia, a expressão da sintetase de NO é aumentada, o que deveria levar a uma maior produção de NO, mas pelo contrário, o que se verifica é que devido à redução de oxigénio, necessário para que a reação aconteça, esta produção vai diminuir (154) e, mm suma, a excessiva vasoconstrição é devida à baixa concentração de NO (155).

A endotelina-1 é um vasoconstritor potente sintetizado pelo endotélio pulmonar e durante o stress hipóxico a sua síntese vai estar exagerada, regulando o músculo vascular (151).

Em caso de edema pulmonar, o fluido broncoalveolar contêm elevada concentração de proteínas, eritrócitos e células inflamatórias, ocorrendo desde edema a um edema altamente permeável, levando a que constituintes sanguíneos consigam permear o tecido pulmonar facilmente (151).

A eficácia do sildenafil é expectável, visto que o gene que codifica a PDE5 é altamente expresso nos pulmões (150).

Quando estudado quanto ao efeito na capacidade de exercício em hipoxia severa, tanto ao nível do mar como também a altas altitudes, foi reportado que o sildenafil reduz a hipertensão pulmonar resultante, enquanto mantem a oxigenação e pressão arterial sistémica (156).

Estudos também demonstraram que aumentar a circulação pulmonar com sildenafil protege contra a hipertensão pulmonar induzida pela altitude, aumenta a oxigenação e inibe a hipoxia, favorecendo a adaptação cardiovascular. O tratamento com 120 mg/dia foi considerado seguro e bem tolerado e como o défice cardíaco não foi alterado significativamente, é considerado que o sildenafil não apresenta efeitos negativos no inotropismo cardíaco (150).

Concluso, os inibidores das fosfodiesterases podem ser utilizados como medidas profiláticas, visto prevenirem a hipertensão pulmonar por promoção da libertação de NO (151).

3. Conclusão

O sildenafil é um fármaco com mais de duas décadas no mercado e que, para além das suas duas indicações primárias é também utilizado numa panóplia de outras doenças e complicações, nomeadamente em regime *off-label.*

Atente-se que o farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis e, que nesse sentido e para esse efeito são, entre outros, seus deveres as obrigações para com a comunidade e sobretudo a constante atualização de conhecimentos e saberes, sempre de acordo com a lei, a sua consciência, as melhores e boas práticas e a autonomia técnica e científica, contribuindo para a

saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo colocar o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.

Conclusão global

Finalizei, no dia 31 de agosto, os meus 6 meses de estágio em farmácia comunitária!

Sendo conhecedora que o estágio curricular é um processo de vivência prático-pedagógica, que se destina a aproximar o aluno da vida profissional da sua área de formação servindo como forma de integração na vida profissional, permitindo-nos evoluir para lá dos conhecimentos adquiridos nos 5 anos de estudo, fiquei a conhecer que mais do que isso, nos permite desenvolver outros atributos, transversais, sei, mas essenciais como a capacidade de organização, comunicação, empatia e trabalho em equipa.

Ademais, somos, como farmacêuticos, muitas das vezes, a porta de entrada dos cidadãos e das pessoas em geral (pois que hoje Portugal é multicultural e multiétnico), na saúde e nos anseios, medos, por vezes que a falta dela induz em todos nós, além de que não raras as vezes somos o socorro mais próximo à aflição, à preocupação ou à mera duvida, somos o contacto ali ao lado, logo na porta em frente pois e afinal a farmácia é mesmo e sempre, lá diz e sabe o povo, “ao lado de tudo”.

A Farmácia Silva Marques, graças ao seu dinamismo, à proficiência, à postura humana e social, ao altruísmo dos seus funcionários, à amizade que me entregaram e ao carinho que desenvolvi, permitiu-me contactar e lidar com diversas e variadas situações, ajudando-me a desenvolver capacidades de crescimento a nível pessoal e profissional.

Termino o estágio com a noção do papel importantíssimo, essencial do farmacêutico na comunidade, mais motivada e com a confirmação da escolha acertada que fiz há 5 anos quando me matriculei no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Bibliografia

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. Nat Rev Dis Primers. 22 de março de 2018;4:18014.
2. ESC/ESH Guidelines on Arterial Hypertension (Management of) [Internet]. [citado 3 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of, https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of
3. Silva BV, Sousa C, Caldeira D, Abreu A, Pinto FJ. Management of arterial hypertension: Challenges and opportunities. Clin Cardiol. 24 de novembro de 2022;45(11):1094–9.
4. Anand TN, Joseph LM, Geetha AV, Prabhakaran D, Jeemon P. Task sharing with non-physician health-care workers for management of blood pressure in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health. junho de 2019;7(6):e761–71.
5. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus - Portal das Normas Clínicas [Internet]. [citado 3 de setembro de 2023]. Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus/
6. Diabetes: Valores de Glicemia | Farmácias Portuguesas [Internet]. [citado 3 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/diabetes-valores-glicemia
7. Hipoglicemia e hiperglicemia: o que são? | CUF [Internet]. [citado 3 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.cuf.pt/mais-saude/hipoglicemia-e-hiperglicemia-o-que-sao
8. Pinheiro DP. Triglicerídeos: o que são, sintomas, riscos e tratamento [Internet]. 2023 [citado 3 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.mdsaude.com/cardiologia/colesterol/triglicerideos/
9. Lipid Profile (Triglycerides): Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. 3 de novembro de 2021 [citado 3 de setembro de 2023]; Disponível em: https://emedicine.medscape.com/article/2074115-overview
10. Colesterol | CUF [Internet]. [citado 3 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.cuf.pt/saude-a-z/colesterol

11. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [citado 3 de setembro de 2023]. LDL and HDL Cholesterol and Triglycerides | cdc.gov. Disponível em: https://www.cdc.gov/cholesterol/ldl_hdl.htm
12. Testing.com [Internet]. 2021 [citado 3 de setembro de 2023]. Cholesterol Test. Disponível em: https://www.testing.com/tests/cholesterol/
13. Maio, Mês do Coração 2023 [Internet]. Fundação Portuguesa Cardiologia. [citado 5 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.fpcardiologia.pt/atividades/maio-mes-do-coracao/maio-mes-do-coracao-2023/
14. Maio - Mês do Coração [Internet]. [citado 5 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/05/02/maio-mes-do-coracao/
15. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013–2020 [Internet]. [citado 5 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241506236
16. Bourbon M, Alves C, Rato Q. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2019. Disponível em: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf
17. Doenças cardiovasculares [Internet]. [citado 19 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/10/04/doencas-cardiovasculares/
18. Brotons C, Moral I, Fernández D, Cuixart L, Soteras A, Puig M. Assessment of the New SCORE OP Cardiovascular Risk Charts in Patients Older Than 65 Years. Rev Esp Cardiol. 1 de outubro de 2016;69(10):981–3.
19. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. European Heart Journal. 1 de julho de 2021;42(25):2439–54.
20. Using the Pharmacists' Patient Care Process to Manage High Blood Pressure: A Resource Guide for Pharmacists.
21. Dia Mundial dos Oceanos [Internet]. [citado 28 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.turismodeportugal.pt/pt/Agenda/Paginas/dia-mundial-oceanos.aspx

22. Dia Mundial dos Oceanos | Eurocid - Informação europeia ao cidadão [Internet]. 2023 [citado 28 de agosto de 2023]. Disponível em: http://eurocid.mne.gov.pt/eventos/dia-mundial-dos-oceanos
23. Dias-Ferreira C, Valente S, Vaz J. Practices of pharmaceutical waste generation and discarding in households across Portugal. Waste Manag Res. outubro de 2016;34(10):1006–13.
24. Veiga A, Sousa AC, Sousa C, Oliveira M, Neto B. End-of-life management strategies of pharmaceuticals in Portuguese households. Waste Manag Res. janeiro de 2023;41(1):235–47.
25. Drugged waters – how modern medicine is turning into an environmental curse [Internet]. [citado 30 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.unep.org/news-and-stories/story/drugged-waters-how-modern-medicine-turning-environmental-curse
26. Mester T, Szabó G, Sajtos Z, Baranyai E, Szabó G, Balla D. Environmental Hazards of an Unrecultivated Liquid Waste Disposal Site on Soil and Groundwater. Water. janeiro de 2022;14(2):226.
27. The Effects of the Pharmaceutical Industry on the Ocean – Ocean Crusaders [Internet]. [citado 30 de maio de 2023]. Disponível em: https://oceancrusaders.org/pharmaceutical-ocean/
28. Como o plástico vai parar no océano e como evitá-lo? - Iberdrola [Internet]. [citado 30 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.iberdrola.com/sustentabilidade/como-o-plastico-vai-parar-no-oceano
29. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. Reprod Med Biol. 8 de outubro de 2022;21(1):e12487.
30. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. J Endocr Soc. 14 de junho de 2019;3(8):1545–73.
31. Apter D, Bützow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. julho de 1994;79(1):119–25.

32. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome [Internet]. [citado 2 de setembro de 2023]. Disponível em: http://teksmedik.com/uptodate20/d/topic.htm?path=metformin-for-treatment-of-the-polycystic-ovary-syndrome
33. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. J Endocr Soc. 6 de fevereiro de 2022;6(3):bvac003.
34. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reproduction. 1 de janeiro de 2004;19(1):41–7.
35. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 de novembro de 2006;91(11):4237–45.
36. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 8 de dezembro de 1998;95(25):14956–60.
37. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF. Functional Genomics of PCOS: From GWAS to Molecular Mechanisms. Trends Endocrinol Metab. março de 2015;26(3):118–24.
38. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. dezembro de 2016;31(12):2841–55.
39. Vine D, Proctor E, Weaver O, Ghosh M, Maximova K, Proctor S. A Pilot Trial: Fish Oil and Metformin Effects on ApoB-Remnants and Triglycerides in Women With Polycystic Ovary Syndrome. J Endocr Soc. 19 de junho de 2021;5(9):bvab114.
40. Apter D, Räisänen I, Ylöstalo P, Vihko R. Follicular growth in relation to serum hormonal patterns in adolescent compared with adult menstrual cycles. Fertility and Sterility. janeiro de 1987;47(1):82–8.

41. Lenton EA, Landgren BM, Sexton L, Harper R. Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. BJOG:An international journal of O&G. julho de 1984;91(7):681–4.
42. Sadati MS, Yazdanpanah N, Shahriarirad R, Javaheri R, Mohammad |, Parvizi M, et al. Efficacy of metformin vs. doxycycline in treating acne vulgaris: An assessor-blinded, add-on, randomized, controlled clinical trial. J Cosmet Dermatol. 2023;00:1–8.
43. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? Reproduction. 1 de maio de 2010;139(5):825–33.
44. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. novembro de 2016;37:98–118.
45. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the Acute Production of Steroids in Steroidogenic Cells*. Endocrine Reviews. junho de 1996;17(3):221–44.
46. Goicoechea L, Conde de la Rosa L, Torres S, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial cholesterol: Metabolism and impact on redox biology and disease. Redox Biol. 24 de fevereiro de 2023;61:102643.
47. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and Sterility. fevereiro de 2009;91(2):456–88.
48. Pandey AV, Miller WL. Regulation of 17,20 Lyase Activity by Cytochrome b5 and by Serine Phosphorylation of P450c17. Journal of Biological Chemistry. abril de 2005;280(14):13265–71.
49. Zona Reticularis - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 17 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/zona-reticularis
50. Auchus RJ, Lee TC, Miller WL. Cytochrome b 5 Augments the 17,20-Lyase Activity of Human P450c17 without Direct Electron Transfer. Journal of Biological Chemistry. fevereiro de 1998;273(6):3158–65.
51. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. Clin Endocrinol Metab. maio de 1986;15(2):213–28.

52. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, Teti G. Ovarian influence on adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. abril de 1995;63(4):734–41.
53. Wallach EE, Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. Fertility and Sterility. novembro de 1989;52(5):703–25.
54. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome as a Form of FunctionalOvarian Hyperandrogenism Due to Dysregulation ofAndrogen Secretion*. Endocrine Reviews. junho de 1995;16(3):322–53.
55. Brennan K, Huang A, Azziz R. DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. Fertil Steril. maio de 2009;91(5):1848–52.
56. Landay M, Huang A, Azziz R. Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. Fertility and Sterility. agosto de 2009;92(2):643–7.
57. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. Fertility and Sterility. junho de 2002;77(6):1095–105.
58. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development. Endocrine Reviews. 1 de agosto de 2000;21(4):363–92.
59. Rosenfield RL. Pilosebaceous physiology in relation to hirsutism and acne. Clin Endocrinol Metab. maio de 1986;15(2):341–62.
60. Köşüş N, Köşüş A, Kamalak Z, Hızlı D, Turhan NÖ. Impact of adrenal versus ovarian androgen ratio on signs and symptoms of polycystic ovarian syndrome. Gynecological Endocrinology. agosto de 2012;28(8):611–4.
61. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. janeiro de 2015;145:213–25.
62. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. Molecules. 27 de novembro de 2020;25(23):5566.
63. Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, Meloni M, Minasi A, Muscoli C, et al. Insulin Resistance and Acne: The Role of Metformin as Alternative Therapy in Men. 2022 [citado 28 de maio de 2023]; Disponível em: https://doi.org/10.3390/ph16010027
64. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. The application of clinical genetics. 2019;12:249–60.

65. Schmidt J, Weijdegard B, Mikkelsen AL, Lindenberg S, Nilsson L, Brannstrom M. Differential expression of inflammation-related genes in the ovarian stroma and granulosa cells of PCOS women. Molecular Human Reproduction. 1 de janeiro de 2014;20(1):49–58.
66. Adams J, Liu Z, Ren YA, Wun WS, Zhou W, Kenigsberg S, et al. Enhanced Inflammatory Transcriptome in the Granulosa Cells of Women With Polycystic Ovarian Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. setembro de 2016;101(9):3459–68.
67. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. janeiro de 1991;72(1):83–9.
68. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Falcon De Vargas A, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin Stimulates Testosterone Biosynthesis by Human Thecal Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome by Activating Its Own Receptor and Using Inositolglycan Mediators as the Signal Transduction System [1]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. junho de 1998;83(6):2001–5.
69. Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. Dermato-Endocrinology. janeiro de 2012;4(1):20–32.
70. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous Androgen Metabolism: Basic Research and Clinical Perspectives. Journal of Investigative Dermatology. novembro de 2002;119(5):992–1007.
71. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. Archives of Dermatological Research. 5 de julho de 2019;311(5):337–49.
72. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol. novembro de 2013;27(11):1329–35.
73. Rosenfield RL, Deplewski D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. The American Journal of Medicine. janeiro de 1995;98(1):S80–8.
74. Cara JF. A Longitudinal Study of the Relationship of Plasma Somatomedin-C Concentration to the Pubertal Growth Spurt. Arch Pediatr Adolesc Med. 1 de maio de 1987;141(5):562.

75. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factors Have Different Effects on Sebaceous Cell Growth and Differentiation [1]. Endocrinology. setembro de 1999;140(9):4089–94.
76. Aizawa H, Niimura M. Elevated Serum Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels in Women with Postadolescent Acne. The Journal of Dermatology. abril de 1995;22(4):249–52.
77. Monfrecola G, Lembo S, Caiazzo G, De Vita V, Di Caprio R, Balato A, et al. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. Exp Dermatol. fevereiro de 2016;25(2):153–5.
78. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. Br J Dermatol. junho de 2016;174(6):1299–307.
79. Bohrer LR, Liu P, Zhong J, Pan Y, Angstman J, Brand LJ, et al. FOXO1 Binds to the TAU5 Motif and Inhibits Constitutively Active Androgen Receptor Splice Variants. Prostate. julho de 2013;73(10):1017–27.
80. Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, et al. Insulin-like Growth Factor 1/Insulin Signaling Activates Androgen Signaling through Direct Interactions of Foxo1 with Androgen Receptor. Journal of Biological Chemistry. março de 2007;282(10):7329–38.
81. Kamei Y, Miura S, Suganami T, Akaike F, Kanai S, Sugita S, et al. Regulation of SREBP1c Gene Expression in Skeletal Muscle: Role of Retinoid X Receptor/Liver X Receptor and Forkhead-O1 Transcription Factor. Endocrinology. 1 de maio de 2008;149(5):2293–305.
82. Ma Q, Fu W, Li P, Nicosia SV, Jenster G, Zhang X, et al. FoxO1 Mediates PTEN Suppression of Androgen Receptor N- and C-Terminal Interactions and Coactivator Recruitment. Mol Endocrinol. fevereiro de 2009;23(2):213–25.
83. He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, Da Costa LT, et al. Identification of c- *MYC* as a Target of the APC Pathway. Science. 4 de setembro de 1998;281(5382):1509–12.
84. Kretzschmar K, Cottle DL, Schweiger PJ, Watt FM. The Androgen Receptor Antagonizes Wnt/β-Catenin Signaling in Epidermal Stem Cells. Journal of Investigative Dermatology. novembro de 2015;135(11):2753–63.

85. Schneider MR, Paus R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: Lipid production and holocrine secretion. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. fevereiro de 2010;42(2):181–5.
86. Mousa A, Tay CT, Teede H. Technical Report for the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. Monash University; 2023 [citado 16 de setembro de 2023] p. 453165393 Bytes. Disponível em: https://bridges.monash.edu/articles/report/Technical_Report_for_the_2023_International_Evidence-based_Guideline_for_the_Assessment_and_Management_of_Polycystic_Ovary_Syndrome/23625288/1
87. Infarmed. Resumo das Características do Medicamentos. Metformina Aurovitas 1000mg [Internet] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
88. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: Old or new insights? Diabetologia. setembro de 2013;56(9):1898–906.
89. Howell JJ, Hellberg K, Turner M, Talbott G, Kolar MJ, Ross DV, et al. Metformin inhibits hepatic mTORC1 signaling via dose-dependent mechanisms involving AMPK and the TSC complex. Cell Metab. 7 de fevereiro de 2017;25(2):463–71.
90. Bahadur A, Arora H, Ravi AK, Naithani M, Bahurupi Y, Chaturvedi J, et al. Comparison of Clinical, Metabolic and Hormonal Effects of Metformin Versus Combined Therapy of Metformin With Myoinositol Plus D-Chiro-Inositol in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. Cureus. 13(6):e15510.
91. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. Ann Transl Med. junho de 2014;2(6):56.
92. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 25 de outubro de 2003;327(7421):951.
93. Sharma S, Mathur DK, Paliwal V, Bhargava P. Efficacy of Metformin in the Treatment of Acne in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Newer Approach to Acne Therapy. J Clin Aesthet Dermatol. maio de 2019;12(5):34–8.

94. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean Women with Polycystic Ovary Syndrome Respond to Insulin Reduction with Decreases in Ovarian P450c17α Activity and Serum Androgens [1]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. dezembro de 1997;82(12):4075–9.
95. Faure M, Bertoldo MJ, Khoueiry R, Bongrani A, Brion F, Giulivi C, et al. Metformin in Reproductive Biology. Front Endocrinol (Lausanne). 22 de novembro de 2018;9:675.
96. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. Trends in Cardiovascular Medicine. outubro de 2020;30(7):399–404.
97. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat Rev Endocrinol. março de 2014;10(3):143–56.
98. Baskind NE, Balen AH. Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. novembro de 2016;37:80–97.
99. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. junho de 2000;73(6):1149–54.
100. Nazari T, Bayat R, Hamedi M. Metformin therapy in girls with polycystic ovary syndrome: a self-controlled clinical trial. Arch Iran Med. abril de 2007;10(2):176–81.
101. De Leo V. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. Human Reproduction. 3 de junho de 2006;21(9):2252–6.
102. Behrangi E, Sadeghi S, Sepasgozar S, Rohaninasab M. The effect of metformin in the treatment of intractable and late onset acne: a comparison with oral isotretinoin. 2019;22(2).
103. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. outubro de 1994;79(4):1158–65.
104. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. Nat Rev Endocrinol. outubro de 2014;10(10):624–36.
105. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. Circ Res. 19 de agosto de 2016;119(5):652–65.

106. Kumar B, Pathak R, Mary PB, Jha D, Sardana K, Gautam HK. New insights into acne pathogenesis: Exploring the role of acne-associated microbial populations. Dermatologica Sinica. junho de 2016;34(2):67–73.
107. Goldstein I, Burnett AL, Rosen RC, Park PW, Stecher VJ. The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev. janeiro de 2019;7(1):115–28.
108. Jourdan J, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. J Pharm Pharmacol. setembro de 2020;72(9):1145–51.
109. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Viagra [Internet] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
110. Kanthapillai P, Walters EH. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 18 de outubro de 2004;2004(4):CD003562.
111. Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. Journal of the American College of Cardiology. maio de 2017;69(20):2551–69.
112. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. Eur Respir J. 24 de janeiro de 2019;53(1):1801916.
113. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. dezembro de 2013;62(25):D117–26.
114. Revista da Sociedade de Medicina Interna [Internet]. Vol. 17. 2010 [citado 10 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.spmi.pt/wp-content/uploads/NEDVP_74.pdf
115. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Revatio [Internet] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
116. Coons JC, Pogue K, Kolodziej AR, Hirsch GA, George MP. Pulmonary Arterial Hypertension: a Pharmacotherapeutic Update. Curr Cardiol Rep. novembro de 2019;21(11):141.

117. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil Preserves Exercise Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right-sided Ventricular Dysfunction. Chest. junho de 2013;143(6):1699–708.
118. Sildenafil: MedlinePlus Drug Information [Internet]. [citado 23 de julho de 2023]. Disponível em: https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a699015.html
119. Sildenafil Oral: Uses, Side Effects, Interactions, Pictures, Warnings & Dosing - WebMD [Internet]. [citado 10 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.webmd.com/drugs/2/drug-7418/sildenafil-oral/details
120. Vaz Carneiro A, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. Rev Port Cardiol. 1 de setembro de 2013;32(9):681–6.
121. Oliynyk OV, Rorat M, Strepetova OV, Dubrov SO, Guryanov VG, Oliynyk YV, et al. Efficacy of Sildenafil in Patients with Severe COVID-19 and Pulmonary Arterial Hypertension. Viruses. 11 de maio de 2023;15(5):1157.
122. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. Heart. setembro de 2020;106(17):1324–31.
123. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. International Journal of Cardiology. julho de 2020;311:116–21.
124. Liu Y, Xie J, Gao P, Tian R, Qian H, Guo F, et al. Swollen heart in COVID-19 patients who progress to critical illness: a perspective from echo-cardiologists. ESC Heart Failure. 2020;7(6):3621–32.
125. Oktaviono YH, Mulia EPB, Luke K, Nugraha D, Maghfirah I, Subagjo A. Right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension in COVID-19: a meta-analysis of prevalence and its association with clinical outcome. Arch Med Sci. 5 de maio de 2021;18(5):1169–80.
126. Halawa S, Pullamsetti SS, Bangham CRM, Stenmark KR, Dorfmüller P, Frid MG, et al. Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: a global perspective. Nat Rev Cardiol. 2022;19(5):314–31.
127. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 4 de agosto de 2017;8(8):CD005494.
128. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN): Practice Essentials, Overview, Etiology. 17 de agosto de 2021 [citado 9 de setembro de

2023]; Disponível em: https://emedicine.medscape.com/article/898437-overview

129. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment - PubMed [Internet]. [citado 9 de setembro de 2023]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684454/
130. Li Z, Lv X, Liu Q, Dang D, Wu H. Update on the use of sildenafil in neonatal pulmonary hypertension: a narrative review of the history, current administration, and future directions. Transl Pediatr. abril de 2021;10(4):998–1007.
131. Lavie-Nevo K, Harris KC, Ting JY. Use of sildenafil in an infant with persistent pulmonary hypertension secondary to lung and renal hypoplasia – a case report. BMC Pediatrics. 6 de novembro de 2019;19(1):416.
132. Nitric Oxide - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 10 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/nitric-oxide
133. Chetan C, Suryawanshi P, Patnaik S, Soni NB, Rath C, Pareek P, et al. Oral versus intravenous sildenafil for pulmonary hypertension in neonates: a randomized trial. BMC Pediatr. 27 de maio de 2022;22(1):311.
134. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Em: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [citado 9 de setembro de 2023]. p. CD005494.pub3. Disponível em: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005494.pub3
135. Rashid J, Patel B, Nozik-Grayck E, McMurtry IF, Stenmark KR, Ahsan F. Inhaled sildenafil as an alternative to oral sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). J Control Release. 28 de março de 2017;250:96–106.
136. Aboudi D, Swaminathan N, Brumberg H, Shi Q, Friedman D, Parvez B, et al. Sildenafil and Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr. agosto de 2018;199:16–21.
137. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon—an update on diagnosis, classification and management. Clin Rheumatol. dezembro de 2019;38(12):3317–30.
138. Drobek HH, Porwolik M, Pietrauszka K, Miziołek B, Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. What is the Best Way to Treat Patients with Raynaud's

Phenomenon and a Tendency towards Hypotension? Acta Dermatovenerol Croat. dezembro de 2020;28(3):166–70.

139. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N, Reid C, O'Connell D, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheum. março de 2011;63(3):775–82.
140. Shapiro SC, Wigley FM. Treating Raynaud phenomenon: Beyond staying warm. CCJM. 1 de outubro de 2017;84(10):797–804.
141. Matucci Cerinic M, Kahaleh MB. Beauty and the beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). agosto de 2002;41(8):843–7.
142. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis. março de 2011;70(3):476–81.
143. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial - PubMed [Internet]. [citado 9 de setembro de 2023]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19248104/
144. Generini S, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and vascular disease in systemic sclerosis. Adv Exp Med Biol. 1999;455:93–100.
145. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Ann Rheum Dis. outubro de 2013;72(10):1696–9.
146. Shared Care Guideline For The Management of Secondary Raynauds Phenomenon Associated with Systemic Sclerosis. Dorset Medicines Advisory Group; 2017.
147. R F, K S, H von W, M B. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. Circulation [Internet]. 11 de agosto de 2005 [citado 12 de agosto de 2023];112(19). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275885/
148. Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Blagojevic J, Radicati A, Cometi L, et al. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's

phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis. Clin Rheumatol. janeiro de 2016;35(1):127–32.

149. Luks AM, Hackett PH. Medical Conditions and High-Altitude Travel. N Engl J Med. 27 de janeiro de 2022;386(4):364–73.

150. Perimenis P. Sildenafil for the treatment of altitude-induced hypoxaemia. Expert Opin Pharmacother. maio de 2005;6(5):835–7.

151. Li Y, Zhang Y, Zhang Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness. Respiratory Medicine. 1 de dezembro de 2018;145:145–52.

152. Elevated pulmonary artery pressure and brain natriuretic peptide in high altitude pulmonary edema susceptible non-mountaineers | Scientific Reports [Internet]. [citado 9 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.nature.com/articles/srep21357

153. Singh M, Padhy G, Vats P, Bhargava K, Sethy NK. Hypobaric hypoxia induced arginase expression limits nitric oxide availability and signaling in rodent heart. Biochim Biophys Acta. junho de 2014;1840(6):1817–24.

154. Beall CM, Laskowski D, Erzurum SC. Nitric oxide in adaptation to altitude. Free Radic Biol Med. 1 de abril de 2012;52(7):1123–34.

155. Frontiers | Effect of oral nitrate supplementation on pulmonary hemodynamics during exercise and time trial performance in normoxia and hypoxia: a randomized controlled trial [Internet]. [citado 9 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2015.00288/full

156. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. Ann Intern Med. 3 de agosto de 2004;141(3):169–77.

Anexos

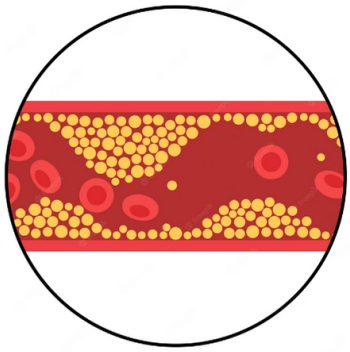
Anexo 1- Panfleto Colesterol e Triglicerídeos

COLESTEROL e TRIGLICERIDEOS

Os **Triglicerideos** e o **Colesterol** são gorduras existentes no nosso organismo, sendo produzidos pelo fígado e absorvidos da dieta.
Existem dois tipos de colesterol: o **HDL**, "bom", e o **LDL**, "mau". O **LDL** pode depositar nas artérias e levar à ocorrencia de **placas de aterosclerose, estreitando os vasos sanguíneos**. A função do **HDL** é impedir que tal aconteça.

Quais são os valores de referência?

Triglicerideos	Referência (mg/dl)
Normal	<150 mg/dl
Moderado	150-199 mg/dl
Elevado	>200 mg/dl



Colesterol	Referência (mg/dl)
Total	<190 mg/dl
HDL	<115 mg/dl
LDL	>40 mg/dl - Homens >50 mg/dl - Mulheres

Recomendações

Para um controlo adequado são necessárias **mudanças no estilo de vida**, como **diminuir o stress, praticar exercício físico e manter o peso e pressão arterial sob controlo**.
O médico pode decidir receitar **medicação**, que deve ser tomada nos horários e doses prescritas e **não devem deixar de ser tomados mesmo que os valores se encontrem dentro do recomendado.**

Anexo 2- Panfleto Diabetes

Diabetes

Diabetes *Mellitus* (DM) é um disturbio metabólico crónico, no qual o pancrêas não produz insulina suficiente para promover a passagem da glicose do sangue para as células, onde é utilizada como fonte de energia.

Sintomas

- Sede excessiva;
- Cansaço;
- Perda de peso;
- Visão turva;
- Vontade frequente de urinar.

Consequências da DM

As pessoas com DM estão em risco de desenvolver:

- diminuição da visão e da função renal,
- disfunção erétil,
- pé diabético,
- nefropatia diabética,
- em casos graves, enfartes ou acidentes vasculares cerebrais.

Teste rápido da glicemia

Mede o **açúcar no sangue**. O teste realizado pela farmácia é o exame da glicemia capilar, onde uma gota de sangue capilar (normalmente do dedo) é aplicada numa tira reativa, sendo inserida no aparelho eletrónico de leitura. O resultado é obtido em alguns segundos.

Glicemia	Recomendações (mg/dl)
Normal	<99 mg/dl
Pré-diabetes	100-125 mg/dl
Diabetes	>126 mg/dl



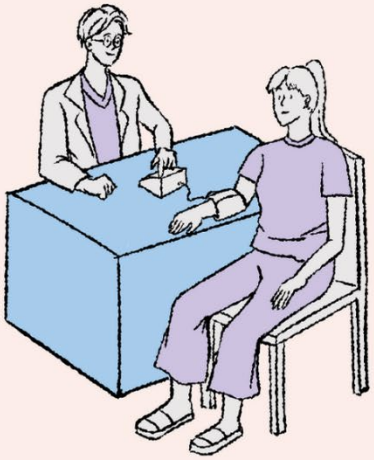
Anexo 3- Panfleto Pressão Arterial

PRESSÃO ARTERIAL

A **pressão arterial** é a força que o sangue exerce nos vasos sanguíneos. **Pressão sistólica** quando o coração bombeia o sangue e **pressão diastólica** quando o coração está em repouso. A maior parte dos casos de hipertensão **não têm causa associada**, sendo a sua classificação **"primária" ou "essencial"**. Porém existem **fatores de risco** como: **envelhecimento, excesso de peso, consumo de álcool, fumar, sedentarismo,** entre outros.

Como devo medir a tensão?

- Não fumar, beber café, comer ou praticar exercício físico 30 min antes da medição;
- Repousar 3 a 5 min antes da medição;
- Estar num ambiente silencioso enquanto se procede à medição.
- Adotar uma postura adequada à medição.



	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Ótima	<120 mmHg	<80 mmHg
Normal	120-120 mmHg	80-84 mmHg
Moderada	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Hipertensão	> 140 mmHg	>90 mmHg

Valores de referência

Uma pressão arterial elevada pode provocar **tonturas, dor de cabeça, falta de ar, confusão e sonolência.** Hipertensão **não controlada** fragiliza o coração levando a arritmias, insuficiência cardíaca e à deterioração das paredes das artérias. A **Hipertensão Arterial é uma doença crónica**, podendo ser controlada por medicação e pela adoção de um estilo de vida saudável.

Anexo 4- Cartaz de divulgação Rastreio Cardiovascular

Rastreio Cardiovascular



19 Maio de 2023

8:30H - 11:30H

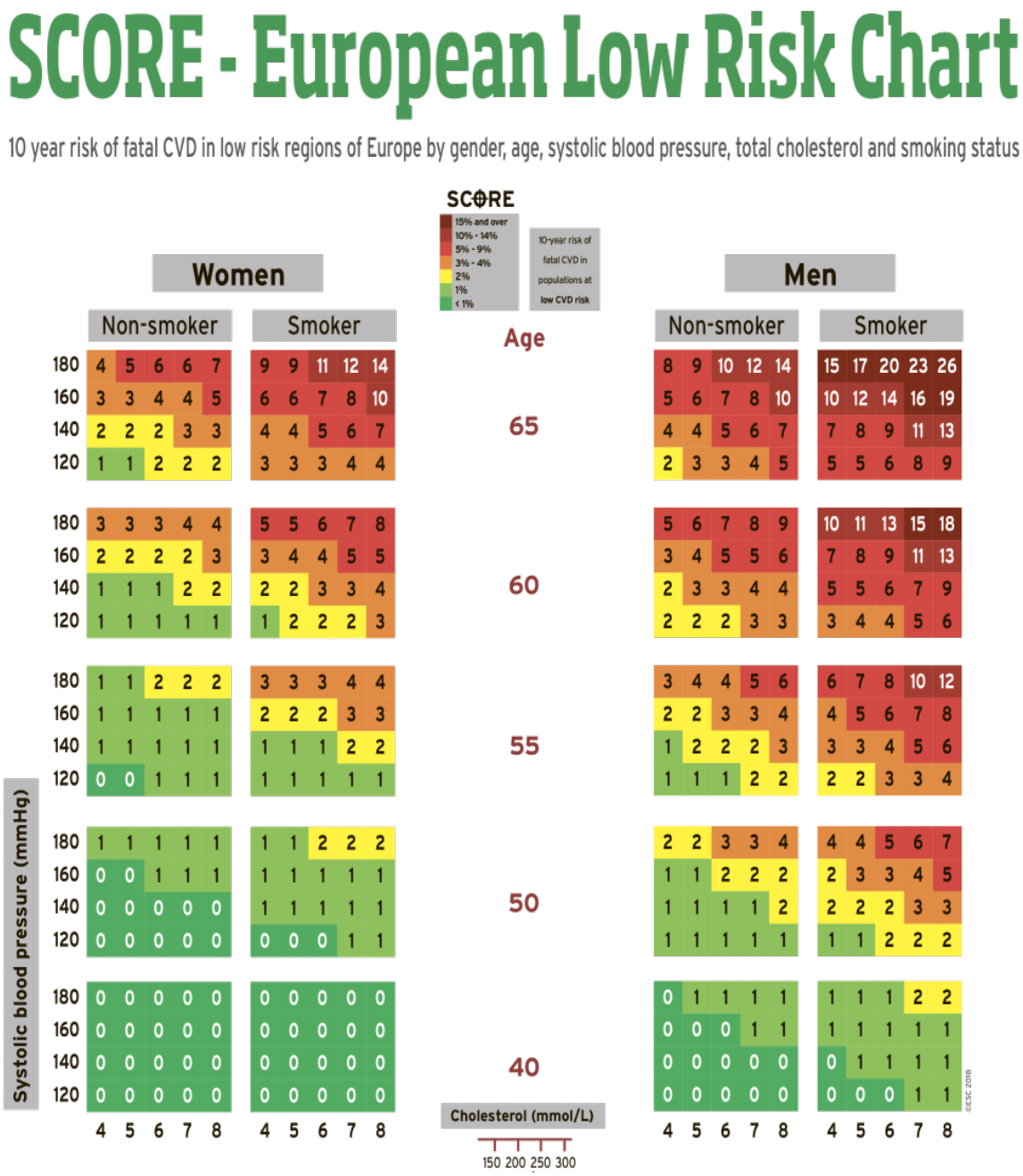
Escola Básica Manuel António Pina

Pressão Arterial
Glicemia
Colesterol (2€)
Triglicerideos (2€)

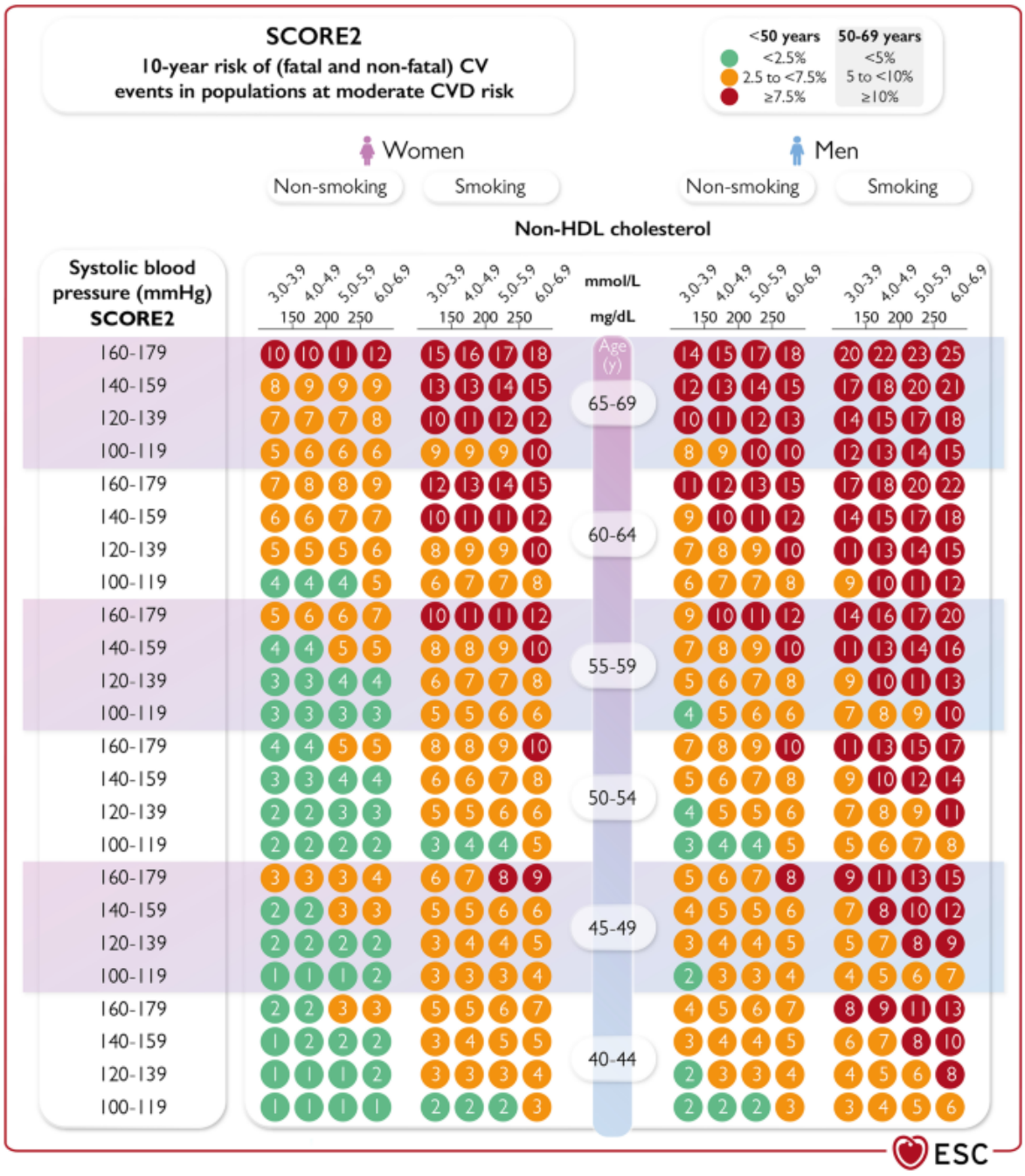
Farmácia
Silva Marques

INSCREVA-SE!

Anexo 5- Tabela SCORE



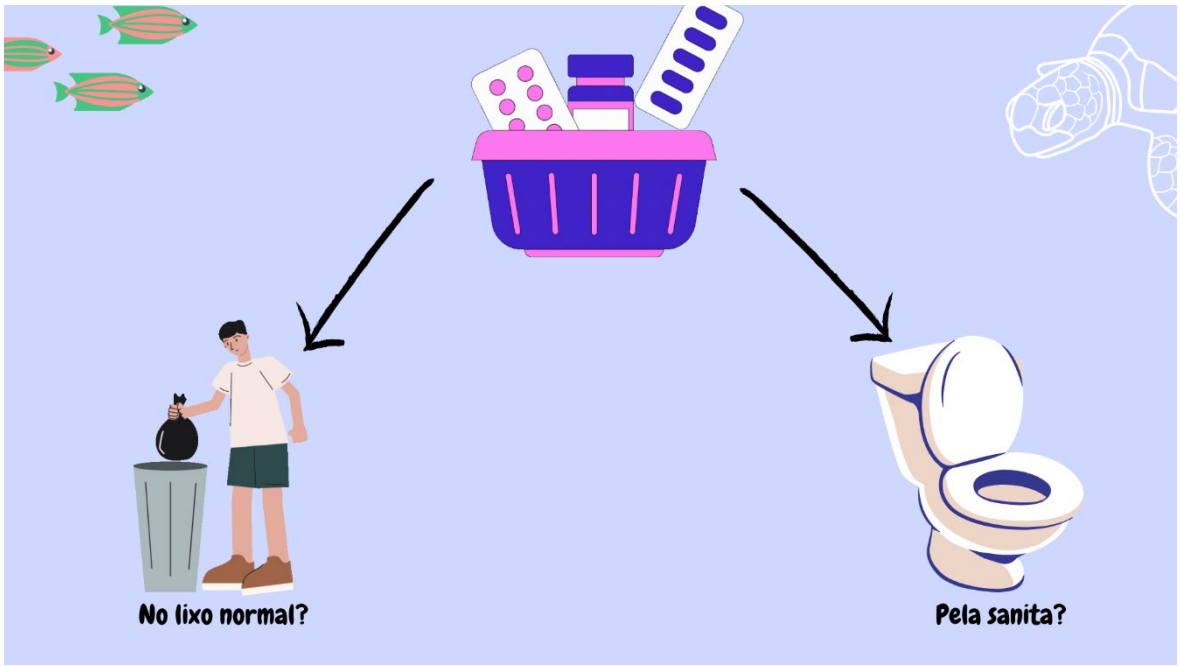
Anexo 6- Tabela SCORE 2

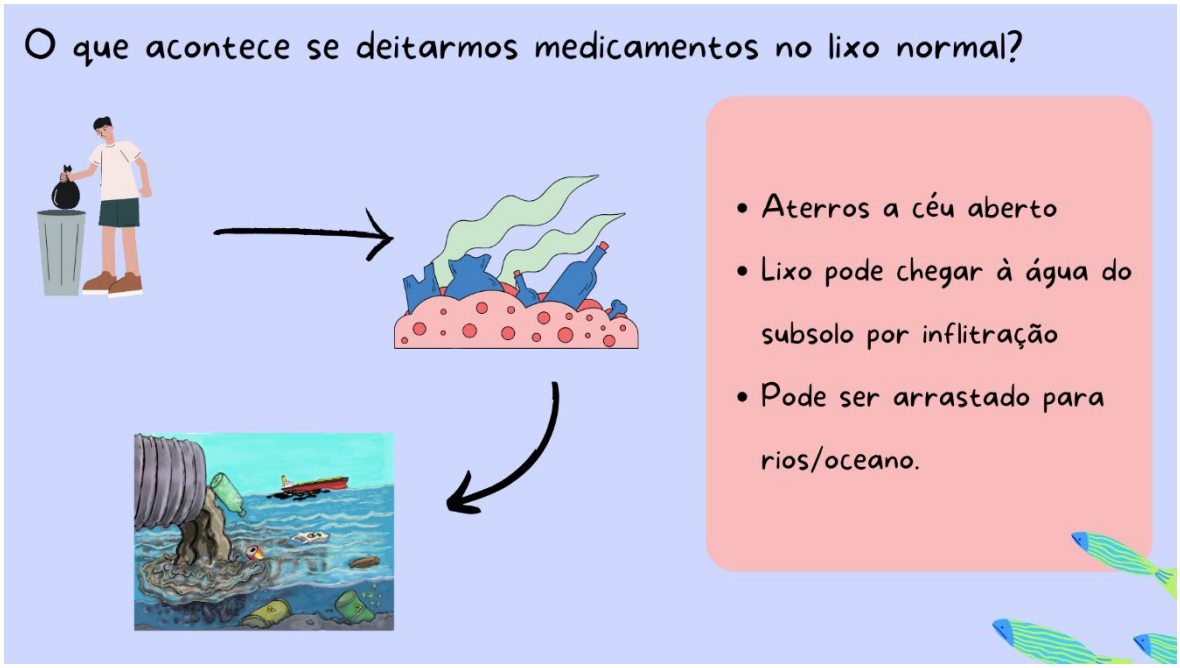


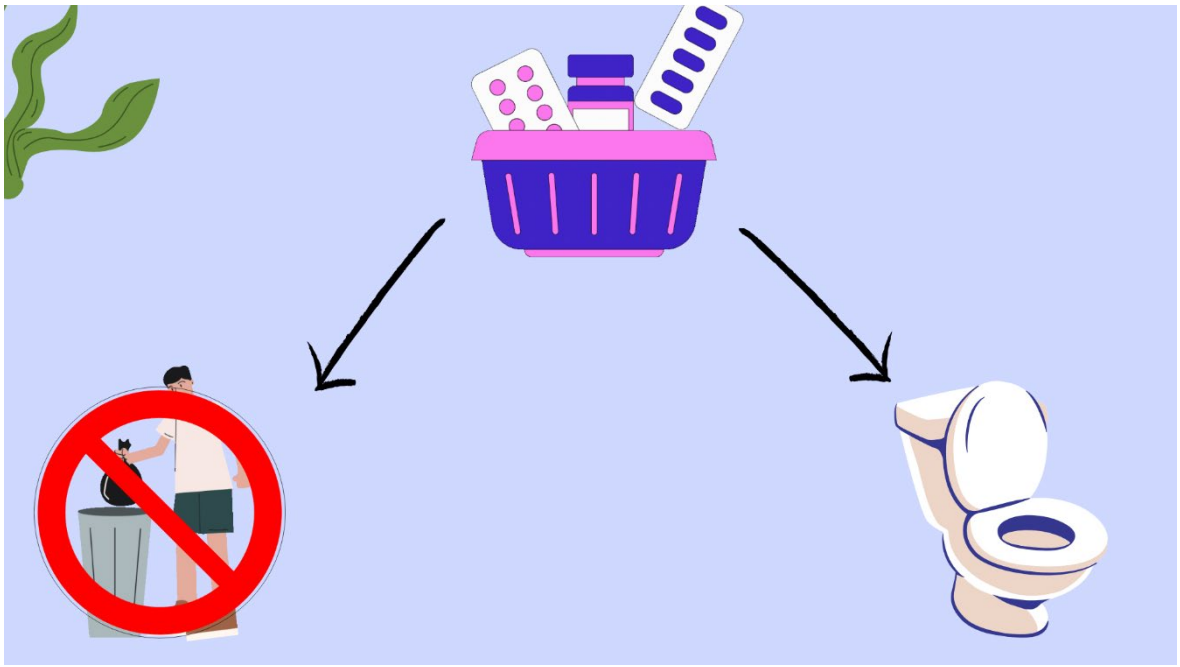
Anexo 7 - Apresentação Valormed nos Oceanos



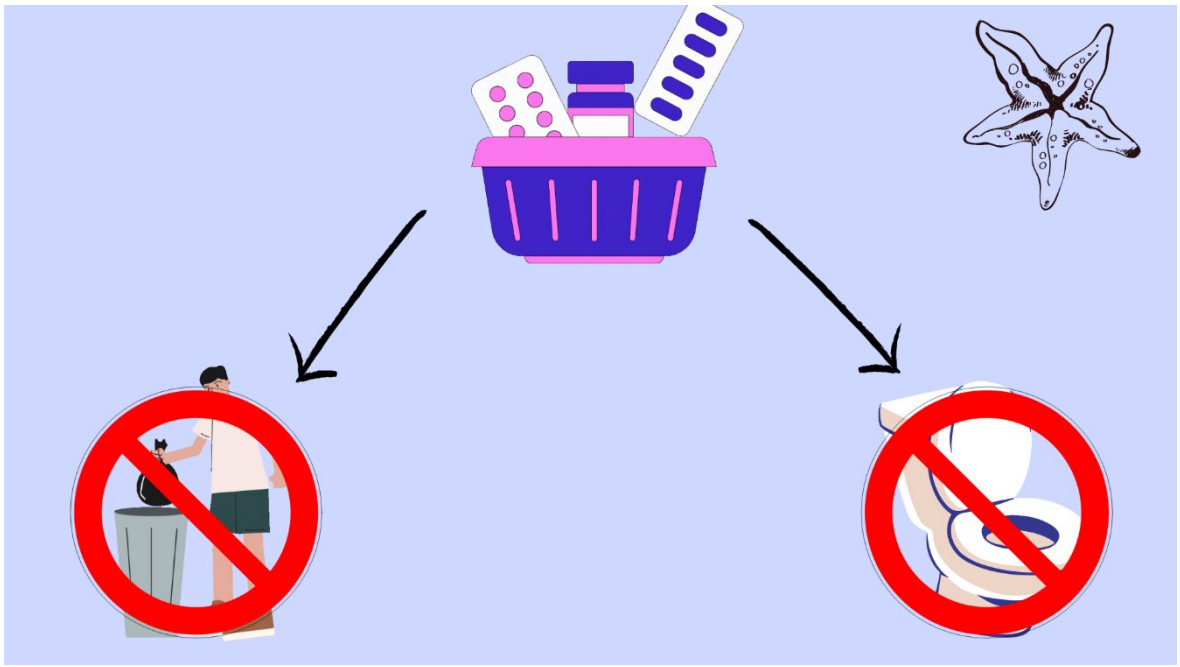


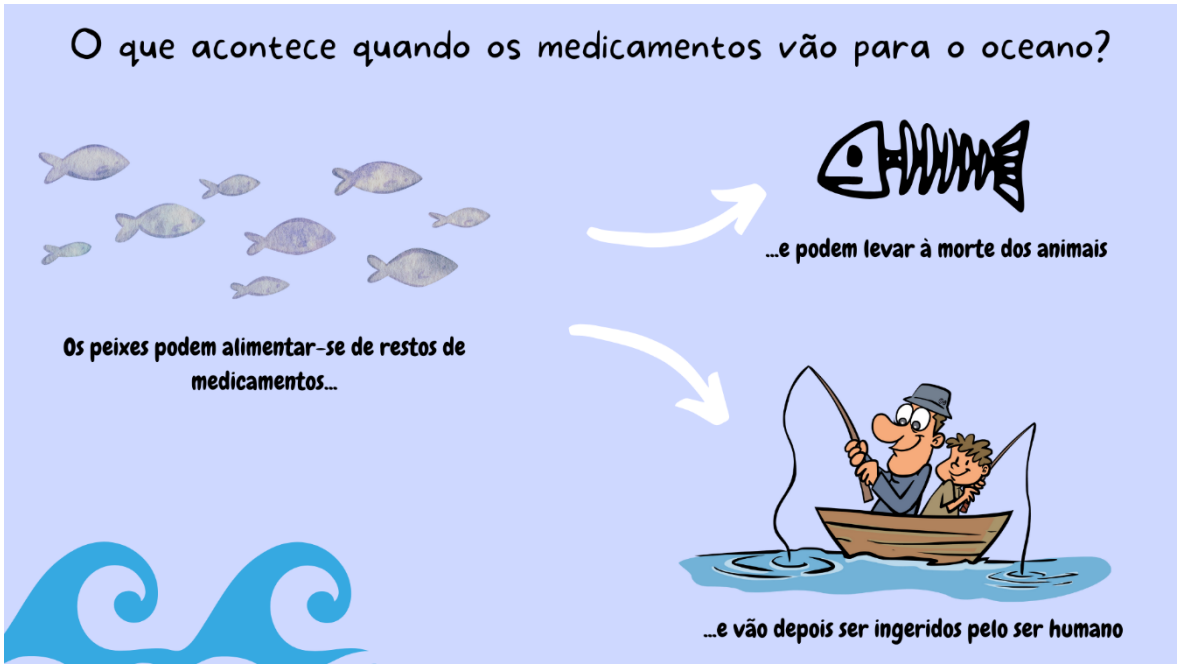

No lixo normal?
Pela sanita?


O que acontece se deitarmos medicamentos no lixo normal?
• Aterros a céu aberto
• Lixo pode chegar à água do subsolo por inflitração
• Pode ser arrastado para rios/oceano.




E se deitarmos pela sanita?
• Vão pelos esgotos até às E.T.A.Rs
• E.T.A.Rs não estão preparadas para eliminar estes químicos.




O que acontece quando os medicamentos vão para o oceano?
Os peixes podem alimentar-se de restos de medicamentos...
...e podem levar à morte dos animais
...e vão depois ser ingeridos pelo ser humano

E as caixas e blisters?





Plásticos demoram até 500 anos a desfazer-se, andando à deriva no mar....



...acumulando-se junto de outros plásticos, criando ilhas de lixo no mar...



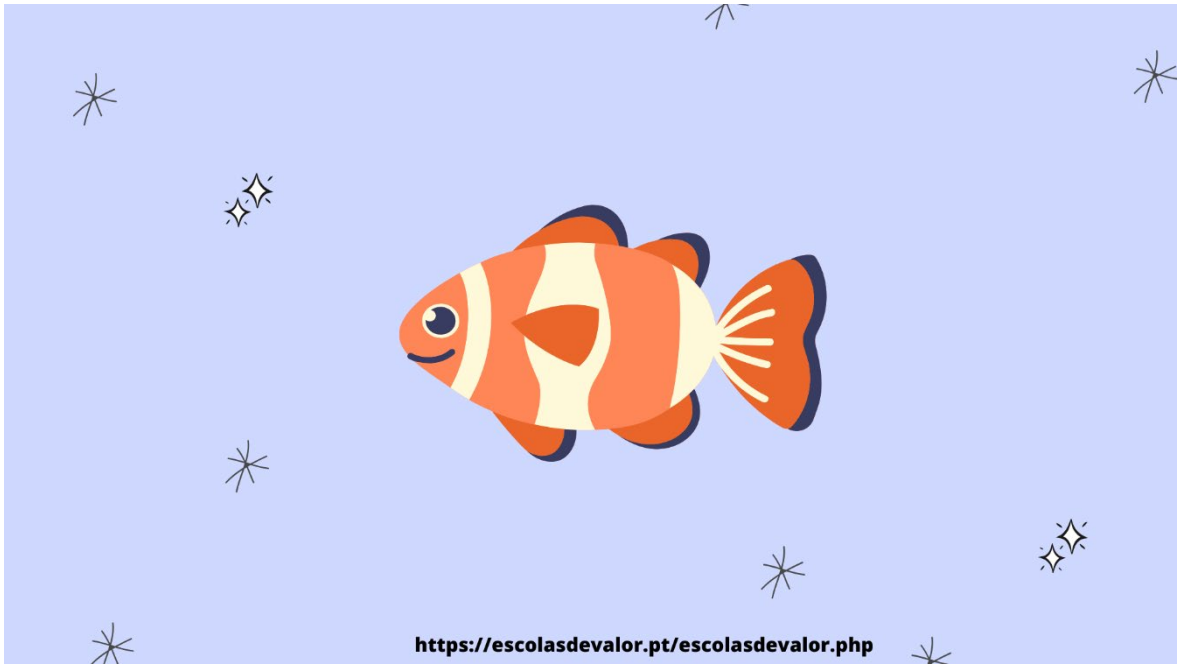
...levando à morte da vida marinha.




Video Aula “Um dia com Valormed”
https://escolasdevalor.pt/escolasdevalor.php


Video da campanha: “O planeta de amanhã é feito das escolhas de hoje”
https://valormed.pt/campanhas/campanha-atual/


Vamos jogar um jogo?


https://escolasdevalor.pt/escolasdevalor.php


VALORMED
NÃO DESCARTE MEDICAMENTOS
NO LIXO COMUM OU ATRAVÉS
DOS ESGOTOS


NÃO DESCARTE MEDICAMENTOS
NO LIXO COMUM OU ATRAVÉS
DOS ESGOTOS
Farmácia
Silva Marques
FARMÁCIA
Silva Marques
GALÉNIC
KLORANE
MEDICALDESIGN

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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