



Daniel Meneses Magano

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Papel dos Canais Mecano-sensíveis na Hipertensão Pulmonar” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Ana Pimentel, da Dr.^a Ana Nunes e da Professora Doutora Sónia Alexandra Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Daniel Meneses Magano

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Papel dos Canais Mecano-sensíveis na Hipertensão Pulmonar” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Ana Pimentel , da Dr.^a Ana Nunes e da Professora Doutora Sónia Alexandra Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



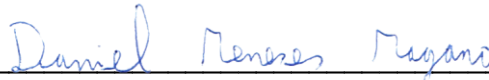
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Honra

Eu, Daniel Meneses Magano, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012145988, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*O Papel dos Canais Mecano-sensíveis na Hipertensão Pulmonar*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2017.



(Daniel Meneses Magano)

Agradecimentos

Aos meus pais e irmão pelo apoio incondicional.

À Carolina Sousa pelo apoio, motivação, compreensão e boas memórias.

Aos meus amigos de longa data Pedro Pires, João Pires e Nelson Fortuna.

A todos os elementos da Imperial TAFFUC, pelas histórias, recordações e ensinamentos.

À Professora Doutora Sónia Santos, pela orientação, apoio e disponibilidade.

A toda a equipa da Overpharma e da Farmácia São Sebastião pela atenção e disponibilidade.

À cidade de Coimbra, por tudo o que me ensinou, mostrou e proporcionou e pelas memórias e momentos únicos que vivi.

Índice

| | |
|--|----|
| Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária | 8 |
| <i>Lista de Abreviaturas</i> | 8 |
| <i>1. Introdução</i> | 9 |
| <i>2. Farmácia São Sebastião</i> | 10 |
| <i>3. Análise SWOT</i> | 10 |
| 3.1. Pontos Fortes..... | 12 |
| 3.1.1. Equipa Farmacêutica competente e com elevado conhecimento científico..... | 12 |
| 3.1.2. Grande variedade serviços farmacêuticos..... | 12 |
| 3.1.3. A farmácia dispõe de um vasto conteúdo bibliográfico..... | 13 |
| 3.1.4. Confiança nos farmacêuticos por parte dos utentes..... | 13 |
| 3.2. Pontos Fracos..... | 13 |
| 3.2.1. Localização..... | 13 |
| 3.3. Oportunidades..... | 14 |
| 3.3.1. Formações regulares..... | 14 |
| 3.4. Ameaças..... | 14 |
| 3.4.1. Tipologia dos utentes..... | 14 |
| 3.4.2. Pouca prática em casos reais..... | 14 |
| 3.4.3. Dificuldade no aconselhamento de produtos de dermocosmética..... | 15 |
| <i>4. Aconselhamento farmacêutico</i> | 15 |
| 4.1. Caso clínico 1..... | 15 |
| 4.2. Caso clínico 2..... | 15 |
| 4.3. Caso clínico 3..... | 16 |
| <i>5. Considerações Finais</i> | 17 |
| <i>6. Bibliografia</i> | 18 |
| Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica | 19 |
| <i>Lista de Abreviaturas</i> | 19 |
| <i>1. Introdução</i> | 20 |
| <i>2. Overpharma – Produtos Médicos e Farmacêuticos, Lda</i> | 21 |
| <i>3. Análise SWOT</i> | 21 |
| 3.1. Pontos Fortes..... | 23 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1.1. Equipa competente com elevado conhecimento científico e disponibilidade para ensinar | 23 |
| 3.1.2. Contacto com a área da qualidade na distribuição | 23 |
| 3.1.3. Contacto com a área dos dispositivos médicos | 23 |
| 3.1.4. Contacto com outras empresas..... | 24 |
| 3.1.5. Norma ISO 9001:2015 | 24 |
| 3.1.6. Boas práticas de distribuição..... | 25 |
| 3.1.7. Trabalhar com Microsoft Office..... | 25 |
| 3.1.8. Abordagem do sistema informático Primavera..... | 25 |
| 3.2. Pontos Fracos..... | 26 |
| 3.2.1. Tarefas repetitivas | 26 |
| 3.3. Oportunidades | 26 |
| 3.3.1. Auditoria..... | 26 |
| 3.3.2. Pouco conhecimento acerca dos dispositivos médicos | 27 |
| 3.4. Ameaças..... | 27 |
| 3.4.1. Contacto com pessoas externas à empresa dificultado pelo período de estágio.. | 27 |
| 3.4.2. Plataforma INFARMED, I.P..... | 27 |
| 4. Considerações Finais..... | 28 |
| 5. Bibliografia | 29 |
| O Papel dos Canais Mecano-sensíveis na Hipertensão Pulmonar | 30 |
| <i>Lista de Abreviaturas.....</i> | <i>30</i> |
| <i>Resumo</i> | <i>31</i> |
| <i>Abstract.....</i> | <i>31</i> |
| 1. Introdução..... | 32 |
| 2. Anatomia e fisiologia do pulmão..... | 33 |
| 2.1. A circulação pulmonar | 34 |
| 2.2. Estrutura das artérias pulmonares..... | 36 |
| 2.2.1. Túnica íntima | 37 |
| 2.2.2. Túnica média..... | 37 |
| 2.2.3. Túnica adventícia..... | 38 |
| 3. Hipertensão Pulmonar | 38 |
| 3.1. Classificação Clínica | 39 |
| 3.1.1. Hipertensão arterial pulmonar | 39 |
| 3.1.2. Hipertensão Pulmonar devido a doença cardíaca esquerda | 39 |

| | |
|--|----|
| 3.1.3. Hipertensão Pulmonar devido a doença pulmonar e/ou hipoxemia..... | 39 |
| 3.1.4. Hipertensão Pulmonar por tromboembolismo crónico..... | 40 |
| 3.1.5. Hipertensão Pulmonar devido a causa incerta e/ou multifatorial..... | 40 |
| 3.2. Classificação funcional..... | 40 |
| 3.3. Fatores de risco para a HP..... | 41 |
| 3.4. Diagnóstico..... | 42 |
| 3.4.1. Teste de marcha dos 6 minutos..... | 42 |
| 3.4.2. Eletrocardiograma (ECG)..... | 42 |
| 3.4.3. Radiografia do Tórax (Rx)..... | 42 |
| 3.4.4. Ecocardiograma (ECC)..... | 43 |
| 3.4.5. Cateterismo Cardíaco..... | 43 |
| 3.5. Terapêutica disponível..... | 43 |
| 4. Canais Mecano-sensíveis..... | 44 |
| 4.1. Canais mecano-sensíveis na hipertensão pulmonar..... | 45 |
| 4.2. Mecanismo dos canais mecano-sensíveis..... | 46 |
| 4.2.1. Mecanismo de ativação direta: “the bilayer model”..... | 47 |
| 4.2.2. Mecanismo de ativação direta: “the tether model”..... | 47 |
| 4.2.3. Mecanismo de ativação indireta: “the secondary signal model”..... | 47 |
| 5. Canais Mecano-sensíveis Piezo..... | 49 |
| 5.1. Os canais Piezo na hipertensão pulmonar..... | 55 |
| 6. Conclusão..... | 56 |
| 7. Bibliografia..... | 58 |

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

| | |
|-------------|--|
| FFUC | Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra |
| FSS | Farmácia São Sebastião |
| SWOT | Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> |
| SF | Serviços Farmacêuticos |
| MICF | Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas |

I. Introdução

Na qualidade de agente de saúde pública e especialista do medicamento, o farmacêutico assume um papel fundamental na farmácia e na sociedade, estando preparado para prestar apoio aos utentes no que diz respeito ao aconselhamento de medicamentos e cosméticos, à informação acerca de interações medicamentosas, precauções, contraindicações e reações adversas, promovendo deste modo o uso racional do medicamento.

A formação académica proporcionada pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) é fundamental para a preparação de Farmacêuticos competentes e aptos a responderem às necessidades de saúde da sociedade. No entanto, uma formação de carácter prático é indispensável para poder aplicar e consolidar todo o conhecimento adquirido ao longo do curso. Desta forma, o estágio curricular em farmácia comunitária é crucial na formação de profissionais de saúde dotados das competências profissionais e sociais necessárias para a boa prática da profissão.

O estágio na farmácia São Sebastião decorreu durante os meses de janeiro a abril do ano de 2017, sendo este integrante do plano curricular do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, lecionado na FFUC.

Com o presente relatório pretendo apresentar a minha análise pessoal desta experiência, focando os aspetos que considero mais relevantes.

2. Farmácia São Sebastião

A Farmácia São Sebastião (FSS) encontra-se atualmente localizada na Avenida Elísio de Moura, na freguesia de Santo António dos Olivais, em Coimbra. A Direção Técnica da FSS está a cargo da Dr.^a Ana Pimentel, sendo a equipa constituída por mais duas farmacêuticas, Dr.^a Cidália Roxo e Dr.^a Patrícia Faria e por um Farmacêutico, Dr. João Pinto.

A farmácia possui dois andares, sendo o piso de baixo constituído pela área de atendimento ao público, casa de banho e laboratório que serve para a elaboração de manipulados. O andar de cima é constituído por um gabinete da diretora-técnica, uma sala para os funcionários e um armazém. A área de atendimento possui zonas de destaque para produtos sazonais e cosméticos. Para além da dispensa de medicamentos e de outros produtos de venda livre, a FSS realiza também alguns serviços farmacêuticos tais como medição de glicémia, colesterol total, triglicérideos, tensão arterial, administração de vacinas, manipulados e consultas de nutrição.

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta utilizada para compreender e analisar os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) inerentes ao estágio. A análise SWOT possui duas dimensões: uma dimensão interna e uma dimensão externa.

A dimensão interna, a qual inclui as duas categorias “pontos fortes” e “pontos fracos”, reflete fatores internos à farmácia que trazem vantagens ou desvantagens para o estágio. A dimensão externa refere-se às categorias “oportunidades” e “ameaças” que representam fatores positivos ou negativos dos quais a farmácia não controla ou nos quais não tem uma influência direta. (*SWOT Analysis*, [s.d.]

Tabela I: Quadro resumo da análise SWOT.

| Pontos Fortes | Pontos Fracos |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Equipa Farmacêutica competente e com elevado conhecimento científico• A farmácia dispõe de um vasto conteúdo bibliográfico• Grande Variedade de Serviços Farmacêuticos• Confiança nos farmacêuticos por parte dos utentes | <ul style="list-style-type: none">• Localização da Farmácia |
| Oportunidades | Ameaças |
| <ul style="list-style-type: none">• Formações regulares | <ul style="list-style-type: none">• Tipologia dos utentes• Pouca prática em casos reais• Dificuldade no aconselhamento de produtos de dermocosmética |

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa Farmacêutica competente e com elevado conhecimento científico

A equipa farmacêutica da FSS é constituída por elementos competentes e com elevado conhecimento científico que acompanham e orientam o percurso dos estagiários.

A FSS possui um plano de formação que tem início na área de receção de encomendas e na leitura de alguns livros acerca do aconselhamento ao utente e posteriormente o atendimento ao balcão. Ao longo do estágio foram também abordados alguns temas como gestão de farmácias e funcionamento de alguns dos serviços farmacêuticos tais como administração de vacinas, manipulados, entre outros. Durante o processo de aprendizagem, toda a equipa se mostrou disponível e interessada para esclarecer quaisquer dúvidas que pudessem surgir.

De um modo geral, o estágio curricular permitiu consolidar o conhecimento farmacológico adquirido na FFUC e desenvolver as aptidões sociais intrínsecas à profissão de Farmacêutico. Foram também abordados assuntos de gestão da farmácia do ponto de vista comercial tais como o contacto com delegados de informação médica, margens de produtos e compras de grupo.

3.1.2. Grande variedade serviços farmacêuticos

Os Serviços Farmacêuticos permitem complementar o arsenal terapêutico e de diagnóstico que as farmácias possuem. A qualidade dos SF é garantida através dos conhecimentos científicos e das competências técnicas de que o farmacêutico dispõe. A aprendizagem do funcionamento dos diversos serviços farmacêuticos é uma parte integrante do plano de formação proporcionado na FSS dos quais se destaca o processo de realização de manipulados desde a sua preparação até à atribuição de um preço baseado na composição qualitativa e quantitativa do manipulado.

3.1.3. A farmácia dispõe de um vasto conteúdo bibliográfico

No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve procurar uma atualização constante do seu conhecimento farmacológico e manter-se a par dos estudos publicados e novas terapêuticas disponibilizadas no mercado nacional. É neste sentido que a formação proporcionada na FSS é complementada com o vasto conteúdo bibliográfico que a farmácia disponibiliza e que me permitiu adquirir e consolidar conhecimentos farmacológicos e terapêuticos de que dispomos para tratar as diversas patologias.

3.1.4. Confiança nos farmacêuticos por parte dos utentes

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na sociedade na qualidade de agente de saúde pública. A farmácia é o espaço de saúde mais próximo do doente, no qual este poderá esclarecer as suas dúvidas ou ser reencaminhado para outro profissional de saúde conforme a situação. Apesar de ter ouvido várias queixas acerca da credibilidade atribuída aos farmacêuticos por parte dos utentes, tal não se verificou ao longo do meu estágio.

A FSS possui e transmite uma excelente confiança a todos os seus utentes o que facilita a abordagem e a comunicação com estes. De facto, mesmo enquanto estagiário, foram-me colocadas muitas questões, por parte dos utentes, acerca da medicação que estavam a tomar ou que lhes tinha sido prescrita. Nestas situações cabe ao farmacêutico responder às dúvidas colocadas pelo utente, avaliar a prescrição médica e, no caso de não identificar nenhum erro, confirmar ao utente que a prescrição é adequada e relembrar-lhe a posologia, de modo a reforçar a adesão à terapêutica.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Localização

A FSS encontra-se na Avenida Elísio de Moura. Sendo esta uma zona pouco movimentada, os utentes da farmácia são frequentemente moradores da zona sendo o número de utentes ocasionais reduzido. A base de utentes pouco diversificada levou a situações de atendimento pouco inovadoras e frequentemente repetitivas.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Formações regulares

Ao longo do período de estágio, os elementos da FSS receberam regularmente convites para formações por parte de diversas entidades farmacêuticas. Sendo a maioria dessas formações gratuitas e realizadas em Coimbra ou arredores, foi-me dada a possibilidade de participar nelas e nesse sentido, enriquecer o meu conhecimento científico e capacidade de comunicação com a finalidade de proporcionar sempre o melhor aconselhamento ao utente.

3.4. Ameaças

3.4.1. Tipologia dos utentes

A FSS apresenta uma tipologia de utentes maioritariamente constituída por utentes habituais, sendo o número de utentes ocasionais bastante reduzido. Por este motivo, muitos dos atendimentos foram situações recorrentes e pouco inovadoras, o que dificulta a aquisição de conhecimentos farmacológicos em relação a temas menos comuns.

3.4.2. Pouca prática em casos reais

O curso de Ciências Farmacêuticas é bastante completo e transmite aos alunos um sentido crítico e capacidade de raciocínio fundamental para qualquer área de exercício farmacêutico. No entanto, existe uma lacuna em termos de preparação prática para o atendimento ao balcão de farmácias. Apesar de abordarmos casos práticos no domínio das farmacologias, considero que existe a necessidade de uma componente prática adicional na qual sejam abordados alguns conceitos gerais sobre o arsenal terapêutico disponível em termos de medicamentos não sujeitos a receita médica, assim como a deteção de possíveis interações medicamentosas.

3.4.3. Dificuldade no aconselhamento de produtos de dermocosmética

O aconselhamento em produtos cosméticos revelou-se uma tarefa difícil devido à falta de conhecimentos proporcionados pelo plano de estudos do MIFC associado a uma vasta gama de produtos disponíveis no mercado que dificultam sempre a procura e escolha de um produto adequado. No entanto, o ensino superior foca essencialmente a transmissão de ferramentas e a capacidade de pesquisar e aprofundar assuntos necessários à prática farmacêutica. Neste sentido, após efetuar uma pesquisa sobre o assunto, consegui melhorar o atendimento nesta área.

4. Aconselhamento farmacêutico

4.1. Caso clínico I

Um Senhor com cerca de 30 anos dirigiu-se à farmácia devido a uma dor de dentes que surgiu no dia anterior e pediu aconselhamento quanto ao que poderia tomar para resolver a situação. Perguntei ao utente se já tinha feito algum tipo de tratamento para a situação ao qual respondeu que ainda não tinha tomado nada. Após observação, verifiquei que a gengiva estava bastante inchada, indicando a possibilidade de uma infeção, possivelmente causada pela presença de placa bacteriana. Perante a situação, optei por dispensar Ibuprofeno 400 mg para fazer de 8 em 8 horas durante três dias para reduzir a dor e inflamação. Adicionalmente, aconselhei o utente a escovar os dentes três vezes por dia, utilizar uma solução de lavagem bucal com antisséptico e fio dentário para remover a placa bacteriana. Por fim, aconselhei o utente a procurar a ajuda de um médico dentista para avaliar melhor a situação, no caso de não sentir melhorias.

4.2. Caso clínico 2

Uma Senhora com cerca de 50 anos dirigiu-se à farmácia devido a uma tosse que surgiu há 2 dias. A utente afirma ter tosse seca e como tal, pede um xarope para esse efeito. Coloquei algumas perguntas para confirmar o diagnóstico e pude concluir que se tratava de tosse com muco pois a utente apresentava vários sintomas, entre os quais expectoração muito viscosa, ainda que estes se manifestassem apenas de manhã, ao acordar. Com base no

diagnóstico, dispensei Acetilcisteína em comprimidos efervescentes para tomar à noite com objetivo de exercer a sua ação mucolítica. Como medida complementar não farmacológica, aconselhei a utente a aumentar o consumo de água de forma a fluidificar e facilitar a expulsão do muco.

4.3. Caso clínico 3

Uma senhora com cerca de 40 anos dirigiu-se à farmácia devido a uma ferida que tinha na mão após se ter cortado algumas horas antes. A utente pediu Bepanthene® em creme para colocar na ferida. Após observar a lesão, reparei que a ferida ainda estava aberta, não sendo aconselhável aplicar o produto nesta situação. Questionei a utente quanto à forma como se cortou e quais os cuidados que teve após o incidente, ao que respondeu que tinha desinfetado com álcool. Embora este tenha sido fortemente utilizado no passado, atualmente já não é usado como primeira linha de tratamento por danificar os tecidos e atrasar a cicatrização. Neste sentido, aconselhei a utente a lavar a ferida com soro fisiológico e utilizar um desinfetante contendo Clorohexidina, tal como o Ducrey Diaseptyl®. Aconselhei igualmente a utente a usar um penso para isolar a ferida de forma a impedir possíveis infeções e recomendei o uso de Bepanthene® Plus Creme quando a ferida estiver fechada, de modo a melhorar a sua cicatrização.

5. Considerações Finais

O estágio curricular na Farmácia São Sebastião revelou ser uma experiência enriquecedora uma vez que me permitiu adquirir e sedimentar conhecimentos, complementando deste modo aquilo que nos é transmitido no plano do MICF. Trabalhar e aprender junto de profissionais com disponibilidade e vontade de transmitir os seus conhecimentos foi sem dúvida um fator decisivo na minha aprendizagem da prática farmacêutica e da componente social essencial ao farmacêutico.

Este estágio permitiu-me aplicar e adaptar os conhecimentos farmacológicos, já adquiridos, a contextos e situações reais sendo assim possível verificar as semelhanças e diferenças da teoria e da prática, na farmácia. Na prática farmacêutica, é necessário ter-se em conta diversos fatores de forma a efetuar um aconselhamento eficaz. É necessário avaliarmos sempre a situação e manter em mente que cada utente é diferente e encara a farmácia e os medicamentos de forma diferente. Foi-me possível constatar que a comodidade da administração e o número de tomas necessárias têm um peso muito grande na adesão a terapêutica, sendo este ainda superior ao da eficácia da terapêutica. Assim, por vezes é necessário dispensar medicamentos que, apesar de não serem a primeira linha de tratamento, são mais cómodos e requerem uma frequência de administração menor, por forma a garantirmos a adesão à terapêutica.

O estágio permitiu-me igualmente obter uma noção da farmácia comunitária sob um ponto de vista de negócio e de toda a gestão que isso implica. Deste modo, o estágio vem, sem dúvida, complementar o plano de estudos do MICF e reforçar o conhecimento adquirido ao longo dos anos anteriores.

Acima de tudo, percebi a importância do estágio em farmácia comunitária para o desenvolvimento de farmacêuticos competentes e aptos para desempenharem a função de agentes de saúde pública e profissional do medicamento.

6. Bibliografia

1. SWOT Analysis. [Em linha] [acedido a 17 de março de 2017] Disponível na Internet em: <http://www.investopedia.com/terms/s/swot.asp>
2. CÓDIGO DEONTOLÓGICO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. [acedido a 2 de maio de 2017] Disponível na Internet em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf
3. SANTOS H. - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. [acedido a 12 de maio de 2017] Disponível na Internet em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas

| | |
|-----------------------|--|
| DM | Dispositivo Médico |
| FFUC | Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra |
| MICF | Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas |
| SWOT | Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> |
| BDP | Boas práticas de distribuição por grosso de dispositivos médicos |
| Infarmed, I.P. | Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. |

1. Introdução

O farmacêutico exerce um papel fundamental em toda a cadeia do medicamento e dispositivo médico (DM), desde a produção até à sua dispensa em farmácias ou em ambiente hospitalar. Ao longo deste processo, é fundamental que a qualidade do produto seja assegurada, cumprindo elevadas exigências impostas pelas autoridades regulamentares. O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, vem assegurar que todo este processo se desenrola correta e eficazmente, assumindo um papel fundamental para proporcionar aos doentes terapêuticas de qualidade.

Os conhecimentos transmitidos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) são fundamentais para a preparação de Farmacêuticos competentes e aptos a atuarem nas mais diversificadas áreas da cadeia do medicamento, do dispositivo médico e não só. A formação proporcionada na FFUC abrange um grande número de disciplinas o que nos permite obter competências básicas de todas as áreas farmacêuticas. No entanto, devido a esta abrangência, o curso torna-se pouco específico e muitas vezes superficial em determinadas áreas tal como a dos dispositivos médicos. Neste sentido, um estágio curricular numa área diferente daquela a que estamos habituados e com a qual temos pouco contacto constitui uma mais-valia porque permite-nos obter conhecimentos e competências específicas que não nos foram transmitidas no plano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).

O estágio na empresa *Overpharma – Produtos Médicos e Farmacêuticos, Lda* decorreu durante os meses de maio a julho do ano de 2017, sendo este um estágio opcional do plano curricular do 2º semestre do 5º ano do MICF, lecionado na FFUC.

Com o presente relatório pretendo apresentar a minha análise pessoal desta experiência, focando os aspetos que considero mais relevantes.

2. Overpharma – Produtos Médicos e Farmacêuticos, Lda.

A Overpharma – Produtos Médicos e Farmacêuticos, Lda. é uma empresa criada em 2001 que se dedica à distribuição de produtos médicos hospitalares de alta qualidade. Esta é uma empresa de distribuição por grosso que se foca na distribuição de dispositivos médicos e medicamentos.

A Overpharma é uma empresa associada ao grupo FHC, ao qual subcontrata o armazém dos seus produtos, em Mortágua. Os escritórios da Overpharma responsáveis pela qualidade e parte comercial estão localizados em Alfragide, Lisboa. O estágio foi realizado no setor da qualidade relativo a distribuição de dispositivos médicos e medicamentos.

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta utilizada para compreender e analisar os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) inerentes ao estágio. A análise SWOT possui duas dimensões: uma dimensão interna e uma dimensão externa.

A dimensão interna, a qual inclui as duas categorias “pontos fortes” e “pontos fracos”, reflete fatores internos à empresa que trazem vantagens ou desvantagens para o estágio. A dimensão externa refere-se às categorias “oportunidades” e “ameaças” que representam fatores positivos ou negativos dos quais a indústria não controla ou nos quais não tem uma influência direta. (*SWOT Analysis*, [s.d.])

Tabela I: Quadro resumo da análise SWOT.

| Pontos Fortes | Pontos Fracos |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Equipa competente com elevado conhecimento científico e disponibilidade para ensinar • Contacto com a área da qualidade na distribuição • Contacto com a área dos dispositivos médicos • Contacto com outras empresas • Norma ISO 9001:2015 • Boas práticas de distribuição • Trabalhar com Microsoft Office • Abordagem do sistema informático Primavera | <ul style="list-style-type: none"> • Tarefas repetitivas |
| Oportunidades | Ameaças |
| <ul style="list-style-type: none"> • Auditoria • Pouco conhecimento acerca dos dispositivos médicos | <ul style="list-style-type: none"> • Contacto com pessoas externas à empresa dificultado pelo período de estágio • Plataforma Infarmed, I.P. |

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa competente com elevado conhecimento científico e disponibilidade para ensinar

A realização deste estágio permitiu-me adquirir novos conhecimentos nas áreas da distribuição e do dispositivo médico. O processo de aprendizagem no sector da qualidade foi acompanhado pela Dr.^a Ana Isabel Nunes e Dr.^a Sara Duarte que sempre se mostraram disponíveis e interessadas para esclarecer quaisquer dúvidas que pudessem surgir. Foram abordados vários temas acerca do funcionamento da empresa entre os quais o papel do farmacêutico na área da qualidade e a componente comercial inerente a uma empresa de distribuição.

Durante o estágio, tive a possibilidade de questionar e discutir alguns aspetos do funcionamento da empresa e qual a sua abordagem no mercado nacional o que me permitiu adquirir algumas noções de carácter prático. Considero ainda que a leitura de alguma documentação relativa aos sistemas de gestão de qualidade e boas práticas de distribuição por grosso de dispositivos médicos (BPD) e discussão acerca dos mesmos foi fundamental para poder compreender integralmente a função do farmacêutico e como este se insere na área da distribuição de medicamentos e dispositivos médicos.

3.1.2. Contacto com a área da qualidade na distribuição

A área da distribuição por grosso de medicamentos e dispositivos médicos é regulamentada por legislação de forma a garantir a qualidade dos produtos. O estágio realizado permitiu-me aprofundar conhecimentos acerca desta área e perceber a importância do farmacêutico neste contexto, bem como ganhar já alguma experiência prática na parte regulamentar do dispositivo médico e todas as exigências impostas pelo Infarmed, I.P. que envolvem a introdução deste no mercado.

3.1.3. Contacto com a área dos dispositivos médicos

Para além de comercializar medicamentos, a Overpharma é uma importante empresa de distribuição de dispositivos médicos. Pelo facto do plano do MICF apenas abordar muito superficialmente estes produtos, a realização de um estágio na área dos DMs constitui uma

oportunidade para aprender mais sobre estes. Ao iniciar o estágio, foi-me fornecido o Decreto-Lei n.º 145/2009 abrangido pela diretiva 2007/47/CE, referente a DMs, ajudando-me a perceber os diferentes tipos de classificação de dispositivos médicos. (*Decreto-Lei n.º 145/2009 - Diário da República n.º 115/2009, Série I de 2009-06-17 - DRE, [s.d.]*)

3.1.4. Contacto com outras empresas

A Overpharma, sendo uma empresa de distribuição, adquire os seus produtos junto de fornecedores com objetivo de os comercializar posteriormente. Como tal, o contacto com os fornecedores é essencial. O departamento da qualidade é responsável por comunicar com os fornecedores de modo a obter a documentação necessária para submeter um pedido de autorização de comercialização dos produtos ao Infarmed, I.P. O papel do farmacêutico consiste em analisar esta documentação e verificar se está de acordo com a legislação em vigor e, se necessário, proceder a pedidos de correção da documentação ao fornecedor. O contacto com outras empresas internacionais permitiu-me compreender melhor o diferente grau de exigência imposto pelas autoridades regulamentares dos respetivos países, e verificar que Portugal é certamente um dos países mais exigentes com o cumprimento da legislação.

3.1.5. Norma ISO 9001:2015

Durante o período de estágio, tive oportunidade de ler alguma documentação, nomeadamente a norma ISO 9001:2015, referente aos sistemas de gestão de qualidade. A implementação de um sistema de gestão de qualidade adequado e funcional tornou-se algo fundamental e imprescindível no sentido de garantir uma melhoria constante da qualidade dos produtos fornecidos, procurando alcançar a maior satisfação dos clientes. O mercado atual tem vindo a tornar-se cada vez mais competitivo e seletivo, no qual cada vez menos se admitem erros na qualidade de produtos ou serviços fornecidos. Esta norma surge então como uma ferramenta estratégica para melhorar o funcionamento de empresas em termos de eficiência, permitindo assim reduzir custos, erros e desperdícios e aumentar a produtividade.

A Overpharma é uma empresa com um funcionamento eficiente e que atribui uma grande importância a estas normas, nas quais se baseou para elaborar o seu sistema de gestão da qualidade. Este contacto com as normas surge como uma mais-valia uma vez que

estas são aplicáveis a todas as empresas e estabelecimentos, não sendo específicos à distribuição. (IPQ, 2015)

3.1.6. Boas práticas de distribuição

No decorrer do estágio, também foram abordadas as boas práticas de distribuição por grosso de dispositivos médicos, disponíveis na portaria n.º 256/2016. Contrariamente à norma ISO 9001:2015 que se aplica a todas as empresas, este guia de BPD é específico para empresas que comercializam dispositivos médicos.

Este documento pretende fornecer princípios e normas orientadoras que contribuem para a preservação da qualidade, segurança e desempenho dos dispositivos médicos comercializados, bem como a qualidade dos serviços prestados na referida comercialização. Estes princípios e normas aplicam-se a todas as fases que compõem o circuito de distribuição de dispositivos médicos com objetivo de assegurar a sua qualidade para comercialização e garantir os registos de todas as operações permitindo, deste modo, a rastreabilidade dos próprios produtos. O estudo e discussão destes princípios permitiu-me adquirir conhecimentos específicos acerca da distribuição de dispositivos médicos. (*Portaria n.º 256/2016 - Diário da República n.º 187/2016, Série I de 2016-09-28 - DRE, [s.d.]*)

3.1.7. Trabalhar com Microsoft Office

O Microsoft Office é atualmente a principal ferramenta de trabalho para muitas empresas. Nos dias de hoje, um bom domínio deste *software* tornou-se essencial para aumentar a eficiência no trabalho e deste modo aumentar a produtividade. A Overpharma trabalha diariamente com esta ferramenta para realizar as mais diversas funções do dia-a-dia. Através da realização deste estágio, consegui aperfeiçoar as minhas competências informáticas, destacando-se o *software* Microsoft Excel utilizado na organização e gestão de informação.

3.1.8. Abordagem do sistema informático Primavera

A Overpharma utiliza o sistema informático de gestão Primavera, o qual permite agilizar o trabalho da empresa. Esta plataforma demonstra ser útil em várias tarefas como a conferência de *stocks*, organizar informação para facilitar a consulta da documentação, auxiliar tarefas de gestão, administração e logística. Este *software* demonstra ser igualmente

útil na rastreabilidade de todos os produtos que passam pela Overpharma, desde a aquisição à sua comercialização e no processo de reclamações, devoluções e recolhas. O sistema informático é, portanto, uma ferramenta fundamental para o bom funcionamento do departamento da qualidade da empresa.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Tarefas repetitivas

De forma a manter o registo e a rastreabilidade de todas as ações da Overpharma, é necessário registar todos os processos relevantes para a empresa. Embora muitos destes processos já se encontravam automatizados, alguns destes registos ainda eram executados manualmente. Ao longo do estágio, recebi algumas tarefas repetitivas que não me foram possíveis automatizar, reduzindo deste modo a eficiência de trabalho.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Auditoria

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de estar presente durante a realização de uma auditoria externa, no âmbito da Norma ISO 9001:2008, realizada no armazém do grupo FHC, uma vez que este é subcontratado pela Overpharma. Uma auditoria externa é realizada por uma pessoa que avalia de forma pormenorizada, sistemática e independente se as atividades desenvolvidas pela empresa estão de acordo com os requisitos da norma ISO e BPD aplicadas ao sector. No final da auditoria, é emitido um relatório que contém as não conformidades encontradas para as quais deverão ser tomadas medidas corretivas e/ou preventivas. A possibilidade de acompanhar e compreender como funciona uma auditoria e qual o foco desta avaliação é fundamental para compreender como se realiza e qual a sua importância na garantia da qualidade.

3.3.2. Pouco conhecimento acerca dos dispositivos médicos

A formação proporcionada na FFUC é fundamental para obtermos bases sólidas nas mais diversas áreas farmacêuticas. No entanto, uma formação de carácter prático e específico sobre um tema com o qual não estamos totalmente familiarizados é fundamental para integrarmos alguns conceitos específicos a determinadas áreas farmacêuticas. Neste sentido, o estágio na área dos DMs apresenta-se como uma oportunidade para aprofundar os meus conhecimentos acerca destes produtos e a legislação pela qual se regem.

3.4. Ameaças

3.4.1. Contacto com pessoas externas à empresa dificultado pelo período de estágio

Tal como referido anteriormente, o departamento da qualidade da Overpharma necessita de comunicar frequentemente com os diversos fornecedores por forma a obter a documentação essencial para a introdução destes produtos no mercado. Devido ao período em que realizei este estágio, o contacto com os fornecedores foi dificultado devido ao facto de grande parte dos colaboradores de outras empresas se encontrarem de férias, atrasando a obtenção da documentação necessária e consequente acumulação de tarefas não finalizadas.

3.4.2. Plataforma INFARMED, I.P.

A plataforma do Infarmed, I.P. é útil para obter informações acerca da legislação em vigor e requisitos necessários para a comercialização de dispositivos médicos. Esta plataforma serve igualmente para submeter a documentação necessária para obter a autorização para comercializar os dispositivos médicos. Apesar de se revelar uma plataforma útil, o *site* do Infarmed, I.P. ainda possui um grande número de problemas que dificultam ou atrasam os processos que deste dependem. Por exemplo, o *site* possui muitas hiperligações para aceder a legislação essencial, mas que não funcionam ou direcionam para a página inicial do *site*. Outro exemplo é o processo de submissão da documentação dos dispositivos médicos que ainda se encontra pouco elaborado e pouco prático de utilizar.

4. Considerações Finais

O estágio curricular na Overpharma revelou ser uma experiência enriquecedora uma vez que me permitiu adquirir novos conhecimentos numa área pouco abordada no plano de estudos do MICF. Trabalhar e aprender junto de profissionais com disponibilidade e vontade de transmitir os seus conhecimentos permitiu-me adquirir as competências que o farmacêutico deve possuir, quando este se encontra inserido na área da qualidade, e compreender o papel fundamental que este desempenha na cadeia de distribuição de medicamentos e dispositivos médicos.

O estágio permitiu-me igualmente obter algumas noções da parte comercial inerente a empresas de distribuição que me permitiram compreender melhor o funcionamento deste setor farmacêutico.

Acima de tudo, este estágio opcional vem, sem dúvida, complementar o plano de estudos do MICF na medida que nos permite contactar com áreas específicas das quais possuímos um conhecimento menos aprofundado. Este estágio revela-se, portanto, como uma oportunidade para aprender mais acerca de um sector farmacêutico específico e diferente da farmácia comunitária.

5. Bibliografia

1. SWOT Analysis. [Em linha] [acedido a 17 de março de 2017] Disponível na Internet em: <http://www.investopedia.com/terms/s/swot.asp>
2. **Decreto-Lei n.º 145/2009 - Diário da República n.º 115/2009, Série I de 2009-06-17 - DRE** - [Em linha] [Consult. 19 jul. 2017]. Disponível em <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/494558/details/maximized>>.
3. IPQ - NP EN ISO 9001:2015 - Sistemas de gestão da qualidade Requisitos (ISO 9001:2015). **Instituto Português da Qualidade**. 2015).
4. **Portaria n.º 256/2016 - Diário da República n.º 187/2016, Série I de 2016-09-28 - DRE** - [Em linha] [Consult. 02 ago. 2017]. Disponível em <https://dre.pt/home/-/dre/75430926/details/maximized?serie=1&day=2016-09-28&date=2016-09-01>>.

O Papel dos Canais Mecano-sensíveis na Hipertensão Pulmonar

Lista de Abreviaturas

| | |
|-------------|------------------------------------|
| CMS | Canais mecano-sensíveis |
| CP | Circulação pulmonar |
| CS | Circulação sistémica |
| DPOC | Doença pulmonar obstrutiva crónica |
| ECC | Ecocardiograma |
| ECG | Eletrocardiograma |
| ECT | Extracelular C-terminal |
| HAP | Hipertensão arterial pulmonar |
| HP | Hipertensão pulmonar |
| mmHg | Milímetros de mercúrio |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| Rx | Raio X |
| TG | Transglutaminases |
| TG2 | Transglutaminase 2 |
| TRP | Recetores de potencial transitório |
| VIH | Vírus da Imunodeficiência humana |

Resumo

A hipertensão pulmonar é uma patologia que afeta cerca de 1% da população mundial e que constitui um problema de saúde global. Atualmente, estão disponíveis terapêuticas para algumas formas raras de hipertensão pulmonar, especialmente para a hipertensão arterial pulmonar e para a hipertensão pulmonar por tromboembolismo crônico. Não existe terapêutica direcionada à circulação pulmonar para o tratamento das outras formas de hipertensão pulmonar, muito mais frequentes, nas quais se procura tratar as possíveis causas subjacentes. Os canais mecano-sensíveis são estruturas que atuam como mecano-transdutores com capacidade de responderem a estímulos mecânicos. Estudos sugerem que estes canais poderão ter um papel importante na hipertensão pulmonar.

Na sequência desta monografia, pretende-se abordar alguns conceitos básicos acerca da hipertensão pulmonar e do papel dos canais mecano-sensíveis na patologia, focando especificamente os canais Piezo recentemente descobertos.

Palavras-chave: hipertensão pulmonar, canais mecano-sensíveis, Piezo1, Piezo2, Yoda1.

Abstract

Pulmonary hypertension is a pathology that affects about 1% of the world population and is considered a global health problem. Treatments are currently available for some of the rare forms of pulmonary hypertension, especially for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. There is no treatment directed at the pulmonary circulation for the treatment of the remaining much more frequent forms of pulmonary hypertension, in which the treatment consists in treating the possible underlying causes. Mechano-sensitive channels act as mechanical transducers with the ability to respond to mechanical stimuli. Studies suggest that these channels may play a key role in pulmonary hypertension.

This monograph aims to describe the basic concepts about pulmonary hypertension and the role of mechano-sensitive channels in the pathology, emphasizing the recently discovered Piezo channel.

Keywords: Pulmonary hypertension, mechano-sensitive channels, Piezo1, Piezo2, Yoda1.

I. Introdução

A principal função do sistema respiratório é a troca de gases, permitindo a passagem de oxigênio para a corrente sanguínea e de dióxido de carbono para o exterior do organismo. Este é também responsável por metabolizar alguns compostos, retirar materiais indesejados da corrente sanguínea e atua ainda como reservatório sanguíneo. (West, 2012)

A hipertensão pulmonar (HP) caracteriza-se por um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, principalmente devido a alterações estruturais e funcionais das artérias pulmonares de pequeno calibre (<500 μm) (Montani *et al.*, 2013). É definida como um aumento médio da pressão arterial pulmonar, para valores superiores ou iguais a 25 mmHg em repouso (*Pulmonary Hypertension WHO Classification*, [s.d.]). Esta patologia conduz inicialmente a uma hipertrofia compensatória do ventrículo cardíaco direito devido ao aumento da força de contração exigida, aquando da sístole, para impulsionar o sangue do coração para os vasos sanguíneos pulmonares, enquanto que o ventrículo esquerdo permanece inalterado. A HP progride frequentemente para insuficiência cardíaca direita. (Zangiabadi, Pasquale, De e Sajkov, 2014)

A epidemiologia da HP ainda não é conhecida globalmente apesar de se suspeitar que a prevalência desta varia de região para região devido a diferenças determinadas por fatores genéticos, geográficos, ambientais e socioeconómicos, sendo igualmente influenciada pelo género. A exata prevalência desta doença no mundo é ainda desconhecida estimando-se que afeta cerca de 1% da população total (Hoepfer *et al.*, 2016^b). A incidência da patologia é substancialmente mais elevada em grupos de risco tais como doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), doentes com anemia falciforme e nos doentes com esclerose sistémica (*Hipertensão Arterial Pulmonar - HAP-info.com.pt*, [s.d.]; Hoepfer *et al.*, 2016^b). A doença surge frequentemente associada a outra patologia, sendo raramente causada por malformações primárias do sistema vascular pulmonar. (Hoepfer *et al.*, 2016^b)

Os canais mecano-sensíveis (CMS), descritos em 1984, são expressos em diversos tecidos do organismo humano. Estes canais estão situados na membrana celular e permitem a deteção de forças físicas, tal como o estiramento. Estes canais são capazes de converter estímulos físicos em sinais biológicos e, conseqüentemente, conduzem a uma resposta celular específica. Os CMS estão envolvidos em processos de mecano-transdução e mecano-sensação e podem mediar tanto sinais mecano-elétricos como sinais mecano-químicos. Uma alteração do funcionamento destes canais pode conduzir a diversas patologias, entre as quais a HP. (Ducret *et al.*, 2010)

Em 2010 foram descobertos 2 canais mecano-sensíveis, os canais Piezo1 e Piezo2, que são expressos em diversos órgãos do ser humano, incluindo no sistema vascular e nos pulmões. A função que estes desempenham no organismo humano e o mecanismo pelo qual atuam ainda não estão inteiramente estabelecidos e a sua implicação a nível pulmonar ainda se encontra em estudo. No entanto, a implicação destes canais na HP foi sugerida por diversos laboratórios especializados no estudo desta patologia. (Wu, Lewis e Grandl, 2017)

2. Anatomia e fisiologia do pulmão

Os pulmões consistem em dois órgãos esponjosos de formato piramidal, situados de cada lado do coração. São órgãos que pertencem ao sistema respiratório e são responsáveis pelo aprovisionamento de oxigénio através de trocas gasosas. Os pulmões encontram-se revestidos por duas membranas: a pleura parietal e a pleura visceral. A pleura parietal recobre a superfície interna da cavidade torácica e a pleura visceral recobre os pulmões. Entre as duas membranas existe uma cavidade que se encontra preenchida pelo fluido pleural, tendo a função de manter as pleuras juntas e de servir como lubrificante de forma a reduzir a fricção causada pelo movimento dos pulmões durante a respiração. (West, 2012)

Os pulmões são formados por lobos: três lobos constituem o pulmão direito e dois lobos constituem o pulmão esquerdo. A cada um destes lobos corresponde um brônquio secundário. Os lobos dividem-se posteriormente em lóbulos ou segmentos bronco-pulmonares, existindo dez no pulmão direito e nove no pulmão esquerdo. A cada lóbulo corresponde um brônquio terciário. Os lóbulos por sua vez dividem-se em subsegmentos bronco-pulmonares, os quais são ventilados pelos bronquíolos. (West, 2012)

As vias aéreas consistem numa série de tubos que se tornam mais pequenos, mais curtos e mais numerosos conforme penetramos no pulmão. O ar chega à traqueia através do trato respiratório superior e é dividido pelos dois pulmões ao passar pelos respetivos brônquios principais, os quais por sua vez se dividem em brônquios secundários, brônquios terciários e por fim em bronquíolos. A sequência continua até chegar aos bronquíolos terminais, sendo estes as estruturas mais pequenas das vias respiratórias que não possuem alvéolos. (West, 2012)

A porção respiratória inicia-se com os bronquíolos respiratórios os quais possuem ocasionalmente alvéolos e ramificam em canais alveolares, estruturas tubulares nas quais estão inseridos os alvéolos. Na extremidade dos canais alveolares encontram-se os sacos alveolares. Os alvéolos contactam com os capilares pulmonares, formando a membrana

respiratória, permitindo assim a difusão de gases entre a corrente sanguínea e o sistema respiratório. (West, 2012)

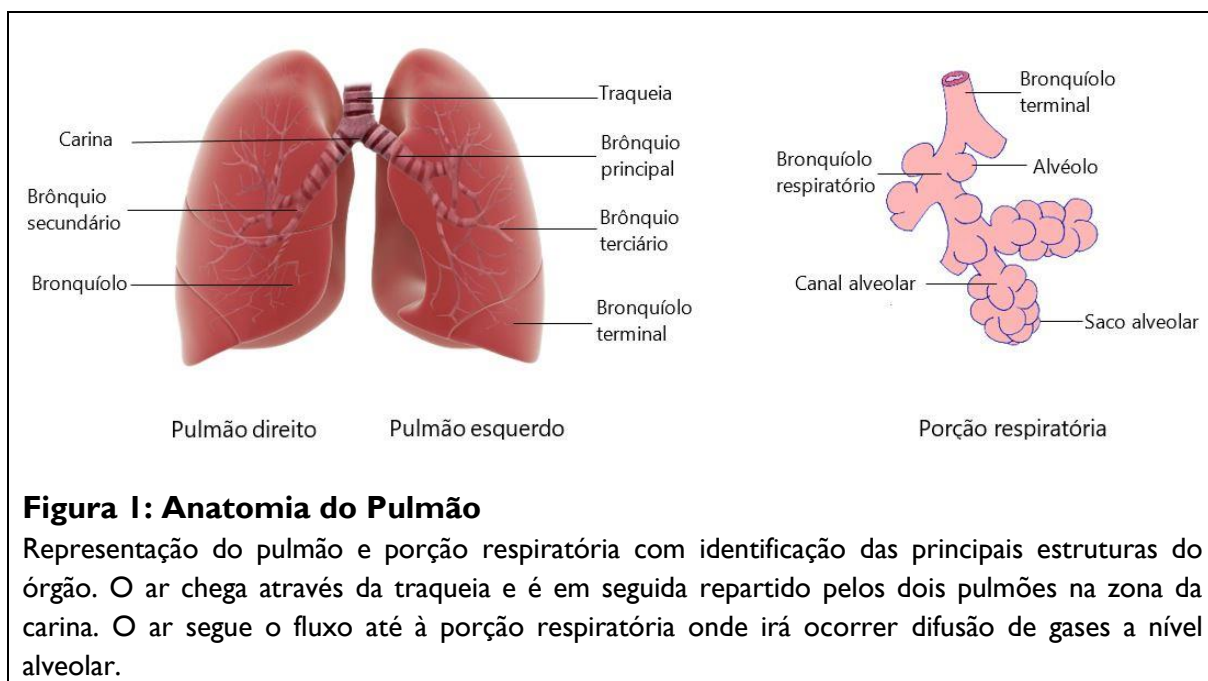


Figura 1: Anatomia do Pulmão

Representação do pulmão e porção respiratória com identificação das principais estruturas do órgão. O ar chega através da traqueia e é em seguida repartido pelos dois pulmões na zona da carina. O ar segue o fluxo até à porção respiratória onde irá ocorrer difusão de gases a nível alveolar.

2.1. A circulação pulmonar

O ser humano possui um sistema circulatório fechado, permitindo deste modo assegurar o aprovisionamento de nutrientes e oxigénio aos diversos órgãos. Este sistema possui duas circulações distintas: a circulação pulmonar (CP) e a circulação sistémica (CS), interligadas através do coração. A circulação sistémica executa o maior circuito, sendo responsável por transportar o sangue a partir do coração para os diversos tecidos do organismo. A circulação pulmonar transporta o sangue venoso do coração para os pulmões, onde ocorrem trocas gasosas, permitindo a reoxigenação do sangue e depleção do CO_2 resultante do metabolismo celular. (West, 2012)

Existem diferenças significativas entre a circulação pulmonar e a circulação sistémica. A pressão sanguínea na CP é muito inferior à pressão sanguínea na CS. A pressão média da artéria pulmonar é de cerca de 15 mmHg, em contraste com a artéria aorta que possui uma pressão média de 100 mmHg. Em concordância com a reduzida pressão, as paredes da artéria pulmonar, bem como as suas ramificações, apresentam-se relativamente finas e contêm um reduzido número de células musculares lisas. Existe, portanto, um contraste com a CS, onde as artérias possuem paredes espessas e as arteríolas, em particular, possuem um grande número de células musculares lisas. (West, 2012)

As diferenças anatómicas são justificadas pelas funções desempenhadas por cada um dos circuitos. Enquanto a CS regula o aprovisionamento de O_2 e nutrientes para diversos órgãos, os pulmões são obrigados a receber todo o débito cardíaco a qualquer momento. A pressão arterial na CP é, portanto, tão baixa quanto possível, sem que, no entanto, impeça que o sangue alcance o topo dos pulmões. Deste modo, o trabalho realizado pelo lado direito do coração é tão pequeno quanto possível, sem, no entanto, impedir uma troca de gases eficiente nos pulmões. (West, 2012)

O pulmão exerce a sua principal função através da troca de gases, por difusão, a qual ocorre nos alvéolos. Deste modo, o oxigénio proveniente do ar inalado é transferido para o sangue, na porção respiratória, enquanto que o dióxido de carbono passa da corrente sanguínea para o ar sendo posteriormente exalado para fora do organismo. (West, 2012)

A circulação pulmonar tem início na artéria pulmonar, a qual recebe o sangue venoso proveniente do ventrículo direito. Esta artéria divide-se na artéria pulmonar esquerda e direita, as quais vão direcionar o sangue para os respetivos pulmões. À semelhança das vias aéreas, as artérias ramificam-se ficando cada vez mais pequenas, mas em maior número, acompanhando o sistema aéreo até ao nível dos bronquíolos. A partir daí, tornam-se capilares pulmonares formando uma rede em torno dos alvéolos, permitindo uma troca de gases eficiente. O esquema da circulação pulmonar encontra-se descrito na figura 2. (West, 2012)

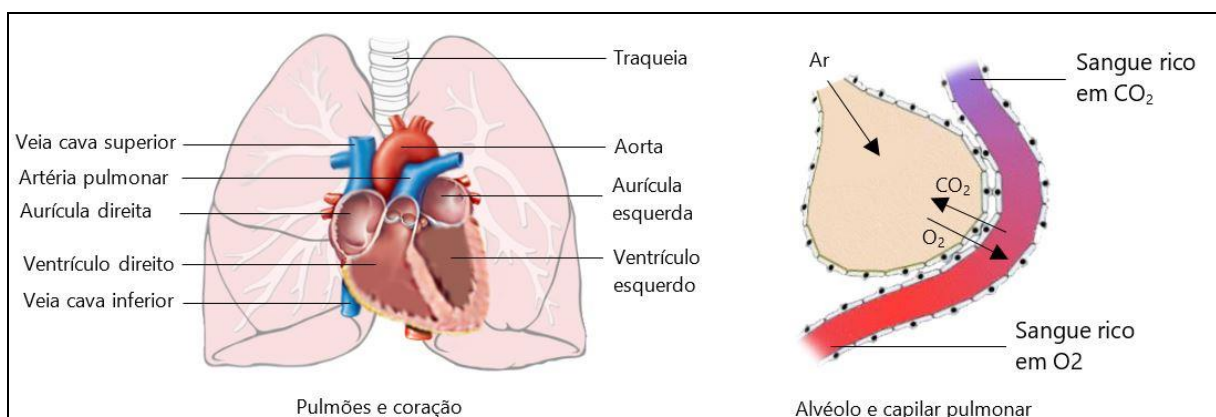


Figura 2: Esquema da Circulação Pulmonar

O sangue pobre em O_2 chega à aurícula direita através das veias cavas e passa posteriormente para o ventrículo direito. Aquando da sístole, o sangue é impulsionado para a artéria pulmonar. A nível da barreira alvéolo-capilar, ocorrem as trocas gasosas que permitem a reoxigenação do sangue e depleção de CO_2 . Chegando à aurícula esquerda, o sangue passa para o ventrículo esquerdo onde será enviado para a circulação sistémica através da contração deste.

2.2. Estrutura das artérias pulmonares

Comparativamente com as artérias da CS, as artérias pulmonares são menos espessas, apesar de possuírem uma estrutura similar constituída por três camadas. De fora para dentro, é possível distinguir a túnica adventícia, a média e a íntima. Estas camadas encontram-se separadas por lâminas elásticas, compostas por colagénio e elastina. (Hill, 2008)

Os vasos sanguíneos possuem diversas substâncias que, em situação normal, se encontram em equilíbrio, assegurando deste modo o seu correto funcionamento. Um desequilíbrio nas proporções destes mediadores conduz frequentemente a patologias vasculares. Foi demonstrado que alterações vasculares observadas em casos de hipertensão pulmonar, incluindo vasoconstrição, proliferação celular e trombose, podem ser causadas por um desequilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores assim como um desequilíbrio entre fatores mitogénicos e inibidores do crescimento. (Hill, 2008)

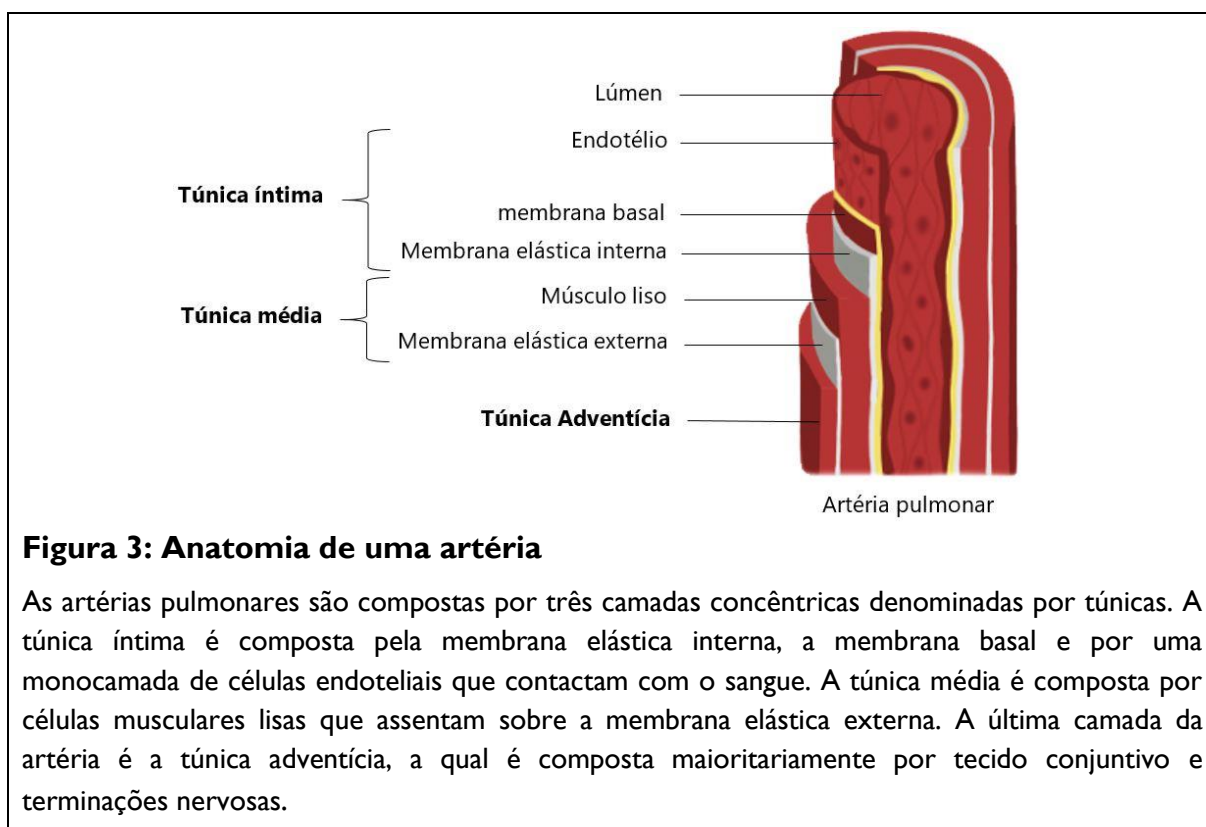


Figura 3: Anatomia de uma artéria

As artérias pulmonares são compostas por três camadas concêntricas denominadas por túnicas. A túnica íntima é composta pela membrana elástica interna, a membrana basal e por uma monocamada de células endoteliais que contactam com o sangue. A túnica média é composta por células musculares lisas que assentam sobre a membrana elástica externa. A última camada da artéria é a túnica adventícia, a qual é composta maioritariamente por tecido conjuntivo e terminações nervosas.

2.2.1. Túnica íntima

A monocamada de células endoteliais, presente na túnica íntima, encontra-se em contacto direto com o meio sanguíneo. Estas células que assentam sobre a camada basal encontram-se organizadas longitudinalmente relativamente à artéria, e, portanto, no sentido da circulação sanguínea. O endotélio forma uma barreira física entre o meio sanguíneo e o músculo liso, impedindo a passagem de líquidos e macromoléculas. (Hill, 2008)

O endotélio tem a capacidade de detetar alterações físicas tais como forças de estiramento devido ao fluxo sanguíneo, diferenças de pressão e ainda alterações da pressão parcial de O₂. Para além disso, um grande número de mediadores favoráveis à remodelação vascular encontra-se presente no endotélio tais como as citocinas inflamatórias e os fatores de crescimento. Nestas células, são também produzidas duas substâncias com propriedades vasodilatadoras: O NO (óxido nítrico) e a prostaciclina, assim como duas substâncias com propriedades vasoconstritoras: endotelinas e tromboxanos. (Félétou *et al.*, 2003; Hill, 2008)

2.2.2. Túnica média

A túnica média é composta maioritariamente por músculo liso, o qual possui atividade contrátil e é constituído por células fusiformes de cerca de 2 a 5 µm de largura e dispostas de forma perpendicular ao endotélio presente na camada íntima. (Hill, 2008)

A composição celular da artéria pulmonar varia segundo o diâmetro e posição na “árvore arterial pulmonar”. As artérias de grande diâmetro ($\varnothing > 1\text{mm}$ no ser humano adulto) são consideradas artérias elásticas e possuem uma túnica média composta por células musculares lisas e por um grande número de fibras de elastina e colagénio. Em contraste, as artérias que possuem um diâmetro compreendido entre 100 µm e 1 mm possuem um número reduzido de fibras elásticas e são consideradas artérias musculares. A espessura de tecido muscular vai diminuindo conforme avançamos na “árvore arterial pulmonar” até desaparecer completamente ao nível dos capilares, os quais são formados apenas por células endoteliais. (Hill, 2008)

As células musculares lisas, à semelhança das células endoteliais, apresentam junções comunicantes que permitem a comunicação com células idênticas. No entanto, existem junções entre as células endoteliais e as células musculares lisas que permitem a comunicação entre a túnica íntima e a túnica média. Estas junções mioendoteliais permitem a livre passagem de moléculas de tamanho reduzido, permitindo não só conduzir a uma despolarização ou hiperpolarização da célula endotelial para a célula muscular e vice-versa, mas também a passagem de vasoconstritores e vasodilatadores. (Félétou *et al.*, 2003)

2.2.3. Túnica adventícia

A túnica adventícia é a estrutura mais externa da artéria e desempenha uma função protetora, sendo constituída essencialmente por tecido conjuntivo. O Sistema nervoso simpático e parassimpático inerva as artérias ao nível desta camada para controlar o tónus vascular. Nesta camada estão presentes fibras elásticas, fibras de colagénio e fibroblastos, assim como algumas células do sistema imunitário, tais como os mastócitos. Nos vasos sanguíneos de grande calibre, a túnica adventícia é percorrida por vasos sanguíneos minúsculos, denominados por vasa vasorum, que permitem o aporte de nutrientes à parte externa da camada média. (Hill, 2008)

3. Hipertensão Pulmonar

A HP, definida como um aumento da pressão arterial pulmonar média, é uma complicação comum da doença crónica pulmonar. A HP surge principalmente devido a alterações estruturais e funcionais das artérias pulmonares de pequeno calibre (<500 µm)(Montani *et al.*, 2013). No ser humano, a pressão arterial pulmonar média normal está compreendida entre 8 e 20 mmHg em repouso, sendo que, para valores superiores ou iguais a 25 mmHg em repouso ou para mais de 30 mmHg durante o exercício, já consideramos HP. (*Pulmonary Hypertension WHO Classification*, [s.d.]

A HP é frequentemente associada à hipertrofia ventricular cardíaca direita, doença pulmonar crónica e tromboembolismo pulmonar recorrente, sendo menos frequentemente diagnosticada como causa primária (Hill, 2008). A OMS classifica a HP em cinco grupos de acordo com as suas características patológicas e hemodinâmicas. (*Hipertensão Arterial Pulmonar - HAP-info.com.pt*, [s.d.]; Montani *et al.*, 2013)

Tabela I: Classificação clínica da HP Segundo a OMS. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.]; Hill, 2008)

| | |
|------------------|--|
| Grupo I | Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) |
| Grupo II | Hipertensão Pulmonar devido a doença cardíaca esquerda |
| Grupo III | Hipertensão Pulmonar devido a doença pulmonar e/ou hipoxemia |
| Grupo IV | Hipertensão Pulmonar por tromboembolismo crónico |
| Grupo V | Hipertensão Pulmonar devido a causa incerta e/ou multifatorial |

3.1. Classificação Clínica

3.1.1. Hipertensão arterial pulmonar

A Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é a primeira categoria da classificação realizada pela OMS e inclui diversos subtipos de hipertensão pulmonar. Este grupo engloba a HP causada por anomalias nas arteríolas, assim como a HP idiopática. Também neste grupo está inserida a hipertensão pulmonar hereditária, bem como a hipertensão pulmonar causada por doenças do tecido conjuntivo que afetam a estrutura do organismo ou a composição de tecidos, problemas cardíacos congênitos, hipertensão portal, VIH, doenças da tiroide, doença falciforme e doenças do sangue raras, como doença veno-oclusiva pulmonar ou hemoangiomatose capilar pulmonar. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.], *Pulmonary Hypertension WHO Classification*, [s.d.]; Hill, 2008)

3.1.2. Hipertensão Pulmonar devido a doença cardíaca esquerda

A HP associada a doença cardíaca esquerda é a segunda categoria na classificação da OMS e é a causa mais comum da doença, no entanto, raramente conduz a casos de HP severa (Pressão arterial pulmonar média >50 mmHg). Diversas anomalias cardíacas conduzem à HP tais como a disfunção diastólica e a anomalia da válvula mitral. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.], *Pulmonary Hypertension WHO Classification*, [s.d.]; Hill, 2008)

Dependendo da causa da doença é, por vezes, possível distinguir uma HP associada a uma doença do coração esquerdo por apresentar sintomas específicos à patologia. Por vezes os sintomas podem ser muito semelhantes para patologias diferentes o que dificulta o diagnóstico da doença e escolha da terapêutica adequada. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.], *Pulmonary Hypertension WHO Classification*, [s.d.]; Hill, 2008)

3.1.3. Hipertensão Pulmonar devido a doença pulmonar e/ou hipoxemia

A terceira categoria de HP na classificação da OMS engloba patologias tais como a hipoxia alveolar crónica que conduz à vasoconstrição pulmonar e remodelação vascular pulmonar. Doenças como hipoventilação alveolar e exposição crónica a altitudes elevadas são exemplos de condições associadas à hipoxia alveolar, levando à HP. Doentes com hipertensão pulmonar devido a hipoxia crónica sofrem frequentemente de HP leve a moderada e cujo tratamento é geralmente direcionado para a doença subjacente. A administração de oxigénio e / ou assistência ventilatória para corrigir a hipoventilação

conduz frequentemente a uma melhoria clínica notória. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.], *Pulmonary Hypertension WHO Classification*, [s.d.]; Hill, 2008)

3.1.4. Hipertensão Pulmonar por tromboembolismo crónico

A HP causada por tromboembolismo pulmonar crónico, quarta categoria da classificação atribuída pela OMS, é frequentemente indistinguível da HAP. Nesta patologia, os vasos pulmonares afetados encontram-se bloqueados por trombos, ou mais raramente por tumores, parasitas ou corpos estranhos. A embolia tumoral deve ser considerada quando o doente apresenta uma progressão relativamente rápida e sem resposta à terapia. A hipertensão pulmonar por tromboembolismo crónico pode ser clinicamente silenciosa por meses ou anos. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.], *Pulmonary Hypertension WHO Classification*, [s.d.]; Hill, 2008)

3.1.5. Hipertensão Pulmonar devido a causa incerta e/ou multifatorial

As causas raras da hipertensão pulmonar que não se encaixam nos restantes grupos são categorizadas como "incertas e/ou multifatoriais" e constituem a quinta classificação atribuída pela OMS.

Entre as causas mais comuns pertencentes a esta categoria está a Sarcoidose, uma condição que resulta na inflamação de diferentes órgãos entre os quais os pulmões e nódulos linfáticos, a Histiocitose X, uma desordem rara que causa cicatrizes, granulomas e quistos cheios de ar principalmente nos pulmões. Neste grupo estão também incluídas patologias que causam a compressão dos vasos sanguíneos nos pulmões, a qual pode ser causada por diversos fatores, tal como a presença de tumores nos pulmões. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.], *Pulmonary Hypertension WHO Classification*, [s.d.]; Hill, 2008)

3.2. Classificação funcional

Para além da classificação clínica, a HP é também classificada de acordo com a sua gravidade. O sistema usado para classificar a HP foi desenvolvido pela OMS baseado na classificação funcional da *New York Heart Association*. Esta classificação baseia-se na atividade física que o indivíduo com HP é capaz de realizar antes de começar a ter sintomas como falta de ar. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.]; Hill, 2008)

Esta classificação permite compreender a gravidade da doença e de que forma esta afeta a saúde do doente, promovendo, deste modo, a escolha de uma terapêutica adequada. A classificação funcional encontra-se descrita na tabela 2.

Tabela 2: Classificação funcional da HP Segundo a OMS (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.]; Hill, 2008)

| | |
|-------------------|--|
| CLASSE I | Doentes com HP que não conduz a limitações na atividade física daí resultante. A atividade física normal não causa dispneia, fadiga, dor torácica ou síncope. |
| CLASSE II | Doentes com HP que possuem uma ligeira limitação na atividade física, sem sintomas em repouso. A atividade física normal causa dispneia, fadiga, dor torácica ou síncope. |
| CLASSE III | Doentes com HP que implica uma limitação significativa na atividade física. Apesar de não apresentarem sintomas em repouso, uma atividade física inferior à normal causa dispneia, fadiga, dor torácica ou síncope. |
| CLASSE IV | Doentes com HP com incapacidade de efetuar qualquer atividade física sem apresentar sintomas. Estes sintomas refletem sinais de insuficiência cardíaca direita. Sintomas tais como dispneia e/ou cansaço podem estar presentes em repouso, agravando-se com qualquer atividade física. |

3.3. Fatores de risco para a HP

A HP surge como resultado de uma grande variedade de doenças, estando frequentemente associada a um número elevado de patologias. O arsenal terapêutico disponível para a HP varia consoante a causa que a provoca. Como tal, a execução de um diagnóstico completo identificando, sempre que possível, a patologia associada é essencial para a seleção da terapêutica adequada. (Kulik e Austin, 2017; Mocumbi, Thienemann e Sliwa, 2015)

Os fatores de risco para o aparecimento da doença são numerosos e aparecem associados a grupos específicos de Hipertensão pulmonar definidos pela OMS. O desenvolvimento da doença é quase sempre associado a um agravamento dos sintomas característicos da HP e a um aumento da mortalidade, independente da causa subjacente. (Hoeper *et al.*, 2016^a)

Globalmente, a insuficiência cardíaca esquerda tem-se revelado como uma das principais causas da hipertensão pulmonar afetando, provavelmente, 5 a 10% dos indivíduos com mais de 65 anos de idade. As doenças pulmonares apresentam-se também como uma das principais causas da HP, destacando-se a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Outros fatores de risco frequentes são a schistosomíase, a infeção por VIH, doenças reumáticas, hipertensão portal e anemia falciforme. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.]; Hoeper *et al.*, 2016^a)

A HP atinge frequentemente a população envelhecida, no entanto, a HP idiopática e HP hereditária, ambas inseridas no primeiro grupo da OMS – HAP, são doenças raras que surgem sobretudo em mulheres jovens. (Hoeper *et al.*, 2016^a)

3.4. Diagnóstico

Os sintomas iniciais da HP são frequentemente ligeiros e pouco específicos da doença, tais como dispneia e fadiga. A falta de um método prático e não invasivo, para executar o diagnóstico definitivo da patologia, associado a sintomas comuns de muitas outras condições e a própria raridade da doença, conduzem, inevitavelmente, a um diagnóstico tardio e a uma dificuldade em estimar a prevalência da doença na população. A raridade da doença conduz o médico a procurar outras causas mais prováveis prioritariamente, podendo por isso demorar anos a ser diagnosticada, sendo frequentemente já diagnosticada em fases tardias, isto é, Classe III e IV da classificação funcional da HP Segundo a OMS. (Cannon e Pepke-Zaba, 2016)

O diagnóstico da HP envolve diversos métodos consoante a suspeita do tipo de HP. Alguns métodos não invasivos permitem obter suspeitas da presença da patologia.

3.4.1. Teste de marcha dos 6 minutos

Este teste é realizado muito frequentemente, quando se suspeita de HP, devido à sua simplicidade. O teste consiste em andar o mais rápido possível durante 6 minutos, sendo o resultado medido em metros percorridos durante esse tempo. Os doentes que sofrem de HP apresentam frequentemente uma distância percorrida inferior ao espetável. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.]; Cannon e Pepke-Zaba, 2016)

3.4.2. Eletrocardiograma (ECG)

O ECG revela a atividade elétrica do coração captada à superfície da pele. Este exame permite revelar a ocorrência de hipertrofia do ventrículo cardíaco direito, que apesar de não confirmar a presença de HP, é um indicador de que esta patologia possa estar presente. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.]; Cannon e Pepke-Zaba, 2016)

3.4.3. Radiografia do Tórax (Rx)

Apesar do Rx não poder ser usado como método de diagnóstico para a HP, pode ser usado para determinar alterações hemodinâmicas, mesmo não sendo estas específicas. Um aumento do diâmetro da artéria pulmonar pode sugerir um aumento acentuado da pressão

arterial pulmonar. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.]; Cannon e Pepke-Zaba, 2016)

3.4.4. Ecocardiograma (ECC)

Um ECC é um exame que, através da emissão de ultrassons, permite a observação da estrutura e função das válvulas e músculo cardíaco. Permite o diagnóstico de algumas doenças que podem conduzir ao aparecimento de HP. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.]; Cannon e Pepke-Zaba, 2016)

3.4.5. Cateterismo Cardíaco

Apesar de conduzirem a suspeitas, os métodos acima referidos não permitem chegar a um diagnóstico definitivo da doença sendo, atualmente, o cateterismo cardíaco o único método para obter um diagnóstico definitivo.

O cateterismo cardíaco consiste num método invasivo no qual se procede à introdução de um cateter através de um vaso sanguíneo, no braço ou na perna, que é direcionado para o coração. Este método é indispensável para confirmar a suspeita de HP que surgiu após a execução de outros métodos não invasivos e permite frequentemente identificar igualmente qual a sua causa. Este exame exige acompanhamento médico antes e depois da sua execução. (APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar, [s.d.]; Cannon e Pepke-Zaba, 2016)

3.5. Terapêutica disponível

Atualmente, existem terapêuticas que permitem melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência dos doentes, atuando ao nível dos sintomas da patologia, sem, no entanto, os suprimir. Ao longo dos últimos 20 anos, têm ocorrido progressos na terapêutica para a HAP e para a Hipertensão Pulmonar por tromboembolismo crónico, no entanto, não existem terapêuticas disponíveis para a maioria das outras formas de HP. Sempre que exista uma causa subjacente à HP, a terapêutica instaurada será direcionada para esta patologia. (Hoeper *et al.*, 2016^b)

A HAP é uma condição fatal que apresenta uma esperança média de vida de 2.8 anos após diagnosticada, caso não seja tratada com fármacos específicos para a patologia. Após introdução de terapêuticas específicas para a doença, o prognóstico melhora significativamente, apresentando uma esperança média de vida dos doentes superior a 7 anos (Benza *et al.*, 2012). Atualmente, existem 5 classes de fármacos disponíveis para o tratamento da HAP: Antagonistas dos recetores da endotelina, inibidores da fosfodiesterase-

5, estimuladores da guanilciclase solúveis (Wardle *et al.*, 2016),análogos da prostaciclina e agonistas dos recetores de prostaciclina. Estes fármacos são frequentemente usados combinados. (Hoepfer *et al.*, 2016^b)

Para pacientes com HP por tromboembolismo crónico, a endarterectomia pulmonar, procedimento cirúrgico que visa a remoção da lesão obstrutiva da artéria, é o tratamento de escolha. (Hoepfer *et al.*, 2016^b)

4. Canais Mecano-sensíveis

A caracterização dos canais mecano-sensíveis (CMS) é particularmente árdua devido à dificuldade em mimetizar não só o ambiente extracelular e intracelular, mas também as direções das forças mecânicas a que os CMS estão sujeitos *in vivo*. No entanto, o papel central dos CMS em processos de mecano-transdução, no pulmão, é hoje em dia incontestável. (Schwingshackl, 2016)

Os canais mecano-sensíveis foram inicialmente descritos, em 1984, em músculo esquelético de um embrião de galinha, por Guharay e Sachs que através do uso da técnica “patch-clamp”, descobriram um aumento da atividade do canal quando este era sujeito a estiramento causado por sucção com uma pipeta (Guibert, Ducret e Savineau, 2008). Atualmente, o progresso da nanotecnologia permite-nos obter imagens e medir forças físicas a um nível subcelular, melhorando o nosso conhecimento dos processos de deformação da membrana, na saúde e na doença. Os CMS fazem parte dos mecano-sensores e mecano-transdutores mais bem estudados na natureza e podem mediar tanto sinais mecano-elétricos, como sinais mecano-químicos. (Schwingshackl, 2016)

Os CMS podem ser encontrados nos mais variados tecidos do organismo, tais como os pulmões, os rins, a pele, os vasos sanguíneos e as hemácias, pelo que o seu mau funcionamento resulta frequentemente em patologias graves. Os CMS estão geralmente envolvidos na fase inicial de mecanismos mecano-sensíveis e podem alterar o potencial da membrana celular em micro a milissegundos. Uma perturbação tão veloz pode conduzir não só a uma despolarização através de canais seletivos (Na^+ ou Ca^{2+}) ou não seletivos (Piezo 1 e 2), como também a uma hiperpolarização através de canais de K^+ . Enquanto alguns CMS podem ser ativados diretamente através de uma tensão na membrana, outros requerem uma transdução através de um auxiliar na matriz extracelular, no citoesqueleto ou em ambos. (Schwingshackl, 2016)

Os CMS podem ser inativados através de um peptídeo proveniente do veneno de tarântula *Grammostola spatulata*: o GsMTx-4. Este peptídeo impede a abertura do CMS sem,

no entanto, o obstruir. Outras moléculas são também usadas para bloquear a atividade dos CMS, apesar de serem menos seletivas: O gadolínio (Gd^{3+}) e o antibiótico estreptomicina (Ducret *et al.*, 2010)

4.1. Canais mecano-sensíveis na hipertensão pulmonar

Os CMS atuam como mecano-transdutores de membrana uma vez que convertem forças físicas em sinais biológicos e, conseqüentemente, em uma respectiva resposta celular. Desde a sua caracterização em 1984, os CMS têm sido identificados numa grande variedade de tecidos e espécies, incluindo em células musculares lisas de mamíferos. Uma característica comum aos CMS é que a probabilidade da abertura dos canais aumenta com a pressão aplicada. Para além disso, sabe-se que os CMS podem fornecer uma entrada de Ca^{2+} do meio extracelular para o citoplasma, provocando, deste modo, uma contração nas células musculares lisas. (Ducret *et al.*, 2010)

Estudos eletrofisiológicos demonstraram que as células vasculares musculares lisas possuem características similares. Devido à sua localização, os CMS presentes nestas células encontram-se constantemente expostos a estímulos mecânicos, tais como compressão e estiramento, os quais são causados pela circulação sanguínea e pressão intraluminal. Um tônus vascular alterado conduz ao aumento da pressão intraluminal, que por sua vez desencadeia um mecanismo vasomotor intrínseco: o tônus miogénico, que se traduz pela capacidade que as artérias possuem para resistirem ao aumento de pressão intraluminal graças à contração das células musculares lisas da parede arterial. Esta contração é desencadeada pelos CMS, capazes de sentirem a variação de pressão intraluminal e de desencadarem uma resposta adaptada a esta. O tônus miogénico permite a proteção dos capilares contra um aumento excessivo de pressão, permitindo a manutenção de um fluxo sanguíneo contínuo e estável. De modo a manter uma pressão aceitável nas artérias intrapulmonares, o tônus miogénico é contrariado através do mecanismo de remodelação arterial, o qual se processa em vários dias e consiste na capacidade de aumentar o número de vasos sanguíneos e na distensibilidade que estes possuem para regular o calibre das artérias. No entanto, na presença de certas patologias, tais como a hipertensão pulmonar, o tônus miogénico encontra-se aumentado e descontrolado. (Ducret *et al.*, 2010; Gilbert *et al.*, 2014; Johansson, 1989; Retailleau *et al.*, 2015)

Uma mudança na pressão transmural é diretamente transduzida pelos CMS, os quais podem funcionar como canais diretos de entrada de Ca^{2+} e/ou causar uma despolarização da membrana a qual ativa posteriormente os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. O

aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular conduz à contração das células musculares lisas vasculares, através da ativação da calmodulina e da cinase das cadeias leves de miosina. Para além do mecanismo de entrada de cálcio através dos CMS, os depósitos de Ca^{2+} intracelulares, situados no interior das células musculares lisas, estão envolvidos no aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular através de um mecanismo de amplificação de cálcio denominado *calcium-induced calcium release*. As células musculares lisas das artérias pulmonares apresentam uma organização específica de depósitos intracelulares de cálcio que estão envolvidos na resposta celular ao estiramento, dos quais fazem parte as mitocôndrias, o retículo sarcoplasmático e os lisossomas. A organização específica dos depósitos de cálcio permite uma resposta adaptada ao estímulo recebido, pois, segundo alguns autores, para cada estímulo, as células musculares lisas das artérias pulmonares são capazes de mobilizar um único depósito de Ca^{2+} , independentemente dos restantes, e produzir uma resposta biológica precisamente adaptada ao estímulo recebido na artéria pulmonar. (Gilbert *et al.*, 2014)

Estudos revelam que as respostas ao estiramento mediadas por cálcio se encontram aumentadas na presença de algumas patologias, tais como a HP (Gilbert *et al.*, 2014). No contexto da hipertensão pulmonar, sabe-se atualmente que a atividade dos CMS se encontra aumentada nas células musculares lisas das artérias pulmonares devido a vários fatores. De entre eles, destaca-se o influxo de cálcio desencadeado por estiramento que se encontra aumentado e o efeito de amplificação de Ca^{2+} que também se encontra aumentado. Um estudo aprofundado destes canais mecano-sensíveis será, portanto, um excelente foco para a descoberta de um novo alvo terapêutico na hipertensão pulmonar. (Ducret *et al.*, 2010; Gilbert *et al.*, 2014)

4.2. Mecanismo dos canais mecano-sensíveis

Devido à sua localização num complexo ambiente biomecânico, Os CMS estão constantemente sujeitos a estímulos mecânicos tais como compressão, tensão de cisalhamento e estiramento. Estes canais presentes na membrana celular são referidos como mecano-transdutores, uma vez que convertem forças físicas em sinais biológicos e, conseqüentemente, em resposta celular. (Guibert, Ducret e Savineau, 2008)

O mecanismo pelo qual o estiramento da membrana induz a abertura do canal não está totalmente estabelecido. No entanto, existem três principais modelos propostos para a ativação dos CMS. (Guibert, Ducret e Savineau, 2008)

4.2.1. Mecanismo de ativação direta: *“the bilayer model”*

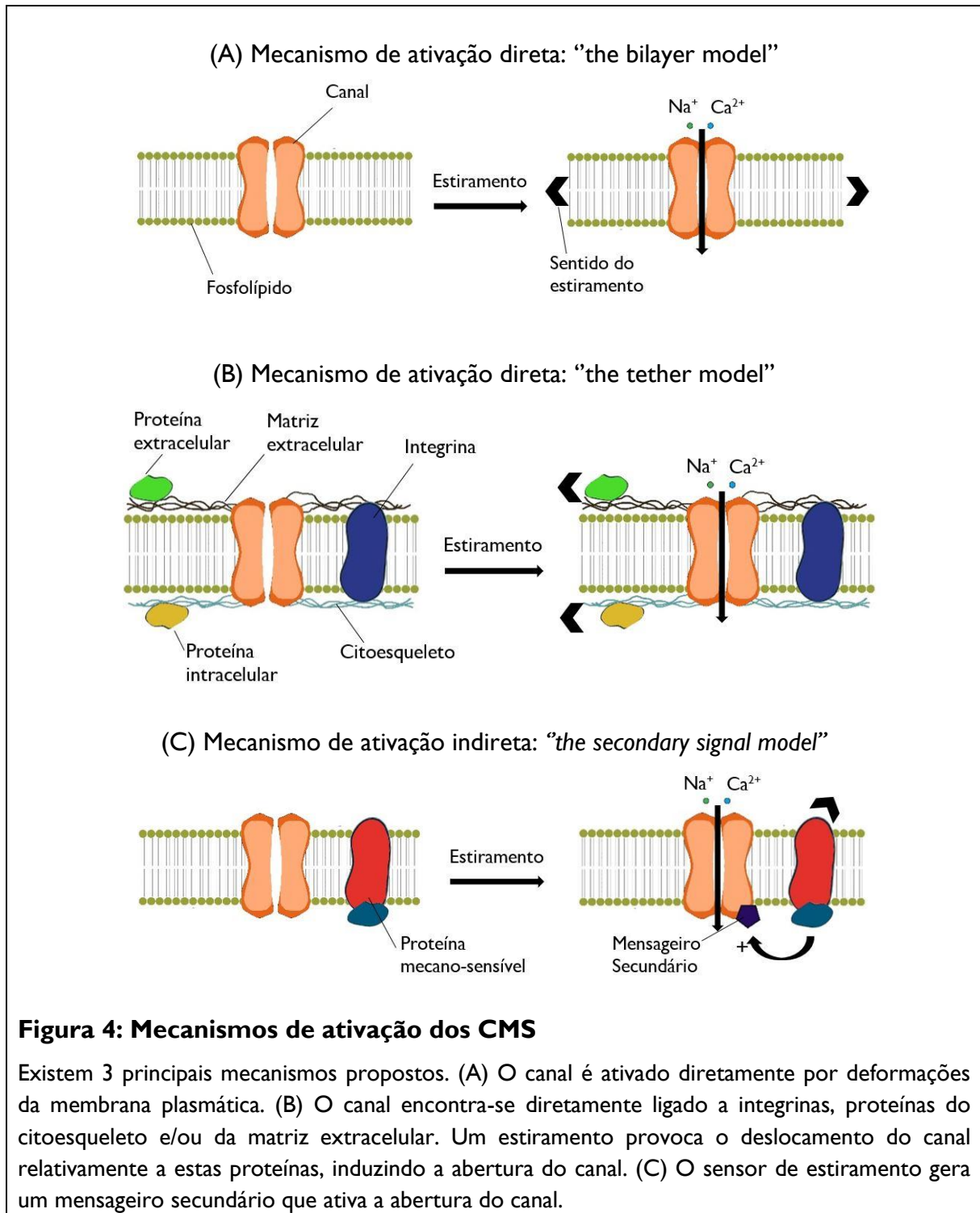
Neste modelo, a variação de tensão que ocorre na membrana plasmática é responsável por causar a abertura do canal. O estiramento causado na bicamada lipídica provoca a diminuição da sua espessura, resultando numa mudança conformacional e na abertura do canal. (Guibert, Ducret e Savineau, 2008)

4.2.2. Mecanismo de ativação direta: *“the tether model”*

Neste modelo, O canal encontra-se diretamente ligado a proteínas do citoesqueleto e/ou da matriz extracelular. O deslocamento destas proteínas relativamente ao canal causa a sua abertura. As integrinas, proteínas transmembranares que conectam o citoesqueleto e a matriz extracelular, constituem outro potencial candidato deste mecanismo. (Guibert, Ducret e Savineau, 2008)

4.2.3. Mecanismo de ativação indireta: *“the secondary signal model”*

Neste modelo, uma proteína mecano-sensível distante é capaz de libertar um mensageiro secundário ou ativar uma cinase que por sua vez ativa o canal. Dois mecanismos de ação foram propostos. O primeiro propõe que o estiramento causado pode romper a membrana e conseqüentemente expor os fosfolípidos, ativar as fosfolipases ligadas à membrana, resultando na libertação de mensageiros secundários. O segundo sugere que o stress mecânico pode ativar diretamente enzimas funcionais da membrana celular. (Guibert, Ducret e Savineau, 2008)



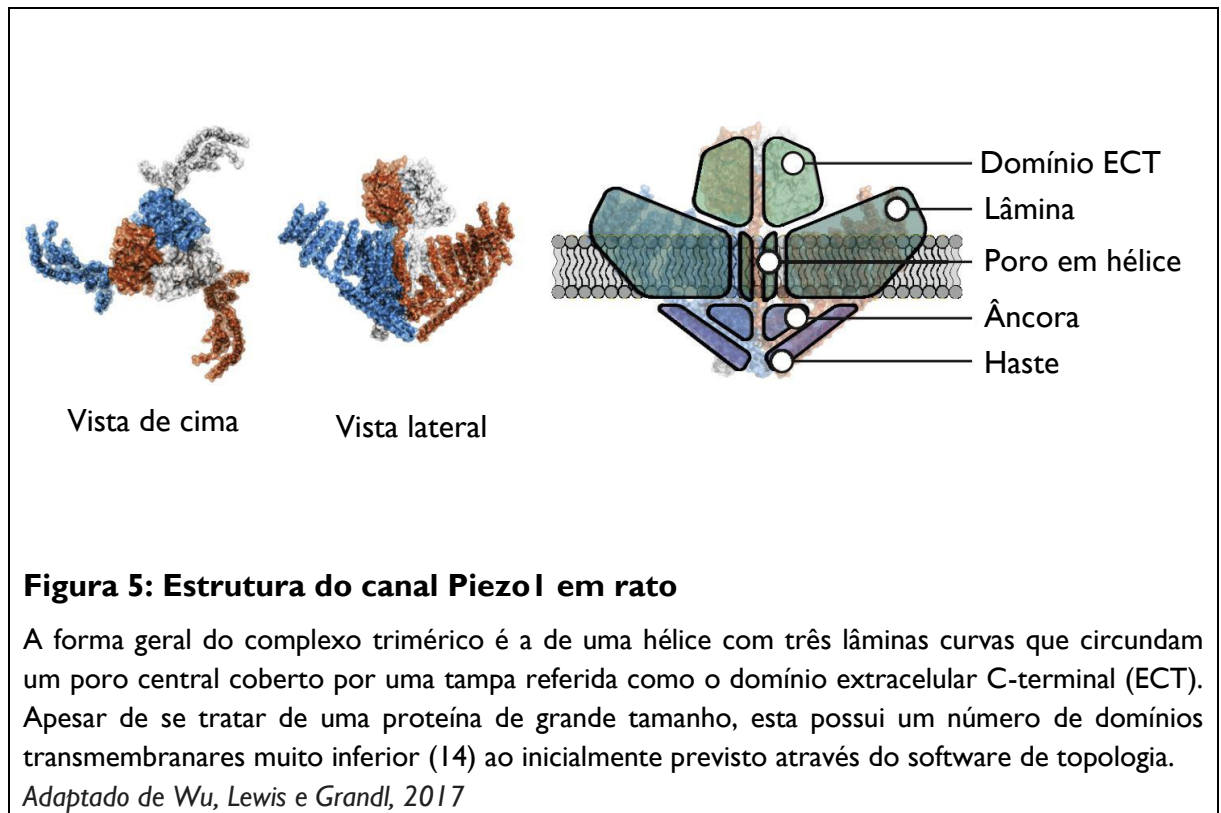
5. Canais Mecano-sensíveis Piezo

Antigamente, a investigação realizada no âmbito dos CMS em células eucariotas focava-se na família de canais de recetores de potencial transitório (TRP), uma superfamília de canais catiónicos independentes de voltagem e ativados por estímulos térmicos e químicos (Inoue, Jian e Kawarabayashi, 2009). Apesar de alguns resultados obtidos sugerirem o seu envolvimento na mecano-transdução, não existe uma evidência clara da participação dos canais TRP na elaboração de respostas a estímulos mecânicos. A questão sobre o que constituía de facto um canal mecânico conduziu a elaboração de critérios específicos para avaliar se um canal iónico alvo está envolvido na resposta mecânica da célula. Existe a condição óbvia de que as células que respondem a estímulos mecânicos possuem genes que codificam proteínas e de que uma remoção destes leva à perda inevitável dessa resposta. Outra demonstração igualmente importante consiste em induzir a expressão destes genes em células mecanicamente não responsivas, atribuindo deste modo uma capacidade de resposta a estímulos físicos a células que inicialmente não possuíam esta característica. (Gottlieb, 2017)

Durante muitos anos, o conhecimento acerca dos mecanismos de transdução mecânica dos CMS de células eucarióticas era reduzido. Em 2010, estudos conduzidos por investigadores do laboratório Patapoutian permitiram a descoberta de um canal mecânico ao qual atribuíram o nome de Piezo, um nome baseado na palavra grega “πίεση” que significa pressão. A investigação teve início com a identificação primária de uma linhagem celular que produzia grandes correntes mecanicamente ativadas, quando sujeitas a pressão causada por uma pipeta. Esta descoberta deu início a um grande número de investigações por todo o mundo. (Gottlieb, 2017)

Ainda em 2010, duas proteínas distintas, Piezo1 e Piezo2, foram identificadas como subunidades constituintes de um canal iónico ativado como resposta a um estímulo mecânico, permitindo a entrada de iões positivamente carregados para o interior da célula, incluindo o cálcio. Esta descoberta conduziu ao estudo de um vasto número de processos de mecano-transdução. Ao longo dos últimos anos, investigações permitiram identificar os Piezo como canais iónicos envolvidos em diversos processos tais como a deteção do toque leve, a propriocepção, o fluxo sanguíneo vascular e a regulação do volume celular das hemácias. Os canais Piezo foram identificados num grande número de eucariotas, estando as duas isoformas, Piezo1 e Piezo2, presentes na maioria dos vertebrados. Os canais Piezo são proteínas de grande tamanho (no homem, Piezo1 e Piezo2 são constituídos por 2521 e 2752

aminoácidos respetivamente), não sendo homólogas de nenhuma outra proteína conhecida. (Wu, Lewis e Grandl, 2017)



Na presença de um estímulo contínuo, as correntes nos canais Piezo diminuem com o tempo de forma contínua e característica, revelando dois possíveis mecanismos: a adaptação e a inativação. A inativação refere-se ao processo pelo qual, após uma resposta inicial a um determinado estímulo e a diminuição desta, um aumento posterior na intensidade do estímulo aplicado não é suficiente para causar um aumento da probabilidade de abertura do canal. Segundo o mecanismo da inativação, o estímulo teria de ser completamente removido e os canais desativados durante um certo período de tempo de forma a regressarem ao seu estado basal, momento em que os canais estariam novamente aptos a fornecer uma resposta a um novo estímulo. Como alternativa, o mecanismo de adaptação sugere que, após uma resposta inicial a um determinado estímulo e a diminuição desta, um aumento posterior na intensidade do estímulo aplicado conduz a um aumento de probabilidade de abertura do canal, mesmo que o canal não tenha tido tempo de recuperar. Estudos apontam o mecanismo de inativação como o processo mais provável no caso do

canal Piezo1, e sugerem, por outro lado, que o canal Piezo2 funciona através de uma combinação de ambos os mecanismos: inativação e adaptação. (Wu, Lewis e Grandl, 2017)

Nos mamíferos as duas isoformas, Piezo1 e Piezo2, encontram-se expressas em abundância numa grande variedade de células sensoriais. No entanto, o canal Piezo1 é expresso principalmente em tecido não sensorial exposto a pressão e fluxo de fluidos, tais como os rins e hemácias. Por outro lado, a isoforma Piezo2 encontra-se predominantemente em tecido sensorial, tal como neurónios sensoriais presentes em gânglios da raiz dorsal dos nervos raquidianos e células de Merkel. Esta distribuição distinta é aparentemente conservada em outras espécies que expressam as duas isoformas do canal Piezo. A única isoforma existente na *Drosophila* é encontrada em ambos os tecidos sensoriais e não sensoriais, sugerindo uma menor especialização dos canais Piezo em organismos inferiores. Por outro lado, alguns tipos de células expressam ambas as isoformas, Piezo1 e Piezo2, originando a possibilidade de formarem estruturas heteroméricas com funções potencialmente distintas. (Wu, Lewis e Grandl, 2017)

Os canais Piezo1 e Piezo2 são expressos em vários órgãos e tecidos do organismo humano, participando em diversas funções fisiológicas. Os órgãos e tecidos em questão encontram-se esquematizados na *figura 5*.

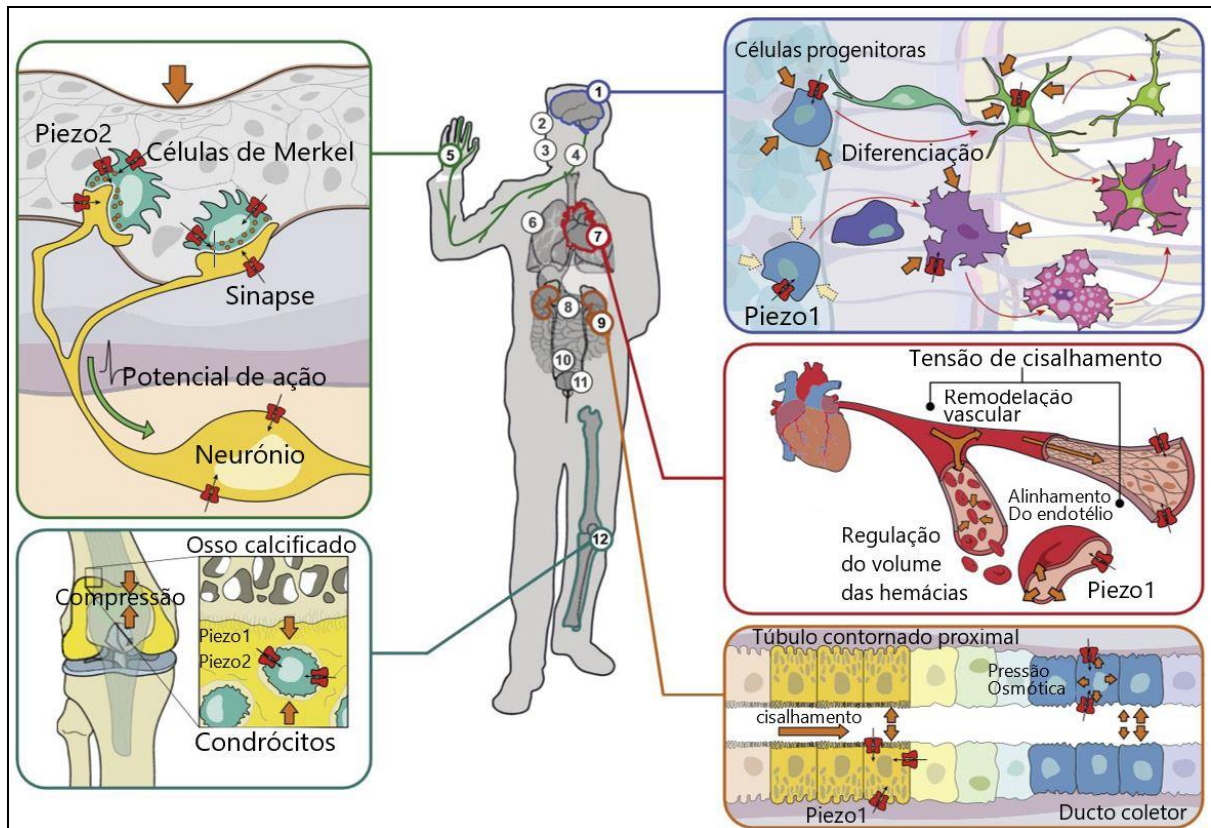


Figura 6: Localização e função conhecida dos canais Piezo

Os canais Piezo1 e Piezo2 são expressos em vários órgãos e tecidos do organismo humano. As estruturas conhecidas, nas quais foi identificado o Piezo, encontram-se numeradas e correspondem aos seguintes tecidos: 1- cérebro; 2- nervo ótico; 3- ligamento periodontal; 4- gânglio trigeminal; 5- gânglios da raiz dorsal e pele; 6- pulmões; 7- sistema cardiovascular e glóbulos vermelhos; 8- sistema gastrointestinal; 9- rim; 10- cólon; 11- bexiga; 12- cartilagem articular. Os tecidos em que a função do canal Piezo foi extensivamente estudada encontram-se assinalados. O número 5 representa o Piezo2 expresso nas células de Merkel presentes na pele, onde a ativação por um estímulo mecânico desencadeia a despolarização e ativação de um neurônio aferente primário do gânglio da raiz dorsal dos nervos raquidianos, o qual expressa igualmente o Piezo2. Estas células estão envolvidas na detecção do toque leve e propriocepção. O número 12 apresenta a expressão de ambos, Piezo1 e Piezo2, em condrócitos da cartilagem articular, os quais são ativados por forças de compressão. O número 1 ilustra o papel do canal Piezo1 na detecção de propriedades mecânicas do ambiente em que estão inseridas as células progenitoras neurais, iniciando assim vias de sinalização que levam à diferenciação neuronal. O número 7 representa o papel de Piezo1 na regulação do volume das hemácias, assim como na detecção de tensão de cisalhamento para regular a ramificação vascular e o alinhamento das células endoteliais. O número 9 ilustra o papel de Piezo1 na detecção do fluxo de fluido ao longo do nefrônio, no rim. Um déficit na função de Piezo1 a nível renal pode conduzir a uma alteração da osmolaridade e a patologias renais.

Adaptado de Wu, Lewis e Grandl, 2017

Nos vertebrados, a expressão dos canais Piezo é essencial para a sobrevivência. Estudos realizados em ratos demonstraram que a inibição da expressão do canal Piezo1 é letal durante a gestação devido à interrupção do desenvolvimento do sistema vascular (Ranade *et al.*, 2014). Uma inibição específica do canal Piezo1 localizado em células musculares lisas é viável, no entanto, os ratos apresentaram uma deficiente capacidade de remodelação arterial como resposta à hipertensão. (Wu, Lewis e Grandl, 2017)

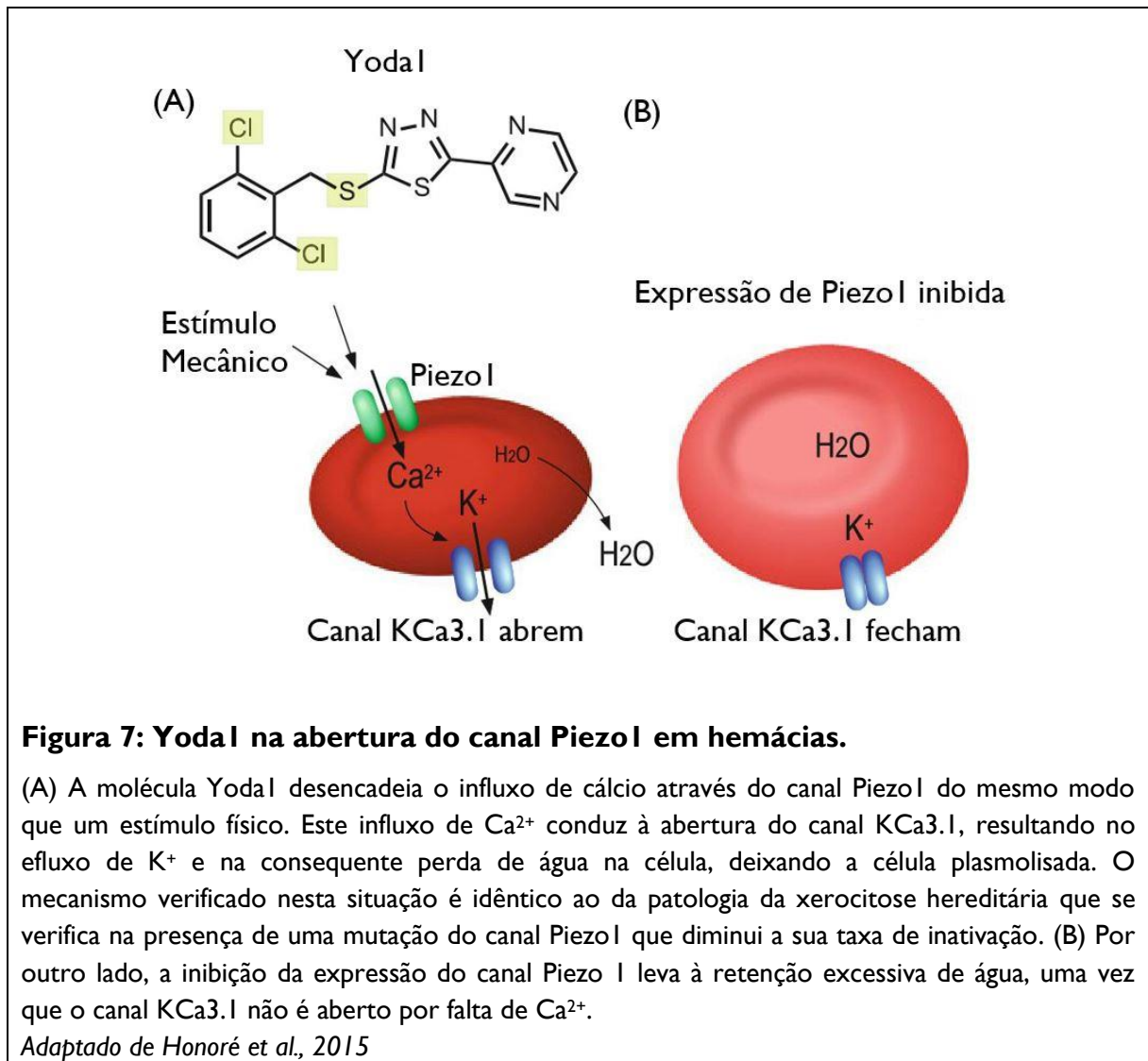
Reforçando o papel essencial destes canais, mais de 25 mutações no Piezo1 foram associadas a diversas patologias no ser humano. Apesar da maioria destas mutações ainda não ter sido caracterizada, seis destas são conhecidas por aumentarem o funcionamento destes canais, reduzindo a sua taxa de inativação. Estas mutações são frequentemente associadas à patologia da xerocitose hereditária, causada por um influxo excessivo de cálcio para o interior das hemácias, conduzindo a uma perda de água do eritrócito. Em contraste, algumas mutações que reduzem o funcionamento do canal estão associadas à displasia linfática congênita, doença caracterizada pelo mau funcionamento do sistema linfático que causa a saída de linfa do sistema (Smeltzer, Stickler e Fleming, 1986). (Wu, Lewis e Grandl, 2017)

À semelhança de Piezo1, o canal Piezo2 em ratos é igualmente essencial à vida, provocando a morte das crias à nascença, caso o canal não esteja expresso. Mais de 12 mutações no Piezo2 estão associadas a casos de artrogripose, patologia que engloba mais de 300 doenças individuais que se caracterizam pela presença de contraturas congênicas, geralmente não progressivas, envolvendo pelo menos duas áreas corporais diferentes (Kowalczyk e Felus, 2016). Duas destas mutações foram caracterizadas do ponto de eletrofisiológico revelando uma destabilização da inativação dos canais, conduzindo a um aumento geral do influxo de cálcio. (Wu, Lewis e Grandl, 2017)

O canal Piezo1 é expresso no endotélio dos vasos sanguíneos em desenvolvimento e a sua supressão genética altera profundamente a arquitetura vascular. A importância do canal Piezo1 em células endoteliais, enquanto sensor de fluxo sanguíneo, é justificada pela função que este desempenha para mecanismos de influxo de cálcio, correntes iónicas causadas por tensão de cisalhamento e pela capacidade de resposta ao stress causado por estiramento que estes conferem. Através dos canais Piezo1, os estímulos mecânicos são sentidos pelas células endoteliais permitindo o desenvolvimento vascular e a manutenção de vasos sanguíneos eficientes e saudáveis. A supressão da expressão dos canais Piezo1 no sistema vascular conduz a uma modificação importante na organização das fibras e na orientação

celular em resposta aos estímulos mecânicos, demonstrando, deste modo, a ligação entre os canais Piezo I e a regulação da arquitetura vascular. (Honoré *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2014)

Os canais Piezo, sendo canais mecano-sensíveis podem igualmente ser inativados através da GsMTx-4, do gadolínio (Gd^{3+}) e da estreptomicina. Através da análise de mais de três milhões de pequenas moléculas sintéticas, usando o método da fluorescência celular para monitorizar o influxo de Ca^{2+} através do canal Piezo I, o laboratório Patapoutian foi capaz de identificar um único composto capaz de abrir seletivamente o canal Piezo I, mas não o canal Piezo2. A este composto foi atribuído o nome de “Yoda1”. Yoda1 demonstrou ter capacidade para aumentar a reatividade do canal Piezo I e atrasar a sua inativação. (Honoré *et al.*, 2015)



5.1. Os canais Piezo na hipertensão pulmonar

O papel dos canais Piezo na HP ainda não se encontra bem estabelecido, no entanto, a implicação dos CMS na patologia já foi demonstrada, apesar de ainda serem necessários estudos adicionais. O canal Piezo é um CMS e, tendo sido demonstrado que este se encontrava expresso tanto no sistema vascular como nos pulmões (Wu, Lewis e Grandl, 2017), é atualmente alvo de investigação em diversos laboratórios que se dedicam especificamente ao estudo da HP. No pulmão, ambos os canais, Piezo1 e Piezo2, estão expressos. Estudos indicam que a função do canal Piezo1 prende-se com processos de mecano-transdução relativos à dor visceral (Coste *et al.*, 2010). Por outro lado, o canal Piezo2 expresso em neurónios sensoriais vagais possui um papel na regulação do volume pulmonar e no reflexo de Hering-Breuer, mecanismo que permite a manutenção de um ritmo de ventilação pulmonar adequado (Nonomura *et al.*, 2017).

Os canais Piezo possuem um papel fundamental para a regulação da respiração normal, no entanto, a mecano-transdução pode conduzir a patologias respiratórias. Tal como referido anteriormente, uma mutação no canal pode conduzir a um funcionamento excessivo ou reduzido, causando o aparecimento de uma patologia que resulta desta alteração. Doentes que expressam mutações no canal Piezo2 podem desenvolver artrogribose tipo 5 que causa frequentemente doenças pulmonares restritivas. Estudos realizados sugerem que um funcionamento excessivo do canal Piezo2 em neurónios vagais pode levar ao aumento da resposta ao estiramento e conduzir a complicações respiratórias. Por outro lado, um funcionamento diminuído da mecano-transdução (possivelmente via Piezo2) conduz igualmente a patologias tais como a DPOC, causada por atenuação do reflexo de Hering Breuer. (Nonomura *et al.*, 2017)

Estudos revelaram que o canal Piezo1, expresso nas células musculares lisas, está envolvido na regulação das transglutaminases (TG), uma família de enzimas dependentes de cálcio cuja função se encontra potencialmente envolvida em processos de remodelação de pequenas artérias, em situações de hipertensão (Retailleau *et al.*, 2015). As TG ligam 6 moléculas de cálcio para se tornarem ativas e a dependência ao canal Piezo1 foi demonstrada através da inibição da respetiva expressão e consequente verificação de perda de atividade das TG. Por outro lado, foi demonstrada a importância de um elemento da família das TG, a transglutaminase 2 (TG2), na proliferação de células musculares lisas arteriais, com um papel essencial na HP (Retailleau *et al.*, 2015). As manifestações primárias da HP incluem alterações estruturais (aumento da rigidez) tanto no sistema vascular pulmonar como no ventrículo direito do coração. Apesar da possibilidade de outros mecanismos estarem envolvidos, o

fator mais importante para a rigidez nos tecidos é a alteração da matriz do tecido, que inclui o desenvolvimento de fibrose. Estudos demonstraram que tanto a expressão, como a atividade da TG2 se encontram aumentadas nos pulmões de ratos com HP (induzida por hipoxia) (Penumatsa *et al.*, 2017). A TG2 é uma enzima conhecida por estimular o desenvolvimento de fibrose e de outros processos envolvidos na HP, apesar dos mecanismos pelos quais esta atua, ainda permanecerem incertos. Uma vez que a função da TG2 é regulada pela expressão e atividade do canal Piezo1, este apresenta-se como um possível alvo terapêutico, uma vez que a sua inibição poderá constituir uma estratégia farmacológica para o tratamento da HP. (Penumatsa *et al.*, 2017; Retaillieu *et al.*, 2015)

6. Conclusão

A hipertensão pulmonar é uma patologia que afeta cerca de 1% da população mundial e que constitui um problema de saúde global. Nos países desenvolvidos, as doenças do lado esquerdo do coração constituem a principal causa de HP. Cerca de 80% dos doentes com HP vivem em países em desenvolvimento, onde as doenças cardíacas e pulmonares se tornaram a principal causa de HP. No entanto, a prevalência de doenças tais com a schistosomíase, a infeção por VIH e doenças reumáticas continuam a ser fatores importantes no desenvolvimento de HP. Nos países desenvolvidos, a HP predomina em indivíduos idosos contrariamente aos países em desenvolvimento, nos quais a patologia é maioritariamente diagnosticada em indivíduos jovens. De um modo geral, as estratégias de prevenção focam-se em reduzir o tabagismo, a poluição do ar, hipertensão, diabetes e obesidade, uma vez que estes fatores se encontram envolvidos em doenças cardíacas e pulmonares, de entre as quais, algumas formas de HP. Atualmente, estão disponíveis algumas terapêuticas para algumas formas raras de HP, especialmente para a HAP e para a hipertensão pulmonar por tromboembolismo crónico. Não existe, no entanto, terapêutica direcionada à circulação pulmonar para o tratamento das outras formas de HP muito mais frequentes, nas quais se procura, atualmente, tratar as possíveis causas subjacentes. (Hoepfer *et al.*, 2016^a)

Os CMS atuam como mecano-transdutores em processos celulares e conferem a capacidade de resposta a estímulos mecânicos, convertendo estes em sinais biológicos. Os CMS encontram-se expressos numa grande variedade de tecidos e espécies incluindo nos pulmões do ser humano. Diversos estudos realizados apontam para uma provável relação entre a HP e um aumento da atividade destes canais expressos nas células musculares lisas das artérias pulmonares. (Ducret *et al.*, 2010; Gilbert *et al.*, 2014)

Os canais Piezo1 e Piezo2 são CMS expressos em diversos órgãos do ser humano, incluindo no sistema vascular e nos pulmões. A sua função no organismo humano e o mecanismo pelo qual atua ainda não estão inteiramente estabelecidos e o seu papel a nível pulmonar ainda se encontra em estudo. Diversos estudos demonstraram a importância de mutações neste canal e a sua implicação no aparecimento de patologias cardíacas e pulmonares. A importância do canal Piezo1 na HP foi demonstrada através do seu papel na regulação da TG2, uma enzima capaz de estimular o desenvolvimento de fibrose e de outros processos envolvidos na HP. Apesar da função dos canais Piezo1 e Piezo2 ainda não estar bem estabelecida a nível pulmonar, a sua implicação na HP é evidente e constitui, portanto, um alvo terapêutico de interesse. Diversos laboratórios de investigação sobre a hipertensão pulmonar encontram-se atualmente a estudar a função destes canais com objetivo de descobrir uma terapêutica mais eficaz para o tratamento desta patologia. (Penumatsa *et al.*, 2017; Retailleau *et al.*, 2015; Wu, Lewis e Grandl, 2017)

7. Bibliografia

1. **APHP - Associação Portuguesa de Hipertensão Pulmonar** - [Em linha] [Consult. 26 jun. 2017]. Disponível em <http://www.aphp.pt/index.php>>.
2. BENZA, Raymond L. *et al.* - An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. **Chest**. . ISSN 00123692. 142:2 (2012) 448–456.
3. CANNON, J. E.; PEPKE-ZABA, J. - **Contemporary diagnosis and management of pulmonary hypertension** [Em linha] Disponível em <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2015-307996>>. ISBN 9781493926350.
4. COSTE, Bertrand *et al.* - Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels. **Science**. . ISSN 0036-8075. 330:6000 (2010) 55–60.
5. DUCRET, Thomas *et al.* - Stretch-activated channels in pulmonary arterial smooth muscle cells from normoxic and chronically hypoxic rats. **Cell Calcium**. . ISSN 01434160. 48:5 (2010) 251–259.
6. FÉLÉTOU, Michel *et al.* - Dialogue entre cellules endothéliales et cellules musculaires lisses. **Medecine/Sciences**. . ISSN 07670974. 19:12 (2003) 1242–1250.
7. GILBERT, Guillaume *et al.* - Stretch-induced Ca²⁺ signalling in vascular smooth muscle cells depends on Ca²⁺ store segregation. **Cardiovascular Research**. . ISSN 17553245. 103:2 (2014) 313–323.
8. GOTTLIEB, Philip A. - Current Topics in Membranes, Volume 79. **Current Topics in Membranes**. . ISSN 10635823. 79:(2017).
9. GUIBERT, Christelle; DUCRET, Thomas; SAVINEAU, Jean Pierre - Voltage-independent calcium influx in smooth muscle. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**. . ISSN 00796107. 98:1 (2008) 10–23.
10. HILL, Nicholas - **Pulmonary Hypertension**. ISBN 9781588296610.
11. **Hipertensão Arterial Pulmonar - HAP-info.com.pt** - [Em linha] [Consult. 17 abr. 2017]. Disponível em <http://www.hap-info.com.pt/index.html>>.
12. HOEPER, Marius M. *et al.* - A global view of pulmonary hypertension. **The Lancet Respiratory Medicine**. . ISSN 22132619. 4:4 (2016^a) 306–322.
13. HOEPER, Marius M. *et al.* - Treatment of pulmonary hypertension. **The Lancet Respiratory Medicine**. . ISSN 22132619. 4:4 (2016^b) 323–336.

14. HONORÉ, Eric *et al.* - The Piezo Mechanosensitive Ion Channels: May the Force Be with You! Em **Review in physiological Biochemistry Pharmacology** [Em linha] Disponível em http://link.springer.com/10.1007/112_2015_26>. ISBN 978-3-540-73800-8v. 159. p. 25–41.
15. HU, Jian *et al.* - Novel Targets of Drug Treatment for Pulmonary Hypertension. **American Journal of Cardiovascular Drugs**. . ISSN 1175-3277. 15:4 (2015) 225–234.
16. INOUE, Ryuji; JIAN, Zhong; KAWARABAYASHI, Yasuhiro - Mechanosensitive TRP channels in cardiovascular pathophysiology. **Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 01637258. 123:3 (2009) 371–385.
17. JOHANSSON, B. - Myogenic tone and reactivity: definitions based on muscle physiology. **Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension**. . ISSN 0952-1178. 7:4 (1989) S5–8; discussion S9.
18. KOWALCZYK, Bartłomiej; FELUŚ, Jarosław - Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. **Archives of medical science: AMS**. . ISSN 1734-1922. 12:1 (2016) 10–24.
19. KULIK, Thomas J.; AUSTIN, Eric D. - Pulmonary hypertension's variegated landscape: a snapshot. **Pulmonary Circulation**. . ISSN 2045-8932. 7:1 (2017) 67–81.
20. LI, Jing *et al.* - Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. **Nature**. . ISSN 0028-0836. 515:7526 (2014) 279–282.
21. MOCUMBI, Ana Olga; THIENEMANN, Friedrich; SLIWA, Karen - A global perspective on the epidemiology of pulmonary hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**. . ISSN 0828-282X. (2015).
22. MONTANI, D. *et al.* - Pulmonary Arterial Hypertension. **Orphanet Journal of Rare Diseases**. . ISSN 1524-4539. 8:97 (2013) 51–59. doi: 10.1016/B978-1-4377-2930-6.00056-2.
23. NONOMURA, Keiko *et al.* - Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. **Nature**. . ISSN 1476-4687. 541:7636 (2017) 176–181.
24. PENUMATSA, Krishna C. *et al.* - **Transglutaminase 2 in Pulmonary and Cardiac Tissue Remodeling in Experimental Pulmonary Hypertension** [Em linha] Disponível em <http://ajplung.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajplung.00170.2017>>. ISBN 6176365953.
25. PEOCOCK, Andrew J.; NAEIJE, Robert; RUBIN, Lewis J. - **Pulmonary Circulation**. ISBN 9780340981924.

26. **Pulmonary Hypertension WHO Classification** - [Em linha] [Consult. 22 jun. 2017]. Disponível em <https://pulmonaryhypertensionnews.com/pulmonary-hypertension-who-classification/>>.
27. RANADE, Sanjeev S. *et al.* - Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. . ISSN 1091-6490. 111:28 (2014) 10347–52.
28. RETAILLEAU, Kevin *et al.* - Piezo1 in Smooth Muscle Cells Is Involved in Hypertension-Dependent Arterial Remodeling. **Cell Reports**. . ISSN 22111247. 13:6 (2015) 1161–1171.
29. SACHS, Frederick - Stretch-Activated Ion Channels: What Are They? **Physiology**. . ISSN 1548-9213. 25:1 (2010) 50–56.
30. SCHWINGSHACKL, Andreas - The Role of Stretch-Activated Ion Channels in Acute Respiratory Distress Syndrome: Finally a new target? **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**. . ISSN 1522-1504. (2016) ajplung.00458.2015.
31. SMELTZER, D. M.; STICKLER, G. B.; FLEMING, R. E. - Primary lymphatic dysplasia in children: chylothorax, chylous ascites, and generalized lymphatic dysplasia. **European Journal of Pediatrics**. . ISSN 03406199. 145:4 (1986) 286–292.
32. STEVENS, Roger - Gray's Anatomy for Students. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**. . ISSN 0190-6011. 88:5 (2006) 513–514.
33. VOLKERS, Linda; MECHIOUKHI, Yasmine; COSTE, Bertrand - Piezo channels: from structure to function. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**. . ISSN 14322013. 467:1 (2014) 95–99.
34. WARDLE, Andrew J. *et al.* - Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. . ISSN 13616137. 2016:8 (2016).
35. WEST, John B. - **Respiratory Physiology-The Essentials**. ISBN 978-1-60913-640-6.
36. WU, Jason; LEWIS, Amanda H.; GRANDL, Jörg - Touch, Tension, and Transduction – The Function and Regulation of Piezo Ion Channels. **Trends in Biochemical Sciences**. . ISSN 13624326. 42:1 (2017) 57–71.
37. ZANGIABADI, Amirmasoud; PASQUALE, Carmine G. DE; SAJKOV, Dimitar - Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. **BioMed Research International**. . ISSN 23146141. 2014:i (2014).