



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Beatriz Batalha Rodrigues

Relatórios de Estágio sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos da Silva e da Dra. Ana Paula Soares e Monografia intitulada “Exercício físico e dieta como potenciais modificadores da Síndrome Metabólica” sob orientação da Professora Doutora Cátia Lourenço Marques, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Maria Beatriz Batalha Rodrigues

Relatórios de Estágio sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos da Silva e da Dra. Ana Paula Soares e Monografia intitulada “Exercício físico e dieta como potenciais modificadores da Síndrome Metabólica” sob orientação da Professora Doutora Cátia Lourenço Marques, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

Eu, Maria Beatriz Batalha Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017252411, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Exercício físico e dieta como potenciais modificadores da Síndrome Metabólica” apresentado 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, 12 de julho de 2023.

Maria Beatriz Batalha Rodrigues

(Maria Beatriz Batalha Rodrigues)

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial aos meus pais e irmã, por todo o carinho, força e apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso académico, por terem sempre acreditado em mim e nas minhas capacidades. Um obrigada não é suficiente.

À Bia, à Bruna e à Mariana, por terem sido, ao longo desta caminhada, as minhas fiéis companheiras. Pela entreaajuda, pela paciência durante todos os nervosismos e pessimismos e sobretudo pelo apoio e motivação durante todos estes anos. Este percurso não teria sido igual sem vocês.

Aos meus amigos e namorado que estiveram sempre presentes em todos os momentos, obrigada pela amizade, pelo incentivo e pelas palavras de força. A vossa presença e amizade foram cruciais nesta etapa.

À minha orientadora, Professora Doutora Cátia Lourenço Marques, por toda a simpatia, ajuda e disponibilidade prestadas durante a elaboração da presente Monografia e pela sua exemplar orientação.

À Professora Doutora Ana Miguel Matos e à restante equipa do Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra, pela receção calorosa, pela acessibilidade e por toda a aprendizagem ao longo do estágio.

À Dra. Ana Filipa Couto, pela oportunidade de estagiar na Farmácia Gaspar e por me ter acolhido tão bem. À minha orientadora de estágio, Dra. Ana Paula Soares, e aos restantes elementos da equipa técnica pela amabilidade com que me receberam e por todos os ensinamentos, valores e conselhos transmitidos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os seus docentes e não docentes, pelo crescimento pessoal e profissional que me proporcionaram.

A todos os que fizeram parte deste percurso.

Obrigada!

ÍNDICE GERAL

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ANÁLISES CLÍNICAS

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC)	8
3. Análise SWOT	9
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	9
3.1.1 Integração com a equipa e espírito pedagógico.....	9
3.1.2 Ganho de autonomia e responsabilidade	9
3.1.3 Rigor e boas condições de trabalho	10
3.1.4 Duração do estágio	10
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	10
3.2.1 Localização e acessibilidade	10
3.2.2 Poucas amostras.....	11
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	11
3.3.1 Aplicação de conhecimentos teóricos e práticas laboratoriais do MICF.....	11
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>)	11
3.4.1 Registo dos resultados.....	11
3.4.2 Desfasamento entre o MICF e o mercado de trabalho nesta área	12
4 Considerações Finais	12
Referências Bibliográficas	14

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas.....	16
1. Introdução.....	17
2. Farmácia Gaspar	17
3. Análise SWOT	18
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	18
3.1.1 Localização e horário da farmácia.....	18
3.1.2 Integração na equipa.....	19
3.1.3 Organização da farmácia	19
3.1.4 Atividades de <i>Backoffice</i>	20
3.1.5 Serviços farmacêuticos	21
3.1.6 Entregas ao domicílio	22
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	22
3.2.1 Pouco atendimento de balcão.....	22
3.2.2 Duração do estágio	23
3.2.3 Plano curricular MICF	23
3.2.4 Associação entre os Nomes Comerciais e o Nome do Princípio Ativo	24
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	24
3.3.1 Formações	24
3.3.2 Serviço Permanente.....	25
3.3.3 Preparação de Manipulados	25
3.3.4 PIM	25
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>)	26
3.4.1 Medicamentos esgotados e alterações de preço.....	26
3.4.2 Receitas Manuais	27
4. Casos Práticos.....	27
5. Considerações Finais	30

Referências Bibliográficas	32
----------------------------------	----

PARTE III - "Exercício físico e dieta como potenciais modificadores da Síndrome Metabólica"

Lista de Abreviaturas.....	35
Resumo.....	37
Abstract.....	38
1. Introdução.....	39
2. Síndrome Metabólica	40
2.1 Definição	40
2.2 Características patofisiológicas	41
2.2.1 Resistência à Insulina (RI).....	41
2.2.2 Obesidade abdominal.....	43
2.2.3 Hiperglicemia	46
2.2.4 Hipertensão arterial (HTA)	46
2.2.5 Dislipidemia	48
2.3 Complicações da Síndrome Metabólica	50
2.3.1 Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2 (DM2)	50
2.3.2 Doenças Cardiovasculares (DCV)	51
2.3.3 Declínio Cognitivo	53
3. Gestão da síndrome metabólica.....	56
3.1 Exercício físico.....	57
3.2 Dieta.....	59
4. Conclusão.....	63
Referências Bibliográficas	64

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ANÁLISES CLÍNICAS

Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra



Sob orientação da Professora Doutora Ana Miguel Matos da Silva

Lista de Abreviaturas

COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
FMUC	Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
LACUC	Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
UC	Universidade de Coimbra

I. Introdução

No âmbito do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas (MICF) temos a oportunidade de realizar um estágio curricular no último ano do curso. Este estágio permite-nos contactar pela primeira vez com o mercado de trabalho, o que nos ajuda a aprender e desenvolver capacidades que não só nos enriquecem profissionalmente, mas também pessoalmente.

A área das Ciências farmacêuticas é muito abrangente, dividindo-se em múltiplas valências e diversos ramos, apresentando assim, inúmeras saídas profissionais. Considerando esta multidisciplinaridade, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona aos estudantes a possibilidade de realizarem um estágio adicional numa área diferente da Farmácia Comunitária, o que se torna numa mais valia por ser uma ótima oportunidade de conhecer outras áreas nas quais o farmacêutico desempenha um papel de excelência. Deste modo, decidi concretizar o meu estágio num laboratório de Análises Clínicas, uma área que sempre me suscitou muito interesse e curiosidade de experimentar.

O presente relatório é relativo ao estágio realizado no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC) durante o período de 12 de setembro a 16 de dezembro de 2023, sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva. Consiste numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) que visa identificar e analisar os fatores internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e os fatores externos (Oportunidades e Ameaças), de modo a descrever a minha experiência enquanto estagiária.

2. Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC)

O LACUC foi fundado em 1983, sendo a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra a sua localização primordial. Com o aparecimento da pandemia, em março de 2020, o laboratório mudou as suas instalações para o edifício da antiga Faculdade de Medicina, no Pólo I da Universidade de Coimbra (UC), com a missão de se dedicar exclusivamente ao rastreio e diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2. Em maio de 2022, com o acalmar da pandemia, foram introduzidas novamente as análises clínicas de rotina, retomando as funções do antigo laboratório.

Este laboratório, que atualmente tem a sua direção técnica a cargo da Professora Doutora Ana Miguel Matos e da Dra. Patrícia Madaleno, tem como principal objetivo prestar serviços de diagnóstico laboratorial de excelência, destinados a toda a população, académica e não académica. Por ser um laboratório localizado na universidade, investe muito em estágios

e formações de estudantes da UC, em colaborações com aulas laboratoriais e ainda se disponibiliza para o apoio à investigação científica.

Ao longo dos 3 meses de estágio tive a oportunidade de me familiarizar com todas as etapas do processo analítico: fase pré-analítica, fase analítica e fase pós-analítica. Na primeira fase acompanhei as tarefas realizadas na receção e sala de colheitas, desde a recolha dos dados pessoais dos utentes à colheita de amostras biológicas. A fase analítica engloba o trabalho laboratorial propriamente dito, onde foi possível acompanhar desde as manutenções, controlos de qualidade até às determinações de diferentes parâmetros num variado tipo de amostras. Por fim, pude participar na fase pós-analítica que consiste na interpretação e validação dos resultados emitidos pelos equipamentos e técnicas manuais. Nesta última etapa existe ainda a Validação Biopatológica, realizada unicamente por especialistas em Análises Clínicas, que no caso no LACUC, inclui a Professora Doutora Ana Miguel Matos e a Dra. Patrícia Madaleno.

3. Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1 Integração com a equipa e espírito pedagógico

O LACUC é constituído por uma equipa dinâmica e multidisciplinar, que prima pelo profissionalismo, simpatia e espírito pedagógico. Sendo um laboratório universitário, um dos seus principais focos é o ensino e formação dos alunos estagiários. Deste modo, introduzem o estágio apresentando as várias fases dos exames laboratoriais, desde a fase pré-analítica à fase pós-analítica, passando por todos os processos realizados no laboratório e explicando todos os passos dos procedimentos a realizar. Para facilitar a aprendizagem, tinham disponíveis para consulta vários livros e manuais explicativos das diferentes áreas de atuação e procedimentos de trabalho desempenhados no LACUC, o que permitiu que conseguisse acompanhar e compreender os procedimentos realizados e relembrar alguns conhecimentos aprendidos previamente. Enquanto estagiária senti que toda a equipa foi excepcional na transmissão de conhecimentos e ensinamentos, evidenciando um excelente espírito pedagógico.

3.1.2 Ganho de autonomia e responsabilidade

Como referido anteriormente, o início do estágio começou por ser de carácter observacional, passando pelos vários pontos de trabalho do laboratório de forma a perceber a logística de funcionamento e organização da equipa. Gradualmente fui compreendendo e

assimilando os procedimentos que eram necessários realizar e facilmente fui integrada nos procedimentos de rotina. Assim, com o decorrer do estágio fui adquirindo confiança e autonomia suficiente para desempenhar as várias tarefas com a devida responsabilidade inerente, graças ao apoio, ensinamento e voto de confiança de todos os que me acompanharam durante esta etapa.

3.1.3 Rigor e boas condições de trabalho

Com as novas instalações inauguradas recentemente, as condições de trabalho do laboratório foram aprimoradas. É imperativo salientar o espaço de trabalho moderno e bem organizado, com várias divisões destinadas a diferentes áreas de trabalho, bem como a qualidade dos materiais e equipamentos utilizados.

Um dos grandes pontos fortes da equipa do LACUC é o rigor imposto na realização de cada tarefa, desde a identificação das amostras à dupla verificação dos resultados, demonstrando a excelência do trabalho desenvolvido no laboratório. Para além disso, também gostaria de destacar a organização na arrumação e arquivo dos variados documentos, por ordem alfabética, o que torna a sua procura e consulta mais fácil e prática.

3.1.4 Duração do estágio

O estágio curricular em Análises Clínicas tem um período mínimo de 420h. Apesar de ao longo do estágio ter sentido uma fraca adesão por parte dos utentes e conseqüentemente menos trabalho para fazer, sinto que 3 meses foi o tempo ideal para me familiarizar com os procedimentos do laboratório e conseguir aprimorar as técnicas aprendidas, de forma a sentir-me autónoma na execução das tarefas exigidas. Deste modo, pela minha perspetiva, considero a duração do estágio um aspeto positivo deste estágio.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Localização e acessibilidade

Como referido anteriormente, o LACUC é localizado no 2º piso do antigo edifício da FMUC no Polo I da UC, o que é vantajoso para a comunidade da UC, permitindo uma maior adesão por parte da comunidade estudantil, pessoal docente e não docente da universidade. No entanto, como este laboratório não se destina apenas à comunidade da UC e tendo como premissa prestar serviços a toda a população, não considero que seja um local de fácil acesso para a restante comunidade e por isso, nesse sentido, acho que a sua localização é um ponto fraco. Para além disso, o facto de não existir qualquer sinalização a indicar a sua localização na via pública, torna ainda mais difícil o alcance para a comunidade de Coimbra. A falta de

estacionamento é também um problema subjacente, limitando a acessibilidade ao laboratório. Assim, considero que estes aspetos prejudicam a afluência do laboratório, tornando menor a adesão aos seus serviços, o que conseqüentemente leva a um baixo número de amostras.

3.2.2 Poucas amostras

Após uma paragem forçada da realização das análises clínicas convencionais, devido ao foco exclusivo no diagnóstico da COVID-19, o LACUC regressou recentemente ao ativo nesta área. No entanto, com todas as mudanças ocorridas, instalações num novo local e dedicação restrita à COVID-19, o laboratório deixou de ser reconhecido como um laboratório de análises de rotina. Deste modo, com o acalmar da pandemia, o fluxo de utentes foi decrescendo, naturalmente o número de amostras diárias era baixo (também pela razão mencionada acima) e conseqüentemente o trabalho diário era pouco, o que se tornava maçador.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Aplicação de conhecimentos teóricos e práticas laboratoriais do MICF

O plano de estudos do MICF é muito abrangente e diverso, sendo esta multidisciplinaridade uma mais-valia para preparar os estudantes para diferentes áreas de atuação. Os conhecimentos teóricos previamente adquiridos no MICF, nomeadamente nas unidades curriculares de Hematologia e Imunologia, Bioquímica, Bacteriologia e Virologia, foram essenciais na realização deste estágio, facilitando a interpretação do que me era transmitido. O MICF contempla unidades curriculares com forte componente prático-laboratorial, o que me permitiu obter competências que me fizeram sentir mais segura e confiante na realização das tarefas diárias que me foram propostas. Assim sendo, ao longo do estágio foi possível consolidar conhecimentos já adquiridos e pô-los em prática, o que foi uma oportunidade muito enriquecedora.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Registo dos resultados

No LACUC existem vários aparelhos específicos para as diferentes determinações realizadas no âmbito das análises clínicas. A maioria destes aparelhos encontra-se conectado diretamente ao sistema do laboratório (Apollo 3), registando os resultados obtidos automaticamente no sistema, o que facilita o acesso aos mesmos, evitando erros. Por outro lado, existem alguns equipamentos em que os resultados têm de ser inseridos manualmente

no sistema, como por exemplo, o DxH 500® (analisador de hematologia). O mesmo acontece para as técnicas manuais realizadas, como a velocidade de sedimentação, diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2 através de Teste Rápido de Antígeno (TRAg), análises microbiológicas e bacteriológicas, onde os resultados são apontados numa folha e posteriormente inseridos no sistema, o que pode gerar erros e posteriormente um resultado desfavorável.

Assim sendo é fundamental garantir o rigor na execução de todas as tarefas do laboratório, realizando sempre uma dupla verificação, de modo a evitar possíveis erros.

3.4.2 Desfasamento entre o MICF e o mercado de trabalho nesta área

Por muito que o plano de estudos do MICF contemple unidades curriculares abrangentes e que nos permita atuar em diferentes áreas, no caso das análises clínicas torna-se mais trabalhoso, uma vez que é necessária uma formação adicional, para além do MICF, para se obter o título de Especialista em Análises Clínicas. Título este que permite aos farmacêuticos a função de chefia e validação biopatológica dos resultados. Além disso, esta área não é um setor exclusivo a farmacêuticos e conseqüentemente existe um nível de competitividade muito elevado, o que desencoraja um pouco os farmacêuticos recém-formados e torna o acesso a esta área mais difícil.

4. Considerações Finais

Estes 3 meses de estágio representaram, para mim, um período muito importante de aprendizagem e consolidação de conhecimentos, que foi fulcral na minha formação enquanto futura farmacêutica, permitindo-me alargar horizontes e explorar a área das Análises Clínicas, uma vertente farmacêutica que passa despercebida, mas que é, na verdade, muito atrativa.

O estágio curricular realizado no LACUC foi uma experiência muito enriquecedora e uma grande oportunidade de contactar com a realidade do funcionamento de um laboratório de Análises Clínicas. Foi possível perceber a elevada importância e o papel fundamental que as análises clínicas representam na prestação de cuidados de saúde, uma vez que permitem, através da recolha de materiais biológicos, diagnosticar e monitorizar patologias, contribuindo ainda para a sua prevenção e deteção precoce. Desta forma, é fundamental a exigência e o rigor na prática laboratorial por parte de todos os profissionais envolvidos de modo a garantir a máxima qualidade dos resultados obtidos.

Findo este estágio, quero deixar um agradecimento à incansável equipa do LACUC e em especial à Professora Doutora Ana Miguel Matos, pela disponibilidade dispensada, por todo o conhecimento e confiança transmitidos, e mais importante, pela amabilidade com que me

receberam. Terminei este estágio com a certeza de ter aprendido muito mais do que esperava e de sair muito mais preparada para o mercado de trabalho. Desta experiência levei muitos ensinamentos e um enorme crescimento profissional, que serão, sem dúvida, úteis para o meu futuro. Assim sendo, o balanço que faço desta experiência é, indubitavelmente, positivo.

Referências Bibliográficas

ECONOMIAS - **Análise SWOT: o que é e para que serve?** 2017. [Acedido a 8 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/>

UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **LACUC Quem somos.** Coimbra: Universidade de Coimbra, 2023. [Acedido a 8 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.uc.pt/lacuc/quem-somos/>

RIBEIRO, Catarina; COELHO, Inês - **Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra: um serviço para a Comunidade UC, mas sempre ao dispor de toda a sociedade – A nossa UC: os projetos e as iniciativas da comunidade – Universidade de Coimbra** [Acedido a 8 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.uc.pt/anossauc/rubrica/I_LAC/

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Análises Clínicas e Genética Humana** [Acedido a 15 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/analises-clinicas-e-genetica-humana/>

TROFASAÚDE - **A importância das Análises Clínicas.** 2017 [Acedido a 25 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.trofasaude.pt/a-importancia-das-analises-clinicas/>

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Gaspar



Sob orientação da Dra. Ana Paula Soares

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
ARSC	Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção-Geral de Saúde
FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FG	Farmácia Gaspar
MAPA	Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SPMS, EPE	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
TRAg	Testes Rápidos de Antigénio
USF	Unidade de Saúde Familiar
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

1. Introdução

As farmácias comunitárias devido à sua acessibilidade, disponibilidade e ampla distribuição geográfica são, muitas vezes, o primeiro contacto entre o utente e o sistema de saúde. Atualmente, a intervenção do farmacêutico vai muito mais além da dispensa de medicamentos aos utentes, desempenhando um papel determinante e muito abrangente na saúde pública. Assim, pela sua grande proximidade junto da comunidade, o farmacêutico apresenta-se como um profissional de saúde de primeira linha, pronto a ajudar nas diversas necessidades apresentadas pelos utentes, sendo cada vez mais um pilar fundamental no acesso a cuidados de saúde.

Deste modo, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) contempla no último ano do seu plano de estudos um estágio curricular no âmbito de Farmácia Comunitária (FC), sendo este um momento fulcral para aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico. O estágio em FC proporciona-nos uma oportunidade de contactar com a realidade da profissão farmacêutica, permitindo o desenvolvimento de competências interpessoais e sociais, o que se torna uma mais valia para a nossa formação.

O presente relatório visa, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), descrever a minha experiência enquanto estagiária na Farmácia Gaspar. O meu estágio decorreu de 9 de janeiro de 2023 a 29 de abril de 2023, sob orientação da Doutora Ana Paula Soares, e com o indispensável auxílio da restante equipa técnica.

2. Farmácia Gaspar

A Farmácia Gaspar (FG) situa-se no n.º 102 da Rua Carlos Seixas, na Freguesia de Santo António dos Olivais, em Coimbra. Num contexto geográfico, a FG está localizada numa zona central da cidade, bastante movimentada, onde existe uma extensa zona residencial, nomeadamente o Bairro Norton de Matos e do Vale das Flores, e muita atividade urbana e comercial, o que se torna uma mais valia para a economia da farmácia. Relativamente ao horário de funcionamento, a FG encontra-se aberta das 8:30h às 20:30h, de segunda-feira a sábado, efetuando, ainda, o serviço permanente definido pela Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. (ARSC). A FG integra a rede de Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), apresentando, assim, todos os serviços inerentes a esta, nomeadamente o sistema Sifarma 2000[®], o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma[®] e ainda o Cartão Saúde.

A equipa da FG é constituída pela Dra. Ana Filipa Couto, Diretora Técnica e Proprietária, pela Dra. Sara Couto, Gestora e Proprietária, pela Dra. Ana Paula Soares e Dra.

Ana Sofia Sousa, Farmacêuticas Adjuntas, pelo Dr. Bruno Silva e Dr. Miguel Pereira, Farmacêuticos e pela Dra. Beatriz Ferreira, Técnica Auxiliar de Farmácia. Durante o decorrer do meu estágio curricular a equipa integrava ainda o Manuel Silva, outro estagiário do MICF.

No que toca às suas instalações, a FG está organizada de acordo com os requisitos descritos no artigo 29º do Regime Jurídico das Farmácias de Oficina, apresentando a sala de atendimento ao público, composta por três balcões individualizados, os gabinetes de atendimento personalizado, a zona de receção e gestão de encomendas, os locais de armazenamento de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), devidamente categorizados e arrumados por ordem alfabética, o laboratório destinado à preparação de medicamentos manipulados, a copa, as instalações sanitárias e o gabinete da Direção Técnica.

Os principais fornecedores da FG são a Alliance Healthcare, a Empifarma, a Plural+Udifar e pontualmente a Botelho & Rodrigues. Para além destes fornecedores habituais, por vezes a FG recebe encomendas feitas diretamente aos laboratórios ou fornecedores específicos, em especial de produtos de dermofarmácia e cosmética, medicamentos de uso veterinário e material de ortótese.

3. Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Localização e horário da farmácia

Como já referido, a FG localiza-se numa zona bastante privilegiada, na medida em que se encontra inserida entre zonas residenciais, relativamente próxima de superfícies comerciais, destacando o Centro Comercial Coimbra Shopping e o comércio local. Para além disso, tem ainda a vantagem de estar muito próxima da Unidade de Saúde Familiar (USF) Briosa e USF Norton de Matos, o que se torna uma mais valia, dotando-a de uma grande multiplicidade de utentes com perfis muito diversificados, bem como vários utentes habituais, permitindo um atendimento diversificado e heterogéneo, mas também um acompanhamento mais personalizado e uma ligação maior com clientes mais frequentes. Esta heterogeneidade dos utentes tornou-se uma vantagem no meu estágio, dando-me a oportunidade de contactar com as mais variadas situações, mas, também, estar perante utentes fidelizados e, por isso, mais exigentes.

Além disso, a farmácia dispõe de um horário consideravelmente alargado, das 8h30 às 20:30h de segunda-feira a sábado, como mencionado anteriormente. Desta forma, a FG garante um horário abrangente, conferindo aos seus utentes uma maior flexibilidade no

momento de deslocação à mesma. O facto de estar aberta aos sábados permitiu que me deparasse com situações e utentes distintos dos dias úteis, promovendo o desenvolvimento de novas capacidades de aconselhamento.

3.1.2 Integração na equipa

Um bom trabalho de equipa é essencial para o bom funcionamento de qualquer organização, pois não só ajuda no desenvolvimento pessoal e profissional, como também favorece o crescimento individual e coletivo. Quando se trata da integração de um estagiário, a equipa que o acolhe torna-se ainda mais importante.

A equipa que integra a FG é dinâmica, focada, responsável e com espírito de extrema competência, procurando sempre dar resposta às necessidades dos seus utentes. Desde o primeiro dia de estágio que me senti integrada na equipa como se dela fizesse parte, a disponibilidade de todos os elementos da equipa foi incansável, permitindo uma aprendizagem abrangente e bem fomentada. A acessibilidade demonstrada facilitou a perceção e posteriormente a execução das tarefas que me eram impostas, sempre com o rigor e excelência inerentes. Consequentemente, com o decorrer do estágio fui ganhando confiança e autonomia, o que me permitiu consolidar e otimizar os processos que ia aprendendo, que acabaram por se tornar parte do meu quotidiano.

Destaco, assim, o papel fundamental que a equipa da FG teve no decorrer do meu estágio, que foi determinante para a minha aprendizagem e desempenho enquanto futura farmacêutica, na medida em que sempre me apoiaram e me integraram em todos os momentos do estágio.

3.1.3 Organização da farmácia

Uma boa organização é um dos pontos cruciais para o sucesso de uma farmácia e a organização rigorosa que se verifica na FG é a prova disso. Quer na zona de atendimento, quer no *backoffice*, tudo se encontra organizado e devidamente identificado, na medida em que todos os elementos da farmácia apresentam um lugar bem definido, desde os medicamentos até aos materiais de escritório.

Relativamente ao armazenamento, este é feito após a receção dos produtos, de acordo com as suas necessidades e condições de estabilidade, de forma a assegurar a sua qualidade. O armazenamento rege-se pelo princípio *First In, First Out*, ou seja, o produto que se encontra há mais tempo na farmácia ou o que tem menor validade, é dispensado em primeiro lugar. A arrumação dos produtos no devido lugar começou por ser uma dificuldade, devido à grande diversidade de produtos existentes. No entanto, a organização por ordem alfabética do nome

comercial ou da Denominação Comum Internacional (DCI), no caso dos medicamentos genéricos, assim como a divisão dos medicamentos e produtos por formas farmacêuticas (comprimidos, suspensões orais, supositórios, produtos de uso vaginal, de via inalatória, colutórios, pomadas, granulados e injetáveis) e a identificação cuidada que a farmácia apresenta, através de etiquetas a indicar o seu respetivo lugar, facilitaram todo o processo de armazenamento.

Para além da organização espacial da farmácia, as várias tarefas estão distribuídas por todos os membros da equipa, sendo que as funções e responsabilidades de cada um estão bem definidas, o que permite otimizar bastante o trabalho.

Assim, destaco a organização que se verifica na FG, que considero ser um ponto muito positivo para o meu estágio, tendo facilitado a minha adaptação a todos os procedimentos.

3.1.4 Atividades de *Backoffice*

Desde o início do estágio que tive a oportunidade de acompanhar e aprender as diversas funções e responsabilidades do farmacêutico comunitário, o que foi muito relevante para a minha adaptação. Muitas dessas funções decorrem no *backoffice* e são determinantes para o bom funcionamento da farmácia e conseqüentemente para a prestação de um atendimento de qualidade. Assim, passei grande parte do meu estágio no *backoffice*, onde participei ativamente em várias tarefas, tais como rececionar e conferir encomendas, gerir reservas, arrumar e organizar os produtos no seu devido lugar, controlar prazos de validade, efetuar devoluções aos respetivos distribuidores e laboratórios, regularizar notas de devolução e de crédito, substituir e enviar os contentores da Valormed, observar o registo semanal das condições de humidade e temperatura nas instalações da farmácia e da temperatura no frigorífico, observar o encerramento da faturação no fim do mês, bem como analisar o receituário com os diversos subsistemas de saúde e respetivo envio para as entidades competentes.

Do meu ponto de vista, passar por todas estas tarefas e conseguir executá-las de forma autónoma antes de iniciar o atendimento ao público é imprescindível, uma vez que é nas atividades do *backoffice* que temos o primeiro contacto com a grande variedade de produtos, princípios ativos e nomes comerciais existentes e os seus respetivos locais de armazenamento, o que me ajudou na sua familiarização, tornando, posteriormente, o atendimento mais fácil, célere e eficaz. Para além disso, foi muito vantajoso, enquanto estagiária, poder ter conhecimento de todos estes procedimentos e estar a par da faturação da farmácia.

3.1.5 Serviços farmacêuticos

Atualmente, a farmácia comunitária não é apenas um espaço de dispensa de medicamentos, mas também é um local de promoção de saúde e bem-estar. Assim, a FG apresenta uma panóplia de serviços à disposição dos seus utentes, dos quais destaco a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, pressão arterial), a preparação de medicamentos manipulados, a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), que permite evitar erros e trocas de medicação, a entrega de medicamentos ao domicílio, que facilita o acesso à medicação, a realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) para o SARS-CoV-2 e ainda, a administração de medicamentos injetáveis e vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação. Além destes, a FG também dispõe de consultas de podologia, sessões de fisioterapia, consultas de nutrição providenciada pela Dieta EasySlim[®], consultas de nutrição capilar em parceria com Advancis[®] Capilar, conselheiras de várias marcas, rastreios auditivos em parceria com a Evollu[®], serviço de MAPA 48h (Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 48h), que consiste na aplicação de um aparelho que visa fazer medições de pressão arterial a cada hora durante o dia e noite, sendo posteriormente elaborado um relatório, e participa no Programa de Troca de Seringas, reimplementado pela Direção-Geral da Saúde (DGS) e pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS, EPE) nas farmácias comunitárias em 2016.

Com o objetivo de contribuir para a preservação do ambiente e proteção da saúde pública, a FG encontra-se inserida no Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, gerido pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED) que visa a recolha e gestão de resíduos de medicamentos fora de uso e embalagens vazias. Para além disso, participa também na recolha de radiografias com mais de 5 anos ou sem valor de diagnóstico, de forma a que sejam recicladas, para evitar a sua deposição em aterro, minimizando assim a contaminação do ambiente.

Esta multiplicidade de serviços disponíveis na FG foi muito relevante para o meu estágio, na medida em que possibilitou uma maior interação com o utente através de contextos diversificados. Como é o caso da medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos, onde tive a oportunidade de aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF, assim como ter um primeiro contacto com os utentes da farmácia, o que me permitiu ganhar experiência e melhorar a minha capacidade de comunicação.

3.1.6 Entregas ao domicílio

Com a constante evolução do mercado *online* e existindo cada vez mais possibilidades para a compra de produtos farmacêuticos fora das farmácias, as entregas ao domicílio tornaram-se uma mais-valia, não só para os utentes, como para a farmácia, que apresenta um serviço capaz de cativar e fidelizar novos clientes, mesmo que não frequentem a farmácia. A adoção desta estratégia permitiu responder às necessidades dos utentes, garantindo as melhores condições de saúde e a medicação a todos os utentes com impossibilidade de deslocação à farmácia e assim promover a adesão à terapêutica.

Adicionalmente, quando a entrega ao domicílio contém MSRM, deve garantir-se que o utente apresenta uma receita médica válida perante a entrega dos produtos, cumprindo-se assim todas as condições de entrega presentes na Portaria n.º 1427/2007.

Enquanto estagiária, poder participar nas entregas ao domicílio foi um ponto muito positivo, na medida em que me foi permitido desenvolver técnicas de comunicação, tendo sido crucial para iniciar o contacto com os utentes, o que me fez sentir gradualmente mais confiante e segura para responder às suas necessidades.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Pouco atendimento de balcão

Durante o meu estágio sempre me foi ensinado o quão imprescindível é dominar as tarefas realizadas no *backoffice* de forma a executarmos o nosso papel de farmacêuticos de forma adequada, tornando o atendimento mais ágil e rápido. Deste modo, o meu estágio foi passado maioritariamente no *backoffice*, onde realizei as mais variadas atividades (referidas anteriormente) que me permitiram obter um conhecimento aprofundado sobre a diversidade de medicamentos e produtos existentes na farmácia. Para além disso, ao longo do estágio, pude acompanhar os atendimentos feitos pela minha orientadora em modo observacional, o que me possibilitou assimilar a dinâmica entre o farmacêutico e o utente, a forma como direcionava o atendimento ao utente, as questões colocadas durante o aconselhamento e o funcionamento do sistema – novo módulo de atendimento do Sifarma®. Na fase final do estágio, tive a oportunidade de realizar atendimentos e aconselhamento ao balcão, sempre com acompanhamento e apoio por parte da minha orientadora e restante equipa.

Embora tenha experienciado a vertente do atendimento e aconselhamento, quando o estágio chegou ao fim senti que não tinha a confiança e autonomia necessárias para a sua realização de forma independente. Na minha perspetiva, precisava de mais tempo de prática

no balcão de atendimento para ganhar segurança e autonomia, pois considero que o exercício prático é essencial no que toca à interação com o utente e aconselhamento do mesmo.

3.2.2 Duração do estágio

O estágio curricular em FC é um período fulcral para a adaptação à profissão farmacêutica, possibilitando a consolidação e aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos no percurso académico, assim como permite o contacto com a realidade da atividade farmacêutica.

Face a isto, embora tenha realizado 670 horas no estágio curricular e 140 horas no estágio de verão, considero que a duração do estágio fique aquém da sua verdadeira necessidade. Como referido no ponto anterior, se o estágio fosse mais longo, teria mais tempo para combater a minha insegurança no atendimento, uma vez que é com prática e tempo que vamos adquirindo mais formas de comunicação e conhecimento para as diversas situações que vamos experienciando.

3.2.3 Plano curricular MICE

Por um lado, considero o plano de estudos do MICE bastante vasto e completo, tendo sido gratificante poder ver muitos dos conhecimentos adquiridos aplicados na prática. Por outro lado, sinto que há lacunas e que a formação não é suficiente em algumas áreas, o que me levou a sentir dificuldade especialmente no aconselhamento aos utentes. Assim como considero que o conteúdo programático de algumas unidades curriculares não é o mais adequado à realidade profissional e às exigências dos utentes. Neste sentido, destaco as dificuldades sentidas na área de dermocosmética e dispositivos médicos.

A formação obtida na unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética forneceu-me bases necessárias para compreender a composição dos cosméticos, contudo, na área de farmácia comunitária, é essencial conhecer as marcas. Assim, seria benéfico usufruir de um maior contacto com as marcas durante a faculdade, bem como a realização de mais casos práticos seria uma boa forma para aumentar a confiança no momento do aconselhamento dermocosmético.

Relativamente aos dispositivos médicos, o meu conhecimento é muito limitado, o que se deve ao facto de a unidade curricular de Dispositivos Médicos ser uma disciplina de carácter opcional. Considero esta unidade curricular fundamental para a nossa formação e para o dia-a-dia de um farmacêutico comunitário, uma vez que é frequente a dispensa de vários dispositivos médicos, entre eles nebulizadores, material ortopédico, testes de gravidez e

canetas pré cheias de insulina, e sem o devido conhecimento não me sinto totalmente segura para aconselhar e esclarecer os utentes da melhor forma possível.

Adicionalmente, considero que há uma grande falha no que toca à componente de gestão financeira, que é muito pouco aprofundada durante o MICF. Isto reflete-se na falta de bases para a implementação de margens de lucro e preços de MNSRM, escolha de produtos mais rentáveis para a farmácia, manutenção de *stock* e todo o processo de faturação. Para além disso, considero ainda que a falta de prática com o sistema Sifarma® é uma lacuna evidente, tornando o período de adaptação mais extenso.

Contudo, reconheço que é impossível abordar todos estes temas em profundidade ao longo do curso, pelo que é da nossa responsabilidade, enquanto futuros farmacêuticos, tirar o máximo proveito do estágio curricular e investir numa formação contínua de forma a colmatar estas lacunas.

3.2.4 Associação entre os Nomes Comerciais e o Nome do Princípio Ativo

Numa fase inicial do meu estágio, uma das maiores dificuldades sentidas foi a associação entre princípios ativos e nomes comerciais dos medicamentos, o que é expectável, uma vez que durante o MICF somos expostos maioritariamente ao nome do princípio ativo.

Todavia, ao longo do estágio, esta dificuldade vai-se tornando cada vez menos notória, pois a experiência permite-nos conseguir fazer essa associação mais facilmente. Neste sentido, o armazenamento de produtos numa fase inicial demonstra ter um papel essencial que ajuda a colmatar esta carência e facilita gradualmente a familiarização com os nomes comerciais.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Formações

A área farmacêutica está em constante evolução, pelo que o aparecimento de novos produtos no mercado é muito frequente. Assim sendo, é de extrema relevância o farmacêutico ter uma formação contínua, estando em constante atualização com a informação científica e ofertas disponíveis, de modo a garantir um serviço de qualidade aos utentes.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações acerca dos diferentes produtos disponíveis na farmácia, de modo a conhecer e compreender a sua indicação terapêutica, a sua forma de atuação e a quem se destina. Estas formações foram muito enriquecedoras e vantajosas para a minha formação enquanto estagiária e futura farmacêutica, uma vez que me permitiram adquirir novos conhecimentos sobre produtos desconhecidos ou pouco familiares, podendo aplicar essa aprendizagem no aconselhamento ao utente.

3.3.2 Serviço Permanente

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de participar numa noite de serviço. Neste período de tempo, os utentes que se deslocam à farmácia são essencialmente utentes que vêm reencaminhados diretamente dos centros hospitalares, já com um diagnóstico e medicação por levantar ou utentes que estão com alguma emergência e que recorrem à farmácia como primeira instância para procurar uma solução imediata. Assim, existe pouca proximidade com os utentes e torna-se mais difícil a sua fidelização, sendo que a maioria procura uma resposta rápida às suas necessidades.

Todavia, considero esta experiência enriquecedora, uma vez que me permitiu contactar com uma realidade diferente da habitual do dia-a-dia e com uma maior variedade de utentes, exigindo uma resolução dos problemas rápida e assertiva e possibilitando a aplicação de mais conhecimentos por me deparar com situações novas.

3.3.3 Preparação de Manipulados

Um medicamento manipulado, é “qualquer forma magistral ou preparado oficial e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Se nos primórdios da profissão a ação do farmacêutico se centrava na preparação destes medicamentos, hoje em dia esta tendência tem vindo a diminuir. No entanto, durante o estágio tive a oportunidade de preparar alguns medicamentos manipulados, o que considero ter sido uma vantagem e um privilégio, dado que a prescrição deste tipo de medicamentos é cada vez mais escassa. A FG dispõe de um laboratório com o equipamento e capacidade necessários para preparar manipulados de acordo com as necessidades de cada utente. Para a realização de manipulados, as farmácias comunitárias regem-se pelas boas práticas definidas pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, sendo que a sua preparação e dispensa necessita de condições específicas.

Desta forma, os medicamentos que pude preparar foram vaselinas saliciladas e pomada de enxofre provenientes de prescrições pontuais. Destes, para além do seguimento do protocolo laboratorial, pude realizar todas as etapas aferentes, nomeadamente o acondicionamento, rotulagem e preenchimento das fichas de preparação de medicamentos manipulados, bem como o cálculo o preço do preparado, adquirindo competências em todas as etapas do procedimento.

3.3.4 PIM

Como referi anteriormente, a PIM é um dos serviços farmacêuticos disponível na FG, que consiste no reacondicionamento e organização da medicação do utente separada por dias

da semana e respetivas alturas do dia (jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar e ao deitar) para um determinado período de tempo, normalmente uma semana, a pedido do utente. Este serviço é muito importante, na medida em que promove a adesão à terapêutica e o uso correto do medicamento por parte do utente, evitando erros na toma da medicação, assim como esquecimentos ou confusões com o esquema terapêutico, que são muito comuns em pessoas com capacidade intelectual limitada ou idade avançada.

Para realizar a PIM é necessária uma higienização prévia do espaço e das mãos, bem como assegurar a disponibilidade de *stock* da medicação necessária. Cada utente tem uma ficha onde se encontra descrita toda a medicação atualizada assim como o respetivo esquema terapêutico. A elaboração desta tarefa exige extrema concentração e organização, de forma a evitar possíveis erros na preparação.

Durante o meu estágio tive a oportunidade observar e, posteriormente, executar estas preparações individualizadas, o que me permitiu aplicar alguns conhecimentos previamente adquiridos de indicação terapêutica e posologia de determinados medicamentos, assim como conhecer melhor os medicamentos e as suas respetivas características.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Medicamentos esgotados e alterações de preço

Atualmente, a escassez de medicamentos é cada vez mais uma realidade nas farmácias portuguesas. Durante o meu estágio foi sentido um aumento gradual da rutura de *stock* de vários medicamentos e consequentemente medicamentos esgotados sem previsão de regresso, sendo impossível efetuar qualquer tipo de encomenda durante semanas e até meses, acabando por prejudicar os utentes que necessitavam da medicação. Esta problemática exigiu por parte dos colaboradores da FG um esforço adicional, não só para tentar garantir a medicação aos utentes, trabalhando com os armazenistas, laboratórios e, até outras farmácias, mas também para esclarecer os utentes prejudicados e explicar a inimizabilidade da farmácia nestes casos.

Adicionalmente, verificou-se uma constante alteração dos preços dos medicamentos, o que também considero ter sido uma ameaça para o meu estágio. Isto porque esta mudança exigiu uma atenção redobrada no momento da receção de encomendas, para que os valores fossem alterados no sistema informático, evitando confusões à frente do utente durante o atendimento. No entanto, era muito importante proceder à verificação dos preços que constam nas embalagens dos medicamentos no momento do atendimento, uma vez que a alteração do preço podia não ter sido registada no sistema informático e corríamos o risco

de cobrar o valor errado ao utente. Deste modo, senti que estas alterações constantes podiam facilmente gerar erros, o que não era benéfico nem para a farmácia, nem para o utente.

3.4.2 Receitas Manuais

Hoje em dia, apesar da maioria das receitas serem eletrónicas e ser pouco comum encontrar receitas manuais, deparei-me com algumas durante o meu estágio. Este tipo de receitas é utilizado quando há falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do médico prescriptor, confirmada e validada anualmente pela Ordem dos Médicos, quando a prescrição é feita ao domicílio ou quando o prescriptor apresenta um volume de prescrições inferior ou igual a 40 receitas/mês.

Sendo o farmacêutico o último profissional de saúde a ter contacto com a receita manual, a sua leitura e interpretação deve ser clara e precisa, de forma a salvaguardar a saúde do utente. A análise destas receitas tem de ser feita com muita atenção e há vários detalhes que devem ser minuciosamente verificados: logótipo de 40 anos do SNS, dados do utente, exceção utilizada, dados do prescriptor, local de prescrição, prescrição por DCI, dosagem e forma farmacêutica, quantidades prescritas, data de validade e assinatura do prescriptor. Muitas vezes estes não estavam preenchidos corretamente ou a receita apresentava rasuras que não estavam devidamente assinadas pelo prescriptor, o que impedia o farmacêutico de dispensar a medicação. Para além disto, adiciona-se a agravante da legibilidade, que por vezes se torna muito difícil devido à escrita do prescriptor, que não é a mais clara e concisa.

Assim, na maioria dos casos, as receitas são muito difíceis de ler, o que torna o atendimento mais complicado e demorado, oferecendo menos segurança em termos de dispensa da medicação.

4. Casos Práticos

• Caso Prático I

Um utente do sexo masculino, com cerca de 50 anos, recorreu à farmácia com queixas das frieiras que tem constantemente nos meses de mais frio. Refere que já aplica um creme para ajudar, mas que não é suficiente. Ouviu dizer que tomar *Gingko biloba* ajuda a amenizar as frieiras e gostava de experimentar. Questionei sobre a medicação que fazia regularmente e o utente referiu a Aspirina® GR 100mg.

Por um lado, o ácido acetilsalicílico, substância ativa da Aspirina® GR 100mg, é um antiagregante plaquetário, atua inibindo irreversivelmente a COX, dentro da plaqueta, o que consequentemente, inibe a produção de prostaglandinas e tromboxanos, levando, assim à

supressão da agregação plaquetar. Por outro lado, a *Gingko biloba* tem uma ação vasodilatadora, ou seja, aumenta a irrigação sanguínea diminuindo as resistências periféricas nas pequenas artérias. Deste modo, como a *Gingko biloba* tem um efeito sobre o fator de agregação plaquetário, a sua toma vai potenciar a ação dos antiagregantes plaquetários.

Assim sendo, expliquei ao utente que a combinação destes dois produtos era desaconselhada, uma vez que apresentam um efeito sinérgico, o que vai potenciar o risco de hemorragias. Sugeri que continuasse a hidratar bem a pele nas zonas extremas e que pusesse em prática algumas medidas como: proteger bem as zonas do corpo mais expostas, evitar a exposição prolongada ao frio e a exposição diretamente junto de fontes de calor, beber muita água e manter uma alimentação saudável.

- **Caso Prático 2**

Um utente do sexo masculino dirigiu-se à farmácia para pedir algum produto para a filha, que tem estado com diarreia. Em primeiro lugar, perguntei a idade da criança e há quanto tempo duravam os sintomas, ao qual me respondeu que a sua filha tinha 3 anos e que tinha começado com diarreia no dia anterior, e que ainda não tinha melhorado. De seguida, questionei se a criança tinha algum problema de saúde, se tomava alguma medicação e se havia mais sintomatologia associada, ao que o pai respondeu que não a todas as perguntas. Desta forma aconselhei Lenodiar Pediatric[®], que é indicado para o tratamento da diarreia em crianças a partir de 1 ano de idade, atuando através da Actitan-F, um complexo molecular vegetal que reduz as descargas de diarreia e normaliza a consistência das fezes, favorecendo um rápido equilíbrio das funções intestinais. No momento da dispensa expliquei que deve ser feita a toma de 1 saqueta a cada 3 horas, dissolvendo o conteúdo da saqueta em 10 ml de água, até um máximo de 4 saquetas por dia, em função da intensidade da diarreia e que se não melhorar ou ficar mais intensa deve consultar o médico. Expliquei ainda que a ingestão adequada de líquidos nesta situação é muito importante para evitar o risco de desidratação e, neste sentido, sugeri a toma de HidraRapid[®], que é constituído por sais de reidratação oral, que ajuda a repor os sais minerais em situações de perda de líquidos e eletrólitos.

- **Caso Prático 3**

Uma utente, com cerca de 25 anos, deslocou-se à farmácia com a intenção de comprar Monuril[®] (Fosfomicina) porque sentia vontade urgente e frequente de urinar e ardor quando urinava, o que a levava a crer que estava com uma infeção urinária, uma vez que já conhece os sintomas por se tratar de uma situação recorrente. Expliquei à utente que não poderia dispensar este tipo de medicação por se tratar de um antibiótico e como tal, seria necessária

uma receita médica. Questionei se tinha outros sintomas para além dos mencionados, como comichão ou alterações no corrimento, o que a utente negou. Assim sendo, expliquei à utente que estes sintomas poderiam realmente indicar a presença de uma infeção urinária e, sendo uma situação recorrente, aconselhei a toma de 2 comprimidos de Advancis Uritabs® após o pequeno-almoço e o jantar nos dias em que sentir mais desconforto e 1 comprimido após o pequeno almoço para prevenção. Este suplemento contém extratos padronizados de plantas, tais como o arando vermelho e a uva-ursina, que não só ajuda no alívio dos sintomas associados às infeções do trato urinário, como também na prevenção de recidivas. Recomendei também a ingestão abundante de água, de forma a aumentar o fluxo urinário e assim facilitar a descontaminação das vias urinárias, bem como a adoção de medidas preventivas: urinar sempre que tivesse vontade e usar produtos adequados ao pH fisiológico da vagina na higiene íntima. Neste seguimento, mostrei à utente as opções desse tipo de produtos disponíveis na farmácia, sugerindo a solução de lavagem Saugella® – Bem-estar diário, que apresenta um pH 3,5, ajudando a prevenir alterações do ecossistema vaginal, com uma ação refrescante e tonificante. Por fim, alertei a utente relativamente a outros sintomas para os quais deveria estar vigilante, como a presença de sangue na urina ou dores na bexiga e região lombar, e recomendei que consultasse o médico nessa situação.

- **Caso Prático 4**

Um utente do sexo masculino, com cerca de 20 anos, dirigiu-se à farmácia com uma prescrição médica de Isotretinoína 10mg, referindo ser a primeira vez a tomar este medicamento. Comecei por alertar o utente em relação aos possíveis efeitos secundários da Isotretinoína, uma vez que esta substância reduz a atividade das glândulas sebáceas, podendo causar a secura da pele e mucosas. Assim sendo, é imperativo ter cuidados especiais de hidratação durante o tratamento, pelo que aconselhei o kit Effaclar La Roche Posay® para pele fragilizada, que é composto por um creme lavante, um creme hidratante, e um bálsamo lábil, uma vez que tem 3 produtos essenciais, que apresentam um efeito restaurador e reparador oferecendo equilíbrio à pele oleosa e ressequida devido a tratamentos da acne. Recomendei também a hidratação da mucosa nasal com água do mar isotónica e a aplicação de gotas de hidratação ocular, evitando a secura e o desconforto consequente. Por fim, informei ainda que a Isotretinoína provoca fotossensibilidade pelo que a utilização de protetor solar seria imprescindível, sendo aconselhado reduzir a exposição solar durante o período de tratamento e aplicar um protetor solar com fator de proteção 50, não comedogénico e *oil free*.

- **Caso Prático 5**

Uma utente recorreu à farmácia solicitando algo para a tosse do seu filho de 8 anos. Primeiramente, questionei a mãe relativamente a outros sintomas associados, como febre ou dor de garganta, ao que me respondeu, que o filho não tinha febre, mas sentia a garganta a “arranhar um pouco”. Posto isto, procurei saber quanto à duração e tipo de tosse, tendo respondido que esta durava há cerca de 2 dias e que parecia tosse seca, mas não tinha bem a certeza. Após inquirir se a criança era diabética ou asmática, sendo que ambas as respostas foram negativas, aconselhei o xarope Grintuss Pediatric® por se tratar de um dispositivo médico de origem natural composto por mel e tanchagem com ação protetora da mucosa, indicado tanto para a tosse seca como produtiva. Aquando da dispensa, indiquei a posologia (10mL de 2 a 4 vezes por dia) e expliquei à mãe que este xarope para além de acalmar a tosse, também iria ajudar a libertar as secreções, caso existisse alguma expetoração. Relativamente ao “arranhar na garganta”, confirmei se a criança sentia dor ao engolir e após resposta negativa, sugeri as pastilhas Strepsils® Laranja com Vitamina C, uma vez que são adequadas a crianças com mais de 6 anos e combinam uma ação suavizante e antissética, aliviando a irritação da garganta. Por fim, referi que devia estar atenta ao aparecimento de novos sintomas e caso aparecessem ou não surgissem melhorias, que devia recorrer aos cuidados de saúde.

5. Considerações Finais

Ao longo destes 4 meses, compreendi a enorme relevância e responsabilidade que a profissão farmacêutica apresenta na manutenção e melhoria da saúde da população em geral. Assim, ser farmacêutico comunitário vai além do rigor técnico e científico, sendo também necessário ter uma grande capacidade de relacionamento interpessoal e saber agir perante todo o tipo de situações com que nos deparamos, de modo a transmitir confiança e segurança aos utentes.

Após o término do estágio curricular em Farmácia Comunitária, considero que este foi fulcral para o meu enriquecimento curricular, tendo sido um dos momentos de maior aprendizagem da minha vida, tanto a nível profissional como pessoal. Não só tive a oportunidade de aplicar e expandir os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação, como também de desenvolver e aprimorar capacidades de carácter comunicativo, humano e emocional, que são igualmente importantes na profissão farmacêutica.

Concluo, deixando um agradecimento a toda a equipa da FG, em especial à minha orientadora, pela disponibilidade, pela ajuda e por todos os ensinamentos que me transmitiram ao longo destes meses, mas essencialmente pela simpatia e amabilidade com que me acolheram.

Sem o apoio incondicional desta equipa, o meu estágio não teria sido tão enriquecedor. Finalizo assim esta etapa, sabendo que ainda me espera um longo caminho para crescer enquanto profissional, mas segura de que me encontro mais preparada o futuro que se avizinha.

Referências Bibliográficas

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto**. D.R. 168/2007 Série I. 6083-6091 [Acedido a 15 de maio de 2023]. Disponível em: <https://files.dre.pt/lis/2007/08/16800/0608306091.pdf>

DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 301-A/2016**. D.R. 230/2016 Série I, 1º Suplemento. 4270, atual. 2016. [Acedido a 15 de maio de 2023]. Disponível em: <https://files.dre.pt/lis/2016/11/23001/0000200002.pdf>

VALORMED - **QUEM SOMOS**, atual. 2021. [Acedido a 18 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

ASSISTÊNCIA MÉDICA INTERNACIONAL - **Reciclagem de Radiografias**. [Acedido a 18 de maio de 2023]. Disponível em: <https://ami.org.pt/missao/reciclagem-de-radiografias/>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 1427/2007, de 2 de novembro**. Diário da República, 1ª Série, n.º 211, pp. 7991-7992. [Acedido a 20 de maio de 2023]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/629431>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho**. Diário da República, 1ª Série-B. 129:2004. 3441-3445. [Acedido a 20 de maio de 2023]. Disponível em: <https://files.dre.pt/lis/2004/06/129b00/34413445.pdf>

DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 390/2019, de 29 de outubro**. 1ª Série. 208:2022. 6-7. [Acedido a 24 de maio de 2023]. Disponível em: <https://files.dre.pt/lis/2019/10/20800/0000600007.pdf>

INFARMED, I.P. - **Resumo De Características Do Medicamento. Aspirina GR 100, comprimido**. (2016). [Acedido a 9 de abril de 2023] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.

Hu, Z., Yang, X., Ho, P. C. L., Sui, Y. C., Heng, P. W. S., Chan, E., Duan, W., Hwee, L. K., & Zhou, S. (2005). **Herb-drug interactions: A literature review**. *Drugs*, 65(9), 1239–1282. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565090-00005>

Ke, J., Li, M. T., Huo, Y. J., Cheng, Y. Q., Guo, S. F., Wu, Y., Zhang, L., Ma, J., Liu, A. J., & Han, Y. (2021). **The synergistic effect of ginkgo biloba extract 50 and aspirin against platelet aggregation**. *Drug Design, Development and Therapy*, 15(August), 3543–3560. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S318515>

CUF - **Como reconhecer e prevenir as frieiras** [Acedido a 9 de abril de 2023] Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/como-reconhecer-e-prevenir-frieiras>

Aboca - **Lenodiar pediatric**. [Acedido a 2 de maio de 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/lenodiar-pediatric-6/>

Velvetmed - **Hidrarapid**. [Acedido a 2 de maio de 2023] Disponível em: <https://velvet-med.pt/produto/hidrarapid-2/>

Advancis - **Advancis® Uritabs**. [Acedido a 5 de maio de 2023] Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/cuidados-especificos/uritabs/>

Viatrix - **Saugella dermolíquido**. [Acedido a 5 de maio de 2023] Disponível em: <https://www.saugella.pt/pt-pt/a-gama-saugella/a-gama/saugella-dermoliquido>

La Roche Posay - **Effaclar**. [Acedido a 5 de maio de 2023] Disponível em: <https://www.laroche-posay.pt/effaclar>

Aboca - **Grintuss Pediatric Xarope**. [Acedido a 6 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/grintuss-pediatric-xarope/>

Strepsils Portugal - **Strepsils Laranja com Vitamina C| Pastilhas**. [Acedido a 6 de maio de 2023] Disponível em: <https://www.strepsils.pt/produtos/garganta-irritada/strepsils-laranja-com-vitamina-c/>

PARTE III

MONOGRAFIA

“EXERCÍCIO FÍSICO E DIETA COMO POTENCIAIS MODIFICADORES DA SÍNDROME METABÓLICA”

Orientada pela Professora Doutora Cátia Lourenço Marques

Lista de Abreviaturas

·NO	Óxido nítrico
AGE	Produtos de glicação avançada (do inglês <i>advanced glycation end-products</i>)
AGL	Ácidos gordos livres
AMPK	Proteína cinase ativada por adenosina monofosfato
APP	Proteína precursora amilóide
ATII	Angiotensina II
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CDK5	Cinase dependente de ciclina 5 (do inglês <i>cyclin-dependent kinase 5</i>)
c-HDL	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
DA	Doença de Alzheimer
DCV	Doenças Cardiovasculares
DMT2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DV	Demência Vascular
ECA	Enzima conversora da angiotensina
FNDC5	Domínio de fibronectina tipo III 5
GLUT 4	Transportador de glicose sensível à insulina
GLUT-1	Transportador de glicose não sensível à insulina tipo I
GMPc	Monofosfato de guanosina monofosfato cíclico
GSK3	Glicogénio sintase cinase-3
HTA	Hipertensão arterial
IL-6	Interleucina 6
IRS	<i>Insulin receptor substrate</i>
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LEPR	Recetor da leptina
LOX-1	Recetor-I da lipoproteína de baixa densidade oxidada semelhante à lectina
MARK4	Cinase reguladora da afinidade dos microtúbulos

NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase
NF-kB	Fator nuclear kappa-light-chain-enhancer das células B ativadas
NFT	Emaranhados neurofibrilares
NHANES	<i>US National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-I	Inibidor do ativador do plasminogénio-I
PI3K	Fosfoinositídeo 3-quinase
PKA	Proteína cinase A
PKC	Proteína cinase C
RI	Resistência à insulina
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SM	Síndrome Metabólica
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TG	Triglicerídeos
TNF	Fator de necrose tumoral
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteínas de muito baixa densidade)
VO2 max	Volume de oxigénio máximo

Resumo

A síndrome metabólica é uma condição patológica caracterizada por vários fatores de risco metabólico que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial. A sua definição é complexa e nem sempre foi consensual, muito devido à dificuldade em estabelecer critérios de diagnóstico universalmente aceites. A síndrome metabólica reflete uma ingestão calórica excessiva e um estilo de vida sedentário, que se traduz num balanço energético positivo e, conseqüentemente, em excesso de peso. O crescente aumento global da prevalência da obesidade tem tornado a síndrome metabólica um problema de saúde pública, devido às suas graves conseqüências em termos de doença e mortalidade. O diagnóstico precoce e o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da síndrome metabólica são cruciais para que se possa atuar na prevenção e tratamento das complicações que lhe estão associadas (ex. diabetes, doenças cardiovasculares, défice cognitivo). Neste contexto, a adiposidade visceral e a resistência à insulina parecem ser centrais para a síndrome metabólica e para o desenvolvimento dos seus componentes individuais. Como complemento a uma potencial terapia farmacológica visando as complicações associadas à síndrome metabólica, a modificação do estilo de vida, com incorporação da prática de exercício físico e implementação de uma dieta mais saudável apresenta-se como abordagem primária no tratamento da síndrome metabólica. Estas medidas, além de resultarem numa diminuição do balanço energético, interferem com diversos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao desenvolvimento da síndrome metabólica assim cooperando para reduzir eficazmente os fatores de risco e as suas complicações.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, Diabetes *Mellitus* tipo 2, Doenças Cardiovasculares, Exercício Físico, Dieta.

Abstract

Metabolic syndrome is a pathological condition characterized by several metabolic risk factors that include abdominal obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension and is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Its definition is complex and has not always been consensual, much due to the difficulty in establishing universally accepted diagnostic criteria. The metabolic syndrome reflects an excessive caloric intake and a sedentary lifestyle, which translates into a positive energy balance and consequently overweight. The increasing global prevalence of obesity has made metabolic syndrome a significant public health challenge because of its serious consequences in terms of disease and mortality. Early diagnosis and understanding of the pathophysiological mechanisms of the metabolic syndrome are crucial to prevent and treat its associated complications (e.g., diabetes, cardiovascular disease, cognitive impairment). In this context, visceral adiposity and insulin resistance appear to be central to the metabolic syndrome and the development of its individual components. As a complement to a potential pharmacological therapy aimed at the complications associated with the metabolic syndrome, lifestyle modification, with the incorporation of physical exercise and implementation of a healthier diet, is presented as the primary approach in the treatment of metabolic syndrome. These measures, besides resulting in a decrease in the energy balance, interfere with several pathophysiological mechanisms underlying the development of the metabolic syndrome, thus effectively cooperating to reduce the risk factors and its complications.

Keywords: Metabolic Syndrome, Diabetes Mellitus type 2, Cardiovascular Diseases, Physical Exercise, Diet.

1. Introdução

A síndrome metabólica (SM) é uma condição complexa e multifatorial associada a um conjunto de fatores de risco metabólico, que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e outras complicações patológicas (Grundy *et al.*, 2005; Huang, 2009; Kim e Feldman, 2015). Por exemplo, os indivíduos com diagnóstico de SM têm um risco pelo menos cinco vezes maior de desenvolver DM2, duas vezes maior de sofrer de DCV e um risco 1,5 vezes maior de sofrer Acidente Vascular Cerebral (AVC) em comparação com os indivíduos sem SM (Mellendijk *et al.*, 2015; Cornier *et al.*, 2008).

Ao longo dos últimos anos temos assistido a um aumento consistente da prevalência da SM a nível global, em grande parte devido a mudanças de estilo de vida (hábitos alimentares e sedentarismo) e aumento da obesidade. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência mundial da obesidade duplicou nas últimas 3 décadas e pelo menos 1/3 dos adultos com mais de 20 anos têm excesso de peso ou obesidade (Samson e Garber, 2014). Apesar de óbvias variações entre populações e regiões, a evolução da prevalência da SM tem acompanhado esta tendência. Os dados mais recentes apontam para que a nível global cerca de 20%-25% da população adulta tenha SM, apesar destas estimativas de prevalência poderem variar em função dos critérios de diagnóstico da SM, como veremos adiante. É, no entanto, claro que a SM é particularmente prevalente nos países desenvolvidos, onde os índices de obesidade e sedentarismo são mais altos e a sua incidência é maior em homens e indivíduos mais velhos, uma vez que o envelhecimento é uma das principais causas para o desenvolvimento dos fatores de risco que integram a SM (Kouvari *et al.*, 2022; Mellendijk *et al.*, 2015).

A SM constitui um problema atual de saúde pública pela morbidade e mortalidade associadas, sendo fundamental priorizar estratégias preventivas, promover estilos de vida saudáveis e identificar e gerir precocemente os fatores de risco para conter a prevalência crescente da SM e as complicações que lhe estão subjacentes (Alves *et al.*, 2022).

A terapêutica da SM passa sempre por implementar mudanças no estilo de vida, como adotar hábitos alimentares mais saudáveis e aumentar a prática de atividade física (Kouvari *et al.*, 2022). Embora na maioria dos casos tenha de ser complementado com tratamento farmacológico para condições médicas subjacentes, especialmente para controlar a pressão arterial, o colesterol e os níveis de açúcar no sangue (Nilsson *et al.*, 2019).

2. Síndrome Metabólica

2.1 Definição

A definição da SM é complexa e nem sempre foi consensual. Ao longo do tempo foram propostos variados critérios de diagnóstico para a sua definição por diferentes organizações, como descrito na Tabela I (Grundy *et al.*, 2005). Contudo, em 2009 foi estabelecido um consenso entre várias sociedades internacionais, criando uma “definição harmonizada” (Nilsson *et al.*, 2019). Segundo esta definição, foi acordado que nenhum dos fatores deveria ser obrigatório, sendo que se considera que estamos perante SM se estiverem presentes simultaneamente três ou mais das seguintes componentes: hiperglicemia, hipertensão arterial (HTA), hipertrigliceridemia, níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (c-HDL) e perímetro abdominal aumentado (Stefani e Galanti, 2017). Assim, o diagnóstico da SM é baseado no desequilíbrio simultâneo das funções metabólicas (hiperglicemia, dislipidemia) e vasculares (HTA) em indivíduos com obesidade central (Siervo *et al.*, 2014). Estas componentes têm uma enorme relevância uma vez que são importantes marcadores para o desenvolvimento consequente de DCV e DM2 (Mellendijk *et al.*, 2015).

Tabela I. Critérios propostos para o diagnóstico da SM ao longo do tempo. (Adaptado de Huang, 2009)

	OMS (1998)	EGIR (1999)	IDF (2005)	NCEP ATP III (atual. 2005)
Critério	Resistência à insulina ou DM2, mais 2 dos critérios abaixo	Hiperinsulinemia ¹ , mais 2 dos critérios abaixo	Obesidade central ² mais 2 dos 4 critérios abaixo	3 dos 5 critérios abaixo
Obesidade	Razão cintura/anca: >0,90cm (M), >0,85cm (F); ou IMC >30 Kg/m ²	PA: ≥94cm (M), ≥80cm (F)	PA: ≥94cm (M), ≥80cm (F)	PA: >102cm (M), >88cm (F)
Glicose	-	-	Glicose em jejum ≥100mg/dl	Glicose em jejum ≥100mg/dl ou TF
Dislipidemia	TG ≥150 mg/dl ou HDL: <35mg/dl (M), <39mg/dl (F)	TG ≥177 mg/dl ou HDL <39mg/dl	TG ≥150mg/dl ou TF	TG ≥150mg/dl ou TF
Dislipidemia (critérios distintos)	-	-	Colesterol HDL: <40mg/dl (M), <50mg/dl (F); ou TF	Colesterol HDL: <40mg/dl (M), <50mg/dl (F); ou TF
Pressão arterial	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg ou TF	> 130 mmHg sistólica ou > 85 mmHg diastólica ou TF	> 130 mmHg sistólica ou > 85 mmHg diastólica ou TF
Outros critérios	Microalbuminúria ³	X	X	X

EGIR - European Group for the Study of Insulin Resistance; F - Feminino; IDF - International Diabetes Federation; M - Masculino; NCEP/ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; PA - Perímetro abdominal; TF - Tratamento farmacológico.

¹Apenas em doentes que não tenham DM2

²Os critérios para a obesidade central (perímetro da cintura) são específicos para cada população; os valores indicados são para homens e mulheres europeus

³Excreção urinária de albumina de 20µg/min ou razão albumina/creatinina de 30mg/g

2.2 Características patofisiológicas

Tal como a própria definição da SM, os mecanismos patofisiológicos que lhe estão subjacentes são também eles complexos e muitos deles ainda não são totalmente compreendidos (Alberti *et al.*, 2006; Y. Rochlani *et al.*, 2017). A adiposidade visceral demonstrou ser um fator de desencadeamento primário da maioria das vias envolvidas na SM, sublinhando assim a ingestão calórica elevada como um dos principais fatores causais. De todos os mecanismos propostos, a resistência à insulina (RI), a ativação neuro-hormonal e a inflamação crónica parecem ser os principais fatores na aparecimento, progressão e consequente transição da SM para a DCV (Y. Rochlani *et al.*, 2017). Outros fatores também associados ao desenvolvimento da SM são a inatividade física, a idade avançada, a desregulação hormonal e os fatores genéticos e epigenéticos (Figura 1) (Alberti *et al.*, 2006; Grundy *et al.*, 2005).

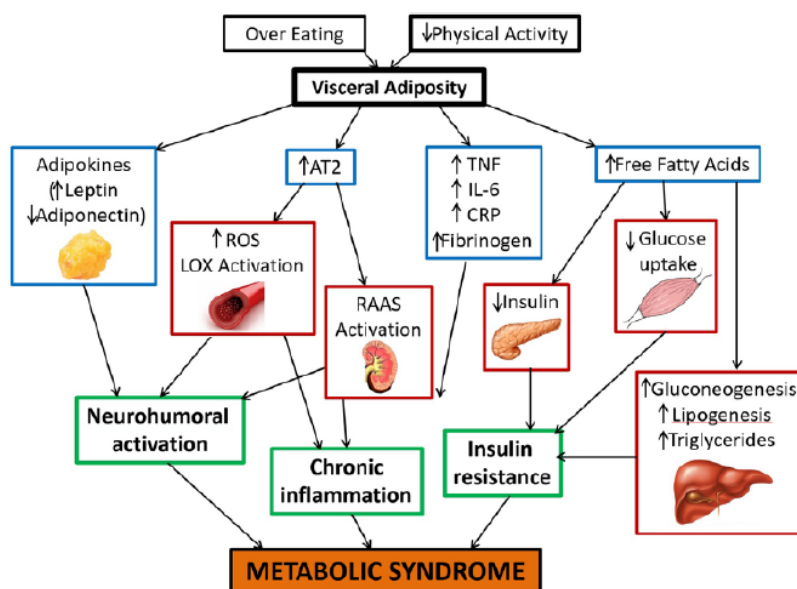


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos da síndrome metabólica. (Retirado de Y. Rochlani *et al.*, 2017)
CRP - Proteína c-reativa

2.1.1 Resistência à Insulina (RI)

Apesar de atualmente não ser um critério definido para diagnosticar a SM, a RI ou insulinoresistência é uma das principais características da SM (Bruce e Hanson, 2010; Kim e Feldman, 2015). A RI está presente na maioria das pessoas com a síndrome e tem um papel crucial na fisiopatologia da SM (Alberti *et al.*, 2006; Mellendijk *et al.*, 2015; Cornier *et al.*, 2008).

A RI é, como o próprio nome indica, uma resistência das células à ação da insulina, uma hormona peptídica secretada pelas células β dos ilhéus de *Langerhans* no pâncreas em resposta a níveis elevados de glucose no sangue (Huang, 2009). A insulina liga ao recetor de superfície

celular (um dímero de duas subunidades α , que alojam os locais de ligação da insulina, e duas subunidades β , que atravessam a membrana celular) promovendo a sua ativação por autofosforilação de resíduos de tirosina específicos. O recetor de insulina ativado fosforila e recruta as proteínas IRS (*insulin receptor substrate*) com consequente ativação da via PI3K-AKT. A ativação da AKT leva à fosforilação e inativação da glicogénio sintase cinase 3 (GSK3), permitindo a síntese de glicogénio e promovendo o armazenamento de glicose como glicogénio, assim como resulta na inibição da proteína cinase A (PKA) e, portanto, na supressão da lipólise. A captação celular de glucose dependente da insulina é estimulada pela migração da proteína transportadora de glucose (GLUT4) para a superfície celular, promovendo o transporte de glucose para o interior da célula (Figura 2) (Yazıcı e Sezer, 2017; McCracken et al., 2018; Chang et al., 2004). Assim, a insulina promove a absorção celular de glucose, mantendo os níveis normais de glucose no sangue e tem um papel importantíssimo na regulação do metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas (Huang, 2009).

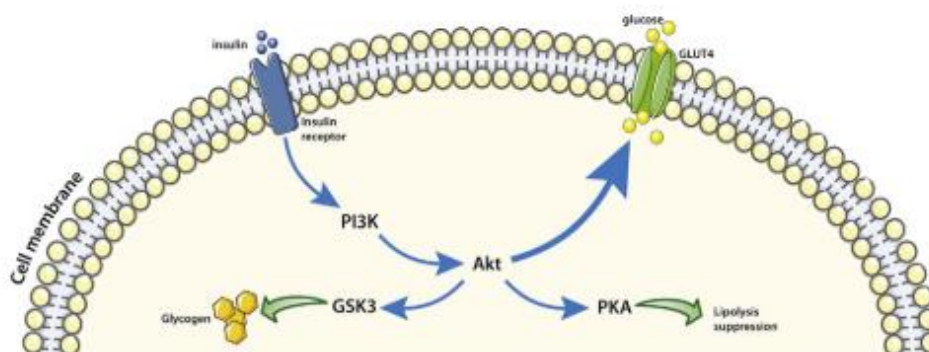


Figura 2. Diagrama esquemático do mecanismo de ação da insulina nas vias de sinalização intracelular. (Retirado de McCracken et al., 2018)

Quando as células adiposas, musculares e hepáticas não respondem adequadamente à insulina, os mecanismos celulares que lhe estão associados ficam comprometidos, como sejam a promoção da captação de glucose no músculo e no fígado, e a inibição da lipólise e da gliconeogénese hepática (Y. Rochlani et al., 2017). Como consequência do aumento dos níveis de glucose no sangue, a síntese e libertação de insulina pelo pâncreas é estimulada por forma a compensar essa resistência (hiperinsulinemia). Com o tempo, o pâncreas pode ter dificuldade em produzir insulina suficiente para superar a resistência e o organismo vai perdendo progressivamente a sensibilidade à insulina, levando ao desenvolvimento de DM2 (Huang, 2009).

No tecido adiposo a RI compromete a inibição da lipólise mediada pela insulina, levando a um aumento dos ácidos gordos livres (AGL) circulantes. Acredita-se que o aumento dos AGL circulantes desempenha um papel fundamental na patogénese da SM. Os AGL,

promovendo também eles alterações nas vias de sinalização da insulina em diferentes órgãos e inibindo o efeito anti lipolítico da insulina, contribuem decisivamente para o estabelecimento de um ciclo vicioso na SM (Eckel *et al.*, 2005). No músculo, o principal órgão para captação de glicose estimulada por insulina, os AGL inibem a ativação da PI3K levando à redução da mobilização de GLUT4 para a membrana e consequente redução da captação de glicose. No fígado, os AGL promovem a ativação da PI3K da qual resulta a estimulação da gliconeogénese e a lipogénese com consequente libertação de glicose e AGL. A RI também provoca um aumento da viscosidade do soro, indução de um estado pró-trombótico e libertação de citocinas pró-inflamatórias do tecido adiposo, que contribuem para o aumento do risco de DCV (Figura 3) (Y. Rochlani *et al.*, 2017).

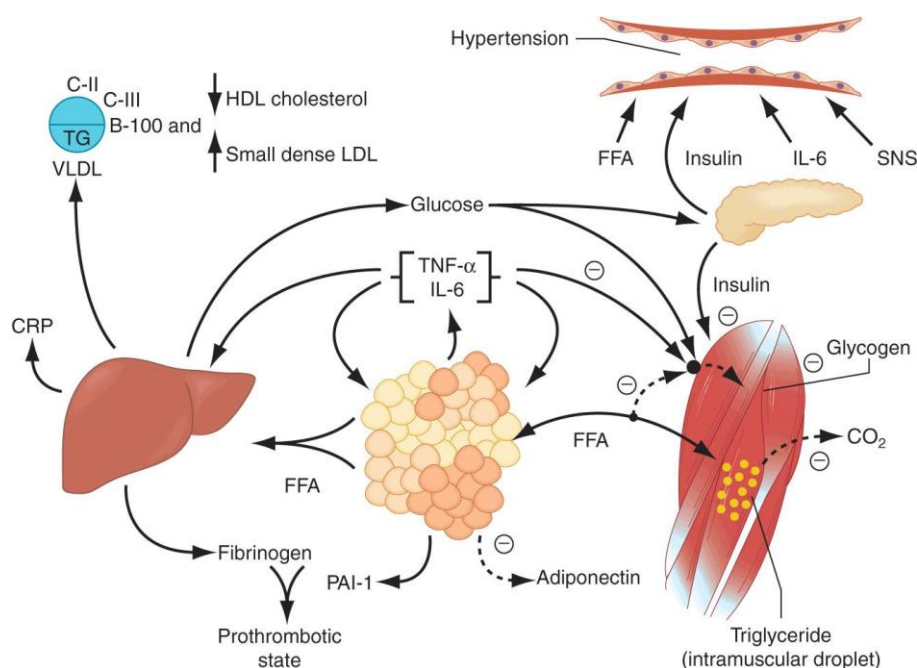


Figura 3. Fisiopatologia da SM (resistência à insulina). (Retirado de Eckel, Grundy e Zimmet, 2005)
 FFA - Free fatty acids (Ácidos gordos livres (AGL))

2.1.2 Obesidade abdominal

Embora múltiplos fatores contribuam para a SM, incluindo fatores genéticos e epigenéticos, esta parece ser pouco comum na ausência de algum excesso de gordura corporal. A obesidade está associada a todos os outros componentes da SM, uma vez que contribui para a hiperglicemia, HTA, hipertrigliceridemia, c-HDL baixo e RI, e está associada a um maior risco de DCV (Alberti *et al.*, 2006; Nilsson *et al.*, 2019).

De facto, como já foi referido, a acumulação de tecido adiposo na cavidade abdominal (adiposidade visceral) é considerada um fator desencadeante da maioria das vias envolvidas na SM. Em resposta a um excesso de ingestão calórica os adipócitos sofrem hipertrofia, em

consequência da estimulação da lipogênese e hiperplasia, o que pode levar as células a ultrapassar o seu fornecimento de sangue com indução de um estado de hipoxia (Ambroselli *et al.*, 2023; McCracken *et al.*, 2018). Estas alterações promovem a infiltração de células pró-inflamatórias (ex. macrófagos M1) no tecido adiposo e uma modificação do padrão de libertação de adipocinas. O tecido adiposo é um órgão endócrino que além das suas funções de armazenamento de energia, está envolvido na produção e libertação de diversas adipocinas nas quais se incluem hormonas (ex. leptina e adiponectina), péptidos (ex. angiotensinogénio, resistina, etc.), citocinas pró-inflamatórias (ex. TNF α e IL-6), bem como o mediador pró-trombótico inibidor do ativador do plasminogénio-I (PAI-1) (Figura 4) (Lau *et al.*, 2005). As alterações no padrão de libertação de adipocinas estão associadas a um aumento das citocinas pró-inflamatórias, e diminuição de citocinas anti-inflamatórias (ex. adiponectina e IL-10) (Ahmed *et al.*, 2022).

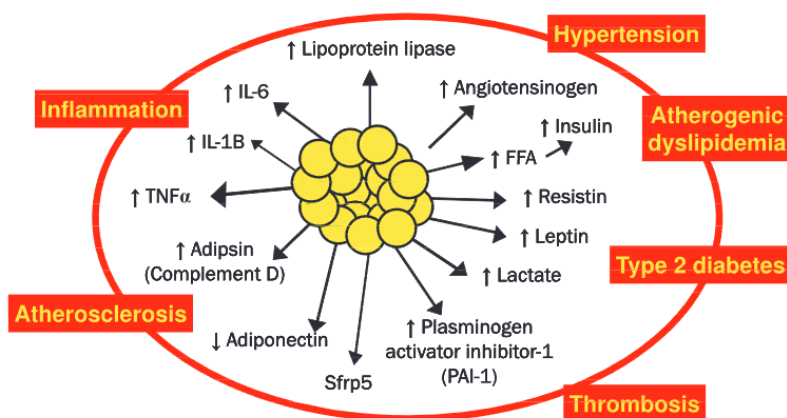


Figura 4. O tecido adiposo é um órgão endócrino, produz adipocinas que enviam sinais a vários órgãos para manter as funções metabólicas básicas. (Retirado de Hsueh e Wyne, 2011)
Sfrp 5 -Secreted Frizzled Related Protein 5 (proteína codificada pelo gene Sfrp 5)

As adipocinas libertadas pelo tecido adiposo visceral estão comprovadamente associadas à SM e às DCV. A leptina, por exemplo, desempenha um papel fundamental na regulação da homeostase energética atuando no hipotálamo, região do cérebro que controla o apetite e o metabolismo. Em condições fisiológicas, a leptina é secretada de forma constitutiva pelos adipócitos e de forma regulada pelas células gástricas, encontrando-se a sua concentração circulante aumentada no estado de saciedade e diminuída no estado de jejum. Apesar de, em condições normais, a quantidade de leptina secretada ser diretamente proporcional à massa de adipócitos, a adiposidade visceral está associada à disfunção no sistema de sinalização da leptina, daqui resultando uma resistência à sua ação (resistência à leptina). Além de anorexigénica, a leptina é também um fator pró-inflamatório. A ativação do recetor da leptina (LEPR), expresso em quase todas as células imunitárias, está associada à produção de diversas citocinas pró-inflamatórias (ex. IL-6, IL-12, IL-18, e TNF α), quimiocinas

(ex. IL-8 e MCP-1/CCL2) e leucotrienos que contribuem para o estado de inflamação crônica característica da SM (Saklayen, 2018).

A adiposidade visceral está também associada à diminuição dos níveis de adiponectina, hormona com um papel essencial na regulação do metabolismo lipídico e na modulação da sensibilidade à insulina. A adiponectina é uma citocina anti-inflamatória e anti-aterogénica, que atua diminuindo a reatividade vascular e a proliferação do músculo liso, produzindo, assim, efeitos contrários aos da leptina (Saklayen, 2018). A insulina e a adiponectina interagem com os seus respetivos recetores, que desencadeiam uma cascata de eventos de sinalização. A interação da adiponectina com os seus recetores (Adipo R1 e R2) resulta na ativação de várias vias de sinalização, incluindo IRS1/2, AMPK e p38 MAPK (Figura 5) (Achari e Jain, 2017). A adiponectina promove a sensibilidade à insulina, aumentando a ingestão de glicose no músculo esquelético e diminuindo a produção hepática de glicose através da ativação da via da AMPK (Hsueh e Wyne, 2011; Eckel *et al.*, 2005). Estudos demonstraram que a adiponectina tem sido considerada um fator de proteção contra o desenvolvimento de eventos cardiovasculares (Y. Rochlani *et al.*, 2017; Hsueh e Wyne, 2011).

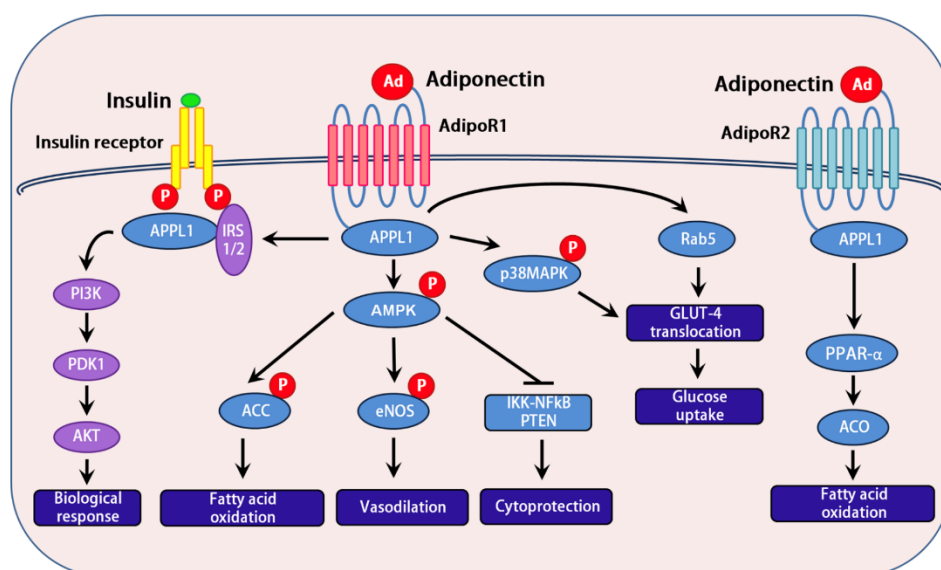


Figura 5. Representação esquemática da transdução de sinal da adiponectina. (Retirado de Achari e Jain, 2017)

ACO - acetyl CoA oxidase; PPAR- α - Peroxisome proliferator-activated receptor; APPL1 - Adaptor Protein, Phosphotyrosine Interacting with PH Domain And Leucine Zipper 1; AMPK - AMP activated protein kinase; p38MAPK - p38 mitogen-activated protein kinase

2.1.3 Hiperglicemia

A hiperglicemia, caracterizada por concentrações elevadas de glucose no sangue, que acontece em consequência de defeitos na produção de insulina, na ação da insulina ou numa combinação de ambos dos fatores, também contribui criticamente para a fisiopatologia da SM (Ambroselli *et al.*, 2023). Embora a RI seja considerada a marca da pré-diabetes, os defeitos na

secreção de insulina são considerados como a característica fisiopatológica chave da DM2 (Cornier *et al.*, 2008).

A hiperglicemia crónica pode desencadear uma série de alterações em diversos mecanismos moleculares no organismo, nos quais se incluem a glicosilação não enzimática de proteínas e lípidos com formação de produtos finais de glicação avançada (AGE), stress oxidativo e disfunção mitocondrial, ativação de vias inflamatórias (ex. via ativação do fator nuclear *kappa-light-chain-enhancer* das células B ativadas (NF-kB)), e outras vias de sinalização (ex. via da PKC) (Scivittaro, *et al.*, 2000 ; Mellendijk *et al.*, 2015). A alteração destas vias está associada a um grande número de alterações vasculares quer a nível estrutural quer a nível funcional, nas quais se incluem o espessamento da parede vascular e desenvolvimento de placas ateroscleróticas e disfunção endotelial (diminuição da produção de substâncias vasoativas, como o NO (óxido nítrico)). Estas resultam num comprometimento do fluxo sanguíneo e contribuem para complicações como a nefropatia diabética, retinopatia diabética, HTA (como veremos adiante) e aumento do risco de DCV, como doença arterial coronariana e AVC.

Além disso, a hiperglicemia induz uma variedade de alterações bioquímicas nas células endoteliais da vasculatura cerebral, onde a glicose é continuamente transportada do sangue pelo transportador de glucose não sensível à insulina tipo I (GLUT-I). Como resultado, a hiperglicemia extracelular induz hiperglicemia intracelular, que constitui a base de muitas alterações bioquímicas encontradas nas complicações diabéticas como a aterosclerose (Mellendijk *et al.*, 2015).

2.1.4 Hipertensão arterial (HTA)

A HTA está frequentemente associada a várias anomalias metabólicas, das quais a obesidade, a intolerância à glucose e a dislipidemia são as mais comuns. Existe uma correlação bem estabelecida entre a RI e a HTA, para a qual contribuem diferentes mecanismos (Eckel *et al.*, 2005). A HTA é uma das manifestações mais comuns dos distúrbios metabólicos associados à hiperinsulinemia e à RI, que, como referido anteriormente, é o fator chave na patogénese da SM (Ahmed *et al.*, 2022). Estudos sugerem que tanto a hiperglicemia como a hiperinsulinemia ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), através do aumento da expressão do angiotensinogénio, da angiotensina II (AT II) e do recetor ATI, que, em conjunto, podem contribuir para o desenvolvimento da HTA em pacientes com RI (Yang e Xu, 2017). A ATII, formada como resultado da ativação da enzima conversora da angiotensina (ECA), através da ativação do recetor ATI, ativa a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase (NADPH), levando à geração de espécies reativas de oxigénio (ROS). As ROS precipitam uma multiplicidade de efeitos, incluindo a oxidação das LDL, a lesão endotelial, a agregação

plaquetária, a expressão do fator de transcrição redox-sensível, o NF-kB e a expressão do recetor-I da lipoproteína de baixa densidade oxidada semelhante à lectina (LOX-I) no endotélio e nas células musculares lisas vasculares. O RAAS, as ROS e a LOX-I têm um ciclo de feedback positivo inter-relacionado que inicia um ciclo vicioso de inflamação, lesão endotelial e proliferação de fibroblastos que contribui para o desenvolvimento de HTA, dislipidemia, DM2, hipertrofia cardíaca e DCV (Y. Rochlani *et al.*, 2017).

Para além disso, há evidências que a RI e a hiperinsulinemia levam à ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e, como consequência, os rins aumentam a reabsorção de sódio, o coração aumenta o débito cardíaco e as artérias respondem com vasoconstrição, resultando em HTA (Samson e Garber, 2014; Briones *et al.*, 2012). É importante notar que a insulina, por via da estimulação direta da produção de NO pelo endotélio, tem ação vasodilatadora (Dominici *et al.*, 2014). A insulina apresenta efeitos secundários na reabsorção de sódio no rim e, no contexto da RI, o seu efeito vasodilatador pode perder-se, mas o efeito renal na reabsorção de sódio mantém-se (Cornier *et al.*, 2008; Eckel *et al.*, 2005). Deste modo, a RI também contribui para o desenvolvimento da HTA devido à perda do efeito vasodilatador da insulina e à vasoconstrição causada pelos AGL (Figura 6) (Y. Rochlani *et al.*, 2017). Foi demonstrado que 50% dos pacientes com hipertensão essencial têm RI (Ahmed *et al.*, 2022). Desta forma, as pessoas com RI ou hiperinsulinemia têm maior probabilidade de desenvolver HTA, e consequentemente, desenvolver DCV, uma vez que a HTA constitui um fator de risco de DCV bem reconhecido.

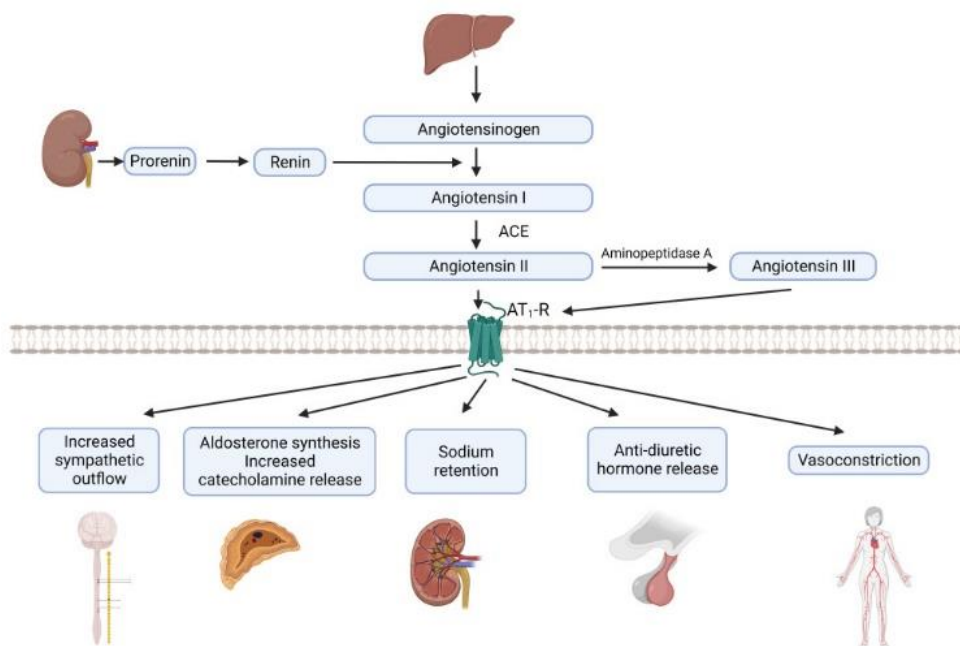


Figura 6. Sistema renina-angiotensina. (Retirado de Fountain *et al.*, 2023)
ACE - Enzima de conversão da angiotensina; AT₁-R - Recetor tipo I da angiotensina II

2.1.5 Dislipidemia

A acumulação de gordura abdominal está também associada a alterações no metabolismo lipídico, que se traduz num aumento dos níveis de AGL e lípidos derivados destes (TG), redução dos níveis de c-HDL e aumento do número de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Esta tríade dislipidémica que consiste em hipertrigliceridemia (TG séricos elevados), c-HDL baixo e um aumento de pequenas partículas de LDL, é característica típica da SM e desempenha um papel crítico no desenvolvimento de aterosclerose (Mellendijk *et al.*, 2015). Esta dislipidemia aterogénica pode acontecer em consequência da RI de várias formas. Em primeiro lugar, como já foi referido, a insulina normalmente suprime a lipólise nos adipócitos, pelo que uma sinalização deficiente da insulina aumenta lipólise, resultando num aumento dos níveis de AGL. No fígado, os AGL servem de substrato para a síntese de TG (Lewis e Steiner, 1996; Nielsen e Karpe, 2012). Com o aumento do fluxo de AGL para o fígado, dá-se também o aumento da produção de apo B, a principal lipoproteína das partículas de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (Eckel *et al.*, 2005). Em segundo lugar, a insulina normalmente degrada a apoB através de vias dependentes de PI3K, pelo que uma RI aumenta diretamente a produção de VLDL. Em terceiro lugar, a insulina regula a atividade da lipoproteína lipase, o mediador principal e limitante da depuração de VLDL. Assim, a hipertrigliceridemia na RI é o resultado de um aumento da produção de VLDL e de uma diminuição da depuração das VLDL (Figura 7) (Lewis e Steiner, 1996; Nielsen e Karpe, 2012).

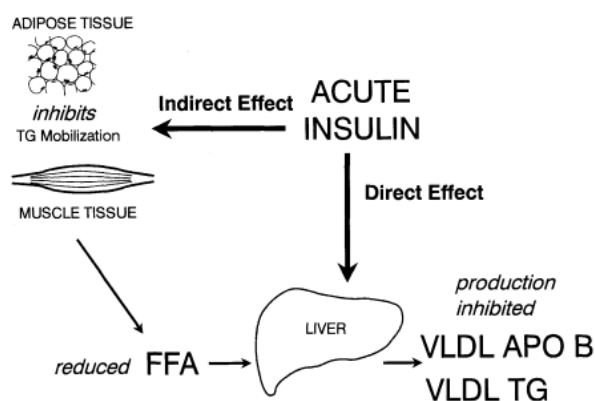


Figura 7. Efeitos agudos da insulina no controlo da produção de VLDL in vivo. A insulina tem um efeito supressor direto na produção de VLDL no fígado. O efeito sobre os componentes proteicos (apoB) e lipídicos (TG) da partícula de VLDL pode ser dissociado. A insulina também controla a produção de VLDL indiretamente, através do controlo da taxa de absorção, esterificação e libertação de ácidos gordos dos TG armazenados nos tecidos periféricos. O efeito resultante é a diminuição do fluxo de AGL para o fígado, reduzindo assim a produção de VLDL (Retirado de Lewis e Steiner, 1996)

A outra grande perturbação lipoproteica na SM é a redução do c-HDL, que é uma consequência de alterações na composição e no metabolismo do HDL. Na presença de hipertrigliceridemia, a diminuição do teor de c-HDL resulta da diminuição do teor ésteres de colesterol do núcleo da lipoproteína com aumentos variáveis dos TG, tornando a partícula

pequena e densa, uma função em parte da proteína de transferência de ésteres de colesterol. Esta alteração na composição das lipoproteínas também resulta num aumento da depuração de HDL a partir da circulação (Figura 8) (Eckel *et al.*, 2005).

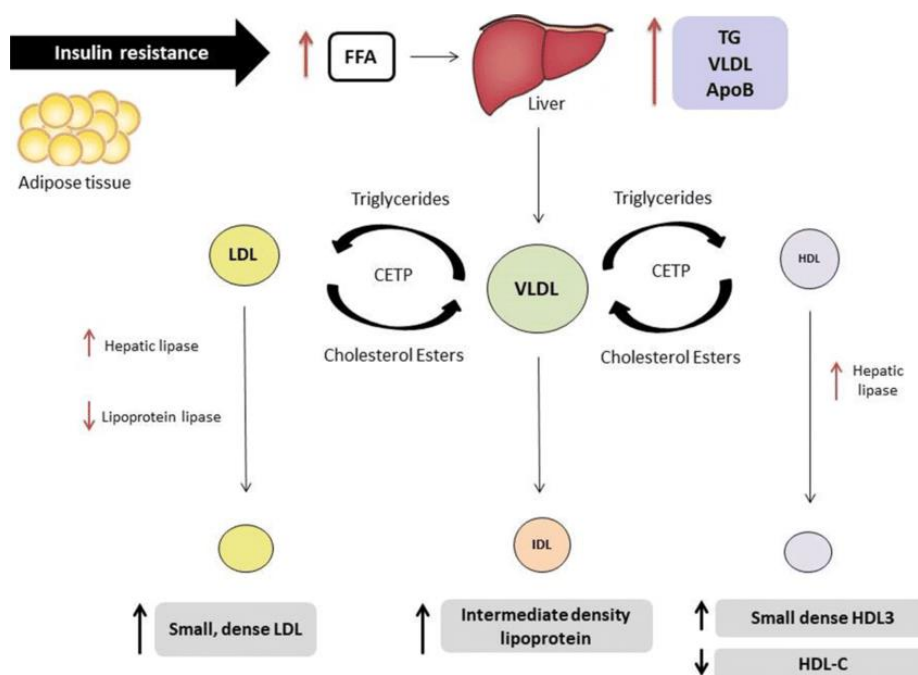


Figura 8. Mecanismos responsáveis pelos distúrbios lipídicos no contexto da RI. (Retirado de Arnáiz *et al.*, 2021)

CETP - Proteína de transferência de ésteres de colesterol

2.2 Complicações da Síndrome Metabólica

2.2.1 Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

A DM2 é uma doença metabólica crônica que afeta mais de 450 milhões de pessoas a nível mundial, representando 90-95% de todos os doentes diabéticos (Liguori *et al.*, 2021). Por essa razão, tornou-se um dos desafios mais graves do século XXI, com implicações sociais consideráveis (Magliano *et al.*, 2020). É caracterizada por um aumento dos níveis de glicose no sangue e pela diminuição da secreção de insulina e/ou uma resposta reduzida das células à ação da insulina. (Liguori *et al.*, 2021). Embora a DM2 fosse tradicionalmente reconhecida como uma doença da meia-idade e dos idosos, desde a década de 2000, a sua incidência e prevalência tem aumentado em adultos mais jovens (ou seja, indivíduos com idade <40 anos), bem como em adolescentes e mesmo em crianças. Estes aumentos da DM2 têm sido desencadeados por taxas crescentes de obesidade (Magliano *et al.*, 2020). A presença de DM2 está associada a um aumento da morbidade e mortalidade devido ao desenvolvimento de complicações que afetam quase todos os órgãos do corpo. Estas complicações são divididas em complicações macrovasculares (como é o caso das DCV) e microvasculares (por exemplo complicações que

afetam os rins, a retina e o sistema nervoso), que afetam respetivamente, 50% e 27% dos doentes com DM2, segundo um estudo observacional de 28 países na Ásia, África, América do Sul e Europa (Zheng *et al.*, 2018).

Inicialmente, nos doentes com DM2, a insulina é produzida regularmente, mas não é capaz de estimular a sinalização, estabelecendo-se assim uma RI. A resposta comprometida dos tecidos-alvo à hormona leva o pâncreas a aumentar a taxa de secreção de insulina. No entanto, ao longo do tempo, a funcionalidade do pâncreas diminui e a produção de insulina é fortemente reduzida (Figura 9) (Liguori *et al.*, 2021).

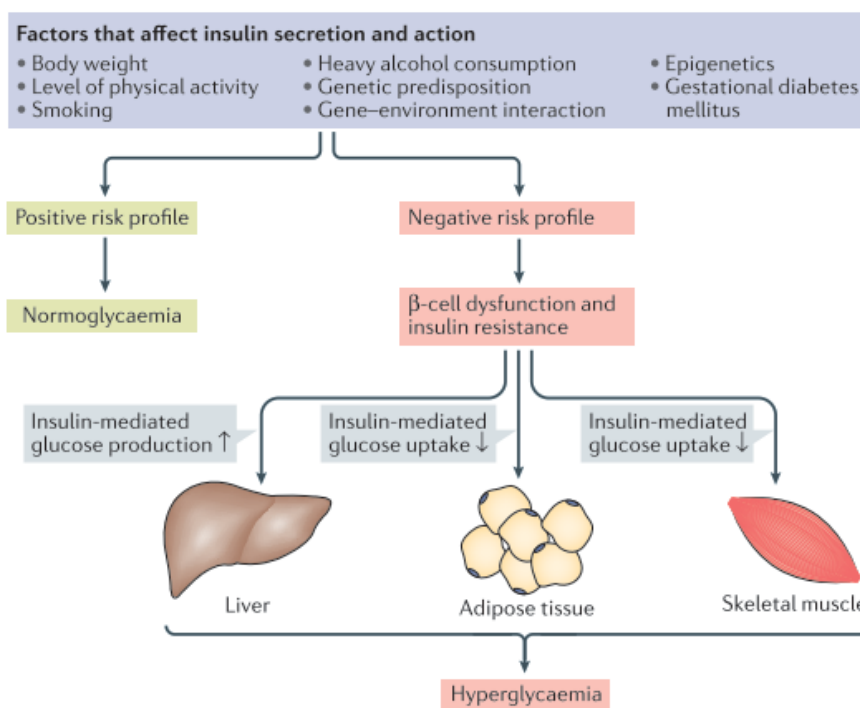


Figura 9. Fisiopatologia da hiperglicemia na DM2. A secreção de insulina das células β do pâncreas normalmente reduz a produção de glicose pelo fígado e aumenta a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo. Quando ocorre uma disfunção das células β no pâncreas e/ou uma RI no fígado, no músculo esquelético ou no tecido adiposo, desenvolve-se uma hiperglicemia que leva a uma quantidade excessiva de glicose a circular no sangue. (Retirado de Zheng *et al.*, 2018)

Vários estudos demonstram que a presença de SM prediz a DM2 futura, uma vez que quando analisados de forma independente, todos os 5 componentes que constituem a SM provocam um aumento significativo do risco de DM2 (Samson e Garber, 2014). Desta forma, quanto maior for o número de componentes da SM, maior será o risco de desenvolver DM2. Isto deve-se principalmente ao facto da desregulação da glicose estar frequentemente já presente nos indivíduos com SM. Assim sendo, como a maioria das pessoas com DM2 têm excesso de peso, apresentam hiperglicemia, dislipidemia e HTA, estas apresentarão também SM (Nilsson *et al.*, 2019). De facto, a RI, a hiperinsulinemia, a dislipidemia e a obesidade precedem a progressão para DM2 em 75 a 85% dos doentes (Cornier *et al.*, 2008).

2.2.2 Doenças Cardiovasculares (DCV)

Anualmente as DCV provocam a morte de 18 milhões de pessoas a nível global, sendo os principais fatores predisponentes a HTA e DM2 (Luc *et al.*, 2019). Como referido anteriormente, os doentes com SM correm um risco acrescido de desenvolver DCV e sabe-se que a presença de múltiplos fatores de risco conferem maior risco do que apenas um fator (Samson e Garber, 2014; Grundy, 2007). Foram realizados estudos, utilizando os dados do *US National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) dos Estados Unidos da América, sobre o impacto da SM na doença coronária, na DCV e na mortalidade geral numa amostra representativa de adultos. Concluiu-se que estes parâmetros eram todos significativamente mais elevados nas pessoas com SM do que nas pessoas sem a síndrome, e ainda se observou que a SM foi um melhor preditor de DCV e mortalidade do que os seus componentes individuais (Nilsson *et al.*, 2019).

A SM é reconhecida como um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, resistina, TNF- α e PAI-I (inibidor do ativador do plasminogénio tecidual) em associação com HTA, aterosclerose e eventos cardiovasculares. O aumento de PAI-I, detetado em pacientes obesos com SM e pacientes com DM2, está associado a uma maior propensão para distúrbios trombóticos como, por exemplo, trombose venosa profunda e doença arterial coronária (McCracken *et al.*, 2018).

Este estado de inflamação crónica, aliado às anormalidades metabólicas e à hipertensão características da SM, contribuem criticamente para o desenvolvimento de aterosclerose, um processo patológico caracterizado pela acumulação progressiva de lípidos e células inflamatórias nas paredes das artérias (Figura 10). As placas formadas, placas ateroscleróticas, condicionam a elasticidade vascular e promovem um estreitamento do lúmen vascular (estenose), o que pode levar ao comprometimento do aporte sanguíneo aos tecidos e rutura vascular (Ma *et al.*, 2021). A aterosclerose é a causa dominante das DCV, incluindo o enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca e AVC, está principalmente localizada na íntima de muitas artérias de tamanho médio e grandes artérias, especialmente onde os vasos se dividem (Frostegård, 2013).

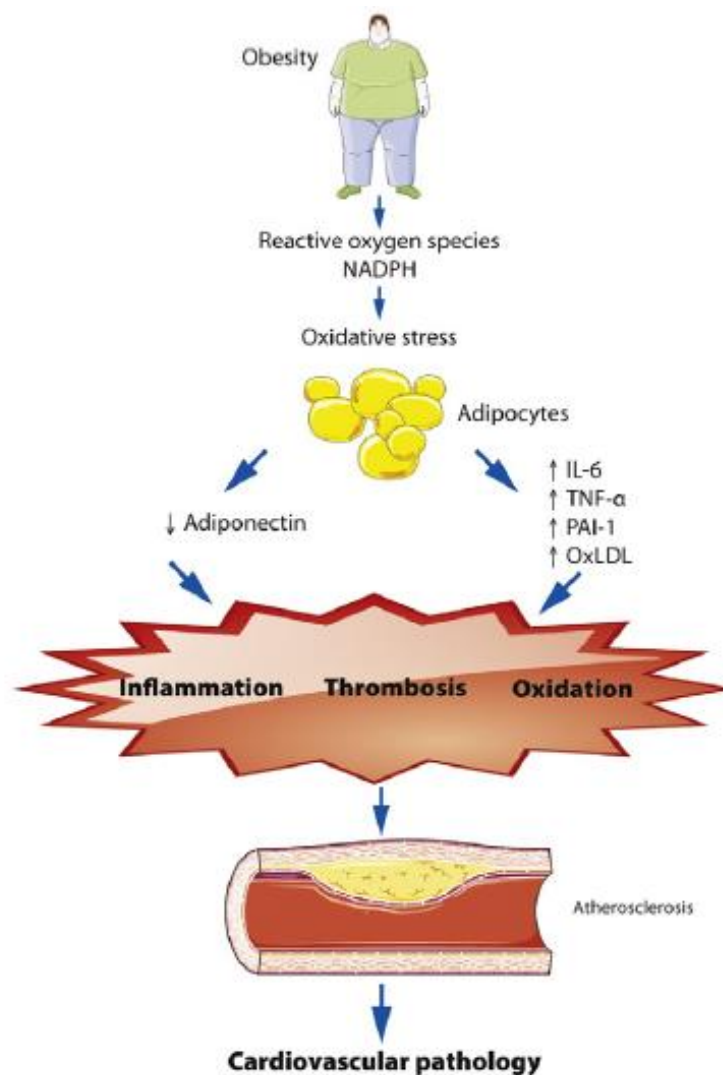


Figura 10. Diagrama esquemático do papel dos mediadores inflamatórios e oxidativos na patogênese da aterosclerose na SM. (Retirado de McCracken, Monaghan e Sreenivasan, 2018)

2.2.3 Declínio Cognitivo

Estudos recentes descobriram que a SM além de atuar no sistema vascular, aumentando o risco de eventos cardiovasculares e DM2, também apresenta uma associação fisiopatológica com distúrbios neurodegenerativos, tais como demência (incluindo Demência Vascular (DV) e Doença de Alzheimer (DA)), declínio cognitivo leve e os seus estados associados (como por exemplo, declínio cognitivo relacionado com a idade) (Borshchev *et al.*, 2019; Siervo *et al.*, 2014; Kouvari *et al.*, 2022). De facto, a SM está associada ao aumento de inflamação, RI, stress oxidativo, estado pro-trombótico e disfunção endotelial, e todos estes estão relacionados com doenças neurodegenerativas e cerebrovasculares (Siervo *et al.*, 2014).

A obesidade abdominal, a hipertrigliceridemia, a hiperglicemia e a RI parecem ser os principais fatores de desenvolvimento da SM e respectivas consequências na circulação cerebral (Mellendijk *et al.*, 2015). Há cada vez mais evidências de que os diversos fatores que compõem a SM, como sejam a RI, hiperglicemia, dislipidemia e HTA estão associados a alterações

estruturais e funcionais na microcirculação cerebral, desempenhando um papel crucial na patogênese tanto na DV como da DA (Balasubramanian *et al.*, 2021). As alterações na vasculatura podem levar a um aumento da resistência vascular, a um estado pró-trombótico e a AVC, enquanto se verificam reduções na densidade capilar, na autorregulação cerebral e no fluxo sanguíneo cerebral. Estas características podem acelerar o desenvolvimento de lesões da substância branca e da atrofia cerebral, que acabam por aumentar o risco de desenvolver défice cognitivo e demência (Figura 11) (Mellendijk *et al.*, 2015).

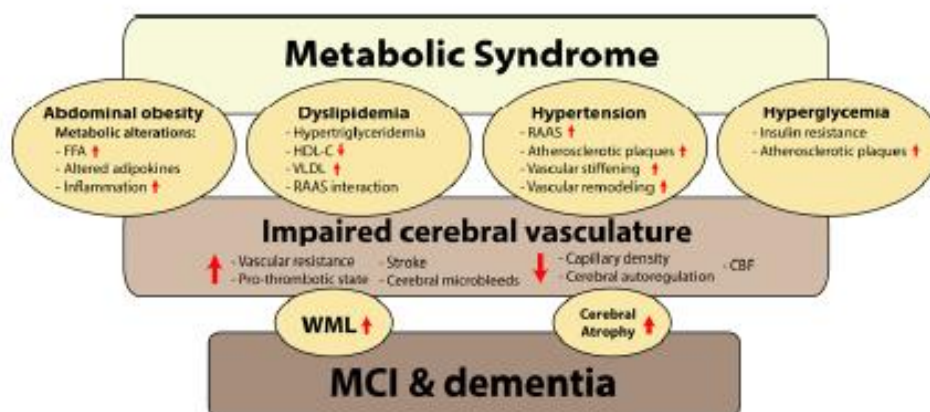


Figura 11. Relação da SM com o declínio cognitivo e demência. Retirado de (Mellendijk *et al.*, 2015)

Vários estudos sugerem que a DA e a DM2 partilham características comuns no que respeita à disfunção tanto da sinalização da insulina como do metabolismo da glicose no cérebro, incitando alguns investigadores a referir-se à DA como Diabetes Tipo 3 ou um estado cerebral resistente à insulina (Kouvari *et al.*, 2022; Siervo *et al.*, 2014). A incidência da DA e da demência é maior em idades mais avançadas, aumentando a prevalência da comorbilidade destas doenças relacionadas com a idade. De facto, a presença de DM2 prevê um declínio cognitivo em adultos mais velhos e está relacionada não só com DV, mas também com a DA. Segundo um estudo epidemiológico de Roterdão sobre a ligação entre a DM2 e a demência, indivíduos com DM2 tem quase o dobro do risco de desenvolver demência e DA (Kim e Feldman, 2015).

A RI promove as principais características patogénicas da DA, incluindo o aumento da fosforilação da proteína tau e a acumulação de β -amilóide (Borshchev *et al.*, 2019; Kouvari *et al.*, 2022). A hiperfosforilação da tau precede tanto as alterações conformacionais como a clivagem desta proteína (Iqbal *et al.*, 2009). A proteína tau é normalmente regulada por modificações pós-traducionais (incluindo a fosforilação, a glicação e a glicosilação). Na DA, a tau é anormalmente fosforilada nos seus mais de 80 resíduos de serina/treonina, o que leva à agregação de filamentos de tau, que aparecem como emaranhados neurofibrilares (NFT), nos

corpos celulares e dendrites proximais dos neurónios. Várias cinases, incluindo a GSK3 β , cinase dependente de ciclina 5 (CDK5), MAPK, cinase reguladora da afinidade dos microtúbulos (MARK4) e fosfatases são responsáveis pelo estado de fosforilação da tau. Estas cinases e fosfatases são os alvos da regulação da insulina. No cérebro, tal como nos tecidos periféricos, a RI afeta sobretudo a sinalização PI3K-Akt e a hiperinsulinemia crónica impede a fosforilação da Akt estimulada pela insulina (Kim e Feldman, 2015).

A sinalização da insulina no cérebro desempenha um papel crítico na regulação de diversos processos, incluindo ingestão de alimentos, peso corporal, reprodução, aprendizagem e memória. Coerentemente uma sinalização deficiente da insulina no cérebro está fortemente associada à diminuição da capacidade cognitiva e ao desenvolvimento de DA e demência. A DA é caracterizada pela expressão e processamento inadequados da APP (proteína precursora amilóide) e pela acumulação de A β insolúvel em placas senis subsequentes. Estudos demonstram que a sinalização da insulina regula vários passos da cascata amilóide e afeta a agregação de A β no cérebro (Kim e Feldman, 2015).

Em resumo, a alteração da sinalização de insulina a nível central, associada à RI periférica característica da SM, tem impacto na via PI3K/Akt da qual resulta o aumento do processamento de APP/A β e a fosforilação da tau. Contribuindo para a propagação deste ciclo, o aumento de A β compromete a sinalização da insulina daqui resultando uma exacerbação da patologia da DA e declínio cognitivo (Figura 12). Além da RI, também as alterações estruturais e funcionais da vasculatura cerebral associadas à SM contribuem para a disfunção neuronal e comprometimento cognitivo, que podem levar a um aumento da resistência vascular, a um estado pró-trombótico e a AVC, enquanto se verificam reduções na densidade capilar, na autorregulação cerebral e no fluxo sanguíneo cerebral. Estas características podem acelerar o desenvolvimento de lesões da substância branca e da atrofia cerebral, que acabam por também aumentar o risco de desenvolver défice cognitivo e demência.

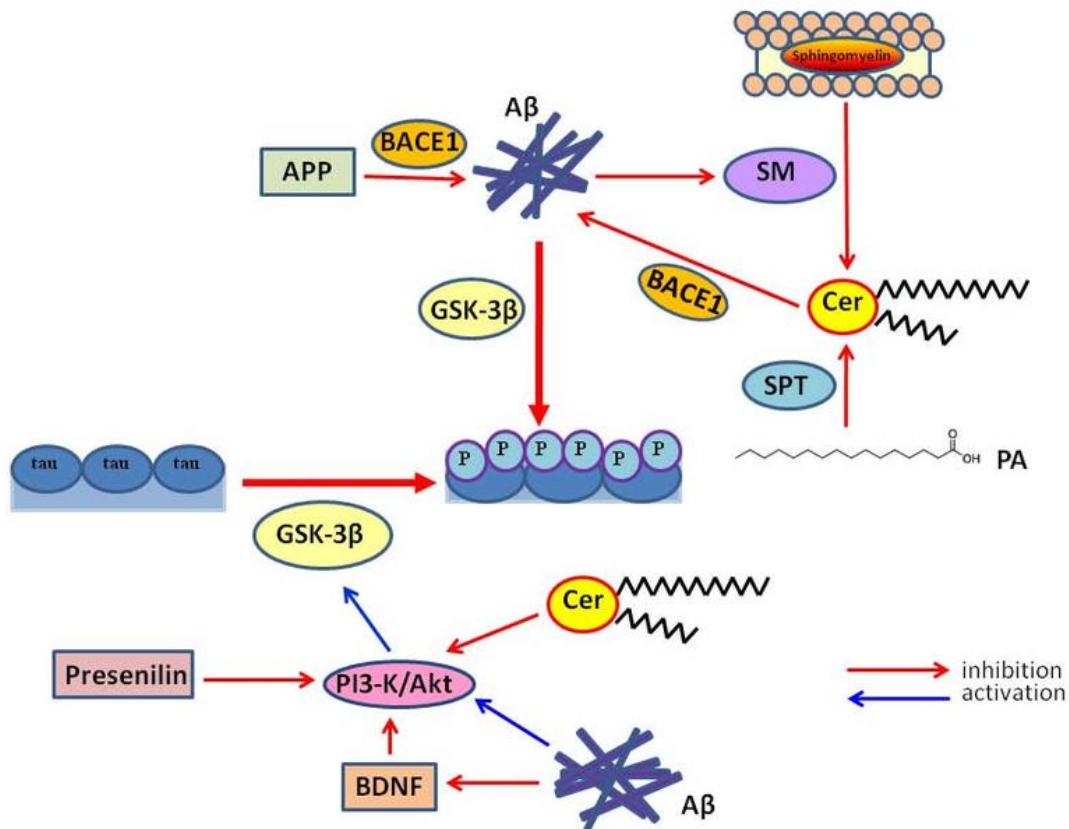


Figura 12. Representação esquemática das interações entre a tau hiperfosforilada, a A β e as ceramidas. A GSK-3 β é a principal cinase envolvida na fosforilação da tau. Por um mecanismo que depende da GSK-3 β , a acumulação intracelular de A β pode também contribuir para a hiperfosforilação da tau. Além disso, a A β afeta a produção de ceramidas, atuando sobre as esfingomielinas, enzimas responsáveis pela degradação catabólica da esfingomielina. As ceramidas geradas, por sua vez, aumentam a produção de A β atuando sobre a β -secretase, uma enzima chave no processamento proteolítico da APP. O BDNF e a presenilina podem modular estas interações, nomeadamente através da via de sinalização PI3-K/Akt. A PI3-K ativa a Akt/proteína cinase B, enquanto a Akt ativada, por sua vez, fosforila a GSK-3 β e induz a sua inativação e a redução da fosforilação da tau. Retirado de (Jembrek et al., 2013)

3" Gestão da síndrome metabólica

A gestão da SM envolve, geralmente como abordagem primária, mudanças no estilo de vida (ex. dieta saudável, aumento da atividade física, perda de peso), frequentemente combinadas com terapias farmacológicas, tendo como alvo as doenças que lhe estejam associadas, particularmente a DCV e a DM2 (Ahmed et al., 2022). Muitos doentes com SM têm excesso de peso ou são obesos, e por isso, a redução de peso através de alterações no estilo de vida, com restrição calórica e aumento da atividade física, é uma parte importante da estratégia (Y. Rochlani et al., 2017) (Samson e Garber, 2014).

3.1 Exercício físico

A atividade física é um fator determinante para o gasto de energia e para o equilíbrio energético, contribuindo para a manutenção do peso saudável e do bem-estar geral (WHO, 2020). A OMS estima que, a nível mundial, ~31% dos indivíduos com idade ≥ 15 anos são fisicamente inativos e ~3,2 milhões de mortes por ano são atribuíveis à insuficiente atividade física (Safdar *et al.*, 2016). Assim, a inatividade física foi identificada como o quarto principal fator de risco de mortalidade global (6% das mortes a nível mundial), este fator segue-se à tensão arterial elevada (13%), ao consumo de tabaco (9%) e à glucose elevada no sangue (6%). O excesso de peso e a obesidade são responsáveis por 5% da mortalidade global (WHO, 2010). Indivíduos fisicamente ativos têm um risco diminuído de desenvolver DM2 e DCV quando comparado com os indivíduos fisicamente inativos (Safdar *et al.*, 2016).

Assim, o exercício físico é um forte regulador fisiológico da saúde metabólica global e é uma terapia de primeira linha para doenças metabólicas, como a SM (Safdar *et al.*, 2016). Se for realizado de forma regular, o exercício físico torna-se um fator essencial para a prevenção e controlo não só de DCV, mas também de disfunções metabólicas, como DM2, obesidade, HTA e alguns tipos de cancros (Liu *et al.*, 2019; WHO, 2020; Gustat *et al.*, 2002). Uma maior aptidão cardiorrespiratória e um aumento da prática de exercício físico têm demonstrado de uma forma genérica melhorias em diversos biomarcadores da SM, por ação sobre cada um dos seus componentes individuais. A prática de exercício físico mostrou ser particularmente eficaz na promoção da redução do peso corporal e na acumulação de gordura visceral (traduzida numa diminuição do perímetro abdominal), aumento da sensibilidade à insulina e consequente diminuição dos níveis plasmáticos de glucose, melhoria do quadro dislipidémico e diminuição da pressão arterial (Cornier *et al.*, 2008; Lakka *et al.*, 2003; Y. Rochlani *et al.*, 2017).

O benefício do exercício físico vai para além do benefício imediato do gasto calórico. Com o aumento da prática de exercício ocorrem alterações estruturais nos músculos, aumento do número de mitocôndrias na fibra, secreção de hormonas metabolicamente benéficas, como a Irisina, com reversão da resistência muscular à insulina, e redução da lipogénese hepática pós-prandial (Saklayen, 2018). A irisina é uma miocina, clivada a partir da proteína que contém o domínio de fibronectina tipo III 5 (FNDC5), mais concretamente, é uma hormona libertada pelas células musculares (miócitos) que estabelece comunicação entre o músculo e os restantes tecidos do organismo (Korta *et al.*, 2019). É produzida sobretudo pelo musculo esquelético, durante a prática de exercício físico, sendo capaz de promover o *browning* do tecido adiposo e ativar a termogénese. A irisina tem potenciais efeitos favoráveis

nas doenças metabólicas, como a DM2 e obesidade, participa na regulação do metabolismo energético, reduz a acumulação de lípidos e mantém a homeostase da glicose no músculo esquelético, fígado e outros órgãos. O metabolismo anormal da glicose e dos lípidos, bem como a DM2 e a obesidade são fatores de risco das DCV. A irisina como importante regulador do metabolismo energético apresenta um papel potencial na manutenção da saúde cardiovascular (Figura 13) (Ma et al., 2021; Polyzos et al., 2018).

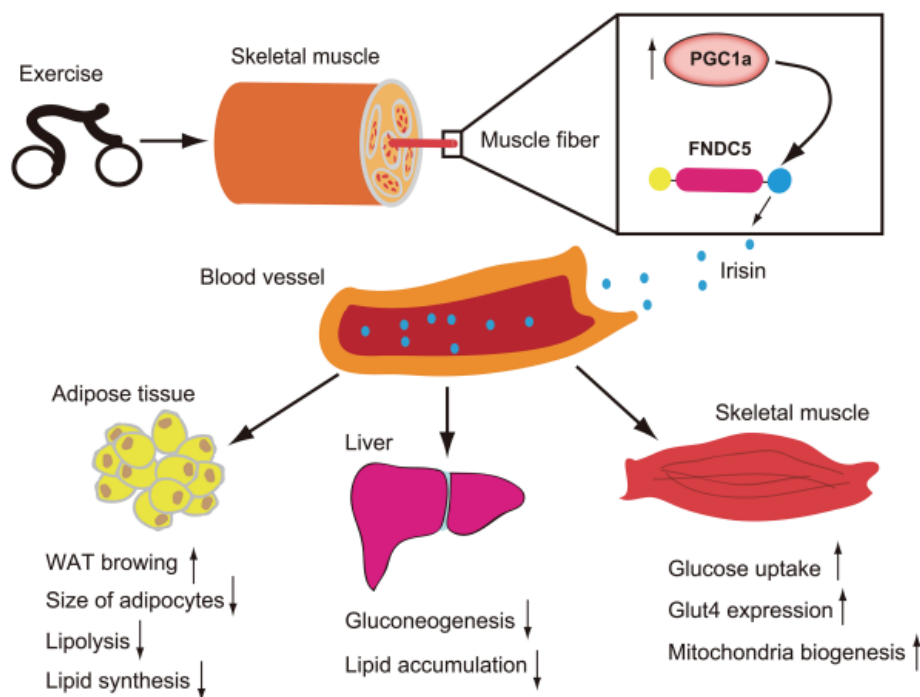


Figura 13. O exercício físico induz o aumento da expressão de PGC1 α no músculo esquelético, o que, por sua vez, leva à produção da proteína de membrana contendo o domínio FNDC5. A FNDC5 é clivada e segrega irisina (bola azul). A irisina entra na circulação sanguínea e participa na regulação metabólica de lípidos e da glicose em alguns órgãos, como o músculo esquelético, o fígado e o tecido adiposo. (Retirado de Ma et al., 2021)

PGC-1 α - peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator-1 α

A resposta metabólica à atividade física varia consoante o tipo de exercício que é executado. O exercício aeróbico induz respostas de vários órgãos, incluindo vasos, coração e músculos, todos eles envolvidos na síndrome metabólica. Particularmente para a função do miocárdio, a carga de trabalho progressiva induzida pelo exercício, leva a um aumento progressivo do volume de oxigénio máximo (VO₂ max) e conseqüente aumento da capacidade aeróbica associado a uma redução do risco cardiovascular global. Já o exercício de resistência melhora a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose, facilita o controlo do peso, bem como aumenta o consumo excessivo de oxigénio pós-exercício. Desta forma, parece ser uma medida eficaz para melhorar a saúde metabólica global e reduzir os fatores de risco metabólico nestes doentes. Todavia, a combinação dos dois tipos de exercício apresenta um maior impacto no metabolismo da glicose e nos TG, levando à redução do risco de desenvolver

doenças coronárias, acidentes vasculares cerebrais e DM2 (Stefani e Galanti, 2017). De acordo com estudos realizados, o Colégio Americano de Medicina Desportiva recomenda a prática de pelo menos 30 minutos de atividade física de intensidade moderada diariamente de modo a produzir um impacto positivo na população geral, prevenindo o desenvolvimento de doenças crónicas (Lakka *et al.*, 2003; Eckel *et al.*, 2005).

3.2 Dieta

A dieta tem, como é expectável, um grande impacto na prevenção, desenvolvimento e tratamento da SM e das suas condições associadas. A primeira estratégia para gerir a SM, de modo a reduzir o risco de desenvolver de DCV e DM2, é instituir uma dieta saudável para redução e consequente manutenção do peso (Mellendijk *et al.*, 2015). As dietas caracterizadas por consumo frequente de frutas e vegetais, leguminosas, produtos integrais, proteínas e gorduras de alta qualidade provenientes de peixes e frutos do mar, assim como ingestão limitada de carboidratos refinados, sal e gordura saturada, como é o exemplo da dieta mediterrânica, estão entre as mais saudáveis e mais adequadas na prevenção e manutenção da SM (Kouviri *et al.*, 2022). Estudos recentes apoiam a implementação de intervenções dietéticas baseadas em alimentos saudáveis em vez de dietas de restrição calórica ou de nutrientes isolados. Os benefícios para a saúde, relativamente à SM, das diferentes abordagens dietéticas encontram-se resumidos na Tabela 2 (Castro-Barquero *et al.*, 2020).

Tabela 2. Estratégias alimentares e potenciais benefícios para a saúde no âmbito da SM (Adaptado de Castro-Barquero *et al.*, 2020)

Padrão Alimentar	Distribuição Nutricional	Melhorias nos critérios de SM
Dieta Mediterrânica	<ul style="list-style-type: none"> - 35-45% kcal/d de gordura total (Ácidos gordos monoinsaturados, azeite extra virgem e frutos secos como principal fonte) - 35-45% kcal/d de HC - 15-18% kcal/d de proteína 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da incidência de DCV - Diminuição da PA - Associação inversa com a mortalidade - Melhoria da dislipidemia - Diminuição da incidência de DM2
Dieta DASH	<ul style="list-style-type: none"> - Gorduras totais 27% kcal/d - Gorduras saturadas 6% kcal/d - Colesterol da dieta - CH 55% kcal/d - Proteínas 18% kcal/d 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da PA - Redução do IMC e do perímetro da cintura - Melhoria do perfil cardiometabólico - Redução da incidência de DM2
Dieta à base de plantas	<ul style="list-style-type: none"> - Redução ou restrição de alimentos de origem animal - Consumo elevado de alimentos de origem vegetal - Perfil de gordura rico em ácidos gordos insaturados 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da PA - Diminuição do peso corporal e do risco de obesidade - Redução do risco de DCV - Diminuição da mortalidade - Diminuição do risco de DM2

Dietas baixas em HC e Dietas muito baixas em HC (Dietas cetogénicas)		<ul style="list-style-type: none"> - <50% kcal/d de HC e <10% kcal/d de HC em dietas cetogénicas - Elevada ingestão de proteínas (20-30% kcal/d) - Consumo elevado de gorduras (30-70% kcal/d) 	<ul style="list-style-type: none"> - Perda de peso e respetiva manutenção - Redução da PAD - Redução dos níveis de c-LDL e TG - Aumento dos níveis de c-HDL - Melhoria da RI - Redução dos níveis de HbA1c
Dieta baixa em gordura		<ul style="list-style-type: none"> - <30% kcal/d de gorduras totais (<10% de gorduras saturadas) - 15-17% kcal/d de proteínas - 50-60% kcal/d de HC 	<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria a curto prazo do perfil de colesterol - Perda de peso a curto prazo - Redução do risco de mortalidade por todas as causas
Dieta hiperproteica		<ul style="list-style-type: none"> - Proteína elevada (20-30% kcal/d) ou 1,34-1,50 g/Kg peso corporal/d de proteína - Baixo teor de HC (40-50% kcal/d) 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução dos níveis de TG
Outro tipo de dietas	Dieta Nórdica	<ul style="list-style-type: none"> - Elevado teor de produtos integrais com elevado teor de fibras - Baixo teor de carne e alimentos transformados 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da PA - Aumento dos níveis de c-HDL
	Jejum intermitente	<ul style="list-style-type: none"> - Jejum de longa duração 	<ul style="list-style-type: none"> - Perda de peso - Melhorias na RI - Melhoria da dislipidemia - Redução da PA - Diminuição do risco de DM2 - Diminuição do risco de DCV

DASH - Abordagens dietéticas para parar a hipertensão; HbA1c - Hemoglobina glicada; HC - Hidratos de Carbono; IMC - Índice de Massa Corporal; PA - Pressão Arterial; PAD - Pressão Arterial Diastólica

Apesar de não existirem indicações claras sobre o tipo de dieta que poderá ser mais eficaz na promoção da perda de peso e na melhoria dos componentes da SM, ao comparar dietas com baixo teor de gordura e dietas muito restritas, a evidência científica apoia a dieta mediterrânica como o novo paradigma para a prevenção e tratamento da SM (Samson e Garber, 2014; Castro-Barquero *et al.*, 2020).

A dieta mediterrânea é caracterizada pelo consumo diário de cereais e produtos não refinados (por exemplo, pão integral, massa integral e arroz integral), frutas frescas, vegetais, nozes, produtos lácteos com baixo teor de gordura e azeite como principal fonte de lípidos, consumo moderado de vinho (especialmente vinho tinto) e atividade física regular. Além disso, esta dieta também inclui um consumo moderado de peixe, carnes de aves, batatas, ovos e um consumo reduzido de carne vermelha (Figura 14) (Guasch-Ferré e Willett, 2021). Os alimentos de origem vegetal presentes nesta dieta (por exemplo, frutos secos, azeitonas e frutas) têm um impacto benéfico na saúde humana, dado o seu elevado teor de compostos bioativos, ácidos gordos monoinsaturados e polinsaturados e polifenóis. Ao contrário do que habitualmente se pensa, a dieta mediterrânea não é uma dieta com baixo teor de gordura. As suas fontes de lípidos consistem principalmente em alimentos ricos em ácidos gordos insaturados e antioxidantes (por exemplo, azeite, peixe e frutos secos), que estão associados a um risco reduzido de DCV. A combinação ideal de vitaminas, fitoquímicos e antioxidantes, que estão

presentes nos cereais, frutas e legumes, também têm efeitos benéficos, tais como preservação do índice glicêmico, redução dos níveis de TG e diminuição da oxidação e inflamação do LDL (Finicelli et al., 2019).

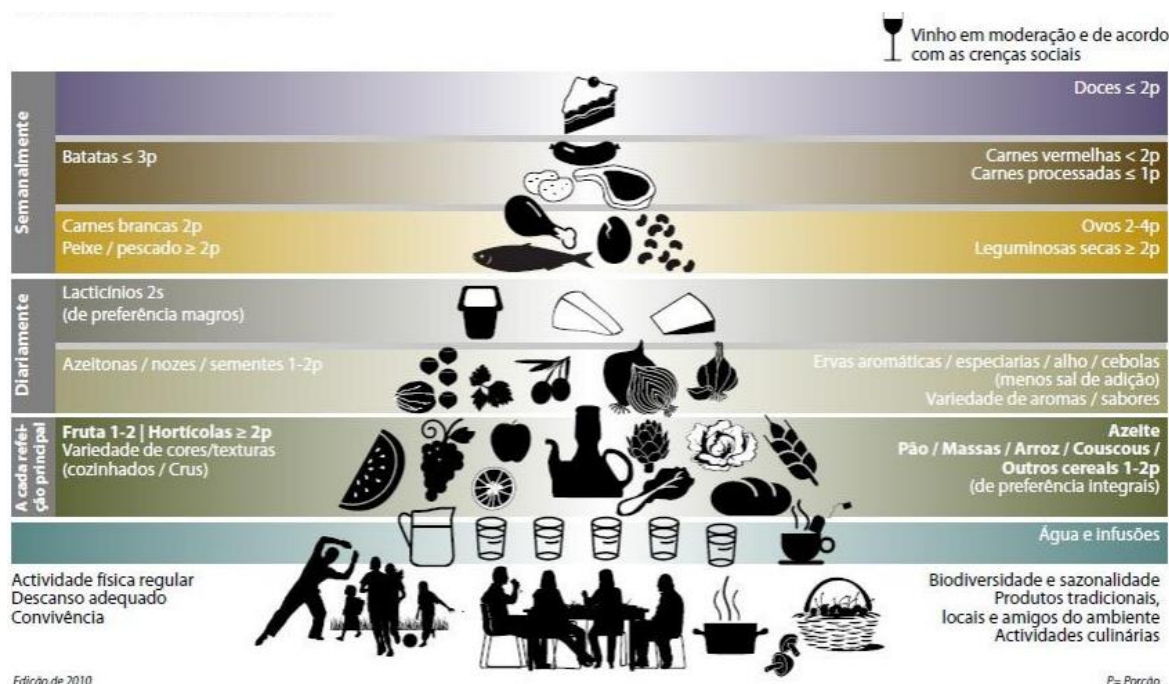
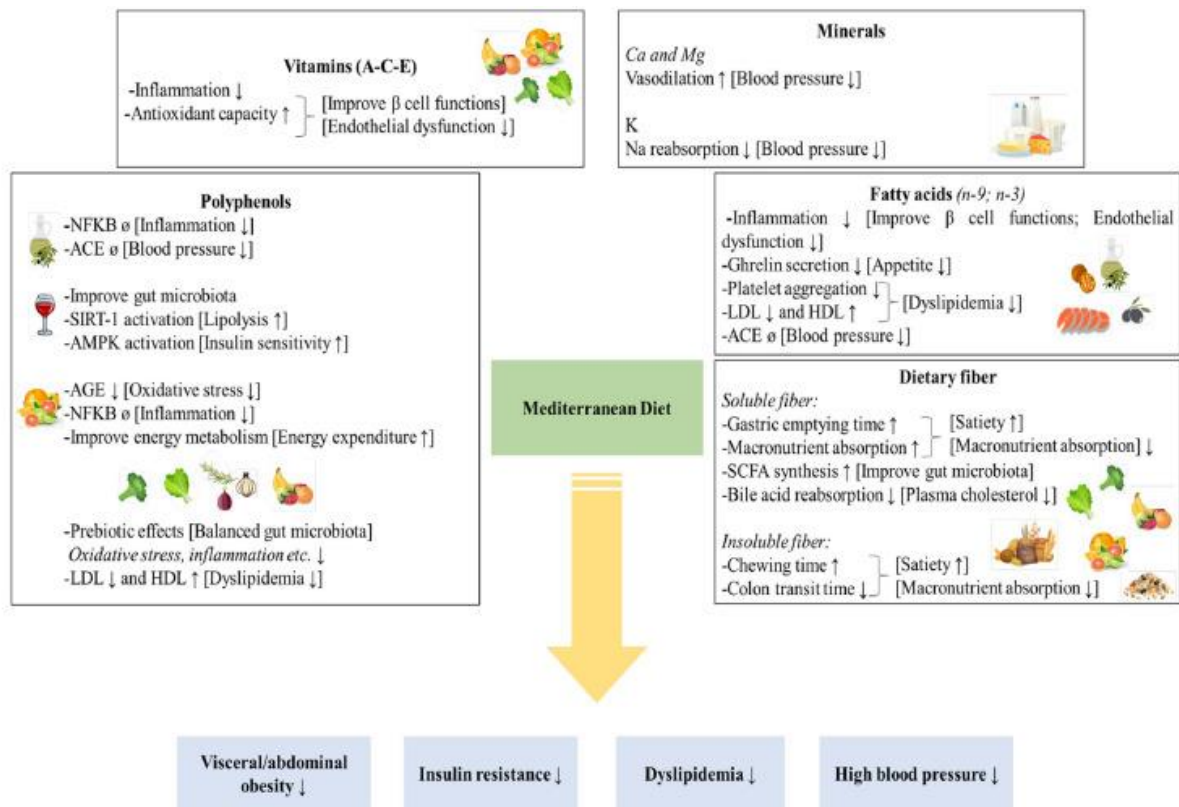


Figura 14. Pirâmide da Dieta Mediterrânea - recomendações para a população adulta. (Retirado de Pinho et al., 2016)

A dieta mediterrânea apresenta potenciais efeitos benéficos sobre os diferentes componentes da SM (Figura 15). As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias dos alimentos que constituem esta dieta, como azeite, nozes, vegetais e vinho, devem-se aos polifenóis presentes nesses alimentos (Finicelli et al., 2019). Estes polifenóis típicos da dieta mediterrânea podem diminuir a inflamação, a oxidação *stress*, IR, oxidação lipídica, peso corporal, pressão arterial e disfunção endotelial, reduzindo os fatores de risco da SM. Embora a dieta mediterrânea contenha poucos ácidos gordos saturados e trans, os ácidos gordos essenciais, como os ácidos gordos n-9 e n-3, estão incluídos nesta dieta, devido ao característico consumo frequente de azeite e ao consumo moderado de peixe. As fibras alimentares, solúvel e insolúvel também têm potenciais efeitos benéficos na SM. Por um lado, a fibra solúvel aumenta o tempo de esvaziamento gástrico e a absorção de macronutrientes, o que, conseqüentemente, pode ser eficaz na redução do peso corporal e na regulação dos níveis de glucose no sangue pós-prandial. Por outro lado, as fibras insolúveis aumentam o tempo de mastigação e diminuem o tempo de trânsito intestinal, o que estimula o nervo vago e cria uma sensação de saciedade. Estes mecanismos podem levar a uma menor ingestão de alimentos e absorção de nutrientes, que são fatores importantes contra a obesidade e a RI. As vitaminas A, C e E também estão presentes na dieta mediterrânea e apresentam propriedades

antioxidantes, que protege contra o *stress* oxidativo, aumentando a sensibilidade e a secreção de insulina. Estas vitaminas também diminuem as citocinas pró-inflamatórias e as ROS, melhorando a função endotelial. Por conseguinte, desempenham um papel na regulação da pressão arterial, no metabolismo lipídico e na saúde cardiovascular. A ingestão de minerais como o cálcio, o magnésio e o potássio podem ter efeitos anti-hipertensivos (Gantenbein e Kanaka-Gantenbein, 2021; Dayi e Ozgoren, 2022).



↓: Reduction; ↑: Enhancement; \emptyset : Inhibition []; Potential general effect

Figura 15. Potenciais efeitos da dieta mediterrânea nos diferentes componentes da SM (Retirado de Dayi e Ozgoren, 2022)

Além do papel benéfico na prevenção da SM e DM2, a adesão à dieta mediterrânea está associada a uma diminuição significativa do risco de desenvolver demência, DA ou declínio cognitivo (Saklayen, 2018). Muitos estudos sugerem que seguir este tipo de dieta afeta positivamente a morfologia e funcionamento do cérebro, assim como previne o encurtamento dos telómeros (considerados um biomarcador do envelhecimento), o que está associado a uma redução do risco de muitas doenças relacionadas com a idade, incluindo declínio cognitivo e DA (Kouvri *et al.*, 2022).

4" Conclusão

A SM é uma causa cada vez mais comum de morbidade e mortalidade a nível global, que tem sido associada a muitos fatores de risco, bem como a múltiplos mecanismos fisiopatológicos. No entanto, os mecanismos que levam à patogénese da SM são complexos e ainda não estão completamente elucidados. A literatura sobre esta síndrome é muito vasta e a investigação contínua dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes envolvidos na SM e nas suas condições associadas é necessária, para poderem ser produzidas novas terapias específicas para esta síndrome que, se não for tratada, pode gerar efeitos potencialmente catastróficos.

Os hábitos de vida sedentários estão a produzir um aumento acentuado da obesidade e do seu risco metabólico concomitante. Nos próximos anos prevê-se um grande aumento da prevalência da SM, o que impulsiona o desenvolvimento de DCV e DM2, constituindo um grande desafio para a saúde pública. Por conseguinte, a gestão atempada da SM é crucial para a saúde global, de forma a prevenir o desenvolvimento destas doenças. Apesar de ainda não terem sido estabelecidas diretrizes específicas para o tratamento da SM e/ou dos seus componentes, o principal foco é combater o excesso de peso/obesidade. Assim, a gestão da SM passa pela implementação de medidas para promover o controlo do peso, através da adoção de uma dieta saudável e aumento prática de atividade física, uma vez que a redução e a manutenção do peso a longo prazo reduzem a gravidade dos componentes da SM.

Em suma, o desenvolvimento da SM é um problema para a saúde pública a nível mundial e está a aumentar numa proporção epidémica, sendo necessário esforços por parte dos sistemas de saúde para criarem estratégias preventivas para combater a obesidade e a SM.

Referências Bibliográficas

- ACHARI, Arunkumar E.; JAIN, Sushil K. - Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 18:6 (2017). doi: 10.3390/ijms18061321.
- AHMED, Musaab *et al.* - Metabolic syndrome; Definition, Pathogenesis, Elements, and the Effects of medicinal plants on it's elements. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**. . ISSN 22516581. 21:1 (2022) 1011–1022. doi: 10.1007/s40200-021-00965-2.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. - Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**. . ISSN 07423071. 23:5 (2006) 469–480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
- ALVES, Ricardo *et al.* - Metabolic Syndrome in Portugal: Prevalence and Associated Factors. **Acta Medica Portuguesa**. . ISSN 16460758. 35:9 (2022) 633–643. doi: 10.20344/amp.15051.
- AMBROSELLI, Donatella *et al.* - New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. **Nutrients**. . ISSN 20726643. 15:3 (2023). doi: 10.3390/nu15030640.
- ARNÁIZ, Elena González *et al.* - Evaluation of Lipoprotein Profile and Residual Risk Three Years After Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**. . ISSN 17080428. 31:9 (2021) 4033–4044. doi: 10.1007/s11695-021-05543-2.
- BALASUBRAMANIAN, Priya *et al.* - Obesity-induced cognitive impairment in older adults: A microvascular perspective. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**. ISSN 15221539. 320:2 (2021) H740–H761. doi: 10.1152/AJPHEART.00736.2020.
- BORSHCHEV, Yury Yu; USPENSKY, Yury P.; GALAGUDZA, Michael M. - Pathogenetic pathways of cognitive dysfunction and dementia in metabolic syndrome. **Life Sciences**. . ISSN 18790631. 237:October (2019) 116932. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116932.
- BRIONES, Ana M. *et al.* - Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: Implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. **Hypertension**. ISSN 0194911X. 59:5 (2012) 1069–1078. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223.
- BRUCE, Kimberley D.; HANSON, Mark A. - The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. **Journal of Nutrition**. . ISSN 00223166. 140:3 (2010) 648–652. doi: 10.3945/jn.109.111179.

CASTRO-BARQUERO, Sara *et al.* - Dietary strategies for metabolic syndrome: A comprehensive review. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:10 (2020) 1–21. doi: 10.3390/nu12102983.

CHANG, Louise; CHIANG, Shian Huey; SALTIEL, Alan R. - Insulin signaling and the regulation of glucose transport. **Molecular Medicine**. . ISSN 10761551. 10:7–12 (2004) 65–71. doi: 10.2119/2005-00029.Saltiel.

CORNIER, Marc Andre *et al.* - The metabolic syndrome. **Endocrine Reviews**. . ISSN 0163769X. 29:7 (2008) 777–822. doi: 10.1210/er.2008-0024.

DAYI, Taygun; OZGOREN, Murat - Effects of the Mediterranean diet on the components of metabolic syndrome. **JMPG**. 63:3 (2022) 56–64.

DOMINICI, Fernando P. *et al.* - Modulation of the action of insulin by angiotensin-(1-7). **Clinical Science**. . ISSN 01435221. 126:9 (2014) 613–630. doi: 10.1042/CS20130333.

ECKEL, Robert H.; GRUNDY, Scott M.; ZIMMET, Paul Z. - The metabolic syndrome. **The Lancet**. . ISSN 0032745X. 102:8 (2005) 353–376.

FINICELLI, Mauro *et al.* - Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. **Journal of Cellular Physiology**. . ISSN 10974652. 234:5 (2019) 5807–5826. doi: 10.1002/jcp.27506.

FROSTEGÅRD, Johan - Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. **BMC Medicine**. . ISSN 14714906. 11:117 (2013) 180–181. doi: 10.1016/S1471-4906(00)01848-2.

GANTENBEIN, Katherina V.; KANAKA-GANTENBEIN, Christina - Mediterranean diet as an antioxidant: The impact on metabolic health and overall wellbeing. **Nutrients**. . ISSN 20726643. 13:6 (2021). doi: 10.3390/nu13061951.

GRUNDY, Scott M. *et al.* - Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**. ISSN 00097322. 112:17 (2005) 2735–2752. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.

GUASCH-FERRÉ, M.; WILLETT, W. C. - The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. **Journal of Internal Medicine**. ISSN 13652796. 290:3 (2021) 549–566. doi: 10.1111/joim.13333.

GUSTAT, Jeanette *et al.* - Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: The Bogalusa Heart Study. **Journal of Clinical Epidemiology**. ISSN 08954356. 55:10 (2002) 997–1006. doi: 10.1016/S0895-4356

(02)00427-4.

HSUEH, Willa A.; WYNE, Kathleen - Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetes and Hypertension. **Journal of Clinical Hypertension**. . ISSN 15246175. 13:4 (2011) 224–237. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00449.x.

HUANG, Paul L. - A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Disease Models & Mechanisms**. 237:2009) 231–237. doi: 10.1242/dmm.001180.

IQBAL, Khalid *et al.* - Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. **Acta Neuropathol.** . ISSN 15378276. 118:1 (2009) 53–69. doi: 10.1007/s00401-009-0486-3.Mechanisms.

JEMBREK, Maja Jazvinščak *et al.* - Hyperphosphorylation of tau by GSK-3 β in Alzheimer's disease: The interaction of A β and sphingolipid mediators as a therapeutic target. **Translational Neuroscience**. . ISSN 20813856. 4:4 (2013) 466–476. doi: 10.2478/s13380-013-0144-z.

KIM, Bhumsoo; FELDMAN, Eva L. - Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. **Experimental and Molecular Medicine**. . ISSN 20926413. 47:3 (2015) e149-10. doi: 10.1038/EMM.2015.3.

KORTA, Paulina; POCHEĆ, Ewa; MAZUR-BIAŁY, Agnieszka - Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases. **Medicina (Lithuania)**. . ISSN 1010660X. 55:8 (2019) 1–14. doi: 10.3390/medicina55080485.

KOUVARI, Matina *et al.* - Metabolic Syndrome, Cognitive Impairment and the Role of Diet: A Narrative Review. **Nutrients**. . ISSN 20726643. 14:2 (2022) 1–21. doi: 10.3390/nu14020333.

LAKKA, Timo A. *et al.* - Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. . ISSN 01959131. 35:8 (2003) 1279–1286. doi: 10.1249/01.MSS.0000079076.74931.9A.

LAU, David C. W. *et al.* - Adipokines: Molecular links between obesity and atherosclerosis. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**. . ISSN 03636135. 288:5 57-5 (2005). doi: 10.1152/ajpheart.01058.2004.

LEWIS, Gary F.; STEINER, George - Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans: Implications for the insulin-resistant state. **Diabetes Care**. . ISSN 01495992. 19:4 (1996) 390–393. doi: 10.2337/diacare.19.4.390.

LIGUORI, Francesco; MASCOLO, Elisa; VERNÌ, Fiammetta - The genetics of diabetes: What we can learn from *Drosophila*. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN

14220067. 22:20 (2021) 1–21. doi: 10.3390/ijms222011295.

LIU, Yan *et al.* - The beneficial effects of physical exercise in the brain and related pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases. **Laboratory Investigation**. ISSN 15300307. 99:7 (2019) 943–957. doi: 10.1038/s41374-019-0232-y.

LUC, K. *et al.* - Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. **Journal of Physiology and Pharmacology**. . ISSN 18991505. 70:6 (2019) 809–824. doi: 10.26402/jpp.2019.6.01.

MA, Chunlian *et al.* - Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise. **Frontiers in Physiology**. . ISSN 1664042X. 12:February (2021). doi: 10.3389/fphys.2021.620608.

MAGLIANO, Dianna J. *et al.* - Young-onset type 2 diabetes mellitus — implications for morbidity and mortality. **Nature Reviews Endocrinology**. . ISSN 17595037. 16:6 (2020) 321–331. doi: 10.1038/s41574-020-0334-z.

MCCRACKEN, Emma; MONAGHAN, Monica; SREENIVASAN, Shiva - Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**. . ISSN 18791131. 36:1 (2018) 14–20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.

MELLENDIJK, Laura; WIESMANN, Maximilian; KILIAAN, Amanda J. - Impact of nutrition on cerebral circulation and cognition in the metabolic syndrome. **Nutrients**. . ISSN 20726643. 7:11 (2015) 9416–9439. doi: 10.3390/nu7115477.

NIELSEN, Søren; KARPE, Fredrik - Determinants of VLDL-triglycerides production. **Current Opinion in Lipidology**. ISSN 09579672. 23:4 (2012) 321–326. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283544956.

NILSSON, Peter M.; TUOMILEHTO, Jaakko; RYDÉN, Lars - The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed? **European Journal of Preventive Cardiology**. . ISSN 20474881. 26:2_suppl (2019) 33–46. doi: 10.1177/2047487319886404.

PINHO, Inês *et al.* - Padrão Alimentar Mediterrânico: Promotor De Saúde. **Direção-Geral da Saúde Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável**. 2016) 40.

POLYZOS, Stergios A. *et al.* - Irisin in metabolic diseases. **Endocrine**. . ISSN 15590100. 59:2 (2018) 260–274. doi: 10.1007/s12020-017-1476-1.

SAFDAR, Adeel; SALEEM, Ayesha; TARNOPOLSKY, Mark A. - The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. **Nature Reviews Endocrinology**. .

- ISSN 17595037. 12:9 (2016) 504–517. doi: 10.1038/nrendo.2016.76.
- SAKLAYEN, Mohammad G. - The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Springer**. . ISSN 03795284. 20:12 (2018) 2–8.
- SAMSON, Susan L.; GARBER, Alan J. - Metabolic syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. ISSN 15584410. 43:1 (2014) 1–23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
- SCIVITTARO, Vincenzo; GANZ, Michael B.; WEISS, Miriam F. - AGEs induce oxidative stress and activate protein kinase C- β (II) in neonatal mesangial cells. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**. ISSN 15221466. 278:4 47-4 (2000) 676–683. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.4.f676.
- SIERVO, Mario *et al.* - Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Alzheimer's Disease**. . ISSN 18758908. 41:1 (2014) 151–161. doi: 10.3233/JAD-132279.
- STEFANI, Laura; GALANTI, Giorgio - Physical Exercise Prescription in Metabolic Chronic Disease. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. . ISSN 22148019. 1005:2017) 123–141. doi: 10.1007/978-981-10-5717-5_6.
- WHO - Global recommendations on physical activity for health. **World Health Organization**. (2010).
- WHO - Recomendações da OMS para atividade física e comportamento sedentário. **World Health Organization**. (2020) 24.
- Y. ROCHLANI, N. POTHINENI, S. KOVELAMUDI, J. Mehta - Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease Review**. . ISSN 2040-6207. 11:2017) 215–225. doi: 10.1177/https.
- YANG, Tianxin; XU, Chuanming - Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: An update. **Journal of the American Society of Nephrology**. ISSN 15333450. 28:4 (2017) 1040–1049. doi: 10.1681/ASN.2016070734.
- YAZICI, Dilek; SEZER, Havva - Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. **Springer**. 960:2017). doi: 10.1007/978-3-319-48382-5.
- ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. - Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**. ISSN 17595037. 14:2 (2018) 88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.