

Pedro do Couto Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Os Tecidos Adiposos Castanho e Bege: potenciais alvos terapêuticos para a obesidade?” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Isabel Nunes, da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Leonor Almeida e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Pedro do Couto Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Os Tecidos Adiposos Castanho e Bege: potenciais alvos terapêuticos para a obesidade?” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Isabel Nunes, da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Leonor Almeida e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade De Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Pedro do Couto Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012144497, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Os Tecidos Adiposos Castanho e Bege: potenciais alvos terapêuticos para a obesidade?” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de Setembro de 2017.



(Pedro do Couto Gonçalves)

AGRADECIMENTOS:

Aos meus pais e ao meu irmão, por todo o suporte, carinho e amor.

À Natasha, pela paciência, apoio, amor e presença ao meu lado.

Às grandes amizades construídas na faculdade, por terem tornado este percurso muito mais especial, ficando a certeza de que isto é o início e não o fim.

Aos amigos de sempre, por mostrarem que a viagem da vida é feita de pessoas que têm passado, presente e futuro.

À Imperial TAFUC, por ter revolucionado a minha vida académica.

A todas as pessoas que conheci durante os meus estágios, por tudo o que me ensinaram.

À Professora Doutora Leonor Almeida, pela disponibilidade, profundos conhecimentos e orientação.

Resumo

A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar de uma maneira drástica nas últimas décadas, pelo que urge encontrar novas formas de combater a doença. O tecido adiposo castanho e o bege desempenham um papel importante na regulação homeostática do organismo, ao induzirem a termogénese sem tremor, através do aumento da expressão da proteína UCPI nas mitocôndrias dos adipócitos. Esta proteína permite a passagem de iões H^+ para a matriz mitocondrial, gerando energia que é dissipada sob a forma de calor. Dados recentes mostraram que as condições ambientais, as hormonas e até certos tipos de alimentos, têm a capacidade de estimular a ação termogénica dos adipócitos desses tecidos, podendo contribuir desta forma para a diminuição da obesidade. Dado o potencial energético que estes tecidos apresentam, já foram alvos de vários estudos farmacológicos anti-obesidade, que têm dado bons resultados em roedores obesos. A associação de medidas não farmacológicas, como a dieta e o exercício, aliadas à descoberta de um medicamento capaz de induzir de maneira eficaz e segura o aumento da atividade dos tecidos referidos, faz dos adipócitos castanhos e dos adipócitos beges um alvo promissor para futuras linhas de tratamento da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade, Tecido adiposo castanho, Tecido adiposo bege, Termogénese, UCPI.

Abstract

The prevalence of obesity in the past few decades has been increasing in a drastic way, so much so that it is imperative to find new alternatives to treat the disease. The brown and beige adipose tissues play a major role in the homeostatic regulation of the organism, by inducing the nonshivering thermogenesis, through the overexpression of the UCPI protein in the adipocytes mitochondria. This protein allows H⁺ ions to flow into the mitochondrial matrix, generating energy that is dispersed in the form of heat. Recent data has shown that both environmental conditions and hormones, and even certain types of food, can stimulate the thermogenesis in the adipocytes of these tissues, and by doing so, contributing to the reduction of the excess weight. Given the energetic potential these tissues have been showing, several anti-obesity pharmacological studies have been conducted, which have shown good results in obese rodents. The association between non-pharmacological strategies, such as diet and exercise, with the discovery of a drug capable of increasing the activity of the aforementioned tissues in a safe and effective manner, makes both brown adipocytes and beige adipocytes a promising target for future lines of treatment for obesity.

Keywords: Obesity, Brown Adipose Tissue, Beige Adipose Tissue, Thermogenesis, UCPI.

ABREVIATURAS – Parte I e Parte II

ADAV – Associação de Apoio e Defesa à Vítima

ANF – Associação Nacional de Farmácias

CDM – Código do Dispositivo Médico

CE – Conformidade Europeia

DCI – Denominação Comum Internacional

DM – Dispositivos Médicos

INR – Razão Normalizada Internacional (*International Normalised Ratio*)

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MS – *Microsoft*

NPDM – Nomenclatura Portuguesa de Dispositivos Médicos

SGS – *Société Générale de Surveillance*

SPMS – Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

ABREVIATURAS – Parte III

DNA – Ácido Desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid*)

AM2 – Adrenomedulina 2

ATF2 – Fator de Ativação Transcricional 2 (*Activating Transcription Factor 2*)

BMP – Proteínas Morfogénicas do Osso (*Bone Morphogenetic Protein*)

BMP7 – Proteína Morfogénica do Osso 7 (*Bone Morphogenetic Protein 7*)

BMP8b – Proteína Morfogénica do Osso 8b (*Bone Morphogenetic Protein 8b*)

cAMP – Monofosfato Cíclico de Adenosina (*Cyclic Adenosine Monophosphate*)

cGMP – Monofosfato Cíclico de Guanosina (*Cyclic Guanosine Monophosphate*)

C/ebp β – *CCAAT/Enhancer Binding Protein Beta*

CLA – Ácido Linoleico Conjugado (*Conjugated Linoleic Acid*)

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2

CREB – *Camp Response Element Binding Protein*

EBF2 – *Early B-cell Factor 2*

EMA – Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*)

FFA – Ácidos Gordos Livres (*Free Fatty Acids*)

FGF21 – Fator de Crescimento Fibroblástico 21 (*Fibroblast growth factor 21*)

FLCN – Foliculina (*Folliculin*)

GPRI20 – Recetor 120 Acoplado à Proteína G (*G-protein coupled receptor 120*)

Gs – Subunidade da Proteína G (*G Protein Subunit*)

IL-3 – Interleucina 3

IL-4 – Interleucina 4

IMC – Índice de Massa Corporal

LCFA – Ácidos Gordos de Longa Cadeia (*Long-Chain Fatty Acids*)

miRNA – micro Ácido Ribonucleico (*micro Acid Ribonucleic*)

MYF5 – Factor Miogénico 5 (*Myogenic factor 5*)

MYH11 – *Myosin Heavy Chain 11*

NPRA – Recetor Peptídico Natriurético A (*Natriuretic Peptide Receptor A*)

P – Fosfato (*Phosphate*)

PET – Tomografia por Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*)

PGC-1 α – CoAtivador do Recetor Ativado por Proliferador de Peroxissoma gamma (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma Coactivator*)

PKA – Proteína Cinase A (*Protein Kinase A*)

PKG – Proteína Cinase G (*Protein Kinase G*)

PPAR- γ – Recetor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*)

PUFA – Ácidos Gordos Polinsaturados (*Polyunsaturated Fatty Acids*)

p38-MAPK – Proteína Cinase Ativada por Mitogénio 38 (*p38 Mitogen-Activated Protein Kinase*)

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TGF- β – Fator de Transformação de Crescimento Beta (*Transforming Growth Factor Beta*)

TZD – Tiazolidinedionas

UCPI – Termogenina (*Uncoupling Protein 1*)

WHO – *World Health Organization*

ÍNDICE

Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

1. Introdução.....	10
2. Pontos Fortes.....	12
3. Pontos Fracos.....	14
4. Oportunidades.....	15
5. Ameaças	17
6. Conclusão	20
7. Bibliografia.....	21

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	23
2. Pontos Fortes.....	25
3. Pontos Fracos.....	27
4. Oportunidades.....	28
5. Ameaças	29
6. Conclusão	31
7. Bibliografia.....	32
Anexos	33

Parte III – Os Tecidos Adiposos Castanho e Bege: potenciais alvos terapêuticos para a obesidade?

1. Introdução.....	38
2. Obesidade	39
2.1 Definição e Índice de Massa Corporal.....	39
2.2 Terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas.....	40
3. Termogênese.....	41
4. Os Tecidos Adiposos Castanho e Bege.....	41
4.1 Localização e Composição:	42
4.1.1 Tecido adiposo castanho	42
4.1.2 Tecido adiposo bege.....	43
4.2 Origem Celular	43
5. Mecanismos de ativação da termogênese sem tremor	45
6. Fatores que recrutam e ativam os adipócitos termogénicos	47

6.1 Exposição ao frio	47
6.2 Exercício físico.....	47
6.3 Hormonas endócrinas e metabolitos	48
6.4 Mediadores transcricionais	50
7. Fatores dietéticos e o seu impacto na termogénese sem tremor	50
7.1 Proteínas, Hidratos de Carbono e Lípidos	51
7.2 Suplementos alimentares	52
8. Abordagem Farmacológica.....	52
9. Conclusão	54
10. Bibliografia	55

Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Overpharma - Produtos Médicos e Farmacêuticos, Lda.

I. Introdução

A indústria farmacêutica é uma área profissional altamente complexa e dinâmica que engloba todo o percurso do medicamento, desde a sua génese, até ao momento em que é colocado no mercado. Esta área, em constante evolução, obriga o farmacêutico a ter de possuir, para além de capacidades técnicas muito abrangentes, uma capacidade de adaptação notável, de forma a poder ombrear com os profissionais de outras áreas que têm sido captados pelas empresas.

Para além do tradicional estágio em Farmácia Comunitária, o MICF dá a possibilidade aos seus estudantes de realizarem estágios noutras áreas, como a indústria farmacêutica. Esta oportunidade permite um maior contato com o mercado de trabalho, e conseqüentemente, contribui para o desenvolvimento de outras competências que se mostrarão fulcrais no seu futuro profissional. De um modo igualmente importante, oferece a possibilidade de complementar, de uma forma mais prática, as bases que vão adquirindo ao longo do respetivo percurso académico.

A hipótese de descortinar um pouco deste mundo da indústria farmacêutica pareceu-me irrecusável, principalmente por se tratar duma área que tem a capacidade de causar um impacto grande na vida das pessoas de um momento para outro.

Deste modo, optei por uma empresa que trabalha num segmento que não é muito abordado durante o curso, com o objetivo de aumentar a minha compreensão sobre os mercados em que o farmacêutico pode trabalhar. Acredito que o propósito deste estágio curricular serve, exatamente, para percebermos aquilo que pode ser o nosso futuro enquanto farmacêuticos.

O presente relatório reporta-se à análise SWOT do meu estágio na área da Qualidade na empresa *Overpharma* – Produtos Médicos e Farmacêuticos, Lda.. Esta ferramenta é muito utilizada a nível empresarial, dada a sua relativa facilidade de execução. A análise baseia-se na identificação dos pontos fortes e fracos, que constituem os fatores internos, e das oportunidades e ameaças, que compõem os fatores externos.¹ Ao longo desta vou avaliar não só a minha posição enquanto estagiário, mas também fazer algumas considerações sobre o sector.

Esta empresa, que faz parte do grupo FHC, insere-se na área da distribuição de medicamentos e dispositivos médicos, centrando grande parte da sua atividade nos concursos públicos de aprovisionamento de dispositivos médicos e medicamentos ao SNS (Serviço Nacional de Saúde), tendo neste momento uma posição de destaque na área em que trabalha.

Tabela I – Análise SWOT – Overpharma

ANÁLISE SWOT	
<p>Pontos Fortes</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Diversidade de tarefas efetuadas; ❖ Boas Práticas de Distribuição; ❖ Recursos Humanos; ❖ Contato direto com entidades nacionais e internacionais; ❖ Certificação Norma ISO 9001; ❖ Trabalho da área da Qualidade e a sua importância. 	<p>Pontos Fracos</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Estágio de pouca duração; ❖ Códigos NPDM (Nomenclatura Portuguesa de Dispositivos Médicos); ❖ Falta de conhecimento da área dos dispositivos médicos.
<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Estrutura e funcionamento do Grupo FHC; ❖ Trabalhar com as ferramentas <i>Microsoft</i> (MS) Outlook e <i>Microsoft</i> Excel; ❖ <i>Software</i> Primavera; ❖ Visita à sede da empresa em Mortágua; ❖ Assistir a uma apresentação de produtos (Hospital de Gaia); ❖ Contato com delegados médicos e concursos públicos. 	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Falta de formação na língua inglesa; ❖ Complexidade da legislação portuguesa de dispositivos médicos; ❖ Incapacidade de competir com as grandes indústrias internacionais; ❖ Incapacidade do INFARMED em atender às codificações necessárias à comercialização dos dispositivos médicos.

2. Pontos Fortes

- Diversidade de tarefas efetuadas

Uma das principais características do setor da garantia da qualidade prende-se com a abrangência de temas que este aborda. De facto, trabalhar nesta área obriga o farmacêutico a ter de ser capaz de desempenhar várias tarefas completamente distintas entre si. A variedade de tarefas que foram sendo desempenhadas, desde a tradução de documentos, como folhetos informativos e rotulagens, até à verificação de documentação para futuro registo de dispositivos médicos, serviram para manter o trabalho aliciante e estimulante. Importa, neste ponto destacar, a forma como o MICF consegue dotar os seus estudantes de uma capacidade de raciocínio que lhes permite responder aos vários desafios que vão encontrando, e a mim em particular, durante o meu estágio na *Overpharma*.

- Boas Práticas de Distribuição

Uma das principais razões pela qual a *Overpharma* consegue estar bem colocada no mercado, prende-se no facto de cumprir as Boas Práticas de Distribuição. Dada a elevada exigência e regulamentação que a distribuição de produtos médicos e farmacêuticos implica, é aconselhado o cumprimento destas diretrizes. Pude assistir diariamente à maneira como estas são implementadas, tendo tido inclusive, visitado o armazém da empresa no Porto, e visto ao vivo, o modo como as práticas descritas são aplicadas e como ajudam a garantir uma distribuição de qualidade.^{2,3}

- Recursos Humanos

A entrada para uma realidade diferente, como o mercado de trabalho, é um passo que obriga a uma adaptação que nem sempre é fácil. No entanto, a forma como fui recebido e acompanhado durante a minha estadia na *Overpharma* por todos os colaboradores da empresa, permitiu que a minha integração fosse rápida e fácil. O contato diário com profissionais altamente conhecedores deu-me a possibilidade de desenvolver, não só as minhas capacidades técnicas como também as minhas “*soft skills*”. Estas novas ferramentas vão ser de extrema valia para o meu futuro enquanto farmacêutico.

Deixo um apontamento especial à Dr^a Ana Isabel Nunes, responsável pela orientação do meu estágio, pela forma disponível como foi capaz de me ensinar tanto em tão pouco tempo, e outro à Dr^a Sara Duarte, por todo o apoio dado.

- Contato direto com entidades nacionais e internacionais

Durante o meu estágio na empresa tive a responsabilidade de registar vários dispositivos médicos junto da entidade nacional responsável, o INFARMED. Durante este processo, era normal o pedido de esclarecimentos, por parte do INFARMED, relativos a pormenores contemplados no decreto-lei pelo qual estes registos se regem. Esta situação obrigou-me a ter de dominar o próprio decreto, e ser capaz de dar seguimento aos vários processos que se encontravam pendentes devido a questões desta natureza.

A *Overpharma* trabalha com fabricantes internacionais, pelo o que o contato diário com estas empresas foi uma constante. Esta situação foi de extrema valia pelo modo como me possibilitou compreender como é que as relações comerciais funcionam, e me obrigou a melhorar a minhas capacidades de comunicação, nomeadamente na tentativa de encontrar soluções que agradem a todas as entidades envolvidas.

- Certificação Norma ISO 9001

Um dos principais fatores que se desatacou na minha passagem pela empresa, foi o facto desta se encontrar certificada pela Norma ISO 9001 pela SGS - *Société Générale de Surveillance* -. Esta certificação garante que o trabalho desenvolvido por todos os colaboradores é feito de uma forma uniforme, na medida, em que estes se regem por um manual de qualidade comum. Isto permite aumentar a eficiência e a qualidade de todas as tarefas efetuadas. Para além disso, facilita a implementação de ações corretivas que possam surgir de auditorias internas.⁴

- Trabalho da área da Qualidade e a sua importância

Numa área altamente competitiva como aquela em que a *Overpharma* trabalha, é a qualidade dos serviços prestados e dos produtos que permite distinguir as várias empresas. No decorrer do meu estágio constatei que o departamento da Qualidade desempenha um papel central na garantia do bom funcionamento da empresa. Este departamento é

responsável, não só pela escolha dos produtos a comercializar, como também por todas as diligências necessárias para colocá-lo no mercado. Uma área que antigamente era, de certa maneira desvalorizada pela própria indústria, desempenha hoje um papel central e fundamental no sucesso das empresas.

3. Pontos Fracos

- Estágio de curta duração

O curto tempo de estágio não nos deixa espaço para implementar as competências que fomos adquirindo ao longo do estágio. Após um período inicial de adaptação e de formação, o tempo que sobra para podermos contribuir e retribuir à empresa é diminuto. O estágio acaba por terminar numa altura em que já estamos completamente integrados e em que a exigência e complexidade das tarefas desempenhadas já começa a ser significativa, e por isso mais aliciante.

- Códigos NPDM (Nomenclatura Portuguesa de Dispositivos Médicos)

Um dos principais entraves que existe no registo dos dispositivos médicos é a escolha do NPDM. Esta nomenclatura foi criada para uniformizar o tipo de dispositivo médico que concorreria a cada concurso, na medida em que apenas seriam elegíveis a concurso os que estivessem classificados com um determinado NPDM. No entanto, a lista existente de NPDM é extensa e extremamente ambígua, o que leva a que esteja sujeita a interpretações diversas. Esta situação acaba por ser problemática, uma vez que, não raras as vezes, um dispositivo médico se enquadra em mais que uma descrição, deixando a pessoa responsável pelo registo numa posição delicada. A solução encontrada foi a de aceitar a concurso os DM que estejam já registados com determinados NPDM, no entanto, isto desvirtua todo o objetivo inicial de simplificação, acabando por ser mais um fator de complicação.⁵

- Falta de conhecimento da área dos dispositivos médicos

Uma das principais lacunas do plano curricular do MICEF prende-se com a falta de formação que oferece relativamente à área dos dispositivos médicos. Mesmo percebendo que não é possível abranger todas as temáticas que compõem o mundo farmacêutico, creio

que esta é uma área importante e que por isso, deve ser tida em conta com outra importância.

No meu caso particular, em que não optei pela unidade curricular opcional “Dispositivos Médicos”, todos os conhecimentos básicos, como os requisitos que os DM têm que cumprir para serem comercializados (folhetos informativos e rotulagem em linguagem portuguesa, certificados CE e declarações de conformidade) provieram da leitura e análise do Decreto-Lei 145/2009. Deste modo, facilmente se depreende a desvantagem com que os alunos do MICF partem quando procuram oportunidades de trabalho neste ramo e se veem a competir com profissionais que possuem, à partida, conhecimentos desta área.⁶

4. Oportunidades

- Estrutura e funcionamento do Grupo FHC

O grupo FHC é, neste momento, uma das grandes potências farmacêuticas a nível nacional, sendo composto por empresas que trabalham nos vários ramos da indústria farmacêutica, como é exemplo a *Overpharma*. Logo nos primeiros dias, foi-me dado a conhecer a forma como o grupo trabalha e de como as empresas que o compõem se articulam e se apoiam mutuamente. Para além disto, o grupo tem-se regido por um crescimento sustentável e contínuo, procurando a expansão sempre que possível, estando neste momento em vias de inaugurar novas instalações no seu complexo em Mortágua.⁷

- Trabalhar com as ferramentas MS Outlook e MS Excel

Todas as tarefas que desempenhei durante o meu estágio foram realizadas recorrendo a *software* informático. Não sendo leigo no que a esta matéria diz respeito, havia algumas ferramentas com as quais não estava tão habituado a trabalhar, nomeadamente com o MS Excel e MS Outlook. O trabalho que fui desenvolvendo levou à descoberta de novas funcionalidades que permitem aproveitar mais as potencialidades destes *softwares*. Destaco o papel do MS Excel na forma como permite organizar e fazer uma gestão da informação, e o do MS Outlook pela forma como facilita a comunicação.

- Software Primavera

Um requisito essencial para o bom funcionamento de qualquer empresa, é a boa organização e gestão dos seus recursos. Neste ponto, é de realçar o papel do *Software Primavera*, ferramenta imprescindível pela forma como permite à empresa, não só, manter organizada numa só plataforma, toda a informação, como por exemplo os níveis de *stock* e as condições de armazenamento, como facilita o rápido acesso a documentação e artigos. A oportunidade de trabalhar com este *software* permitiu-me ver a importância que um sistema de armazenamento e partilha de informação eficaz tem na gestão de uma empresa.

- Visita à sede da empresa em Mortágua

A *Overpharma* possui um escritório em Lisboa, onde se processa a atividade diária da empresa, no entanto, é no parque do grupo FHC, em Mortágua, que a empresa se encontra sediada. Esta sede compreende, essencialmente, um grande espaço de armazém onde se encontram guardados os produtos que comercializa. Devido a razões de índole comercial e de avaliação qualitativa e quantitativa de novos produtos, tive a oportunidade de visitar este complexo. Para além da possibilidade de ver serem aplicadas as Boas Práticas de Armazenamento a uma grande escala, o que mais se destacou foi o sistema de armazenagem utilizado, que permite localizar e identificar rapidamente qualquer produto.

- Assistir a uma apresentação de produtos (Hospital de Gaia)

A promoção dos artigos que compõem o catálogo da *Overpharma* junto da comunidade médica faz parte da realidade da empresa. Neste âmbito pude assistir a uma apresentação de um dispositivo médico da área da neurocirurgia no Hospital de Gaia. A possibilidade de interagir diretamente com médicos e ouvir as suas opiniões sobre os produtos em si, permite direcionar a procura de novos dispositivos médicos para aqueles que cumprem os requisitos pretendidos. No entanto, este ZYXVUM só é possível mantendo e criando contatos, mostrando que o trabalho do farmacêutico vai muito para lá do trabalho de secretária.

- Contato com delegados médicos e concursos públicos

É através dos concursos dos SPMS (Serviços Partilhados do Ministérios da Saúde) que é garantido o aprovisionamento público das várias unidades de saúde que fazem parte do SNS.

As características dos dispositivos médicos/medicamentos que estão a concurso encontram-se descritas num caderno de encargos elaborado segundo as especificações dos médicos. Compreende-se então que, a maneira como os produtos de uma empresa são apresentados à comunidade médica é essencial. Neste ponto, importa referir o papel fundamental que os delegados médicos têm nesta divulgação. Durante o meu estágio tive a oportunidade de contactar com os vários delegados da empresa e de aprender algumas técnicas de exposição e linguagem técnica.

5. Ameaças

- Falta de formação na língua inglesa

Uma das principais ferramentas que se tem de dominar para se trabalhar numa empresa com relações internacionais, é a língua inglesa. Na *Overpharma* o uso do inglês é diário, dado que alguns dos principais fornecedores da empresa são estrangeiros. Para além da habitual troca de correspondência, era frequente a tradução de documentos tanto de inglês para português como o contrário. É por isso importante ressaltar que o conhecimento técnico da língua inglesa é fundamental para quem queira vingar nesta área. A capacidade de iniciar diálogos, e fazer-se compreender constituem as bases de qualquer troca comercial, e hoje em dia, a língua inglesa é ferramenta nº1 do comércio mundial.

- Complexidade da legislação portuguesa de dispositivos médicos

O mercado português constitui uma pequena parcela do mercado europeu, e por isso qualquer empresa internacional olha para Portugal como um consumidor de 2ª linha, uma vez que este não é preponderante no sucesso ou insucesso do seu produto. Quando falamos do mercado farmacêutico esta temática tem ainda mais relevância.

O preço dos medicamentos é estabelecido para cada país em função do preço estipulado no país de referência. Portugal é um dos países da Europa em que o preço dos medicamentos é mais baixo, no entanto, é dos que apresenta uma legislação mais restrita.

Esta situação é problemática, visto que o esforço burocrático necessário para comercializar em Portugal acaba muitas vezes por não compensar o ganho. Percebe-se assim, que muitas vezes, as empresas possam optar por não comercializar em Portugal, dadas não só as restringências legislativas e o facto de ser um mercado relativamente pequeno e de valor mais baixo, mas também por haver uma desvalorização do medicamento em si.

Isto acarreta problemas a curto e a médio prazo na medida em que poderão haver terapêuticas que, por opção empresarial, não estejam disponíveis em Portugal.

- Incapacidade de competir com as grandes indústrias internacionais

A *Overpharma* centra grande parte do volume do seu trabalho nos concursos de aprovisionamento público de dispositivos médicos e de medicamentos ao SNS. Estes concursos encontram-se abertos para todas as entidades inscritas na plataforma SPMS. Entre estas encontram-se indústrias multinacionais com uma capacidade económica e financeira em tudo superior às empresas nacionais. Neste género de concursos estas empresas têm a capacidade de fazer ofertas de valores muito baixos, o que implica que, para poder competir com estes preços, as empresas portuguesas tenham de reduzir as suas margens de lucro, o que as torna, muitas vezes, insustentáveis. Acresce ainda a grave crise financeira que atravessa o nosso país, que levou à necessidade de cortes no SNS, o que agravou o panorama geral destas empresas, que dependem do dinheiro que este movimenta para subsistirem.

- Incapacidade do INFARMED em atender às codificações necessárias à comercialização dos dispositivos médicos

Quando se quer introduzir um novo dispositivo médico no mercado nacional, este tem de cumprir um conjunto de normas de segurança e padrões de qualidade para que a sua comercialização seja aprovada. Esta informação é fornecida pelos fabricantes à empresa e remetida para o INFARMED, que tem a responsabilidade, após avaliação e aprovação da documentação enviada, de atribuir uma codificação CDM (Código do Dispositivo Médico) a cada dispositivo médico submetido para avaliação. Este CDM tem uma importância extrema, visto que sem este, não é possível concorrer com esse dispositivo médico a nenhum dos concursos públicos. No entanto, a incapacidade do INFARMED em atender,

no período devido, aos pedidos submetidos, penaliza as empresas que se veem dependentes destas codificações, e que assim partem para estes concursos limitadas.⁵

6. Conclusão

Findado o meu estágio na *Overpharma*, o balanço é extremamente positivo. Percebendo que não é possível, em pouco tempo, adquirir todas as competências que me permitam dominar a área dos dispositivos médicos, sinto que saio desta experiência um futuro farmacêutico mais completo. Este crescimento deu-se a um nível não apenas técnico, mas também pessoal, nomeadamente, no desenvolvimento de certas competências de integração profissional.

Um dos principais aspetos que ficou bem patente no final do meu estágio, foi a necessidade de apostar na formação. A faculdade garante-nos as bases que nos permitem entrar no mercado de trabalho, no entanto, para podermos cimentar as nossas posições e, eventualmente, aspirar a algo mais, temos de nos diferenciar a nível técnico.

Compreendi que para vingar numa área altamente exigente, temos de ter uma grande capacidade de organização, de resolução de problemas e de análise crítica de informação. Temos de ter facilidade em nos adaptarmos ao ambiente em que somos inseridos, e de saber trabalhar em equipa.

Levo deste período, a resposta a algumas questões, nomeadamente, quais as posições e papéis que o farmacêutico pode desempenhar nesta área, mas mais que isso, a certeza da sua capacidade para ser muito competitivo em qualquer setor em que trabalhe.

Por fim, agradecer mais uma vez a todos os colaboradores da *Overpharma* pela maneira como me receberam, e por me terem dado ferramentas que vão ter um papel importante no meu futuro enquanto farmacêutico.

7. Bibliografia

[1] – TechTarget – **SWOT analysis** – [acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://searchcio.techtarget.com/definition/SWOT-analysis-strengths-weaknesses-opportunities-and-threats-analysis>

[2] – INFARMED – **Boas Práticas de Distribuição** – [acedido a 18 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/11048532.PDF/4bde6495-b33d-4311-8302-784be4a65971>

[3] – **Directiva 2001/83/CE** – [acedido a 18 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32001L0083>

[4] – **SGS Portugal - ISO 9001 – Certificação - Sistemas de Gestão da Qualidade - Saúde & Segurança** - [acedido a 18 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.sgs.pt/pt-PT/Health-Safety/Quality-Health-Safety-and-Environment/Quality/Quality-Management-Systems/ISO-9001-Certification-Quality-Management-Systems.aspx>

[5] – INFARMED – **Código DM** – [acedido a 19 de julho de 2017]. Disponível na Internet: http://app.infarmed.pt/dec_hosp/pages/cdmpublic.aspx

[6] – Diário da República – **Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho** – [acedido a 19 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/494558/details/maximized>

[7] – Grupo FHC – **Empresas** – [acedido a 20 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.fhc.pt/empresa/>

[8] – INFARMED – **Registo de DM** [acedido a 20 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/registo-de-dm-e-div>

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia de Celas

I. Introdução

O papel que as farmácias comunitárias desempenham junto da população é indispensável. Como parte integrante da cadeia de cuidados de saúde, cabe-lhes a tarefa de não apenas, dispensar de medicamentos, mas principalmente, de acompanhar atenciosamente os utentes. Este cuidado permite, muitas vezes, resolver situações de baixo grau de gravidade, o que ajuda a desobstruir um Sistema Nacional de Saúde congestionado.

O estágio em Farmácia Comunitária faz parte do plano curricular do MICE, e compreende uma etapa importante para a nossa formação enquanto farmacêuticos. A proximidade junto da população, permite que apliquemos de uma forma prática todos os conhecimentos técnicos que fomos adquirindo, sendo também esta uma oportunidade para trabalhar os aspetos relacionados com as nossas capacidades sociais e humanas. No entanto, a minha grande expectativa para este estágio residia na possibilidade de poder contribuir ativamente para a melhoria do estado de saúde de cada uma das pessoas que entrasse na farmácia.

Um dos meus objetivos passou por perceber de que forma o farmacêutico se envolve com a população, e de quais são os papéis que desempenha, para além daqueles que são intrínsecos ao exercício da própria profissão.

O fato de nunca ter feito um estágio nesta área é, ao mesmo tempo, uma vantagem e uma desvantagem na medida em que todos os processos serão uma novidade, mas também por isso um fator estimulante.

O presente relatório é uma avaliação SWOT do meu estágio realizado na Farmácia de Celas. A análise SWOT é uma ferramenta utilizada para identificar e analisar os fatores internos e externos que podem ter impacto na viabilidade de um projeto, produto, espaço, pessoa. Esta avaliação compreende a análise de quatro elementos: as forças, as fraquezas, as oportunidades e as ameaças.¹ Esta análise irá contemplar, não só aspetos relacionados com o estágio em si, mas também com a posição da farmácia comunitária e do farmacêutico na realidade atual.

A Farmácia de Celas conta já com 60 anos de existência, sendo por isso uma das mais antigas de Coimbra, no entanto, a contínua aposta na inovação e modernização permite-lhe estar sempre na vanguarda, e mais do que isso, ser um local onde se prestam serviços de excelência.

Tabela II – Análise SWOT – Farmácia de Celas

ANÁLISE SWOT	
<p>Ponto Fortes</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Serviços prestados na farmácia; ❖ VALORMED + Cartão Saúde; ❖ Estratégias de <i>marketing</i>; ❖ Preparação de medicamentos manipulados; ❖ Proximidade com o utente/ aconselhamento; ❖ Formação contínua; ❖ Recursos humanos. 	<p>Pontos Fracos</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Formação desadequada em certos segmentos; ❖ Dificuldade em associar os nomes comerciais à nomenclatura DCI; ❖ Falta de credibilidade do estagiário junto do utente.
<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Heterogeneidade de utentes e situações clínicas; ❖ Caminhada solidária; ❖ Assistir a reuniões com delegados comerciais. 	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Controlo e rutura de <i>stock</i> e alterações nas participações; ❖ Publicidade a Suplementos alimentares; ❖ Venda de MNSRM em locais fora da farmácia; ❖ Grandes superfícies e crise económica.

2. Pontos Fortes

- Serviços prestados na farmácia

Uma das grandes mais valias que a Farmácia de Celas apresenta é a diversidade de serviços que tem. É importante que o utente se sinta valorizado, e para isso, tem de se apostar em medidas diferenciadoras e de qualidade. Nas instalações da farmácia os utentes têm a possibilidade de medir a sua pressão arterial, colesterol, perfil lipídico e inclusive, tempo de protrombina e INR.² Para além destes, destaco ainda as consultas de podologia, que eram altamente procuradas, e que permitiam a resolução de problemas de maior gravidade, como os que afetam os diabéticos. Por outro lado, fornecem dados que podem levar a revisões de medicação, o que demonstra bem a importância que a ligação médico-farmacêutico tem nos cuidados de saúde prestados.

- VALORMED + Cartão Saúde

O cartão Saúde é um projeto do grupo das Farmácias Portuguesas, e foi algo que foi muito trabalhado ao longo do meu estágio. Mais do que as vantagens que o próprio cartão oferece, quero destacar a forma de como é utilizado para promover ações de recolha de medicamentos, nomeadamente em associação com o VALORMED. A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos que gere os medicamentos fora de uso e os resíduos de embalagens vazias.³ Como agentes de saúde, temos a responsabilidade de educar a população para os efeitos nocivos que os medicamentos provocam no ambiente, e indiretamente em nós, sendo que este tipo de ações acaba por nos ajudar a atingir esse objetivo.^{3,4}

- Estratégias de marketing

A Farmácia de Celas prima pela constante inovação, muito devido ao espírito criativo e empreendedor da equipa. Durante o meu estágio eram recorrentes as reuniões de equipa para se prepararem as novas ações de *marketing*, e fazer parte delas foi, sem dúvida, enriquecedor. Destas, destaco a oferta de um manjerico a todos os utentes da farmácia durante a semana dos santos populares. Este tipo de ações acaba por ter um grande impacto junto dos utentes, e contribui de maneira decisiva para a fidelização destes à farmácia.

- Preparação de medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados é algo que sempre fez parte da realidade das farmácias, no entanto, a evolução da indústria farmacêutica acabou por diminuir a prática desta atividade em muitas delas. Foi por isso, com alguma surpresa, que constatei que na Farmácia de Celas o número de manipulados preparados por dia era considerável. Acabei por ter a possibilidade de preparar alguns manipulados e, desta forma, aplicar os conhecimentos técnicos que adquiri com o MICF.

- Proximidade com o utente / aconselhamento

A farmácia comunitária dá ao farmacêutico uma posição de proximidade com o utente, que dificilmente encontrará noutra área da sua formação. Esta maior interação permite que trabalhe aquilo em que se destaca, o aconselhamento. No entanto, este requer um domínio de todos os produtos que existem na farmácia, visto que essa é a única maneira de garantir que o que aconselhamos é mais indicado para cada uma das situações.

O meu estágio decorreu durante duas estações do ano diferentes, a Primavera onde se trabalham mais os produtos relacionados com constipações e alergias, e o Verão onde os produtos relacionados com as picadas de mosquito e protetores solares têm mais procura. Esta situação foi muito benéfica, pela forma como me permitiu trabalhar o aconselhamento de diferentes situações clínicas.

- Formação contínua

É o nosso dever, enquanto farmacêuticos, procurar ampliar as nossas bases de conhecimento, pois essa é a única maneira que temos de garantir que atendemos os nossos utentes da melhor forma.

Durante o meu estágio fui convidado a assistir a diversas formações organizadas quer pela indústria farmacêutica, quer pela ANF. A magnitude do mercado farmacêutico faz com que seja difícil mantermo-nos atualizados, sendo que estas formações acabam por ser essenciais, não apenas, por nos manterem a par das novidades, mas também por ajudarem a colmatar algumas lacunas que a nossa formação base tem.

- Recursos humanos

A qualidade do trabalho que é feito numa empresa está diretamente relacionada com a qualidade dos colaboradores que a compõem. De facto, a Farmácia de Celas apresenta uma equipa muito competente e sabedora, que foi capaz, desde logo integrar-me no espírito da equipa, e depois, ensinar-me de uma forma muito completa os conceitos e dinâmicas que compreendem o trabalho do farmacêutico na farmácia comunitária.

Agradeço à Dra. Cláudia Silvestre, orientadora no meu estágio, pelos conhecimentos valiosos que me transmitiu e pela forma disponível como esclarecia qualquer questão. Deixo ainda um apontamento à Dra. Catarina, à Dra. Rita, à Cristina e à Isabel, por todo o apoio indispensável que me foram dando.

3. Pontos Fracos

- Formação desadequada em certos segmentos

Um dos principais desafios com que me defrontei durante o meu estágio, foi no aconselhamento de produtos de cosmética, de veterinária e de suplementos alimentares. Não descurando que há um cuidado para que ao longo do curso este tipo de produtos seja abordado, fica claro que a maneira como são lecionados está desajustada da realidade vivida nas farmácias. Contudo, desde cedo me foi sugerido que explorasse estes segmentos, o que acabou por colmatar essa falta de conhecimento.

- Dificuldade em associar os nomes comerciais à nomenclatura DCI

A forma como o mercado está organizado, isto é, por inovadores (com nomes comerciais) e genéricos, torna os primeiros tempos de atendimento ao público desafiantes. A primeira grande dificuldade com que somos confrontados, prende-se na natural incapacidade em associar o nome do princípio ativo ao seu nome comercial. No entanto, é um obstáculo que com tempo e ganho de experiência de atendimento se ultrapassa, sendo que a própria modernização dos sistemas de receitas ajuda a evitar este tipo de constrangimentos.

- Falta de credibilidade do estagiário junto do utente

Os atendimentos que fazia na Farmácia de Celas eram supervisionados pela equipa, pelo que a sua segurança e qualidade nunca estiveram em causa.

Os utentes fidelizados à farmácia estão habituados a ser atendidos pelos seus colaboradores, pelo que, existe, à partida, uma certa desconfiança em relação ao serviço que, enquanto estagiários, somos capazes de prestar. Esta situação acabava, às vezes, por impedir que trabalhássemos de forma autónoma porque o próprio utente, ou preferia esperar por um momento oportuno e colocava as suas dúvidas a um dos farmacêuticos, ou não aceitava nas nossas explicações e pedia para ser atendido por outro colega.

4. Oportunidades

- Heterogeneidade de utentes e situações clínicas

A localização da Farmácia de Celas, nas vias de acesso ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Pediátrico e Idealmed, acaba por trazer às suas instalações uma grande diversidade de utentes.² Esta situação acabou por tornar o estágio um desafio diário, dado que o tipo de população a que tinha de atender variava de atendimento para atendimento. A oportunidade de contactar com utentes e situações clínicas tão díspares, foi incrementando as minhas bases de conhecimentos técnicos, o que permitiu que, gradualmente, fosse trabalhando de forma mais autónoma. Para além disso, possibilitou trabalhar a relação farmacêutico-utente, fundamental para quem procura vingar nesta área.

- Caminhada solidária

Como já tinha referido anteriormente, a Farmácia de Celas tem a preocupação de estar sempre perto dos seus utentes e, principalmente, de contribuir para o seu bem-estar. Uma das atividades que promoveu, em conjunto com o comércio local, foi uma caminhada solidária em favor da ADAV (Associação de Apoio e Defesa à Vítima) e que contou com a presença de 85 pessoas. Este tipo de dinâmizações e a oportunidade de contribuir para este processo, reforçaram a ideia que tinha, de que o nosso papel, enquanto farmacêuticos, não pode, nem deve estar limitado ao espaço da farmácia.

- Assistir a reuniões com delegados comerciais

As farmácias são empresas, e como tal, têm uma componente comercial que é indissociável do sucesso ou insucesso das mesmas.

As visitas de delegados comerciais são bastante recorrentes, quer sejam para apresentar novidades de mercado ou para recolher informações sobre os artigos que já estão a ser comercializados. Tive a oportunidade de assistir a algumas destas reuniões, e assim compreender de que forma são selecionados os artigos que vão ser trabalhados, e ao mesmo tempo perceber como é que eles se encaixam nas necessidades dos utentes da farmácia.

5. Ameaças

- Controlo e rutura de stock e alterações nas participações

A gestão do *stock* de uma farmácia é uma tarefa complexa. Para isso contribui o facto de existirem medicamentos com flutuações de prescrições, isto é, têm períodos em que são muito dispensados e outros em que deixam de ser prescritos, o que torna difícil a definição dos seus níveis de *stock*.

Por outro lado, a circunstância de haver laboratórios que interrompem a produção de certos medicamentos, provoca rupturas de *stocks* que não são fáceis de justificar ao utente. O mesmo se pode dizer em relação aos regimes de participação, que sendo atualizados mensalmente, tornam os preços descritos nas receitas desatualizados.

Todas estas situações acabam por colocar o farmacêutico, situação que experienciei durante o estágio, numa posição de fragilidade, visto que por vezes o utente tem dificuldade em compreender a situação, que em muitos casos, é alheia à farmácia.

- Publicidade a suplementos alimentares

A falta de informação da população em geral em relação aos suplementos alimentares, faz com que sejam vistos como produtos que não apresentam qualquer desvantagem.

A forma como são publicitados, prometendo melhorar o aspeto visual ou mental, leva a que sejam consumidos sem qualquer tipo de aconselhamento. Os suplementos, por si só,

não fazem “milagres”, sendo que às vezes a própria quantidade de certos componentes não é suficiente para que seja exercido qualquer tipo de efeito. Acrescido a isso, sabe-se que alguns suplementos, como o hipericão e a hidraste, causam interações medicamentosas clínicas importantes e, que por isso devem ser evitados pela maioria dos doentes que estejam a fazer terapias farmacológicas.⁵ Enquanto farmacêuticos temos o dever de informar e alertar os utentes para esta realidade.

- Venda de MNSRM em locais fora da farmácia

A introdução desta política, na minha opinião, não faz sentido se o objetivo for garantir a saúde pública. A verdade é que os medicamentos não sujeitos a receita médica exercem uma ação farmacológica, e, portanto, devem estar sujeitos a uma avaliação farmacoterapêutica. O fácil acesso a estes medicamentos, e a falta de profissionais qualificados que garantam um aconselhamento de qualidade, constitui uma combinação que se pode mostrar desastrosa a curto, médio e longo prazo.

- Grandes superfícies e crise económica

As grandes superfícies comerciais têm um poder económico que lhes permite comprar grandes quantidades de produtos, conseguindo assim, descontos consideráveis. Desta forma, conseguem praticar preços que são difíceis de ultrapassar ou até de igualar pelas farmácias.

A grave situação económica que atingiu o país em 2012, obrigou a vários cortes, e alguns deles afetaram severamente o setor da farmácia comunitária. De facto, em média, o preço por receita médica sofreu uma redução de cerca de 20%, o que, devido à consequente insustentabilidade financeira, provocou uma redução na ordem de 30% a 51% do número de farmacêuticos a trabalhar nas farmácias.⁶ Atualmente, o panorama geral melhorou, no entanto a competição com superpotências comerciais que retiram margens às farmácias, e a ainda frágil situação económica, diminui a capacidade das farmácias em recrutar farmacêuticos e de oferecer condições que rivalizem com as praticadas noutras áreas, como a indústria farmacêutica.

6. Conclusão

Parti para este estágio com expectativas que foram completamente ultrapassadas e que mudaram o paradigma de como via a farmácia comunitária. O local da farmácia é hoje muito diferente do que se verificava há alguns anos, e é agora altamente procurado para a prestação de serviços que vão para além da dispensa do medicamento. Esta situação foi algo que experienciei diariamente, e que me fez constatar que a perceção da população em relação à farmácia (principalmente focada no lucro) está a mudar para a ideia correta de que esta coloca o utente acima de tudo o resto.

A principal preocupação que tive ao longo do estágio foi a de garantir que todas as informações que transmitia aos utentes eram corretas e seguras, e desta forma contribuir para o seu bem-estar. Só assim, conseguimos criar uma relação de confiança com o utente que é fundamental para prestarmos o melhor aconselhamento possível.

Apesar do principal foco da nossa área ser o medicamento, vivemos numa altura em que o farmacêutico tem de conseguir “dar cartas” em todos os aspetos da vida do utente. Para além disso, temos de ter a capacidade de nos adaptarmos a cada uma das pessoas que entra na farmácia, e fazer-lhes um atendimento personalizado que vá de encontro às suas necessidades. Este é um dos aspetos que torna esta área entusiasmante, uma vez que todos os atendimentos são diferentes, o que acaba por nunca criar uma rotina.

Os desafios que me eram colocados diariamente, fizeram com que a natural insegurança que sentia inicialmente fosse sendo gradualmente substituída por confiança. Isto, não só, permitiu encarar as diversas situações com outro conforto, mas também levou a um crescimento claro das minhas competências técnicas e sociais.

De facto, acompanhar e fazer parte de todas as dinâmicas que se realizaram durante o meu estágio, ajudou-me a perceber o papel que a farmácia comunitária tem junto da população, e mostrou-me que este vai muito mais para além do medicamento.

Por último quero deixar o meu profundo agradecimento a toda a equipa, que sempre se mostrou empenhada em garantir que, no final, sairia com as ferramentas necessárias para vingar no mundo farmacêutico.

7. Bibliografia

[1] – TechTarget – **SWOT analysis** – [acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível em: <http://searchcio.techtarget.com/definition/SWOT-analysis-strengths-weaknesses-opportunities-and-threats-analysis>

[2] – **Farmácia de celas** – [acedido a 22 de julho de 2017]. Disponível em: <http://www.farmaciadecelas.pt/>

[3] – **Valormed** – [acedido a 22 de julho de 2017]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>

[4] – Grupo Farmácias Portuguesas – **Cartão Saúde** – [acedido a 22 de julho de 2017]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/saуда>

[5] – ASHER G.N., CORBETT A.H., HAWKE R.L. - **Common Herbal Dietary Supplement–Drug Interactions**. Journal of American Family Physician. 96. 2. (2017) 101-107.

[6] – BARROS P. P., MARTINS B., MOURA A. - **Evolução do sector das farmácias - revisitar o estudo "A situação concorrencial no sector das farmácias" de 2005**. Nova School of Business and Economics (2012).

Anexos

Anexo I – Ficha de Manipulado

FARMÁCIA DE CHILAS, LDA.
 Cont. N.º 596 943 126
 Direcção Técnica: **Cláudia C. S. C. Correia, DMS**
 Car. Prof. N.º 18189
 Est. de Coselhas, 219 - 3000185 OUMBIA
 Tel. 214 0452 - Tlm. 918 752 4887
 (Cambo da Farmácia)

FICHA DE PREPARAÇÃO

Soluc. Alcoolica de Acido Bórico e Sulfanilico

N.º MANIPULAÇÃO (LOTE) 71 / 2017

MATÉRIAS-PRIMAS	Nº DO LOTE/VALIDADE	FUNÇÃO	BOLETIM DE ANÁLISE	QUANTIDADE PESADA
Acido Bórico	L. 151 000 44 V. 7/2017	Anti-septo		5g
Alcool. c. 70% (v/v)	L. 16000 699 V. 10/2017	Veículo		100 ml

PROCEDIMENTO DE MANIPULAÇÃO

Conforme o método descrito em caixa

AÇÃO FARMACOLÓGICA Anti-septo para uso auricular

CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO –

Temperatura Ambiente
 Frio [2º - 5º C]
 Frasco de vidro bem fechado
 Agitar antes de usar
 Abrigo da luz
 Recipiente opaco e bem fechado

PRAZO DE UTILIZAÇÃO – 2 meses (31/7/2017)

NOME – Uso Interno

MORADA – _____

NOME DO PRESCRITOR – _____

CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

CARACTERÍSTICAS	RESULTADO
CARACTERES ORGANOLÉPTICOS (COR, CHEIRO, ASPECTO GERAL, ETC.)	✓
PH	✓
QUANTIDADE/ MASSA/ VOLUME CONFORME PRESCRIÇÃO	V = 100 mL

ANEXOS

RECEITA MÉDICA
 ANEXO COM MÉTODO DE PREPARAÇÃO
 OUTRO Rótulo e validação a 20/17

FARMÁCIA DE CELAS

Dra. Elvinda Correia Dias Silvestre
 Estrada de Cacilhas, 279
 2080-100 COLIMBRA

Preparado em 31-05-17 Válido até 31-07-17
 Aplicação: Tópica/Usado Externo

Solução alc de Ac. Bórico 70% a saturação

Acido Bórico 5 g
 Etanol 70% 100 ml

CÁLCULO DO PREÇO DE VENDA

MATÉRIAS - PRIMAS

MATÉRIAS-PRIMAS	EMBALAGEM EXISTENTE EM ARMAZÉM		QUANTIDADE UNITÁRIA	PREÇO	QUANTIDADE A USAR	FACT. MULTIPL.	UTILIZADA NA PREPARAÇÃO
	QUANTIDADE ADQUIRIDA	PREÇO DE AQUISIÇÃO (S/IVA)					
Ac. Bórico	30g	0,59	1g	0,02	x 5g	x 2,2	= 0,22
Alcool a 70%	250 ml	0,44	1ml	0,001	x 100ml	x 1,9	= 0,19
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
SUBTOTAL A							0,41

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO

	FORMA FARMACÉUTICA	QUANTIDADE	F (€)	FACTOR MULTIPLICATIVO	VALOR
VALOR REFERENTE À QUANTIDADE BASE	Solução	100	3	x 4,92	= 14,76
VALOR ADICIONAL	alcoólica		x	x	=
SUBTOTAL B					14,76

MATERIAL de Embalagem

MATERIAL DE EMBALAGEM	PREÇO DE AQUISIÇÃO (S/IVA)	QUANTIDADE	FACTOR MULTIPLICATIVO	VALOR
Frasco Vidro 150ml	0,50	x 1	x 1,2	= 0,6
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
SUBTOTAL C				

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO

(A + B + C) x 1,3 = 20,50
 + IVA = 1,23
D 21,73

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO

DISPOSITIVO	PREÇO UNITÁRIO	QUANTIDADE	VALOR
E			

Preço Final (D + E) **21,73**

OPERADOR --

[Handwritten Signature]

SUPERVISOR --

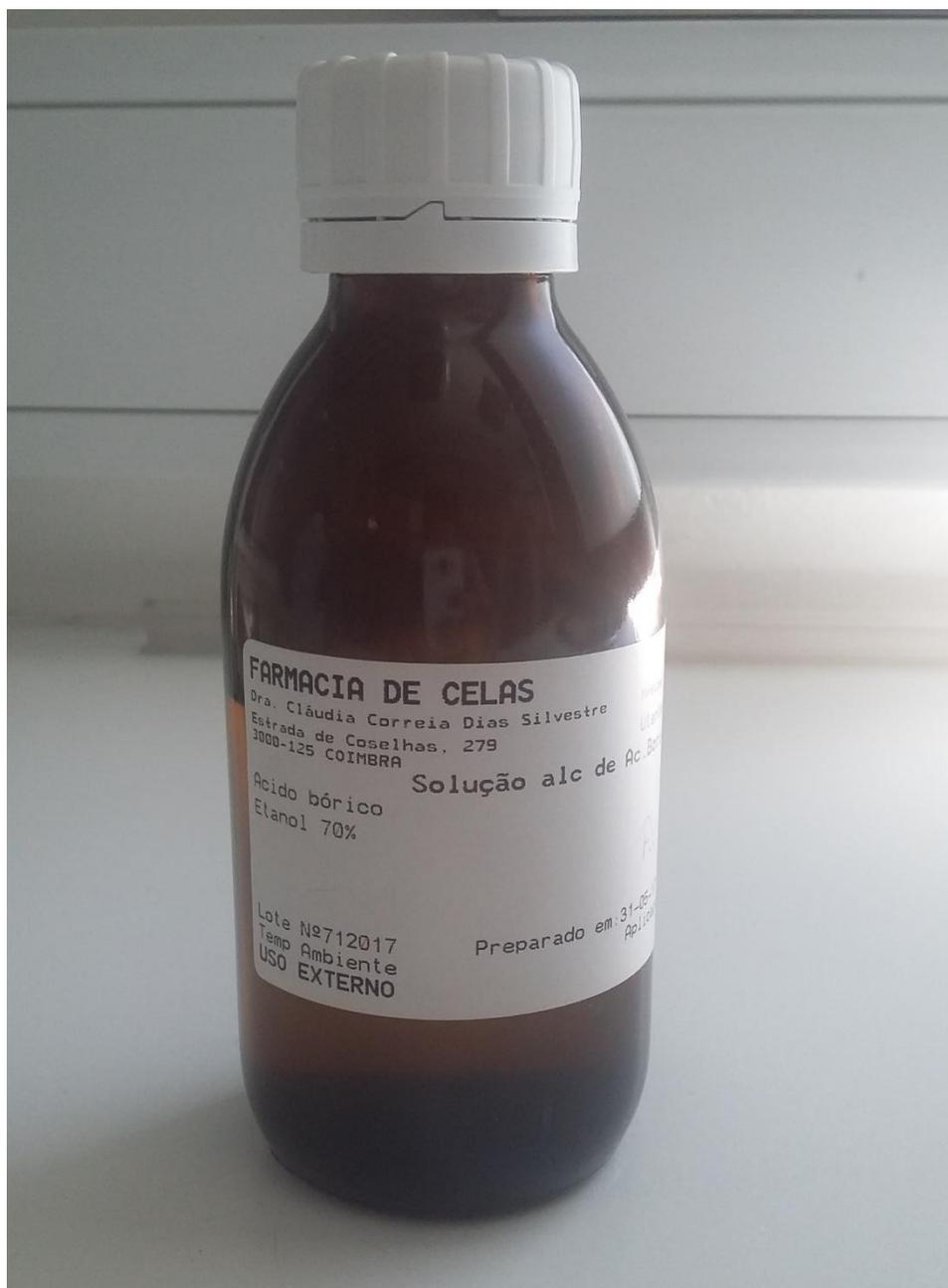
RUBRICA DIRECTOR TÉCNICO

[Handwritten Signature]

DATA

31/5/2017

Anexo II – Solução Ácido Bórico a 70° à Saturação



Anexo III – Caso Clínico

Senhora de aproximadamente 30 anos dirige-se à farmácia com uma receita de um antibiótico para tratar uma infeção urinária. Após a realização de algumas perguntas, ficou-se a saber que já não era a primeira vez que esta utente tinha uma infeção deste género e que, para além disso, toma um contraceptivo oral. Antes da dispensa do medicamento, frisou-se que era importante que ao longo dos próximos dias a utente ingerisse uma elevada quantidade de água, para que o antibiótico se difundisse pelo trato urinário de forma a eliminar completamente a bactéria. Ao mesmo tempo, aconselhou-se que da próxima vez que começasse a sentir os primeiros sintomas condizentes com uma infeção urinária, como a disúria, consumisse alimentos que diminuem o pH da urina, como o mirtilo, uma vez que isso pode ajudar a prevenir o agravamento da infeção. Relembrou-se também que a toma do medicamento deve ser feita de estômago vazio ou uma a duas horas após a ingestão de alimentos.

Foi explicado que como se iria iniciar uma terapêutica com antibiótico, a eficácia do contraceptivo oral poderia estar comprometida. Assim sendo, aconselhou-se a utente a usar, durante uma semana, contraceptivos de barreira, como medida preventiva de uma gravidez não desejada.

**Parte III – Os Tecidos Adiposos
Castanho e Bege: potenciais alvos
terapêuticos para a obesidade?**

I. Introdução

A prevalência da obesidade a nível mundial tem aumentado a uma velocidade vertiginosa. O que antigamente era uma epidemia exclusiva dos países desenvolvidos, tem vindo a ter um crescimento alarmante nos países de rendimentos mais baixos, particularmente nas zonas urbanas (WHO, 2017). Num mundo cada vez mais global, podemos também hoje falar da obesidade como uma epidemia global.

Dados recolhidos até 2014 mostram que a prevalência da obesidade mais que duplicou desde 1980, e os recentes estudos apontam para que esta aumente 33% nas próximas duas décadas (FINLEKSTEIN *et al.*, 2012; WHO, 2017). Em Portugal, 52.8% da população adulta apresentava excesso de peso no ano de 2014, enquanto que a obesidade infantil aumentou de 4.2% em 1990 para 6.7% em 2010, seguindo este aumento uma trajetória que leva a crer que em 2020 atingirá o valor de 9.1%. (GOMES *et al.*, 2014; INE, 2014)

A urgência em perceber as implicações que esta doença tem na saúde das pessoas, levou a uma investigação intensa neste âmbito nos últimos anos, que mostrou que a obesidade e o excesso de peso são as principais causas de comorbilidades, que incluem a diabetes tipo II, doenças cardiovasculares e infertilidade. O impacto da obesidade na economia global estima-se em 2.0 triliões de dólares (KAUR, 2014; DOBBS *et al.*, 2014).

As estratégias comerciais alimentares, como os baixos preços praticados pelas cadeias de “fast food”, e as ordens institucionais que diminuíram o tempo dedicado à prática da atividade física, encontram-se entre as principais razões que levaram ao aumento da prevalência da obesidade (MCALLISTER *et al.*, 2009).

Hoje em dia, a comunidade científica reconhece que existem múltiplas causas que contribuem para a obesidade que incluem os fatores genéticos, dietéticos, económicos, psicossociais, reprodutivos e farmacológicos (MCALLISTER *et al.*, 2009). Desta forma, torna-se evidente que os planos de tratamento para esta doença não se podem restringir a um determinado aspeto em particular, mas têm sim que ter em consideração todos os fatores que podem estar na base da patologia.

As táticas de tratamento mais comuns exigem alterações ao nível dos hábitos alimentares que são difíceis de cumprir, verificando-se com frequência o abandono dos planos dietéticos definidos e a retoma ao consumo de alimentos hipercalóricos.

Assim, o segredo de um tratamento verdadeiramente eficaz para a obesidade, poderá estar na procura de estratégias que não interfiram em demasia com os estilos de vida das pessoas.

Ao longo desta monografia vou abordar esta temática, focando-me no papel metabólico do tecido adiposo castanho e do bege, e como estes poderão ser um alvo em futuras linhas de tratamento da obesidade.

2. Obesidade

2.1 Definição e Índice de Massa Corporal

A obesidade caracteriza-se pela acumulação anormal e excessiva de tecido adiposo, a um ponto em que coloca em risco a saúde do Homem. Esta acumulação ocorre quando as calorias ingeridas ultrapassam os níveis biológicos de energia que gastamos diariamente, durante um longo período de tempo (CHAN e WOO, 2010).

Atualmente, a medida mais comum para avaliar os níveis de obesidade, devido ao seu fácil uso, é o Índice de Massa Corporal (IMC). Esta ferramenta é calculada a partir da altura e do peso corporal, e classifica a pessoa como estando acima, abaixo ou no peso normal (Tabela I). Todavia, este método começa a ser visto como pouco fiável, principalmente por não ter em consideração a diferença entre a massa magra e a massa adiposa, dando azo a que uma pessoa possa ter um IMC baixo, mas uma massa gorda elevada. Outro método indireto também muito usado é a medição da circunferência da cintura, dada a conhecida relação entre a gordura visceral e as comorbilidades associadas à obesidade. No entanto, nos dias de hoje ainda não existe nenhuma maneira precisa de medir a percentagem de massa gorda nos vários depósitos adiposos. Várias outras técnicas que envolvem o uso de tomografias computadorizadas de fatias do abdómen ou ressonâncias magnéticas já foram testadas, mas são dispendiosas e partem de certas presunções no cálculo da massa adiposa, estando, portanto, sujeitas o erro (NUTTALL, 2015; CASTRO *et al.*, 2014). A procura e desenvolvimento de uma ferramenta simples, mas eficaz na medição da massa adiposa, é o próximo passo que vai possibilitar uma avaliação individual do risco de mortalidade em obesos.

Tabela III - Classificação do grau de obesidade de acordo com o Índice de Massa Corporal (adaptado de WHO, 2000)

CLASSIFICAÇÃO	IMC (KG/M²)
BAIXO PESO	≤ 18,5
PESO NORMAL	18,5 a 24,9
PRÉ-OBESIDADE	25 a 29,9
OBESIDADE GRAU I	30 a 34,9
OBESIDADE GRAU II	35 a 39,9
OBESIDADE GRAU III	≥ 40

2.2 Terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas

As principais estratégias de tratamento da obesidade baseiam-se na mudança do estilo de vida. De modo a impedir a progressão da doença e o desenvolvimento das doenças associadas, é importante que ocorram alterações ao nível dos hábitos alimentares, sendo a restrição calórica uma das opções mais consagradas. Outro aspeto fundamental, prende-se com a prática de exercícios físicos aeróbicos e de resistência, que criam um défice de energia, induzindo, assim, a perda de peso. A associação da dieta com o exercício físico tem sido objeto de vários estudos que demonstraram que em conjunto provocam uma maior perda de peso do que individualmente (NISSEN *et al.*, 2012; WIKLUND, 2016)

As abordagens medicamentosas são utilizadas como terapias adjuvantes às medidas não farmacológicas, quando estas se mostram incapazes de, por si só, controlar e tratar a doença. Existem três medicamentos que, atualmente, estão aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento da obesidade: o orlistato, a liraglutida e a associação da naltrexona com a bupropiona (MANNING *et al.* 2014).

O orlistato atua ao nível gastrointestinal, inibindo as lipases, que ficam incapazes de hidrolisar os triglicéridos provenientes da dieta, impedindo, assim a sua digestão. Quando tomado corretamente, provoca a eliminação de aproximadamente 30% de toda a gordura ingerida, gordura essa que deixa de ser utilizada para a produção de energia ou para o armazenamento de gordura. (EMA, 2008; YANOVSKI e YANOVSKI, 2014)

A liraglutida é um agonista de longa ação dos recetores do péptido análogo ao glucagon-I (GLP-I), que aparenta atuar nas secções do cérebro responsáveis por regular o apetite (aumentando a sensação de saciedade e diminuindo a da fome), através da sua ligação aos recetores GLP-I das células cerebrais (EMA, 2015a; MANNING *et al.* 2014)

Por último, a naltrexona e a bupropiona atuam no cérebro, controlando o consumo de alimentos e o equilíbrio energético e diminuindo a sensação de prazer associada à ingestão de comida. Em associação, conseguem reduzir o apetite e aumentar o consumo de energia, o que facilita a adesão às dietas menos calóricas. (EMA, 2015b).

Apesar de todas estas opções, a cirurgia bariátrica é a melhor opção para obesos tipo II ou III que já apresentam, pelo menos, uma das comorbilidades. Este tratamento é o que garante mais eficazmente a perda de peso, a manutenção do mesmo e uma melhoria geral das doenças associadas à obesidade (MANNING *et al.* 2014).

3. Termogénese

A termogénese é o processo de geração de calor biológico que desempenha um papel fundamental na regulação homeostática da temperatura do organismo (WANKHADE *et al.*, 2016). Por exemplo, sob temperaturas frias, ocorre uma ativação de vias metabólicas e fisiológicas para a produção de calor de forma a manter a temperatura corporal a 37°C (PALMER e CLEGG, 2017). Existem, no entanto, dois tipos distintos de termogénese, que dependem do tipo de células que são ativadas: i) a termogénese com tremor, que resulta da ativação involuntária dos músculos esqueléticos; ii) a termogénese sem tremor, que tem a sua origem na ativação metabólica de células do tecido adiposo, mais especificamente, de células do tecido adiposo castanho. Estima-se que este último tipo de termogénese contribui para cerca de 5% de todo o gasto de energia corporal (CAREY e KINGWELL, 2013; PALMER e CLEGG, 2017).

Um dos principais obstáculos que dificulta a manutenção do peso perdido em pessoas obesas, prende-se com a alteração do seu metabolismo basal. Realmente, verifica-se que nas dietas hipocalóricas a diminuição potencial do peso corporal resultante é acompanhada de uma adaptação fisiológica na taxa metabólica basal. Esta traduz-se num abaixamento de 20% de toda a energia corporal gasta, quando comparado com indivíduos com o mesmo peso, mas não obesos. Tal alteração, associada a uma maior estimulação do centro do apetite, impede, não só, que ocorra uma maior perda do peso, mas também que essa perda seja sustentada (CAREY e KINGWELL, 2013; PALMER e CLEGG, 2017). Um dos objetivos passará, portanto, por encontrar formas de aumentar o gasto energético.

O facto da grande maioria das pessoas viver em ambientes termo-neutros, levanta a possibilidade da atividade das células do tecido adiposo castanho se encontrar abaixo do seu potencial máximo (CAREY e KINGWELL, 2013). Daqui se depreende o interesse que este tecido tem despertado na comunidade científica. Será possível aumentar a quantidade de energia despendida por este tipo de tecidos? Se sim, em que condições será isso possível? Será o tecido adiposo castanho o único tipo de tecido associado à termogénese sem tremor?

4. Os Tecidos Adiposos Castanho e Bege

Existem dois tipos principais de tecido adiposo: o tecido adiposo castanho, que dissipa energia e gera calor, e o tecido adiposo branco, que é responsável pelo armazenamento de energia de longo termo (BERRY *et al.*, 2013). No entanto, em resposta a vários fatores, que

vão ser abordadas mais à frente, pode ocorrer um “acastanhamento” do tecido adiposo branco, dando origem a um terceiro tipo de tecido adiposo, o bege.

4.1 Localização e Composição:

4.1.1 Tecido adiposo castanho

À medida que o tecido adiposo castanho foi sendo estudado, foram aparecendo indícios que apontaram para a sua importância na evolução da espécie humana, nomeadamente, ao atuar como um mecanismo de proteção contra a hipotermia. Devido ao seu papel termorregulador, e uma vez que os recém-nascidos apresentam reflexos de tremor muito pouco desenvolvidos, sempre se pensou que o tecido adiposo castanho fosse um tecido transitório e exclusivo desta faixa etária, visto que é nas fases iniciais da vida que a termorregulação é mais necessária (CAREY e KINGWELL, 2013; WANKHADE *et al.*, 2016). No entanto, estudos recentes, que recorreram à tomografia por emissão de positrões (PET) em associação com o radiofármaco [¹⁸F] fluorodesoxiglicose, forneceram evidências de que o tecido adiposo castanho está presente quer tanto nos recém-nascidos e adolescentes, como nos adultos. Mais ainda, reportaram que a sua atividade está inversamente relacionada com a idade, com a quantidade de massa gorda e com o índice de massa corporal (ROCKSTROH *et al.*, 2015; PENG *et al.*, 2015). Esta metodologia permitiu, também, observar que este tecido se encontrava nas regiões cervicais, supraclavicular e paraventricular nos adultos e nas regiões interescapular e perirenal nos recém-nascidos (SIDOISSIS e KAJIMURA, 2015) (Fig. 1).

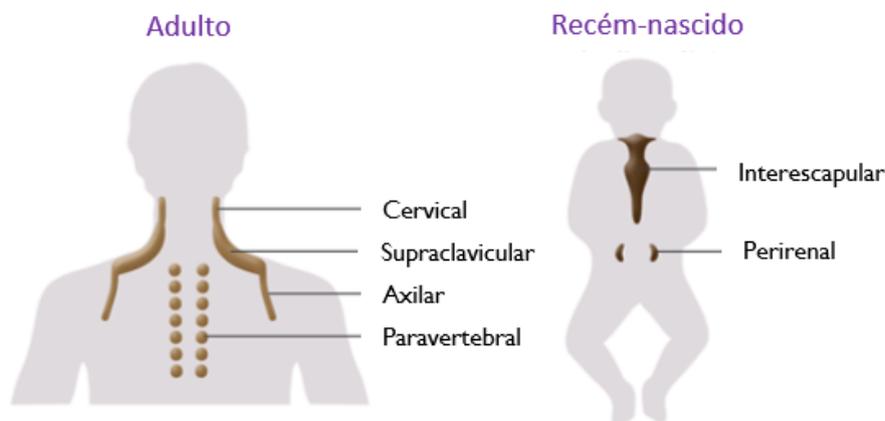


Figura 1- Localização anatômica de adipócitos castanhos (*adaptado de SIDOISSIS e KAJIMURA, 2015*)

A avaliação qualitativa do tecido adiposo castanho demonstrou que este é constituído por adipócitos que contêm uma enorme quantidade de gotículas lipídicas (gotículas multiloculares), e mitocôndrias com uma proteína específica dos adipócitos castanhos, a termogenina ou proteína desacopladora I (UCPI). Outro aspeto relevante desta avaliação foi a observação de uma elevada densidade de fibras óticas do sistema nervoso simpático, que como veremos mais tarde, é o principal regulador do tecido adiposo castanho (SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015; GIORDANO *et al.*, 2016).

4.1.2 Tecido adiposo bege

Os adipócitos beges residem esporadicamente no interior do tecido adiposo branco, estando por isso localizados nos mesmos locais em que este se encontra, tais como a região inguinal, perigonodal, retroperitoneal e mesentério. No entanto, apresenta mais semelhanças com o tecido adiposo castanho do que com o tecido adiposo branco. De facto, em contraste com o tecido adiposo branco, que é constituído por adipócitos uniloculares, i.e., contendo apenas uma gota grande de lípido, e apresenta uma baixa quantidade de mitocôndrias, o tecido adiposo bege apresenta as mesmas gotículas lipídicas multiloculares e a alta densidade de mitocôndrias com capacidade de expressar a UCPI que caracterizam o tecido adiposo castanho (BERRY *et al.*, 2013; SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015; WANKHADE *et al.*, 2016).

4.2 Origem Celular

O processo de formação do tecido adiposo castanho ocorre durante o desenvolvimento embrionário. A maior parte destes adipócitos tem a sua origem em células precursoras da mesoderme embrionária, que também estão na origem de células musculares esqueléticas e de subpopulações de adipócitos brancos. Visto que os adipócitos castanhos e as células musculares se desenvolvem a partir dos mesmos precursores, não é surpreendente que o tecido adiposo castanho tenha uma expressão de genes muito similar à dos pré-miócitos antes da sua diferenciação. Também por isso, o perfil proteómico mitocondrial do tecido adiposo castanho tem mais semelhanças com o do músculo esquelético do que com o do tecido adiposo branco. Estudos de linhagem celular realizados em adipócitos, demonstraram que, contrariamente ao que se verifica nos adipócitos brancos, o tecido adiposo castanho deriva de precursores que expressam o gene do factor miogénico 5 (MYF5), um factor de regulação da miogénese do músculo esquelético (HARMS e SEALE, 2013; SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015; WANKHADE *et al.*, 2016).

Para que ocorra a diferenciação em adipócitos castanhos tem que existir uma ação coordenada de dois fatores de transcrição chave, o recetor ativado por proliferador de peroxissomas gama (PPAR- γ) e o “early B-cell factor” 2 (EBF2). A ação conjunta destes dois fatores promove a expressão e ativação do “PR domain containig 16” (PRDM16) que ao ligar-se ao PPAR- γ ativa a sua função transcricional, dando início ao processo de diferenciação do pré-adipócito castanho em adipócito castanho (SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015; CHU e GAWRONSKA-KOZAK, 2017) (Fig. 2).

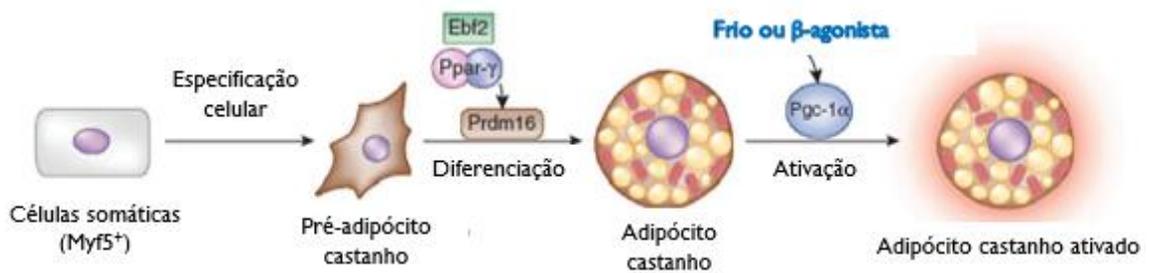


Figura 2- Processo de diferenciação do adipócito castanho (adaptado de HARMS e SEALE, 2013)

No que diz respeito ao tecido adiposo bege, a sua origem celular ainda não foi completamente elucidada. Contudo, foram levantadas duas hipóteses: os adipócitos beges derivam de uma transdiferenciação dos adipócitos brancos, devido à sua localização junto do tecido adiposo branco ou resultam de uma diferenciação e maturação direta de precursores celulares. Estudos de há quase duas décadas, mostraram que os adipócitos beges derivavam de células pré-existentes, tendo surgido fortes evidências de que os adipócitos brancos se transformam em adipócitos beges, quando expostos ao frio ou a agonistas β 3-adrenérgicos. Para além disto, verificou-se que os adipócitos beges se reconvertem em adipócitos brancos maturados após 5 semanas de exposição a ambientes quentes, e que estes adipócitos têm a capacidade de, novamente, se converterem em adipócitos beges após nova estimulação por temperaturas frias (HARMS e SEALE, 2013; SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015).

Por outro lado, existem estudos que mostram que alguns dos adipócitos beges emergentes nos depósitos subcutâneos não derivam de adipócitos brancos pré-existentes, mas sim de, por exemplo, precursores das células musculares lisas expressoras do gene “myosin heavy chain 11” (MYH11) (SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015; WANKHADE et al., 2016).

Desta forma, depreende-se que o tecido adiposo bege pode ter origem quer através da diferenciação de precursores celulares, quer através da transdiferenciação dos adipócitos brancos. Mais precisamente, vários grupos reportaram que os adipócitos beges que se encontram no tecido adiposo branco da região abdominal, derivam de precursores celulares,

enquanto que a grande maioria do tecido adiposo bege encontrado na gordura inguinal resulta da conversão de adipócitos brancos pré-existentes (WANKHADE *et al.*, 2016). As diferentes origens dos adipócitos beges fazem com que a sua população seja bastante heterogénea. De facto, o tecido adiposo bege provém de células que podem expressar ou não o gene MYF5, no entanto, à semelhança do tecido adiposo castanho e dos adipócitos brancos, requiere que haja uma ativação do PPAR- γ para que o seu processo de diferenciação se inicie (CHU e GAWRONSKA-KOZAK, 2017).

5. Mecanismos de ativação da termogénese sem tremor

Conforme se pode observar na Figura 3, em resposta a uma exposição crónica ao frio, os neurónios simpáticos libertam catecolaminas (círculos verde-escuros) que se vão ligar aos recetores β -adrenérgicos (AR), estimulando a ativação da adenil ciclase. Consequentemente, há um aumento da concentração de AMP cíclico (cAMP; círculos verde-claros) que eleva a atividade da proteína cinase A (PKA). O mesmo estímulo frio pode desencadear a produção de peptídios natriuréticos (NP; círculos vermelhos) que ao se ligarem aos seus recetores (NPRA), ativam a guanil ciclase. Posteriormente, ocorre um aumento das concentrações de GMP cíclico (cGMP; círculos cor-de-rosa), que ativa a proteína cinase G (PKG) (HARMS e SEALE, 2013).

Tanto o PKA como o PKG utilizam mecanismos similares que promovem as respostas transcricionais em adipócitos castanhos, nomeadamente através da fosforilação do “*camp response element binding protein*” (CREB) e da “*p38 mitogen-activated protein kinase*” 38 (p38-MAPK). Especificamente, a p38-MAPK ativa e fosforila o ativador de transcrição 2 (ATF2) e a “*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator*” (PGC-1 α), que através de interações com recetores nucleares, como o PPAR- γ e os recetores da tiroide, induzem a transcrição dos genes termogénicos, incluindo o da termogenina (HARMS e SEALE, 2013).

Para além de ativarem a adenil ciclase, as catecolaminas também aumentam as concentrações do miRNA que medeia a degradação do repressor da família de fatores de transcrição C/EBP, em particular o C/EBP β . A ação deste miRNA provoca um aumento da quantidade do C/EBP, o que ajuda a induzir o programa genético da termogénese (HARMS e SEALE, 2013).

Igualmente importante, é a indução da lipólise quer por parte do PKA quer do PKG, que se traduz na libertação de ácidos gordos livres (FFA; círculos azul-escuro) das gotículas lipídicas dos adipócitos, que vão ser oxidados na mitocôndria para se produzir calor. Por outro

lado, dentro da mitocôndria os ácidos gordos de longa cadeia (LCFA; círculos azul-claro) são libertados da membrana mitocondrial pela ação da fosfolipase A2 (PLA2). Estes ácidos gordos removem a inibição feita pelos nucleótidos da purina à UCPI provocando um influxo de prótons H^+ para a matriz mitocondrial, gerando energia que é dissipada sob a forma de calor (HARMS e SEALE, 2013; WANKHADE et al., 2016).

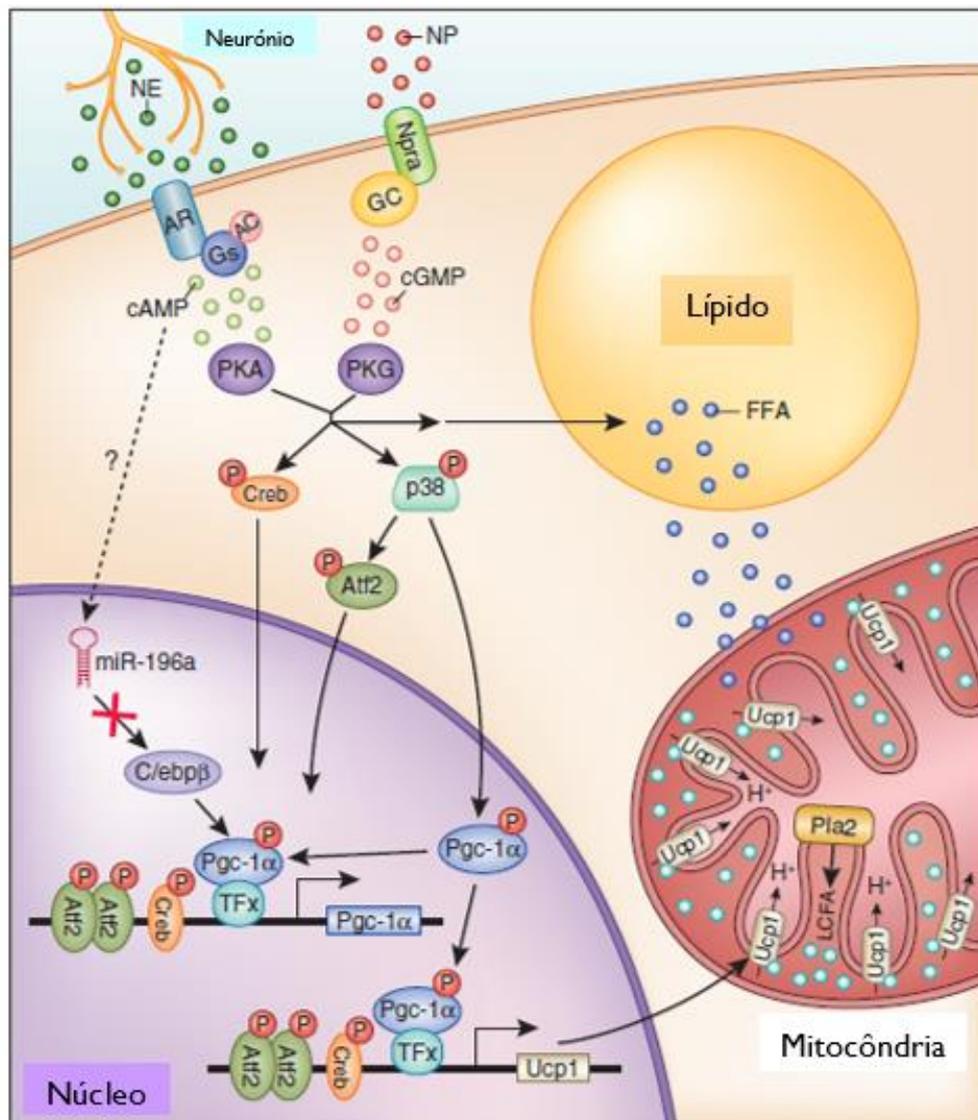


Figura 3 – Vias bioquímicas de ativação da expressão da termogenina e o mecanismo de produção de calor na mitocôndria dos adipócitos castanhos e dos bebes (adaptado de HARMS e SEALE, 2013)

6. Fatores que recrutam e ativam os adipócitos termogénicos

6.1 Exposição ao frio

A exposição ao frio tem uma ação reguladora dominante em alguns aspetos da biologia do tecido adiposo castanho. Sob temperaturas frias, são ativados vários mecanismos que geram sinais simpáticos que promovem a atividade dos adipócitos castanhos. No entanto, a indução deste tecido por ação do frio não é exclusiva da via simpática, dado que a baixas temperaturas também os macrófagos são estimulados a produzir catecolaminas (*HARMS e SEALE, 2013*).

Uma exposição prolongada ao frio exacerba os mecanismos de termogénese, uma vez que estimula a proliferação e a diferenciação das células precursoras dos adipócitos castanhos. Desta forma, há uma expansão da massa de tecido adiposo castanho o que resulta num aumento da capacidade termogénica (*HARMS e SEALE, 2013*).

Para além da ação central que desempenha na indução de características termogénicas nos adipócitos, a exposição ao frio também desempenha um papel no desenvolvimento de outros tipos de células no tecido adiposo. Por exemplo, estimula o recrutamento e a ramificação dos nervos simpáticos durante o “acastanhamento” do tecido adiposo branco e o aparecimento e o crescimento de vasos sanguíneos nos adipócitos de forma a facilitar o fornecimento de oxigénio e as trocas de calor (*HARMS e SEALE, 2013*).

6.2 Exercício físico

Vários tipos de exercício físico, ao estimularem a ativação dos nervos simpáticos e ao aumentarem os níveis de peptídios natriuréticos, mostraram ter capacidade para induzir o aparecimento de marcadores de adipócitos beges, tanto em depósitos de gordura subcutânea como visceral. Pensa-se que esta resposta poderá ser o resultado de uma adaptação evolutiva, em que as contrações do músculo esquelético associadas ao tremor atuam como um sinal que promove a ativação do tecido adiposo castanho, aumentando, globalmente, a contribuição da termogénese sem tremor na termorregulação (*PALMER e CLEGG, 2017*).

Recentemente foram identificadas miocinas que permitem que o músculo esquelético comunique com o tecido adiposo e que se inicie a resposta termogénica sem tremor. Mais concretamente, um domínio da fibronectina tipo III codifica uma proteína dos músculos esqueléticos que, ao sofrer proteólise, é clivada numa miocina, a irisina. Esta proteína depois de secretada pelos músculos, chega ao tecido adiposo branco e aí promove a expressão de genes seletivos dos adipócitos beges levando à sobre-regulação da UCPI, e assim, gerando

energia que é dissipada sob a forma de calor. (SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015; PALMER e CLEGG, 2017).

Outra miocina induzida pelo exercício físico, e que se mostrou capaz de aumentar os gastos energéticos do organismo associados aos adipócitos beges, é a meteorina. Contrariamente à irisina, que consegue interagir diretamente com os recetores nos adipócitos, a meteorina interage com os eosinófilos que se encontram no tecido adiposo branco, provocando a libertação da IL-4 e IL-3, o que por sua vez induz os macrófagos locais a libertar catecolaminas (PALMER e CLEGG, 2017). Estas catecolaminas vão, depois, ativar o mecanismo da termogénese como foi explicado anteriormente.

Curiosamente, o lactato, um produto da glicólise anaeróbia dos músculos esqueléticos durante o exercício, também demonstrou ter a capacidade de promover o “acastanhamento” dos adipócitos brancos (SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015).

6.3 Hormonas endócrinas e metabolitos

Ao longo do tempo, têm vindo a ser descobertos alguns reguladores endócrinos que possuem a capacidade interagir com os adipócitos castanhos e beges, e de promover a sua ativação, que a seguir são brevemente descritos.

O fator de crescimento fibroblástico 21 (FGF21) é uma hormona que circula no organismo e que regula os níveis de energia, sendo expressa em múltiplos tecidos, incluindo o tecido adiposo castanho. Neste tecido, a sua expressão é aumentada pela exposição a temperaturas frias e tem um papel importante na termogénese. A sua ação compreende dois mecanismos, uma vez que para além de atuar centralmente na geração de sinais simpáticos, o FGF21 também atua de maneira autócrina/parácrina, ativando assim a termogénese no tecido adiposo castanho e induzindo no tecido adiposo branco o processo de transdiferenciação. De facto, este fator apresenta vários efeitos positivos no metabolismo, incluindo um aumento dos teores de glicose nos tecidos periféricos, uma melhor sensibilidade à insulina e uma redução do peso corporal (HARMS e SEALE, 2013; PALMER e CLEGG, 2017).

Os peptídios natriuréticos são libertados pelo coração em resposta a uma falência cardíaca ou a um aumento da pressão arterial. Estes fatores atuam reduzindo a pressão e o volume sanguíneo e, conseqüentemente, o débito cardíaco e promovendo a excreção renal de Na^+ e de água. Para além disso, sabe-se que são capazes de induzir a lipólise em adipócitos, tendo inclusive sido associados a perdas de peso. Estudos recentes realizados em murganhos, indicaram que elevadas concentrações de peptídios natriuréticos, ao atuarem diretamente nas células adiposas, promovem o desenvolvimento de adipócitos beges no tecido adiposo branco.

Pensa-se que esta capacidade termogénica dos peptídios natriuréticos poderá ser uma consequência da necessidade de criar um mecanismo de salvaguarda da função cardíaca em ambientes frios (HARMS e SEALE, 2013).

As prostaglandinas são potentes mediadores lipídicos que desencadeiam respostas do tipo hormonal em vários órgãos e tecidos. Quando se encontram livres no organismo, por ação da COX-2, ao induzirem a expressão da proteína PCG-1 α , aumentam a quantidade de UCPI e PRDM16 no tecido adiposo branco e nos adipócitos, mas não nos pré-adipócitos. Isto sugere que as prostaglandinas promovem o aparecimento de adipócitos beges através de um processo de transdiferenciação dos adipócitos brancos (GIORDANO *et al.*, 2016; WANKHADE *et al.*, 2016).

Por sua vez, a família das Proteínas Morfogénicas do Osso (BMP) demonstrou estar envolvida na adipogénese castanha, nomeadamente, ao nível da diferenciação e da linhagem celular dos adipócitos. De facto, constatou-se que ratos *knockout* no gene da proteína BMP7 apresentavam escassez de gordura intraescapular castanha à nascença, o que indica que esta proteína desempenha um papel crítico no desenvolvimento embrionário do tecido adiposo castanho. Já a proteína BMP8b é produzida pelos adipócitos castanhos maduros para amplificar a resposta termogénica deste tecido após estimulação adrenérgica (HARMS e SEALE, 2013; WANKHADE *et al.*, 2016).

Um fator que também mostrou ter uma ação relevante no “acastanhamento” do tecido adiposo branco foi o fator de transformação de crescimento beta (TGF- β). O bloqueio da sinalização do TGF- β , através da ablação genética do *Smad3* (mediador *major* da sinalização do TGF- β) ou da administração de anticorpos neutralizantes do TGF- β , aumenta a transdiferenciação dos adipócitos brancos e protege os animais de resistências à insulina e de dietas que induzem obesidade (SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015).

Existem ainda outros fatores que conseguem aumentar a atividade do tecido adiposo castanho, dos quais se destaca a hormona da tiroide, que induz diretamente a expressão de genes termogénicos nos adipócitos castanhos, através da ação dos recetores da tiroide. Da mesma forma, o neurotransmissor orexina, ao regular o fluxo direcional do sistema simpático e ao promover diretamente a diferenciação dos precursores dos adipócitos castanhos, consegue aumentar a atividade desse tecido (HARMS e SEALE, 2013).

6.4 Mediadores transcripcionais

Dado o papel central que o PRDM16 desempenha no processo de diferenciação dos adipócitos castanhos, não é surpreendente que a sua sobre-expressão aumente a indução do tecido adiposo castanho e a sua atividade total. Ratos transgênicos, nos quais esta proteína foi sobre-expressa, quando sujeitos a uma dieta indutora de obesidade, demonstraram ter um maior consumo de energia e um aumento de peso limitado. Verificou-se ainda que roedores com deficiência dessa mesma proteína apresentavam uma redução da transdiferenciação dos adipócitos brancos após estimulação com agonistas β -adrenérgicos (WANKHADE *et al.*, 2016).

Um peptídeo que também mostrou ter uma ação importante foi a adrenomedulina 2 (AM2). Este mediador, que tem um papel importante na regulação da homeostase cardiovascular, aparece em concentrações significativamente mais baixas em ratos obesos. No entanto, quando estes ratos foram tratados com AM2 exógeno, os níveis de glicose no sangue e de ácidos gordos livres foram consideravelmente reduzidos, enquanto que o consumo de energia despendida aumentou (WANKHADE *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2016).

Similarmente ao PRDM16 e ao AM2, existem outros mediadores que possuem uma ação pró-termogénica nos adipócitos, como o EBF2, o PGC-1 α ou a COX-2, que em caso de depleção interrompem os processos de manutenção e de formação dos adipócitos beges. Em sentido inverso, a deleção específica da via da foliculina (FLCN) no tecido adiposo, levou, não só, a um maior gasto de energia, como também a um aumento da proteína transmembranar UCPI da mitocôndria (SIDOSSIS e KAJIMURA, 2015; WANKHADE *et al.*, 2016).

7. Fatores dietéticos e o seu impacto na termogénese sem tremor

A alimentação engloba uma parte fulcral dos planos de dietas que são utilizados hoje em dia. A maior parte destes é elaborado com base no equilíbrio entre os três principais constituintes da nossa alimentação: as proteínas, os hidratos de carbono e os lípidos.

Uma vez que o objetivo passa sempre por garantir que se estão a fazer as recomendações alimentares mais acertadas no que diz respeito à gestão do peso (manutenção ou perda), será interessante perceber se existem ingredientes alimentares capazes, por eles próprios, de induzir a termogénese nos adipócitos castanhos e nos beges e assim dissipar energia sob a forma de calor (BONET *et al.*, 2017).

7.1 Proteínas, Hidratos de Carbono e Lípidos

Por exemplo, os ácidos gordos polinsaturados (PUFA), ómega-3 e ómega-6, são particularmente eficazes no recrutamento dos adipócitos castanhos e dos beges. Estudos recentes mostraram que, quando comparados com ácidos gordos saturados, os PUFA promovem uma maior atividade simpática do tecido adiposo castanho e a aumentam a quantidade de proteínas UCPI nos ratos. Em particular, o ómega-3 interage com múltiplos alvos biológicos, incluindo fatores transcricionais e recetores membranares, como o recetor 120 acoplado à proteína G (GPR120), cuja estimulação promove a diferenciação dos adipócitos castanhos e bege e a ativação da termogénese. O ácido linoleico conjugado (CLA) é um PUFA pertencente à família dos ómega-6, que tem gerado alguma curiosidade devido à sua capacidade de reduzir a massa gorda numa elevada variedade de espécies. Crê-se que os mecanismos que estão por detrás desta ação podem estar relacionados por uma combinação entre o aumento da apoptose, diminuição da diferenciação dos pré-adipócitos e da lipogénese, e uma maior oxidação dos ácidos gordos e gasto de energia nos adipócitos (PATTERSON *et al.*, 2012; BONET *et al.*, 2017).

Em humanos, existem fortes evidências de que uma dieta rica em proteínas, em contraste com uma dieta com menor conteúdo proteico, aumenta a quantidade de energia despendida e a saciedade. Num estudo realizado em ratos, a caseína destacou-se como sendo a proteína que mais eficazmente preveniu o aumento de peso e a acumulação de gordura. De facto, a caseína mostrou ser capaz de manter tanto a morfologia castanha clássica do tecido adiposo castanho interescapular, como a expressão de UCPI nos adipócitos castanhos. Num estudo similar, em que foi utilizada proteína hidrolisada do salmão, verificou-se um aumento no consumo de energia e uma indução dos genes termogénicos no tecido adiposo castanho interescapular e nos depósitos do tecido adiposo branco. No organismo esta proteína eleva as concentrações plasmáticas dos ácidos biliares, que ao estimularem a adenil ciclase promovem o processo termogénico. No seu conjunto, os resultados recolhidos até agora, indicam que o metabolismo dos ácidos biliares pode ser regulado pela dieta de forma a prevenir ou a diminuir o impacto da síndrome metabólica, em parte pela ativação dos adipócitos castanhos e dos beges (LIISBERG *et al.*, 2016; BONET *et al.*, 2017).

Ao contrário do que se verifica para as proteínas e para os lípidos, estudos dirigidos à avaliação do potencial termogénico dos hidratos de carbono são escassos. No entanto, num estudo recente em ratos, a suplementação com fibras de cereais de uma dieta indutora de

obesidade, limitou a acumulação de gordura visceral e promoveu a expressão da proteína UCPI no tecido adiposo branco e no tecido adiposo castanho (BONET *et al.*, 2017).

7.2 Suplementos alimentares

Dada a popularidade que os suplementos alimentares têm vindo a ganhar no combate à obesidade, importa também perceber se na sua composição existem ingredientes com atividade pró-termogénica associada aos adipócitos.

A capsaicina é um composto derivado de plantas, que mostrou ser capaz de estimular, em roedores, a expressão de marcadores termogénicos específicos UCPI nos adipócitos castanhos, e BMP8b nos adipócitos brancos. Uma reação similar foi descrita em humanos, onde uma exposição prolongada a capsinoides, um derivado da capsaicina, provocou um aumento da temperatura corporal, do consumo de oxigénio e da oxidação de ácidos gordos, efeitos que são condizentes com a ativação do tecido adiposo castanho (WANKHADE *et al.*, 2016; BONET *et al.*, 2017).

A cafeína é um conhecido estimulador da lipólise e da termogénese, que atua ao bloquear a atividade da fosfodiesterase, impedindo, desta forma a degradação do cAMP. Vários ensaios clínicos em humanos indicaram que o consumo de cafeína promove o gasto de energia, porém a relação direta entre a cafeína e ativação dos adipócitos castanhos apenas foi demonstrada em roedores (BONET *et al.*, 2017).

Outro ingrediente que se costuma encontrar em múltiplos suplementos alimentares é o resveratrol. Estudos realizados em murganços, mostraram que o resveratrol não só induz a expressão do gene da proteína UCPI e aumenta oxidação dos ácidos gordos no tecido adiposo castanho, como também aumenta a quantidade de DNA mitocondrial e a oxidação dos ácidos gordos nos adipócitos brancos (GIORDANO *et al.*, 2016; BONET *et al.*, 2017).

8. Abordagem Farmacológica

Uma vez que as vias simpáticas desencadeiam os principais processos termogénicos através de interações com os recetores β -adrenérgicos, colocou-se a hipótese de estes poderem servir como possíveis alvos terapêuticos para estimulação dos adipócitos castanhos e dos beges. Um estudo recente realizado em homens saudáveis com tecido adiposo castanho detetável, reportou um aumento de 13% no metabolismo basal, após tratamento com elevadas doses de mirabegrona, um agonista dos recetores β -adrenérgicos. Um efeito similar foi observado em roedores, depois de injetados com outro agonista, o CL 316243.

Quando expostos a este composto, os roedores apresentavam uma temperatura corporal elevada e um maior consumo energético, devido, principalmente, ao aumento do metabolismo basal. Ao nível celular, observou-se que promovia a proliferação mitocondrial e a termogénese no tecido adiposo castanho, e que estimulava a formação de adipócitos bege nos depósitos do tecido adiposo branco (PENG *et al.*, 2015; WANKHADE *et al.*, 2016).

Uma classe de fármacos que também criou alguma curiosidade, pela sua capacidade de induzir a termogénese, foram as tiazolidinedionas (TZD). As TZD, como a rosiglitazona ou a pioglitazona, são moléculas agonistas do PPAR- γ , que eram utilizadas no tratamento da diabetes tipo II, como sensibilizadores da insulina. Um estudo reportou que a injeção de nanopartículas com rosiglitazona em murganhos, promovia a transdiferenciação do tecido adiposo branco, através da estimulação de marcadores específicos do tecido adiposo castanho, e a angiogénese. Adicionalmente, em ratos sob dietas indutoras de obesidade, observou-se que conseguia inibir o ganho de peso corporal. No entanto, apesar de serem capazes de recrutar adipócitos com fenótipos do tipo castanho, as tiazolidinedionas não conseguem, por si só, ativar a capacidade termogénica das células expressoras de UCPI. Para que isto ocorra é necessário que exista uma ativação posterior com, por exemplo, isoproterenol (agonista dos recetores β -adrenérgicos). De facto, verificou-se que, num ambiente com rosiglitazona, o aumento do consumo de oxigénio em adipócitos humanos diferenciados “*in vitro*”, só era observado após estimulação celular com isoproterenol. Todavia, os resultados de um tratamento combinado de pioglitazona com efedrina (agonista dos recetores β -adrenérgicos nas células pós-sinápticas) em humanos obesos, durante de 12 semanas, não mostraram reduções significativas de peso corporal (PENG *et al.*, 2015; WANKHADE *et al.*, 2016; BONET *et al.*, 2017). Isto poderá estar relacionado com a atividade do tecido adiposo castanho, que em indivíduos obesos se apresenta diminuída.

Apesar de se mostrarem bons pontos de partida, tanto os agonistas dos recetores β -adrenérgicos como as tiazolidinedionas apresentam demasiados efeitos secundários graves, para que possam ser utilizados no tratamento farmacológico da obesidade. Por exemplo, o uso da rosiglitazona está associado a um aumento do risco de doença isquémica cardíaca, tendo já sido retirada do mercado Europeu. O CI 316243, apesar de apresentar excelentes resultados em roedores, falhou em demonstrar essa mesma atividade em humanos e, ainda, foi associado a efeitos secundários cardiovasculares. O próprio processo de “acastanhamento” já foi implicado no desenvolvimento e na aceleração da progressão de doenças como a esteatose hepática e a aterosclerose, muito possivelmente, devido à excessiva lipólise no

tecido adiposo castanho hiperativo (*INFARMED, 2010; PENG et al., 2015; WANKHADE et al., 2016*).

9. Conclusão

A obesidade apresenta-se como um problema de grande relevo para a comunidade mundial, pelo que o seu combate deve ser um dos principais objetivos para as próximas décadas. Apesar de já ser uma patologia bem conhecida e estudada, o caminho para encontrar soluções capazes de travar a sua progressão numa escala global, parece ser ainda extenso e cheio de desafios. No entanto, os recentes estudos que envolvem potenciar a atividade de alguns tecidos, como os adipócitos castanhos, abrem a janela para futuras linhas de tratamento.

Uma possível aposta na otimização ou associação dos atuais métodos utilizados no tratamento da obesidade, poderá ser a estratégia que mais rapidamente pode ser aplicada. A prática do exercício físico em temperaturas frias pode funcionar de forma sinérgica, ampliando a indução termogénica e maximizando o gasto de energia. O próprio poder termogénico que alguns alimentos apresentam, pode começar a ser tido em conta na elaboração dos planos dietéticos.

Como já foi discutido, as terapias farmacológicas estão ainda longe de poderem ser encaradas como possíveis alternativas de tratamento. As dificuldades sentidas nos diversos ensaios clínicos, em mostrar os mesmos resultados nos humanos e nos animais são prova disso mesmo. Apesar de existirem trabalhos laboratoriais em humanos que reportaram sinais animadores, a grande maioria não conseguiu apresentar efeitos similares. Todavia, existe ainda uma grande panóplia de alvos terapêuticos que estão por estudar, e que podem dar azo a novas linhas terapêuticas que não possuam iguais efeitos secundários graves.

Os resultados visíveis das perdas de peso são importantes para as pessoas obesas e o potencial energético desta termogénese pode permitir, não só, que se atinjam os objetivos de peso de forma mais célere, como também haja uma maior facilidade em mantê-los.

Para o futuro, o segredo reside em perceber como é que a ativação que do tecido adiposo castanho quer do tecido adiposo bege pode ser feita de forma segura e controlada, mas acredito que a termogénese sem tremor se apresenta como um mecanismo biológico com capacidade para mudar o paradigma do tratamento da obesidade.

10. Bibliografia

- BERRY D.C.; STENESEN D.; ZEVE D.; GRAFF J.M. - **The developmental origins of adipose tissue.** Development (Cambridge, England). 140. 19. (2013) 3939-3949.
- BONET M.L.; MERCADER J.; PALOU A. - **A nutritional perspective on UCPI-dependent thermogenesis.** Biochimie. 134. (2017) 99-117.
- CAREY A.L.; KINGWELL B.A. - **Brown adipose tissue in humans: therapeutic potential to combat obesity.** Pharmacology & Therapeutics. 140. 1. (2013) 26-33
- CASTRO A.V.B; KOLKA C.M.; KIM S.P; BERGMAN R.N. - **Obesity, insulin resistance and comorbidities – Mechanisms of association.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 58. 6. (2014) 600-609.
- CHAN R.S.M.; WOO J. - **Prevention of Overweight and Obesity: How Effective is the Current Public Health Approach.** International Journal of Environmental Research and Public Health. 7. 3. (2010) 765–783.
- CHU D.T.; GAWRONSKA-KOZAK B. - **Brown and brite adipocytes: Same function, but different origin and response.** Biochimie. 138. (2017) 102-105.
- DOBBS R.; SAWERS C.; THOMPSON F.; MANYIKA J.; WOETZEL J.; CHILD P.; MCKENNA S.; SPATHAROU A. - **Overcoming obesity: an initial economic analysis.** McKinsey Global Institute (2014).
- EMA - **Mysimba: EPAR – Product Information.** European Medicines Agency. (2015a) Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003687/WC500185583.pdf
- EMA - **Saxenda: EPAR – Product Information.** European Medicines Agency. (2015b) Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003780/WC500185789.pdf
- EMA - **Xenical: EPAR – Product Information.** European Medicines Agency. (2008) Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000154/WC500058422.pdf
- FINKELSTEIN E.A.; KHAVJOU O.A.; THOMPSON H.; TROGDON J.G.; PAN L.; SHERRY B.; DIETZ W. - **Obesity and Severe Obesity Forecasts Through 2030.** American Journal of Preventive Medicine. 42. 6. (2012) 563-70.
- GIORDANO A.; FRONTINI A.; CINTI S. - **Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity.** Nature Reviews. 15. 6. (2016) 405-24.
- GOMES T.N.; KATZMARZYK P.T.; SANTOS F.K.; SOUZA M.; PEREIRA S.; MAIA J.A.R. - **Overweight and Obesity in Portuguese Children: Prevalence and Correlates.** International Journal of Environmental Research and Public Health. 11. 11. (2014) 11398-417.

- HARMS M.; SEALE P. - **Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential.** Nature Medicine. 19. 10. (2013) 1252-63.
- INE - **Inquérito Nacional de Saúde, 2014** - Instituto Nacional de Estatística (2014) Disponível na Internet: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=224733757&DESTAQUESmodo=2
- INFARMED - **Boletim de Farmacovigilância 2010.** Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1278405/farmacovigilancia_3_trim_port.pdf/93aef021-1eb9-4271-a37b-48a844dfb28f?version=1.1
- KAUR J. - **A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome.** Cardiology Research and Practice, 2014; Article ID: 943162. 21 pages.
- LIISBERG U.; MYRMEL L.S.; FJAERE E.; RONNEVIK A.K.; BJELLAND S.; FAUSKE K.R.; HOLM J.B.; BASSE A.L.; HANSEN J.B.; LIASET B.; KRISTIANSEN K.; MADSEN L. - **The protein source determines the potential of high protein diets to attenuate obesity development in C57BL/6J mice.** Adipocyte 5. (2016) 196-211.
- MANNING S.; PUCCI A.; FINER N. - **Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms.** Therapeutic Advances in Chronic Disease. 5. 3. (2014) 135–148.
- MCALLISTER E.J.; DHURANDHAR N.V.; KEITH S.W.; ARONNE L.J.; BARGER J.; BASKIN M.; BENCA R.M.; BIGGIO J.; BOGGIANO M.M.; EISENMANN J.C.; ELOBEID M.; FONTAINE K.R.; GLUCKMAN P.; HANLON E.C.; KATZMARYK P.; PIETROBELLI A.; REDDEN D.T.; RUDEN D.M.; WANG C.; WATERLAND R.A.; WRIGHT S.M.; ALLISON D.B. - **Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic.** Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 49. 10. (2009) 868-913.
- NISSEN L.P.; VIEIRA L.H.; BOZZA L.F.; VEIGA L.T.; BISCAIA B.F.L.; PEREIRA J.H.; FURLAN L.H.P. - **Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática.** Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. 7. 24. (2012) 184-90.
- NUTALL F.Q. - **Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review.** Nutrition Today. 50. 3. (2015) 117-128.
- PALMER B.F.; CLEGG D.J. - **Non-shivering thermogenesis as a mechanism to facilitate sustainable weight loss.** Obesity Reviews. 18. 8. (2017) 819-831
- PATTERSON E.; WALL R.; FITZGERALD G.F.; ROSS R.P.; STANTON C. - **Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids.** Journal of Nutrition and Metabolism. (2012) Article ID: 539426.
- PENG XR.; GENNEMARK P.; O'MAHONY G.; BARTESAGHI S. - **Unlock the Thermogenic Potential of Adipose Tissue: Pharmacological Modulation and Implications for Treatment of Diabetes and Obesity.** Frontiers in Endocrinology. 6. (2015) 174.

- ROCKSTROH D.; LANDGRAF K.; WAGNER I.V.; GESING J.; TAUSCHER R.; LAKOWA N.; KIESS W.; BÜHLIGEN U.; WOJAN M.; TILL H.; BLÜHER M.; KÖRNER A. - **Direct Evidence of Brown Adipocytes in Different Fat Depots in Children.** PLoS One. 10. 2. (2015) e0117841.
- SIDOSSIS L.; KAJIMURA S. - **Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis.** The Journal of Clinical Investigation. 125. 2. (2015) 478-86.
- WANKHADE U.D.; SHEN M.; YADAV H.; THAKALI K.M. - **Novel Browning Agents, Mechanisms, and Therapeutic Potentials of Brown Adipose Tissue.** BioMed Research International, 2016; Article ID: 2365609. 15 pages
- WIKLUND P. - **The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: Time for critical appraisal.** Journal of Sport and Health Science 5, 2016; 151–154.
- **WHO, Obesity and Overweight:** World Health Organization, 2017. [accedido a 4 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- WHO - **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) (2000) ISBN: 92-4-120894-5. p. 9.
- YANOVSKI S.Z.; YANOVSKI J.A. - **Long-term Drug Treatment for Obesity: A Systematic and Clinical Review.** JAMA. 311. 1. (2014) 74-86.
- ZHANG H.; ZHANG S.Y.; JIANG C.; LI Y.; XU G.; XU M.J.; WANG X. - **Intermedin/adrenomedullin 2 polypeptide promotes adipose tissue browning and reduces high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice.** International Journal of Obesity. 40. 5. (2016) 852-60.