



Ana Sara Dias Teixeira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Acidente Vascular Cerebral: mecanismos moleculares subjacentes à morte celular e fatores de risco” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Ana Luísa Palos e da Professora Doutora Carla Nunes 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

Ana Sara Dias Teixeira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Acidente Vascular Cerebral: mecanismos moleculares subjacentes à morte celular e fatores de risco” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Ana Luísa Palos e da Professora Doutora Carla Nunes 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, Ana Sara Dias Teixeira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012144628, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Acidente Vascular Cerebral: mecanismos moleculares subjacentes à morte celular e fatores de risco” 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, 15 de setembro de 2017.

Ana Sara Dias Teixeira

(Ana Sara Dias Teixeira)

Agradecimentos

À minha família, pelo carinho e paciência.

Ao Carlos, por nunca me deixar desistir.

Aos meus amigos, de infância e de faculdade, por todas as boas recordações.

À Phartuna, pelos cinco anos de companheirismo e amizade.

Quanto ao estágio na Farmácia São José, quero deixar um agradecimento especial ao Dr. Paulo Monteiro por me dar a oportunidade de realizar o estágio na farmácia e pelo apoio e disponibilidade constantes. O meu muito obrigado!

A toda a equipa da farmácia, sem eles esta tarefa não teria sido fácil. Muito obrigado pelo carinho, disponibilidade e apoio durante todas as horas do meu estágio. Recordarei todos com muita saudade.

Quanto ao estágio nos Laboratórios Vitória, agradeço primeiramente à Dra. Ana Luísa Palos, pelo acolhimento e todo o apoio demonstrado no decorrer do meu estágio.

A todos os colaboradores, que me receberam de braços abertos e comigo partilharam estes três meses de muito ensino, o meu sincero agradecimento!

Por último, quero deixar o meu sincero agradecimento à Professora Doutora Carla Nunes, por todo o apoio, simpatia e disponibilidade demonstrados ao longo da realização desta monografia.

ÍNDICE

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

I. INTRODUÇÃO	1
II. ANÁLISE SWOT.....	2
II.I Pontos Fortes.....	2
II.II Pontos Fracos.....	5
II.III Oportunidades	6
II.IV Ameaças	8
III. CASOS CLÍNICOS	9
IV. NOTAS FINAIS	11
REFERÊNCIAS.....	12

Parte 2 – Relatório de Estágio em Indústria

1. INTRODUÇÃO	15
2. LABORATÓRIOS VITÓRIA	15
3. ANÁLISE SWOT.....	16
3.1. Pontos Fortes.....	17
3.2. Pontos Fracos.....	19
3.3. Oportunidades	20
3.4. Ameaças	20
4. CONCLUSÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS.....	22

Parte 3 – Monografia

RESUMO	27
ABSTRACT	28
I. INTRODUÇÃO	29
II. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....	30
III. MECANISMOS MOLECULARES SUBJACENTES À MORTE CELULAR NA ISQUÊMIA CEREBRAL.....	31
Excitotoxicidade.....	32
Stresse oxidativo.....	33
Acidose.....	35
Inflamação.....	35
Apoptose.....	36
IV. POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS QUE MELHOREM O OUTCOME NEUROLÓGICO DO PÓS-AVC.....	38
V. FATORES DE RISCO NO AVC	40
a) Fatores de risco não modificáveis.....	40
b) Fatores de risco modificáveis.....	41
VI. PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DO AVC.....	45
VII. O PAPEL DO FARMACÊUTICO	46
VIII. NOTAS FINAIS.....	47
IX. REFERÊNCIAS.....	48

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Orientador:

Dr. Paulo Monteiro

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional de Farmácias
ESTeSC	Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FSJ	Farmácia São José
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária é a ponte entre o medicamento e o utente. Por este motivo, o farmacêutico desempenha um papel crucial enquanto agente de saúde pública, dada a sua proximidade com a população. A farmácia comunitária tem sofrido alterações nos últimos anos, sendo, hoje em dia, um local de promoção para a saúde, ao invés de um espaço de simples dispensa de medicamentos. Para além disto, as novas tecnologias e redes sociais trouxeram maior dinâmica à forma de comunicação entre os farmacêuticos e os utentes da farmácia.

O estágio curricular em farmácia comunitária é o elo de ligação entre a faculdade e o mercado de trabalho em farmácia, culminando assim mais de quatro anos de estudo. A realização deste estágio de caráter obrigatório é, desta forma, uma última prova aos conhecimentos providenciados pela faculdade, na preparação do estudante para o futuro na farmácia. O meu estágio foi realizado na Farmácia São José (FSJ) em Coimbra, sob orientação do Dr. Paulo Monteiro, de abril a agosto do presente ano.

Este relatório resume, na forma de análise SWOT, as tarefas por mim realizadas durante o meu estágio curricular, enunciando os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

ANÁLISE SWOT

A análise SWOT que apresentarei tem por objetivo avaliar, de forma crítica, os aspetos positivos e negativos do meu estágio, bem como as oportunidades e ameaças que surgiram. Deste modo, dividirei a análise em duas vertentes: interna (pontos fortes e pontos fracos) e externa (oportunidades e ameaças).

I. Pontos Fortes

Começo esta análise pelos pontos fortes que senti ao realizar o estágio na farmácia comunitária São José, uma vez que estes se sobrepuseram a qualquer ponto fraco que possa ter experienciado.

Integração na Equipa

A equipa técnica da farmácia São José é composta por quinze elementos, contemplando farmacêuticos e técnicos de farmácia, cujo profissionalismo e cooperação contribuem para um serviço de excelência.

A minha integração na equipa de colaboradores da farmácia foi bastante rápida pois todos se mostraram disponíveis para me ensinar e responder a quaisquer questões. Foi, sem dúvida, uma mais-valia para o meu estágio poder contar com o apoio tanto dos colaboradores como do diretor técnico da farmácia, o que me transmitiu grande confiança para iniciar as minhas funções. Saliento o bom ambiente que senti entre os colegas e para com os estagiários, facto que ajudou bastante na minha integração. Apesar de ser uma farmácia bastante movimentada, houve sempre tempo para dedicar aos estagiários, ainda que muitos. Este auxílio foi significativamente importante para o sucesso da minha aprendizagem e evolução profissional.

Localização da Farmácia

Outro ponto forte que posso destacar é a localização da farmácia, inserida no centro comercial Primavera, na Avenida Calouste Gulbenkian, em Celas. Para além deste local ser altamente populoso, tanto a nível de idosos como de jovens estudantes, está rodeado de comércio e restauração, encontrando-se próximo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, da Unidade de Saúde Familiar de Celas, do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, da Maternidade Bissaya Barreto e de inúmeros consultórios médicos e clínicas. Esta proximidade conduz a uma grande afluência de utentes à farmácia. Desta forma, ao longo do estágio, deparei-me com variadíssimos casos clínicos e utentes de

faixas etárias e classes socioeconómicas distintas, o que me permitiu desenvolver uma abordagem personalizada em cada atendimento.

Variedade de tarefas desempenhadas

Ao longo do meu estágio fui desempenhando diversas tarefas, tendo iniciado funções no *backoffice* da farmácia, passando gradualmente à zona de atendimento ao público. Naquele espaço interdito ao público realizam-se tarefas como a receção e conferência de encomendas, gestão de vendas e *stocks*, conferência de receituário, preparação de campanhas de marketing, entre outros.

As minhas primeiras tarefas enquanto estagiária da farmácia basearam-se na receção e conferência de encomendas e armazenagem de produtos. As primeiras duas não apresentaram grande dificuldade para mim, uma vez que já as tinha realizado noutra estágio. No entanto, a última tarefa foi uma novidade pois a FSJ dispõe de um robot de armazenagem e dispensa e este tem de ser frequentemente “alimentado” com os produtos que chegam diariamente. A reposição do robot era, então, um trabalho de que me ocupava, sempre que necessário.

No que respeita à gestão de vendas e *stocks*, tive a oportunidade de acompanhar a farmacêutica que se ocupa da gestão e marketing da farmácia, assistindo--a na análise de históricos de vendas, pedidos de encomendas diretos a laboratórios, gestão e regularização de devoluções, preparação de campanhas e dias temáticos, motivação da equipa com a elaboração de reuniões Kaizen, entre outros. Estas atividades de gestão foram de extrema importância para a minha aprendizagem pois uma boa gestão é essencial para o normal funcionamento de uma farmácia.

É também no *backoffice* da farmácia que se realiza a conferência do receituário. Esta tarefa era confiada aos estagiários, como forma de familiarização com as receitas manuais, com os subsistemas de saúde e planos de participação e como forma de treino na interpretação das mesmas. A conferência do receituário consiste na verificação do prazo de validade, assinatura do médico prescriptor, existência de vinheta do médico, número de beneficiário do utente, faturação no organismo respeitante, assinatura do utente, data da cedência e assinatura do responsável pela mesma. Após esta validação, cabia também aos estagiários organizarem as receitas por organismo e por lote e identificar, em nota, qualquer erro detetado. As receitas eram posteriormente conferidas pela farmacêutica responsável pelo receituário, que nos esclarecia qualquer dúvida que surgisse. Ao desempenhar esta

função, tornei-me capaz de ler e interpretar uma receita manual, identificar falhas na prescrição destas receitas e quaisquer problemas que inviabilizassem a comparticipação das mesmas pelo Estado. A conferência do receituário foi muito importante na etapa inicial da minha aprendizagem pois ajudou-me a conhecer melhor o Sistema Nacional de Saúde e facilitou o atendimento ao balcão das receitas manuais. Também tive oportunidade de, com o auxílio da farmacêutica responsável, efetuar o fecho dos lotes de receituário e o posterior envio à entidade responsável.

A grande diversidade de medicamentos comercializados pela indústria farmacêutica, nos dias de hoje, deixou o mercado de manipulados na farmácia reduzido a pequenas e esporádicas formulações. Contudo, a FSJ recebe alguns pedidos de preparação de manipulados, tanto pelos utentes como de outras farmácias, de forma que me foi possível assistir à preparação de algumas destes medicamentos.

O farmacêutico comunitário é o último ponto de ligação entre o utente e o medicamento e sobre ele recai a responsabilidade de esclarecer as questões do utente e aconselhar o uso correto dos medicamentos. Este papel é fulcral para garantir a adesão à terapêutica e, conseqüentemente, melhorar a condição dos utentes. Deste modo, o maior desafio que enfrentei na FSJ foi, sem sombra de dúvida, o atendimento ao público. Inicialmente, este contacto é meramente observacional, para que os estagiários, de forma gradual, ganhem conhecimentos e técnicas de comunicação para com o utente. É também uma fase crucial para contactar com os nomes comerciais de medicamentos e consolidar os aconselhamentos terapêuticos que devem ser prestados. Aos poucos ganhei confiança para atender os utentes autonomamente, apesar de nem sempre o contrário se verificar, pois alguns utentes demonstravam alguma desconfiança perante as capacidades dos estagiários, recusando-se a serem atendidos por estes. Contudo, a equipa sempre nos acompanhou em caso de dúvidas e sempre incentivou o atendimento autónomo dos estagiários. Este acompanhamento foi indispensável para colmatar as minhas falhas e transmitir uma maior segurança ao utente. Pelo constante desafio e diversidade de situações e utentes, o atendimento ao público permitiu-me não só aplicar conhecimentos teóricos adquiridos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), como também desenvolver competências de comunicação. Perante um público cada vez mais informado, quer pelos *media* tradicionais quer pela internet, é hoje perentório uma atualização constante dos conhecimentos pelo farmacêutico. Só com sabedoria poderemos contribuir para a melhoria de vida dos utentes, ganhando o seu respeito e confiança.

Dermofarmácia e Cosmética

A área da Dermofarmácia e Cosmética da FSJ é, sem dúvida, um atrativo da farmácia e um ponto forte a ressaltar. O facto de existir uma zona dedicada exclusivamente a esta área, com profissionais experientes e conhecedores, permitiu-me aprofundar os conhecimentos adquiridos na cadeira de Dermofarmácia e Cosmética do MICE. A diversidade de marcas e produtos que constam do espólio da farmácia é uma mais-valia no atendimento personalizado dos utentes. Existem marcas direccionadas para peles sensíveis e reativas: Avène®, La Roche Posay®, Biotherma®, Uriage®; e marcas mais direccionadas para cuidados antienvhecimento: Filorga®, Darphin®, Lierac®, Caudalie®, entre outras. O facto da diversidade de marcas ser uma mais-valia para o utente, por outro lado também gera confusão e desconfiança no que toca à pluralidade de produtos para a mesma indicação com composição semelhante, o que torna o preço o fator decisivo no ato de compra. A ajuda das responsáveis pela área e o apoio da restante equipa, aliado às diversas formações na área que tive oportunidade de assistir, foram fundamentais para a minha aprendizagem e evolução no que toca ao aconselhamento ao utente.

II. Pontos Fracos

Como referi anteriormente, a FSJ é uma farmácia com uma excelente localização e, por isso, a afluência de utentes à farmácia é significativa. No início do meu estágio curricular, enquanto não desenvolvi as competências necessárias para efetuar as tarefas autonomamente, senti a necessidade de ser orientada por um colega mais experiente. Esta necessidade é comum a todos os estagiários que iniciam funções. No entanto, e como referi, a afluência à farmácia era constante, o que não dava muito espaço aos colaboradores para nos assistirem. Contudo, a equipa fez sempre o melhor possível para nos explicar as tarefas e nos guiar, apesar da escassez do tempo.

Para isto também contribuiu o facto de os meus colegas estagiários, não só estudantes da FFUC mas também da ESTeSC, serem em grande número, o que limitava as tarefas que poderíamos executar e complicava a logística interna. Porém, a entreativa dos estagiários foi uma constante, o que permitiu um bom espírito de trabalho no decurso do estágio. As alterações de logística que decorreram desta dificuldade demonstraram a capacidade de mudança e adaptação, tanto da equipa como dos novos membros, o que reflete o esforço e motivação dos mesmos.

Para além disto, uma vez que a farmácia está localizada numa zona urbana, a requisição de produtos veterinários era maioritariamente para animais domésticos. O contacto com produtos veterinários para outros fins que não os desparasitantes foi escasso, o que não me permitiu consolidar conhecimentos nessa área.

III. Oportunidades

Formações

A formação da equipa é uma constante na FSJ. Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir a diversas sessões de formação na farmácia, dirigidas por delegados de produtos de venda livre como dermocosmética, higiene íntima, higiene oral, suplementos alimentares, entre outros. Considero que estas pequenas formações na farmácia foram importantes para esclarecer algumas dúvidas acerca do aconselhamento a prestar nestas áreas, pouco abordadas no plano de estudos do MICF. Nestas formações foram apresentados novos produtos, mesmo antes de saírem no mercado, com o intuito de dar a conhecer e comparar o novo produto com os existentes no ramo. Esta comparação permitiu posicionar, de maneira eficaz, os vários produtos à disposição na farmácia, facilitando o atendimento ao público.

Para além das formações internas na farmácia, tive oportunidade de frequentar formações externas na área da dermofarmácia e cosmética: La Roche Posay®, Vichy®, Galderma®; na área da saúde da mulher: FAMA, Gedeon Richter®; na área de marketing: técnicas de vendas.

Filosofia Kaizen

A palavra *Kaizen* vem do japonês *Kai* = mudança e *zen* = melhor. Esta filosofia baseia-se na melhoria contínua de todos os processos de uma empresa. A aplicação desta filosofia no dia a dia da farmácia permitiu à equipa trocar opiniões acerca das maiores dificuldades no atendimento, novas estratégias de vendas e potenciais pontos a melhorar, em reuniões semanais de 5 a 10 minutos. A constante comunicação entre os colaboradores do atendimento e os colaboradores de *backoffice* é fulcral para o bom funcionamento da farmácia. Esta estratégia conduz a uma maior organização e motivação da equipa, com o conseqüente aumento de produtividade.

Considero uma oportunidade ter tido contacto com esta filosofia, por mim desconhecida antes de iniciar o estágio, pois é uma cultura muito interessante, adotada por várias empresas de sucesso.

Medicamentos Manipulados

Uma vez que a preparação de manipulados é uma realidade cada vez mais diminuta das farmácias da atualidade, o facto de ter tido a possibilidade de assistir à realização destas preparações foi, sem dúvida, uma mais-valia no meu estágio. A preparação destes produtos pela farmácia São José é não só requisitada pelos utentes da própria, como também por outras farmácias da cidade. Desta forma, a farmácia São José destaca-se por ter disponível este serviço. Considero, então, que a experiência que tive nesta área foi uma mais-valia para a minha formação.

Cartão Saúda

No sentido de aproximar o utente à farmácia, a ANF criou o Cartão Saúda, oferecendo vantagens aos utentes, cada vez que estes vão à farmácia. Neste sentido, o utente acumula pontos no seu cartão por cada euro que gasta em produtos de venda livre e, no caso dos medicamentos, um ponto, no máximo, por dia. Conforme o catálogo de pontos disponível, o utente poderá levar, de forma gratuita, artigos de higiene indispensáveis como pastas e escovas de dentes, gel de duche, champô, entre outros. Assim, considero um bom projeto para a população, permitindo o acesso a bens de necessidade a custo zero.

Para facilitar a procura dos produtos, tomei a iniciativa de elaborar um documento com as referências do catálogo disponíveis na farmácia, por ordem crescente de pontos a trocar, facilitando o esclarecimento do colaborador ao utente. Foi uma boa oportunidade para a minha formação pela confiança e liberdade depositadas em mim para a realização desta tarefa.

Valormed

Apesar de ser um projeto relativamente antigo, a Valormed (sistema de gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso) é ainda desconhecida por alguns utentes. Enquanto profissionais de saúde, é da nossa competência informar o utente acerca dos perigos que os resíduos medicamentosos representam para a Natureza, quando lançados no lixo doméstico, e alertar para a necessidade de entregar os medicamentos fora de uso e as respetivas embalagens na farmácia, para recolha apropriada. Durante o meu

estágio, tive oportunidade de esclarecer alguns utentes acerca da importância de entregar estes resíduos na farmácia.

Redes Sociais

A comunicação entre a farmácia e o utente não acontece apenas quando o segundo se dirige ao espaço físico da farmácia, podendo acontecer em qualquer lugar, através da internet. Nos dias de hoje faz todo o sentido comunicarmos com os nossos utentes através das redes sociais, sendo o *Facebook* a rede de eleição. A FSJ dispõe de uma página de *Facebook* onde regularmente publica os mais recentes eventos como novos serviços, promoções, passatempos, atividades ou mesmo informações úteis acerca de saúde e bem-estar. Esta ferramenta permite fazer chegar a informação a um maior número de utentes e é uma ótima maneira de receber feedback acerca das ações da farmácia.

IV. Ameaças

Receitas manuais

As receitas desmaterializadas vieram substituir o modelo antigo de receitas que se fazia de modo manual. De facto, a tendência global é para o desenvolvimento do suporte eletrónico em detrimento do sistema em papel, por isso, é de esperar que as receitas manuais venham a desaparecer, sendo utilizadas em último recurso, como em caso de falência informática. No decorrer do estágio, o número de receitas desmaterializadas que me passou pelas mãos foi muito superior ao número de receitas em papel. Isto condicionou a minha aprendizagem, tornando-se um grande desafio de cada vez que um utente apresentava uma receita manual pois nem sempre a sua interpretação era fácil, sendo que escolher os organismos e exceções corretos exige algum treino. Com o passar do tempo e com a ajuda dos colaboradores, fui conseguindo tornar-me mais autónoma e colmatar algumas das minha falhas.

Informação acerca do custo da prescrição na guia de tratamento

As receitas desmaterializadas podem seguir com um suporte em papel, denominado guia de tratamento, que apresenta por escrito todos os medicamentos constantes na receita bem como o custo máximo dos medicamentos. Esta última informação, apesar de ser importante e do interesse do utente, pode causar confusão e desconfiança. Alguns dos preços constantes na guia não estão atualizados em relação aos produtos existentes no mercado e esta informação é, muitas vezes, fator de reclamação por parte do utente. Esta

polêmica dificultou, em alguns momentos, a minha comunicação com o utente, não permitindo um atendimento eficaz.

Alterações de preços e participação

Outro fator que proporciona desconfiança entre o farmacêutico e o seu utente é a constante alteração de preços e participações. Estas alterações são muitas vezes vistas como próprias da farmácia ou como responsabilidade da mesma, ainda que a farmácia nada possa fazer para impedir as oscilações de preço. Por este motivo, a alteração de custo dos medicamentos condiciona muitas vezes a comunicação com o utente, desviando a atenção do aconselhamento farmacêutico.

CASOS CLÍNICOS

Infeções urinárias

Uma senhora com cerca de 50 anos apresentou na farmácia uma receita onde constava a prescrição de Fosfomicina 3000mg. À pergunta se já sabia como tomar, a senhora respondeu afirmativamente, sendo já a segunda vez no ano que tinha infeção urinária. Referi a importância de algumas medidas não farmacológicas como ingerir bastante água por dia, para auxiliar a limpeza das vias urinárias e ir com alguma frequência à casa de banho, de forma a não reter a urina por muito tempo. Para além disto, informei a mesma da existência de produtos de higiene íntima específicos, (que respeitam a flora íntima) e da existência de produtos à base de plantas como Velastisa Cistitis[®] ou Roter cystiberry[®] que, devido às proantocianidinas tipo A presentes no arando vermelho, previnem a adesão das bactérias ao trato urinário, facilitando a sua eliminação. Estes produtos podem ser tomados aquando dos primeiros sintomas de infeção urinária ou como prevenção, sendo que, desta forma, devem ser feitos 3 a 4 vezes por ano. (1,2)

Congestão nasal e irritação na garganta

Um rapaz jovem, na casa dos 20 anos, solicitou algo para o alívio da congestão nasal e da irritação na garganta. Questionei se apresentava outros sintomas como febre, ao que ele respondeu negativamente. Assim, para aliviar os sintomas apresentados, aconselhei as pastilhas Strepsills[®], com ação antisséptica devido ao álcool diclorobenzílico e ao amilmetacresol, que também ajudam a lubrificar e suavizar a zona irritada. (3) Para aliviar a congestão nasal aconselhei a lavagem com água do mar isotónica esterilizada, Rhinomer[®].

Informei também o utente da importância das medidas não farmacológicas, como o aumento da ingestão de água ou as vaporizações, para auxiliar na libertação das secreções nasais.

Tratamento da diarreia

Um senhor, com cerca de 40 anos, questionou-me em relação ao tratamento da diarreia que o afetara nos últimos dois dias. Quando questionado acerca de outros sintomas como febre ou sangue nas fezes, respondeu negativamente, acrescentando que apenas sentia desconforto. Aconselhei a toma de UL-250[®], cuja composição são células liofilizadas de *Saccharomyces boulardii* que ajudam a repor a flora intestinal, regularizando o intestino. (4) Após um período de diarreia é muito importante regularizar o intestino e repor a hidratação, por isso aconselhei também a ingestão de bastante água.

Onicomicoses

Senhora, com cerca de 45 anos, dirigiu-se à farmácia com o intuito de encontrar tratamento para duas unhas dos pés, que segundo ela apresentavam uma coloração amarelada, diferente das outras. Expliquei que as onicomicoses podem alterar a coloração e fragilizar as unhas afetadas, sendo necessário tratamento antifúngico para que voltem ao normal. De entre os vários produtos disponíveis para o tratamento da onicomicose, aconselhei o conjunto da Dr. School[®], por ser constituído por 5 limas descartáveis e um verniz. É uma solução prática para pessoas ativas, pois requer apenas uma única aplicação de verniz por dia, na unha afetada, e esta deve ser limada uma vez por semana. Apesar do aspeto da unha melhorar passado algumas semanas, a total eliminação do fungo é demorada, pelo que é muito importante que o tratamento seja efetuado até ao fim, de forma a que a eliminação seja eficaz. Também é de aconselhar o reforço dos cuidados de higiene, como manter as unhas limpas e curtas, trocar de meias diariamente, deixar o calçado arejar e secar bem os pés, após a lavagem.

NOTAS FINAIS

Culmina assim o meu percurso acadêmico, enquanto estudante desta nobre faculdade. Com este estágio pude consolidar alguns conhecimentos teóricos e desenvolver competências práticas importantes para o meu futuro profissional.

A farmácia comunitária é o local onde o farmacêutico pode ter um papel ativo na melhoria e promoção para a saúde da população. A prevenção é a palavra de ordem na medicina moderna e é nesse sentido que as farmácias devem evoluir, sendo o farmacêutico o agente de proximidade essencial.

Este estágio permitiu-me entender a importância deste papel e desta evolução. A confiança da população no farmacêutico torna-se peça fundamental no desenrolar da terapêutica, a qual só é possível com a demonstração do conhecimento e sabedoria destes profissionais dos medicamentos.

Considero que este estágio foi sem dúvida uma experiência extremamente enriquecedora, pelo crescimento tanto profissional como pessoal. A formação constante e a aplicação prática dotou-me de sólidos alicerces para o meu futuro profissional. A todos os colaboradores da FSJ devo o meu mais sincero agradecimento, pelos meses de ensino e amizade.

REFERÊNCIAS

1. Roter – **Roter Cystiberry**[®]. [Acedido a 26 de agosto de 2017] Disponível em: <http://www.roter.pt/nl/roter-cystiberry%C2%AE> .
2. ISDIN – **Velastisa Cistitis**[®]. [Acedido a 26 de agosto de 2017] Disponível em: <http://www.isdin.com/pt-PT/saude-mulher/velastisa-cistite>.
3. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento - Strepsils Mel e Limão**[®]. [Acedido a 28 de agosto de 2017] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45997&tipo_doc=rcm
4. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento – UL-250**[®]. [Acedido a 28 de agosto de 2017] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8813&tipo_doc=rcm

Parte 2

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Orientadora:

Dra. Ana Luísa Palos

LISTA DE ABREVIATURAS

CQ	Controlo de Qualidade
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
HPLC	Cromatografia líquida de alta resolução, do inglês <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
LV	Laboratórios Vitória, SA.
MA	Matérias Primas
ME	Material de Embalagem
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PA	Produto Acabado
PT	Procedimento técnico

INTRODUÇÃO

A Indústria Farmacêutica tem por objetivo o desenvolvimento de terapêuticas que visam o tratamento, a prevenção e a melhoria da qualidade de vida das populações.

Com o decorrer dos anos de estudo na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), a minha curiosidade pela indústria farmacêutica foi crescendo, pelo que me candidatei a um estágio extracurricular de três meses, promovido pela faculdade. Foi com muita expectativa que ingressei no estágio disponibilizado pelo Departamento de Controlo de Qualidade (CQ) dos Laboratórios Vitória (LV).

Este relatório de estágio é um resumo do trabalho por mim desenvolvido no laboratório bem como uma análise crítica ao estágio em formato SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

LABORATÓRIOS VITÓRIA

Os Laboratórios Vitória (LV) nasceram em 1941, a par da crescente evolução do sector e com o objetivo de colmatar as carências do mercado nacional, durante a Segunda Guerra Mundial. Hoje contam com uma vasta gama de produtos em áreas distintas e acordos de licenciamento com algumas das maiores multinacionais do sector químico-farmacêutico. (1) Os LV alcançaram notoriedade, sendo reconhecidos pelos seus valores de qualidade e confiança, ocupando um lugar de destaque no panorama farmacêutico nacional. (2)

Esta é uma empresa portuguesa pertencente ao grupo FAES FARMA, focada na inovação e na saúde, garantindo os mais elevados padrões de rigor e qualidade. Os LV estão dotados de instalações fabris com tecnologias de vanguarda, especializadas no fabrico de:

- Formas farmacêuticas sólidas:
 - Comprimidos e cápsulas;
 - Supositórios e óvulos.
- Formas farmacêuticas líquidas:
 - Soluções orais repartidas em dois tipos de acondicionamento: frasco e ampola;
 - Soluções injetáveis de pequeno volume.
- Formas farmacêuticas semi-sólidas:
 - Pomadas, geles e cremes. (3)

Comercializam medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica em várias áreas terapêuticas distintas: anti-inflamatórios, antibióticos, venotrópicos, anti-agregantes plaquetários, neurolépticos, antidepressivos, broncodilatadores, mucolíticos, suplementos minerais e anti-ulcerosos. (I) Para além destes, comercializam também suplementos alimentares, produtos de puericultura, de higiene nasal, higiene oral e outros produtos de saúde.

Os recursos humanos são a chave do sucesso dos LV. Desta forma, a empresa aposta na formação contínua dos colaboradores, com formações anuais nas áreas das Boas Práticas de Fabrico, Higiene e Segurança e Produtividade. (I)

ANÁLISE SWOT

Uma análise SWOT pressupõe uma reflexão acerca dos pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades. Deste modo, a seguinte análise é uma reflexão crítica do meu estágio nos Laboratórios Vitória, tendo em conta a experiência pessoal, as tarefas desempenhadas e a aplicação dos conhecimentos adquiridos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).

A tabela I apresenta os tópicos relativos à análise SWOT que irei detalhar posteriormente.

Tabela I - Resumo da análise SWOT.

Pontos Fortes	Integração na equipa Aprendizagem de procedimentos e técnicas diversos Autonomia na realização dos ensaios
Pontos Fracos	Pouco conhecimento dos outros setores
Oportunidades	Aplicação prática de conhecimentos Visita à fábrica
Ameaças	Escasso conhecimento da realidade da indústria Contacto com técnicas não abrangidos no MICF

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Recepção e Integração na equipa do CQ

A equipa do laboratório do CQ conta com dezassete colaboradores, com diversas funções, mas cuja cooperação e espírito de equipa são uma constante. A entreatada e o profissionalismo de todos os colaboradores traduzem-se num serviço de excelência.

Esta equipa acolheu-me como membro integrante, no meu primeiro dia nos LV. A excelente recepção por parte de todos os colegas foi um bom ponto de partida para o meu estágio e facilitou todo o processo de adaptação à empresa. Todos se mostraram disponíveis para me auxiliar e me ensinar. Em cada área pela qual passei, fui acompanhada mais de perto por um elemento da equipa que me atribuiu tarefas, promovendo a minha autonomia, corrigiu os meus erros e esclareceu as minhas dúvidas. O ambiente familiar sentido no laboratório contribuiu para um agradável desenrolar do meu estágio.

3.1.2. Aprendizagem de procedimentos e técnicas diversos

No primeiro dia de estágio, foram-me disponibilizados vários procedimentos técnicos (PT) acerca de normas de segurança no laboratório, regras de utilização de materiais, entre outros. Os PT têm todas as informações necessárias à correta utilização de materiais e aparelhos e a sua consulta é aconselhada antes de iniciar qualquer trabalho.

A primeira área do laboratório de CQ com a qual contactei foi a do Material de Embalagem (ME). Todo o material que se utiliza no acondicionamento de medicamentos, tanto de natureza primária (que estará em contato direto com o produto) como de natureza secundária e terciária (nunca estará em contato com o produto), é sujeito a análise e aprovação segundo os PT específicos.

A análise destes materiais inicia-se com a amostragem, de acordo com o PT: *Plano de Amostragem e Critérios de Aceitação dos Materiais de Embalagem*, baseado nas ISO 2859. Por diversas vezes fui ao armazém efetuar a colheita de ME, para análise ou reanálise, de acordo com o plano de amostragem respetivo. Este plano determina estatisticamente o número de contentores a abrir e o número de amostras a recolher, para uma correta inspeção de cada lote. Parte de cada colheita destina-se ao arquivo de material na Amostroteca (sala em condições de temperatura e humidade controladas, onde se guardam amostras de cada lote de materiais usados na produção). A colheita deve ser efetuada sem danificar nem contaminar as unidades de cada contentor.

Após a colheita, o ME segue para o laboratório onde será analisado segundo as *Especificações* e *Ensaio*s respetivos. Desta forma, foi-me possível contactar com diversos materiais e efetuar diversas análises. Analisei materiais de embalagem primários, secundários e terciários, constantes na tabela 2.

Tabela 2: Materiais de embalagem analisados.

ME primários	Alvéolos de PVC/PE; Ampolas de vidro tipo I; Bisnagas de alumínio; Cânulas e aplicadores; Dosificadores; Frascos de vidro tipo III; Película PA/Alu/PVC; Película de alumínio; Película de PVC; Película PVC/PVDC/PE; Seringas doseadoras; Tampas plásticas.
ME secundários	Cartonagem; Dispositivos quebra ampolas; Folheto informativo; Película de PVC; Rótulos; Suportes para ampolas em PVC.
ME terciários	Caixas agrupadoras de cartão canelado.

Findada a análise, é necessário preencher a documentação obrigatória, com o resultado de cada análise. Da documentação obrigatória constam a Instrução de Inspeção, o Registo de Inspeção e Amostragem de Material de Embalagem e o Boletim de Análise de origem. Posteriormente, estes resultados são introduzidos no sistema informático e verificados pela revisora técnica.

Após cerca de dois meses de estágio, passei para a área de análise de Matérias Primas (MP). Como o nome indica, nesta área do laboratório de CQ realizam-se os ensaios a todas as MP que são utilizadas tanto na produção como no laboratório. Nesta fase do estágio, realizei vários ensaios a matérias como plastibase (Identificação; Doseamento; Sangrado; acidez), Pellets diclofenac sódico (doseamento e identificação), Cera autoemulsionável (percentagem de água (Karl Fisher)) e preparei reagentes secundários. Uma vez que, para cada MP, são efetuados ensaios específicos, tive oportunidade de manusear diversos equipamentos, apurando a minha destreza com os mesmos. Tal como para o ME, todos os resultados são documentados em folhas previamente preparadas e transferidos para o sistema informático, tarefa esta que também me foi atribuída.

A terceira área em que tive oportunidade de trabalhar foi na análise do produto acabado (PA). Nesta área, realizei diversos ensaios, tanto em formulações líquidas como em sólidas e semi-sólidas. Realizei técnicas diversas para analisar os parâmetros descritos nas especificações como, por exemplo: massa média, volume médio, pH, densidade, desagregação, dissolução, identificação por radiação UV e cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Novamente, tive oportunidade de manusear equipamentos distintos e aprofundar técnicas aprendidas no MICF.

Por fim, a última área pela qual passei foi a microbiologia. Durante uma semana, pude observar os vários tipos de análises efetuados neste laboratório e realizar a recolha diária das águas, utilizadas tanto na produção como nos laboratórios. Pude também auxiliar na preparação de meios de cultura, na limpeza e esterilização do material utilizado (assegurada por marcadores químicos e biológicos) e no preenchimento da documentação relativa a estas atividades. Nesta semana, tive oportunidade de contactar com instrumentos de análise rápidos e eficazes que auxiliam a equipa na determinação de espécies contaminantes. Apesar dos ensaios serem equivalentes aos ensinados nas aulas práticas-laboratoriais do MICF, a necessidade de rapidez na execução dos mesmos obriga a uma constante automatização e evolução dos equipamentos na indústria.

3.1.3. Ganho de autonomia

Ao longo do estágio, foi notória a minha evolução na aprendizagem e em termos de autonomia na realização dos ensaios e manuseamento de equipamentos. O ganho de autonomia dos estagiários nos LV é fortemente promovido pelos colaboradores, possibilitando uma aprendizagem eficaz e transmitindo confiança. Desta forma, fui sempre motivada a realizar as tarefas autonomamente e a aprender com os meus erros, tendo assim um contacto próximo com todos os equipamentos.

A confiança que os colegas do laboratório depositaram em mim foi, sem dúvida, crucial para o meu desenvolvimento profissional.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Pouco conhecimento de outros setores da Indústria

A indústria farmacêutica divide-se em vários departamentos consoante as tarefas realizadas pelos mesmos. Durante os três meses de estágio nos LV, as minhas tarefas focaram-se no controlo de qualidade pelo que não tive oportunidade de ficar a conhecer os outros setores da indústria. Considero que este foi um ponto menos positivo do meu

estágio, uma vez que são muitas as áreas de aplicação profissional dos farmacêuticos na indústria e teria sido uma mais-valia para a minha formação poder ter um conhecimento mais abrangente do trabalho efetuado em cada setor da empresa, para melhor entender a importância de cada um no circuito do medicamento.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Aplicação prática de conhecimentos

No laboratório de CQ dos LV realizam-se ensaios para todos os tipos de materiais utilizados. São, por isso, efetuados múltiplos ensaios, regularmente, sobre as mais diversas matérias. Desta forma, foi-me possível contactar com diversas técnicas e equipamentos, aprofundando os meus conhecimentos práticos, adquiridos nas cadeiras de Tecnologia Farmacêutica, Galénica e Microbiologia.

A realização de tarefas diárias como a verificação interna de certos equipamentos permitiu-me adquirir destreza na sua utilização, experiência esta que não é possível nas aulas práticas do MICF, devido ao escasso tempo e ao elevado número de alunos nas turmas. Assim, considero uma excelente oportunidade a experiência laboratorial que adquiri e que não teria sido possível de outra forma.

3.3.2. Visita à fábrica

No início do meu estágio, realizei uma visita às instalações fabris dos LV. Uma vez que esta indústria fabrica não só produtos sólidos, mas também semi-sólidos e líquidos, tive a oportunidade de ver as salas de produção e embalagem, bem como as diversas máquinas industriais, utilizadas na preparação de cada tipo de formulação. Neste sentido, o meu estágio nos LV proporcionou-me um conhecimento abrangente das técnicas de produção, uma vez que, ao contrário de muitas indústrias, produz vários tipos de formulações.

3.4. Ameaças

3.4.1. Escasso conhecimento da realidade da indústria

O escasso conhecimento da realidade da indústria pelos alunos de MICF pode ser uma menos-valia para estes futuros profissionais. A indústria é um mercado em crescente evolução, com tecnologia de ponta e profissionais especializados e, por isso, a falta de informação acerca da mesma torna-se um fator negativo para qualquer aluno que pretenda ingressar neste mercado. Por outro lado, o desconhecido pode ser fator de curiosidade e interesse pela área. No meu caso, essa curiosidade levou-me a escolher um estágio em indústria, ainda que me sentisse pouco informada acerca da mesma.

Para além disto, o avanço tecnológico da indústria é uma constante, traduzindo-se num maior número de processos automatizados e novos conceitos. Esta realidade nem sempre é explorada no curso e, por isso, é necessária uma atualização mais frequente dos programas do MICF.

CONCLUSÕES FINAIS

Apesar da maioria dos finalistas do MICF serem absorvidos para a farmácia comunitária, nas últimas décadas a procura por lugares na indústria tem aumentado substancialmente. Por este motivo, os estágios extracurriculares proporcionados pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra são, indubitavelmente, uma mais-valia para os seus estudantes.

O estágio que realizei nos LV foi uma experiência bastante enriquecedora tanto a nível pessoal, pelo contacto com colegas de diferentes áreas, como a nível profissional, pela aplicação prática de conhecimentos, concedendo-me ferramentas essenciais para desafios futuros. É de salientar o profissionalismo da excelente equipa do CQ que me acompanhou e me ensinou ao longo de três meses e que muito contribuiu para o meu desenvolvimento profissional.

REFERÊNCIAS

1. Laboratórios Vitória SA., - **A Empresa: Cronologia histórica** [Acedido a 28 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.labvitoria.pt/pt/cronologia?mt=2>
2. Laboratórios Vitória SA., - **A Empresa: Quem Somos** [Acedido a 28 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.labvitoria.pt/pt/quemsomos?mt=2>
3. Laboratórios Vitória SA., - **O que fazemos: Fabrico** [Acedido a 28 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.labvitoria.pt/pt/fabrico?mt=5> .

Parte 3

Acidente Vascular Cerebral: mecanismos moleculares subjacentes à morte celular e fatores de risco



Orientadora:

Professora Doutora Carla Nunes

Fonte da imagem de capa: <http://cncclinic.pk/wp-content/uploads/2014/11/infarkt-e1415789332702.jpg>

LISTA DE ABREVIATURAS

AIF	Fator Indutor de Apoptose, do inglês <i>apoptosis-inducing factor</i>
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato
Apaf-1	do inglês <i>apoptotic protease activating factor-1</i>
ATP	Adenosina 5' -trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BHE	Barreira Hematoencefálica
CAD	Desoxirribonuclease ativada por caspases, do inglês <i>caspase-activated deoxyribonuclease</i>
DGS	Direção-Geral da Saúde
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico, do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>
FRV	Fatores de Risco Vasculares
GSH	Glutatião na forma reduzida
HDL	do inglês, <i>High-density Lipoprotein</i>
HTA	Hipertensão Arterial
IAN-AF	Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física
ICAM	Molécula de Adesão Intracelular, do inglês <i>intracellular adhesion molecule</i>
IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice de Massa Corporal
KA	Cainato
LDL	do inglês, <i>Low-density Lipoprotein</i>
MMP	Metaloproteinases da matrix, do inglês <i>matrix metalloproteinases</i>
MnSOD	Superóxido Dismutase dependente de manganésio
NADPH	Dinucleótido de fosfato de nicotinamida adenina (forma reduzida)
NF-κB	Fator Nuclear κ B, do inglês <i>nuclear factor-κB</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato

NOS	Sintase do Óxido Nítrico, do inglês <i>nitric oxide synthase</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNS	Espécies Reativas de Nitrogénio, do inglês <i>reactive nitrogen species</i>
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio, do inglês <i>reactive oxygen species</i>
rtPA	Ativador Tecidual do Plasminogénio Recombinante, do inglês <i>recombinant tissue Plasminogen Activator</i>
TNF-α	Fator de necrose tumoral α , do inglês <i>Tumor Necrosis factor-α</i>

RESUMO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, constituindo um importante problema de saúde pública. O AVC resulta de uma interrupção do fluxo sanguíneo a uma determinada área cerebral, levando à morte das células nessa região e, conseqüentemente, à perda da função da área afetada. O AVC isquêmico que ocorre quando um vaso sanguíneo que irriga o cérebro fica obstruído devido a um trombo ou êmbolo é o mais frequente, representando cerca de 87% de todos os AVCs. A lesão neuronal está dependente da severidade e duração da isquemia e deve-se a mecanismos moleculares como a excitotoxicidade, o stresse oxidativo e a inflamação, que têm sido alvo de intensa investigação nas últimas décadas. É essencial entender estes mecanismos para se desenvolverem estratégias terapêuticas inovadoras que previnam a progressão da lesão e aumentem a plasticidade neuronal após um AVC.

Apesar da sua elevada incidência e gravidade, o AVC pode, em muitos casos, ser evitado, nomeadamente, através da identificação e correção ou eliminação de uma série de fatores de risco que favorecem a sua ocorrência.

Esta monografia aborda os mecanismos moleculares inerentes à morte neuronal isquêmica e a sua importância como potenciais alvos de novas estratégias terapêuticas, assim como, os vários fatores de risco que favorecem a sua ocorrência.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; isquemia; excitotoxicidade; stresse oxidativo, inflamação, apoptose; fatores de risco; estratégia terapêutica.

ABSTRACT

Stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide constituting a major public health problem. Stroke results from an interruption of blood flow to a brain area, leading to cell death in that region and, consequently, loss of function of the affected area. Ischemic stroke occurs as a result of an obstruction within a blood vessel supplying blood to the brain. It accounts for 87 percent of all stroke cases. Neuronal damage is dependent on the severity and duration of ischemia and is due to molecular mechanisms such as excitotoxicity, oxidative stress and inflammation, that have been the subject of intense research in the past decades. Understanding these mechanisms it's essential for the development of innovative therapeutic strategies that prevent injury progression and increase neuronal plasticity after a stroke.

Despite its high incidence, stroke can in many cases be prevented, namely through the identification and correction/elimination of a series of risk factors that favor its occurrence.

Here it is discussed the molecular mechanisms inherent to ischemic neuronal death and its importance as potential targets of new therapeutic strategies, as well as the various risk factors that favor its occurrence.

Keywords: stroke; ischemia; excitotoxicity; oxidative stress; inflammation; apoptosis; risk factors; therapeutic strategy.

INTRODUÇÃO

O termo Acidente Vascular Cerebral (AVC) refere-se a um conjunto de condições provocadas por oclusão ou rutura de vasos que irrigam o cérebro, com consequente disfunção e morte dos neurónios e perda de função neurológica.

O AVC manifesta-se por um défice neurológico de início súbito que resulta de uma interrupção do fluxo sanguíneo a uma determinada área cerebral, levando à morte das células nessa região e, conseqüentemente, à perda da função da área afetada.

Vários são os mecanismos moleculares que ocorrem durante e após a lesão isquémica e que contribuem para o dano e morte celular, sendo de referir a excitotoxicidade e desequilíbrio iónico, o stresse oxidativo, a acidose, a apoptose e a inflamação. Conseqüentemente, estratégias terapêuticas que tenham como alvo tais mecanismos poderão impedir a progressão da lesão isquémica e minimizar a perda de função neurológica.

Anualmente, em todo o mundo, cerca de 15 milhões de pessoas sofrem um AVC. Destas aproximadamente 6 milhões morrem e cerca de 5 milhões ficam permanentemente incapacitadas. (1)

Embora a situação tenha vindo progressivamente a melhorar, a incidência de AVC em Portugal continua a ser uma das mais elevadas da Europa. Além do mais, o AVC é a primeira causa de morte e de incapacidade da população adulta portuguesa, sendo Portugal um dos países da Europa com uma maior taxa de mortalidade por esta doença. (2) Efetivamente, estima-se que, no nosso país, a cada hora, cerca de seis pessoas sofrem um AVC e que destas, duas a três acabam por falecer. (3)

O mais impressionante, perante estes dados preocupantes e assustadores, é que o AVC pode, em muitos casos, ser evitado, nomeadamente, através da identificação e correção ou eliminação de uma série de fatores de risco que favorecem a sua ocorrência.

Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na prevenção do AVC, pois dada a sua proximidade com os utentes poderá identificar fatores de risco e prestar informação sobre os mesmos, sensibilizando os utentes para a importância do seu controlo. Nesta monografia são explorados os principais mecanismos moleculares subjacentes à morte celular em situações de isquémia cerebral, bem como, os vários fatores de risco que favorecem a ocorrência de um AVC.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O AVC é definido clinicamente pela perda súbita da função neurológica focal, devido a uma interrupção do fluxo sanguíneo numa determinada área cerebral, causando morte das células dessa região. Os sintomas neurológicos surgem em segundos pois os neurónios ficam privados de oxigénio e glicose, sendo a falha de energia imediata, e manifestam-se durante mais de 24 horas.

Os sintomas dependem do território cerebral afetado, sendo que os mais comuns incluem perda de sensibilidade, fraqueza e/ou paralisia muscular que se pode refletir na face, no braço ou na perna, normalmente apenas num dos lados do corpo, alteração da fala e do discurso, perda de equilíbrio ou coordenação, alterações visuais (visão nublada ou perda de visão), confusão mental, tonturas, dor de cabeça súbita e muito intensa diferente do padrão habitual e sem causa aparente.

Podemos distinguir o AVC em dois tipos fundamentais:

- Isquémico: ocorre quando um vaso sanguíneo que irriga o cérebro fica obstruído devido a um trombo ou êmbolo, provocando um défice de oxigenação cerebral a jusante da obstrução. Este tipo de AVC é o mais frequente, representando cerca de 87% de todos os AVCs. (4) Quando os sintomas se manifestam por um curto período de tempo, desaparecendo por completo em menos de 24 horas, estamos perante um mini-AVC ou Acidente Isquémico Transitório (AIT).
- Hemorrágico: acontece quando ocorre a rutura de um vaso sanguíneo no território cerebral, causando uma hemorragia. A hemorragia cerebral pode ser parenquimatosa ou subaracnóideia, dependendo do sítio onde ocorre o extravasamento de sangue. Esta é a forma mais grave de AVC, apresentando uma elevada taxa de mortalidade. A hipertensão arterial e os aneurismas encontram-se intimamente relacionados com a ocorrência deste tipo de AVC.

Excitotoxicidade

A excitotoxicidade, ou seja, a toxicidade que resulta de uma estimulação excessiva dos recetores do glutamato, constitui um dos principais mecanismos que conduz à morte celular que ocorre no AVC isquémico.

Em condições normais, o glutamato funciona como um neurotransmissor excitatório, desempenhando importantes funções neurológicas, mas, em condições patológicas, nomeadamente na isquémia, pode levar a excitotoxicidade, induzindo dano e morte neuronal (Fig. 2).

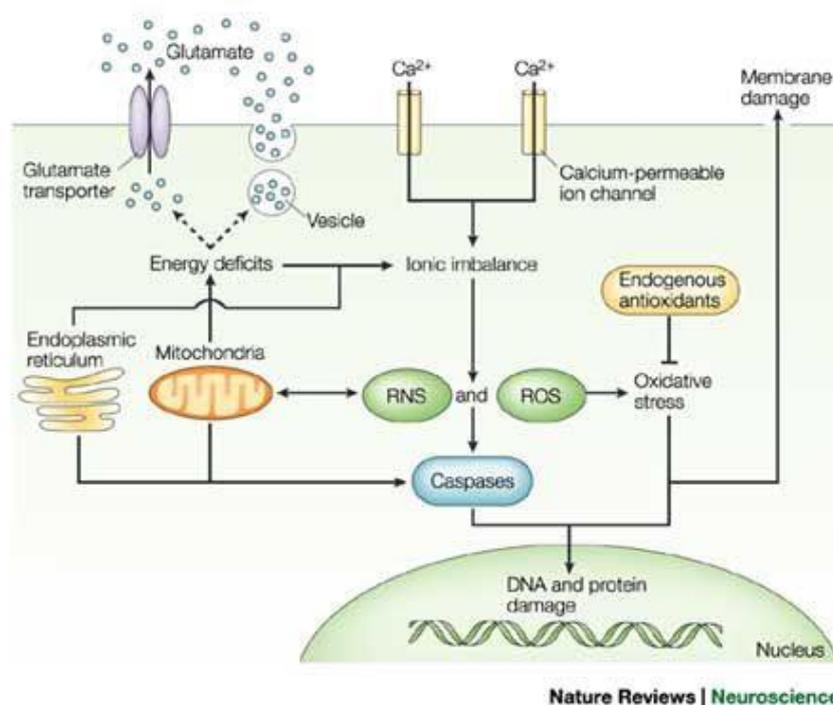


Figura 2: Mecanismos implicados na morte celular isquémica: excitotoxicidade, desequilíbrio iónico, stress oxidativo e nitrosativo e mecanismos apoptóticos. Retirado de (6).

O ATP é essencial para o bom funcionamento das ATPases, nomeadamente, da bomba de Na^+/K^+ ATPase, responsável pela manutenção do potencial membranar e das Ca^{2+} ATPases responsáveis pela homeostasia do cálcio celular.

Na isquémia, a interrupção do fluxo sanguíneo cerebral e a consequente redução de oxigénio e glucose, leva a uma rápida e drástica depleção de ATP, o que conduz à falência das bombas dependentes de ATP, nomeadamente da bomba de Na^+/K^+ ATPase e consequente despolarização da membrana (7), com libertação de uma elevada concentração de neurotransmissores, nomeadamente de glutamato, para a fenda sináptica.

Simultaneamente, ocorre uma inversão do transportador do glutamato nos neurónios e astrócitos, o qual em vez de remover o glutamato do espaço extracelular, liberta glutamato, aumentando ainda mais a sua concentração extracelular.

A elevada concentração de glutamato no meio extracelular resulta numa ativação excessiva e desregulada dos seus recetores ionotrópicos N-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA) e o recetor kainato (KA), o que provoca um desequilíbrio iónico, com influxo excessivo de cálcio e de sódio. O influxo de sódio acompanhado do influxo de cloro, promove o influxo de água, provocando a tumefação das células e rutura da membrana.

O influxo aumentado de cálcio associado ao mau funcionamento das Ca^{+2} ATPases, conduz a um grande aumento da concentração de cálcio no interior da célula, o que leva à ativação massiva de enzimas, nomeadamente de lipases, proteases e endonucleases e da sintase do óxido nítrico (NOS). (8)

Na mitocôndria, a acumulação de cálcio resulta em disfunção mitocondrial com aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), nomeadamente de radical anião superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) e aumento da produção de espécies reativas de nitrogénio (RNS) como o óxido nítrico (NO) devido à ativação da NOS mitocondrial, abertura do poro de permeabilidade transitória e consequente libertação de citocromo c, levando, assim, à morte neuronal.

Todos estes mecanismos atuando sinergicamente conduzem a dano e morte celular, contribuindo para a lesão isquémica cerebral (Figura 5, em anexo).

Na região da penumbra as células sofrem repetidas despolarizações, despolarizações peri-infarte, despoletadas pela libertação de K^+ e glutamato a partir do *core* isquémico, o que provoca dano e morte neuronal devido à acumulação de cálcio no interior dos neurónios, contribuindo, assim, para o alargamento do *core* isquémico.

Stresse oxidativo

As espécies reativas de oxigénio (ROS) e as espécies reativas de nitrogénio (RNS), são reconhecidos moduladores redox de importantes vias de sinalização celular, regulando uma variedade de processos celulares.

No entanto, quando em elevada concentração na célula, o que ocorre na isquémia, são responsáveis pela desregulação de vias de sinalização e expressão de genes, e/ou pela

modificação estrutural de lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, conduzindo, assim, a uma situação de stresse oxidativo, que contribui para o dano e morte celular no AVC isquémico.

É ainda de realçar que aquando do restabelecimento do fluxo sanguíneo na zona da penumbra ocorre uma elevada produção de ROS e uma diminuição do conteúdo intracelular de glutatião (GSH), importante antioxidante endógeno, provocando dano e morte celular nesta zona.

A mitocôndria disfuncional, a ativação da NADPH oxidase, da xantina oxidase e da NOS e o metabolismo do ácido araquidónico, constituem as principais fontes de espécies reativas no AVC isquémico. (9)

O $\cdot\text{NO}$ e o $\text{O}_2^{\cdot-}$, em elevada concentração na isquémia, reagem muito rapidamente formando peroxinitrito (ONOO^-) (reação 1), espécie oxidante e nitrante extremamente nefasta para a célula. (10) O ONOO^- pode induzir dano celular nomeadamente, através da nitração de resíduos de tirosina e oxidação de resíduos de cisteína em proteínas, oxidação do DNA e peroxidação lipídica. (11)



O facto de a mitocôndria ser uma das principais fontes de $\text{O}_2^{\cdot-}$ e possuir uma NOS localizada na sua membrana interna, fazem deste organito celular um dos locais mais importantes para a formação de ONOO^- *in vivo*. Assim sendo, não é de estranhar que a mitocôndria constitua um alvo potencial para esta espécie reativa. (12) Assim, vários estudos mostram que o ONOO^- inibe o complexo I e IV da cadeia respiratória mitocondrial, bem como a ATP sintase, o que leva a um aumento da produção mitocondrial de ROS e a uma diminuição da síntese de ATP. (13,14) O ONOO^- , nitra o resíduo de tirosina 34 da superóxido dismutase dependente de manganésio (MnSOD), enzima que cataliza a dismutação do radical anião superóxido, inibindo, assim, a sua atividade, o que conduz, também, a um aumento do $\text{O}_2^{\cdot-}$. (15)

Também o citocromo c, em elevada concentração na mitocôndria, constitui um importante alvo para o ONOO^- . O ONOO^- pode oxidar diretamente o citocromo c. (16) Este, uma vez oxidado, pode ser nitrado por intermédio de radicais livres resultantes do metabolismo do ONOO^- (17), ganhando uma nova função de peroxidase, oxidando a cardiolipina na membrana interna da mitocôndria, o que facilita a libertação do citocromo c nativo para citosol, desencadeando o processo de morte apoptótica. (18)

O ONOO^- e outras espécies reativas podem também induzir a abertura do poro de transição mitocondrial com a consequente libertação de proteínas apoptóticas para o citosol. (19) Além do mais, o ONOO^- danifica a estrutura da barreira hematoencefálica (BHE) e aumenta a sua permeabilidade. (20)

Acidose

A acidose desempenha um papel crucial no dano e morte neuronal que ocorre na isquémia cerebral. Em condições anaeróbias, a glicólise é o único mecanismo através do qual as células conseguem produzir quantidades suficientes de ATP. Neste processo forma-se lactato, cuja acumulação resulta numa diminuição do pH e em consequentes danos neuronais. (21)

Inflamação

A neuroinflamação desempenha um papel crucial na evolução dos eventos isquémicos.

A unidade neurovascular é constituída essencialmente por células endoteliais cerebrovasculares que formam a barreira hematoencefálica (BHE), microglia, astrócitos, periócitos e neurónios. (6) A comunicação dinâmica entre estes vários tipos de células que constituem a unidade neurovascular é crucial para a manutenção da homeostase cerebral e uma disfunção desta interação leva ao desenvolvimento de doenças. (20)

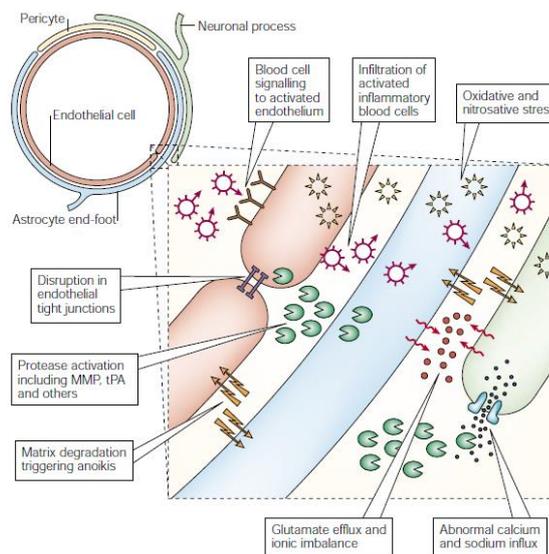


Figura 3: Representação esquemática da unidade neurovascular. Após isquémia, perturbações na integridade funcional da unidade neurovascular desencadeiam diversas castatas de lesão. A interação dos neutrófilos com o endotélio ativado e a produção de ROS/RNS induzem a produção de metaloproteínas da matrix (MMPs) e outras proteases, que destoem a matrix e provocam a quebra das junções apertadas da barreira hematoencefálica. Retirado de (6).

A neuroinflamação desempenha um papel crucial na evolução dos eventos isquémicos e envolve os vários tipos de células que constituem a unidade neurovascular (Figura 3)

A microglia desempenha neste processo um papel crucial, sendo rapidamente ativada. Esta ativação envolve uma profunda alteração da sua morfologia, um aumento da expressão de recetores de superfície e a produção de mediadores inflamatórios tais como citocinas pró-inflamatórias que incluem o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina 1- β (IL 1- β), ROS e RNS, podendo desta forma ocorrer um agravamento da lesão isquémica. Estes mediadores inflamatórios têm um profundo impacto não só nos neurónios como também nas próprias células endoteliais, podendo inclusive levar a uma disfunção da barreira hematoencefálica (BHE). (20) As células endoteliais sofrem também ativação produzindo mediadores inflamatórios.

As citocinas inflamatórias como TNF- α e a interleucina 1- β em elevada concentração induzem a expressão de moléculas de adesão, incluindo a molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e -2, a seletina E e P, pelas células endoteliais, as quais promovem a adesão de leucócitos, predominantemente neutrófilos e monócitos, ao endotélio. Posteriormente, estas células atravessam a parede vascular e infiltram-se no parênquima cerebral, processo que é promovido pela rutura da BHE. O recrutamento dos neutrófilos pode obstruir a microcirculação e conseqüentemente evitar a restauração do fluxo sanguíneo. Além do mais, uma vez no parênquima cerebral produzem e libertam citocinas, quimiocinas, espécies reativas e enzimas proteolíticas como metaloproteinases (MMPs), que agravam a disfunção da barreira hematoencefálica, provocam edema e contribuem para a morte celular. (5)

Apoptose

Enquanto no *core* isquémico as células, dada a intensidade do insulto, morrem predominantemente por um processo necrótico, as células da penumbra com a sua função comprometida morrem mais lentamente e, normalmente, por apoptose.

A morte celular por apoptose é o mecanismo através do qual o organismo consegue remover células alteradas ou disfuncionais e caracteriza-se pela diminuição do tamanho celular, condensação e, por vezes, fragmentação da cromatina e pela formação de corpos apoptóticos. O processo apoptótico é regulado por diversos fatores tais como: proteínas da família Bcl-2; proteína Apaf-1; e proteases (caspases).

As caspases são uma família de proteases dependentes de cisteína. Estas, consoante a sua ordem de ativação, podem ser classificadas em caspases iniciadoras (caspases 2, 8, 9 e

10) ou caspases efetoras (caspase 3, 6 e 7). As caspases iniciadoras quando ativadas são responsáveis pela ativação das caspases efetoras, as quais clivam proteínas intracelulares, de modo específico, incluindo proteínas estruturais, de reparação do DNA e também o inibidor do CAD (caspase-activated deoxyribonuclease). Uma vez ativado, o CAD é responsável pela fragmentação do DNA. (22) A ativação desta família de proteases pode ocorrer por intermédio de eventos mitocondriais ou por ativação de recetores de superfície, designados por recetores de morte.

No primeiro caso, após estímulo apoptótico, a mitocôndria pode libertar o citocromo c para o citosol. Este liga-se ao Apaf-1 (do inglês, *apoptotic protease activating factor-1*) formando um complexo que resulta em ativação da caspase-9. Uma vez ativa, a caspase-9 vai, por sua vez, ativar caspases executoras do programa de morte celular, nomeadamente, a caspase-3, que promove a degradação de vários substratos. A libertação do citocromo c é regulada pelas proteínas da família Bcl-2. O balanço entre as proteínas pró-apoptóticas (Bax, Bak e Bid) e as proteínas anti-apoptóticas (Bcl-2 e Bcl-X_L) desta família determina a permeabilidade da membrana mitocondrial e a libertação do citocromo c. (23) Para além do citocromo c, também o fator indutor de apoptose (AIF) é libertado da mitocôndria para o citosol, de onde migra para o núcleo iniciando a fragmentação do DNA e consequentemente um processo de morte independente de caspases. (24)

A via apoptótica pode também, tal como referido atrás, ser ativada pela ligação de ligandos como o Fas e o TNF- α , a recetores específicos designados por recetores de morte. Esta ligação despoleta uma cascata de sinalização que resulta em ativação da caspase-8. Esta caspase cliva uma proteína da família Bcl-2, a Bid, que migra para a mitocôndria, onde inicia o processo de saída do citocromo c. A caspase-8 pode ainda ativar diretamente as caspases executoras, nomeadamente a caspase-3. (23)

POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS QUE MELHOREM O OUTCOME NEUROLÓGICO DO PÓS-AVC

As células da penumbra, ao contrário das células do *core* isquêmico que sofrem um processo de necrose irreversível, são potencialmente recuperáveis. Assim, o principal objetivo do tratamento no AVC isquêmico é proteger a penumbra o mais cedo possível, evitando a morte das células nesta área e conseqüentemente o aumento do *core* isquêmico.

Atualmente, o único tratamento aprovado passa pela fibrinólise do coágulo que provoca a oclusão do vaso sanguíneo, com o ativador tecidual do plasminogênio recombinante (rtPA). Este tratamento restabelece o fluxo sanguíneo da área afetada. No entanto, tem uma curta janela temporal de eficácia terapêutica (até 3h após o início dos sintomas) e aumenta o risco de hemorragia em aproximadamente 10 vezes. (25) O rtPA medeia o aumento da expressão da MMP-9, que provoca a ruptura da BHE, permitindo a passagem de sangue para o parênquima cerebral. (26) Para além disto, uma vez no parênquima o rtPA interage com os recetores NMDA, aumentando a lesão neuronal por induzir excitotoxicidade. (27)

Por estas razões, o rtPA é apenas administrado a uma minoria dos doentes com AVC e constitui uma terapêutica de risco, o que torna imperioso o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas seguras e eficazes, que melhorem o *outcome* e se traduzam em recuperação da função neuronal.

Embora um grande número de moléculas com propriedades neuroprotetoras tenham vindo a ser investigadas como potenciais estratégias terapêuticas no AVC, até ao momento, os resultados não têm sido muito positivos e, conseqüentemente, nenhuma foi aprovada.

No entanto, encontram-se, atualmente, em estudo moléculas que têm revelado alguns resultados promissores.

Os mecanismos moleculares desencadeados durante a isquémia tais como a excitotoxicidade, o desequilíbrio iónico, o stresse oxidativo e a inflamação e que levam a dano e morte celular, constituem os principais alvos destas moléculas. Os antagonistas dos recetores NMDA e AMPA são compostos potencialmente neuroprotetores, por impedirem a excitotoxicidade. Um antagonista parcial destes recetores é a memantina, usada no tratamento da doença de Alzheimer que, quando administrada após o AVC, melhora a recuperação neurológica. Este fármaco bloqueia preferencialmente os recetores NMDA que estão ativados em demasia numa situação isquémica. Deste modo, a memantina permite a

normal neurotransmissão, bloqueando somente recetores afetados pela excitotoxicidade. Estudos recentes demonstraram que este fármaco promove não só a recuperação neurológica pós-isquêmica como também a remodelação e a plasticidade cerebral, abrindo novos horizontes para a melhoria dos *outcomes* neurológicos no pós-AVC. (28)

Outra alternativa para reduzir os efeitos deletérios da excitotoxicidade é a modulação do influxo de cálcio. Neste contexto, o Ginsenosídeo-Rd (componente purificado das saponinas do *Panax notoginseng*) demonstrou inibir o influxo de cálcio mediado por recetores, atenuar o stresse oxidativo e preservar a função neuronal em modelos animais de AVC isquémico. (29) Provavelmente através destes mecanismos o Ginsenosídeo-Rd mostrou ter efeitos benéficos no tratamento do AVC isquémico agudo num ensaio clínico conduzido em doentes chineses. (30)

A resposta inflamatória que sucede um episódio de isquemia é um alvo terapêutico promissor. Contudo, moléculas como fingolimod, natalizumab, antagonistas dos recetores da IL-1 e a minociclina ainda não demonstraram eficácia terapêutica significativa. (31) As estatinas conhecidas pela sua ação hipolipidémica, apresentam também propriedades anti-inflamatórias. A atorvastatina para além de aumentar a biodisponibilidade do NO vascular, inibe a via inflamatória do fator nuclear κB (NF- κB), reduzindo a síntese de citocinas, quimiocinas, metaloproteinases e moléculas de adesão. Apesar de um estudo clínico com esta molécula não ter demonstrado benefício durante a fase aguda do AVC isquémico, evidencia uma possível melhoria funcional ao fim de 3 meses. (32)

Também a neutralização do stresse oxidativo e nitrosativo pode ser uma importante estratégia terapêutica. O ácido úrico representa o produto final do catabolismo das purinas nos humanos e é um importante antioxidante endógeno do plasma. Num estudo de fase IIb/III, este composto, administrado concomitantemente com o rtPA, demonstrou ter efeitos benéficos quando comparado com placebo, aumentando em 6% o número de doentes totalmente independentes ao fim de 3 meses. (33) Para além disto, o ácido úrico também revelou uma diminuição da progressão do *core* isquémico e melhores *outcomes* funcionais em subgrupos altamente vulneráveis, como mulheres e indivíduos com hiperglicémia. Este aumento de eficácia pode ser explicado pelos níveis inferiores de ácido úrico endógeno nas mulheres (34) e pelo aumento do stresse oxidativo induzido pela glucose. (35) A relevância clínica destes resultados justifica uma maior investigação do uso de ácido úrico no tratamento do AVC.

FATORES DE RISCO NO AVC

Segundo o Dicionário de Epidemiologia, um fator de risco é «*um fator causalmente relacionado a uma mudança no risco de um processo, resultado ou condição de saúde relevante*» (36), ou seja, um atributo do indivíduo, ou do ambiente, que aumenta a probabilidade de ocorrência de uma doença.

São inúmeros os fatores de risco para a ocorrência de AVC, sendo estes, normalmente, classificados em modificáveis e não modificáveis, de acordo com o facto de poderem ou não ser alvo de intervenção.

Nos fatores de risco não modificáveis incluem-se a idade, o género, a etnia e fatores genéticos.

Os principais fatores de risco modificáveis para o AVC incluem fatores nutricionais, alcoolismo, hábitos tabágicos, sedentarismo, obesidade e doenças como a hipertensão arterial (HTA), a Diabetes *mellitus* (DM), dislipidémias e arritmias cardíacas como a fibrilação auricular.

A. Fatores de risco não modificáveis

Idade

A idade é um dos mais importantes fatores de risco não modificáveis para todos os tipos de AVC. O risco cardiovascular está diretamente relacionado com a idade, pelos efeitos cumulativos do envelhecimento do próprio sistema cardiovascular e pelo aumento da prevalência de outros fatores de risco. O risco de AVC duplica a cada década de vida que passa após os 55 anos, tanto em homens como em mulheres. (37) Além do mais, cerca de dois terços de todos os AVCs ocorrem em indivíduos com mais de 65 anos. (38) No entanto, é importante realçar que o AVC não é uma doença exclusiva dos idosos, verificando-se que a sua incidência tem vindo a aumentar em indivíduos jovens. (39)

Género

Geralmente, os homens apresentam maior incidência de AVC do que as mulheres. Para homens e mulheres abaixo dos 45 anos de idade, a taxa de mortalidade por AVC é similar, mas dos 45 aos 74 anos esta é superior nos homens. As mulheres apresentam maior esperança média de vida e a idade média do primeiro AVC é superior (devido à perda da proteção pelos estrogénios após a menopausa). No entanto sofrem AVC mais severos. (40)

Etnia

Pessoas de raça negra, assim como alguns hispano-americanos, apresentam maior incidência de todos os tipos de AVC e maiores taxas de mortalidade, quando comparados com indivíduos de raça branca. A maior prevalência de fatores de risco como a HTA, obesidade e DM são possíveis razões para a maior incidência e taxa de mortalidade em pessoas desta etnia. (39)

Fatores genéticos

Múltiplos fatores genéticos podem estar implicados na ocorrência de AVC. A história familiar de AVC aumenta o risco de sofrer um AVC em cerca de 30%. Este aumento pode ser devido a: hereditariedade genética de fatores de risco para o AVC ou da suscetibilidade para estes; partilha de estilos de vida semelhantes e interação entre fatores genéticos e ambientais. Algumas doenças genéticas, como os aneurismas cerebrais, estão associadas a um reconhecido aumento do AVC. Para além desta, a presença de doenças do metabolismo da homocisteína e outras coagulopatias incluindo a deficiência de proteínas C e S, mutações no fator V de Leiden, entre outros, conduzem a um risco aumentado de trombose e consequente risco de AVC isquémico. (39)

B. Fatores de risco modificáveis

Os fatores de risco modificáveis são o alvo das estratégias de prevenção do AVC. É imperativo diagnosticar e corrigir doenças de risco vascular como a hipertensão arterial, a Diabetes *mellitus* e as dislipidémias e promover estilos de vida saudáveis.

Hipertensão arterial

A circulação normal do sangue implica a existência de pressão sobre as paredes das artérias. Esta pressão é essencial para que o sangue percorra o seu trajeto. No entanto, alguns fatores podem fazer com que esta pressão aumente em excesso, provocando a deterioração das paredes das artérias, o aumento do risco de aterosclerose e trombose, aneurismas e hemorragias cerebrais. (41)

A HTA é o fator de risco mais relevante para o AVC, demonstrando forte associação para qualquer um dos seus tipos. O risco de AVC aumenta progressivamente com o aumento da HTA. (39) Tem uma elevada prevalência em Portugal (36% em 2015) que aumenta com a idade. (42) O tratamento da HTA reduz significativamente o risco de AVC, sendo uma das principais estratégias de prevenção.

Diabetes mellitus

A Diabetes *mellitus* é uma doença do metabolismo caracterizada por elevada glicose no sangue (hiperglicémia), resultante de problemas na ação e/ou secreção de insulina. Um estado crónico de hiperglicémia induz, a longo prazo, diferentes patologias em vários órgãos, nomeadamente nos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. (43) A alteração do metabolismo nas pessoas com esta patologia aumenta a suscetibilidade para outros fatores de risco, tais como a aterosclerose, a HTA e dislipidémia.

A DM é uma doença que afeta milhares de portugueses (só em 2015 estavam registados 908950 casos). (42) Alguns estudos confirmaram que risco cardiovascular da DM pode diminuir se for efetuado um tratamento intensivo da HTA e da dislipidémia e se se modificarem comportamentos de risco. (39)

Dislipidémia

O colesterol é um lípido que desempenha funções importantíssimas no organismo. No entanto, em elevada concentração poderá levar ao desenvolvimento de aterosclerose, constituindo um importante fator de risco para o AVC.

As LDL (do inglês: *Low Density Lipoproteins*) são lipoproteínas responsáveis por transportar o colesterol para os tecidos extra-hepáticos, enquanto as HDL (do inglês: *High Density Lipoproteins*) são lipoproteínas responsáveis pelo transporte reverso (dos tecidos extra-hepáticos para o fígado, onde o colesterol é metabolizado). A acumulação de LDL conduz a problemas como a aterosclerose. Esta patologia caracteriza-se pela acumulação de lípidos nas paredes das artérias, formando placas que impedem o normal fluxo de sangue. Desta forma, valores elevados de colesterol representam um risco aumentado de AVC isquémico.

Em Portugal, a taxa de prevalência de colesterol total elevado foi de 63,3% em 2015. (42) Estudos randomizados demonstraram que o tratamento com estatinas reduz o risco de AVC. (39)

Obesidade

A obesidade, considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma epidemia, afeta a longevidade e a qualidade de vida, favorecendo o aparecimento de patologias como a DM tipo 2, a hipertensão arterial e a dislipidémia, aumentando, portanto, o risco cardiovascular. Uma forma de classificar o grau de obesidade é pela fórmula do índice

de massa corporal (IMC) e, segundo a OMS, o excesso de peso corresponde a um valor de IMC entre 25 e 30 e a obesidade a um valor acima dos 30. Segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia, «*Em Portugal, quase metade da população apresenta excesso de peso e perto de um milhão de adultos sofre de obesidade*». (44)

Fibrilhação auricular

A fibrilhação auricular é o tipo de arritmia cardíaca crónica mais frequente, em que ocorrem batimentos irregulares devido à anormal contração das aurículas. (45) O coração não consegue efetuar a sístole auricular e perde-se a normal sequência aurículo-ventricular, pelo que o sangue não é bombeado eficientemente do coração, tendendo a acumular-se, aumentando o risco de formação de coágulos. Por esta razão, a fibrilhação auricular é um fator de risco para o AVC. O tratamento com anticoagulantes previne a formação de coágulos, reduzindo, desta forma, a taxa de AVC isquémico.

Tabagismo

O hábito de fumar prejudica gravemente a saúde do indivíduo e dos que o rodeiam. O fumo do tabaco contém substâncias tóxicas com efeitos cardiovasculares deletérios, incluindo alterações na resposta vasomotora das artérias e na resistência do vaso. A nicotina aumenta as catecolaminas plasmáticas, produzindo alterações hemodinâmicas e o monóxido de carbono inibe a NOS endotelial, provocando disfunção endotelial e aceleração do processo aterogénico. (46) Por estes motivos, o tabagismo pode potenciar os efeitos negativos de outros fatores de risco vasculares (FRV).

Estudos efetuados nos Estados Unidos concluíram que fumar contribui para cerca de 12% a 14% de todas as mortes por AVC e que a cessação tabágica conduz a uma redução do seu risco. (39) Em Portugal estima-se que, no ano de 2015, o tabaco tenha contribuído para a morte de mais de 11000 pessoas, das quais 6% foram mortes por doenças cérebro-cardiovasculares.

Sedentarismo

O sedentarismo ou inatividade física é um fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O exercício físico contribui para a correção de muitos fatores de risco como a HTA, DM, obesidade e dislipidémia. Para além de diminuir o risco cardiovascular, a atividade física contribui para a saúde e bem-estar físico e psíquico.

Segundo os dados do Eurobarómetro (2014), 72% dos adultos portugueses “nunca” ou “raramente” faziam exercício. Estima-se que, no nosso país, a mortalidade associada ao sedentarismo seja de 14%. Assim, «se a atividade física se generalizasse a toda a população, uma em cada 7 mortes poderia ser evitada anualmente». (47)

Dieta

Da mesma forma que a atividade física, a dieta pode influenciar o risco de doenças cardiovasculares pela redução dos FRV.

Segundo a Direção-Geral da Saúde (DGS), «comer mal é o principal responsável pela perda de anos de vida saudável dos portugueses e a obesidade (peso a mais) o maior problema de saúde pública». Estimativas do Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF) revelam que o consumo de frutas e produtos hortícolas se encontra abaixo dos valores recomendados (-6% e -12% respectivamente), enquanto o consumo de carne, peixe e ovos se encontra acima do que é desejável (+10%). A ingestão de alimentos com açúcar (bolos, doces e bolachas), *snacks* salgados, *pizzas*, refrigerantes, néctares e bebidas alcoólicas representam cerca de 21% do consumo total diário. A ingestão de sódio recomendada pela OMS é de 5g de sal/dia; porém, a população portuguesa apresenta um consumo médio diário de 7,3g de sal. (48)

A má alimentação da população portuguesa é um problema crescente de saúde pública, predispondo claramente para patologias como a obesidade, a DM, as dislipidémias e a HTA. É essencial a mudança dos hábitos alimentares dos portugueses como estratégia de prevenção de doenças cardiovasculares, incluindo do AVC.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DO AVC

A prevenção pode ser classificada em dois níveis: primária e secundária. A prevenção primária é direcionada para indivíduos sem histórico de AVC ou outras patologias cardiovasculares, mas com um ou mais fatores de risco. O seu objetivo é prevenir a ocorrência de eventos coronários ou vasculares cerebrais. Por outro lado, a prevenção secundária é direcionada para pessoas com doenças cardíacas estabelecidas (ou equivalente, como a DM) e/ou histórico de AVC. O seu objetivo é evitar a recorrência e a morte prematura.

Indivíduos que apresentem algum dos fatores modificáveis acima referidos devem ser acompanhados pelas equipas de saúde, no sentido de se diminuir o risco vascular, evitando, assim, um possível AVC.

Considerando os fatores de risco enumerados, a prevenção do AVC assenta essencialmente na promoção de um estilo de vida saudável e no diagnóstico e correção atempada das doenças que são fatores de risco vascular, sendo de referir a implementação das seguintes medidas:

- ✓ Dieta equilibrada e variada com baixo teor de sal e gorduras saturadas e rica em frutas, vegetais e legumes;
- ✓ Cessação tabágica;
- ✓ Atividade física regular;
- ✓ Redução do consumo de bebidas alcoólicas;
- ✓ Redução de peso nos indivíduos com um elevado índice de massa corporal e obesos;
- ✓ Avaliação regular da pressão arterial e controlo desta através da modificação do estilo de vida e eventualmente de uma terapêutica farmacológica individualizada, de modo a obter valores normais de tensão arterial (120/80mmHg);
- ✓ Avaliação regular da glicémia e controlo da mesma através de modificações do estilo de vida e de uma de uma terapêutica farmacológica individualizada;
- ✓ Avaliação regular dos níveis de colesterol sérico e controlo dos mesmos através de modificações do estilo de vida e/ou terapêutica farmacológica, nomeadamente com estatinas.

O PAPEL DO FARMACÊUTICO

Sendo a prevenção o foco primordial da medicina atual, o farmacêutico comunitário encontra-se na primeira linha de atuação, pela relação direta com o utente. Esta proximidade faz do farmacêutico o primeiro agente de saúde a quem a população recorre, em caso de dúvida ou em busca de conselhos. Assim, é possível estabelecer uma relação de respeito e confiança entre a farmácia e a população.

As doenças cardiovasculares, nas quais se inclui o AVC, são das principais causas de incapacidade e morte em Portugal, sendo uma prioridade a sua prevenção. Como já analisado anteriormente, existem não só fatores intrínsecos que predisõem o indivíduo para esta patologia, mas também outros passíveis de intervenção que podem reduzir o risco de o indivíduo vir a ter um AVC. Para modificar um fator de risco, é necessário eliminar velhos hábitos e introduzir mudanças na rotina pessoal, nem sempre uma tarefa fácil para a maioria da população. É nesta altura que o farmacêutico comunitário desempenha um papel preponderante no seio da comunidade. Para introduzir novos hábitos é crucial sensibilizar o utente acerca dos fatores de risco e das patologias associadas, esclarecendo todas as dúvidas e promovendo a correta utilização dos medicamentos, por forma a garantir a adesão à terapêutica. Além do mais, devido à proximidade com o utente, o farmacêutico comunitário pode, de forma precoce, despistar e identificar sinais de alerta de algumas patologias.

Desta forma, a intervenção do farmacêutico reveste-se de notória importância para a saúde pública acrescentando às funções de técnico do medicamento inestimáveis benefícios sócio-económicos.

NOTAS FINAIS

O acidente vascular cerebral e os seus diversos fatores de risco continuam a ser um importante foco de investigação, devido à forte incidência e prevalência desta doença, não só em Portugal como também no resto do mundo.

Os fatores de risco da doença vascular cerebral são hoje bem conhecidos e a sua prevenção e tratamento têm um grande impacto na redução do risco de AVC. O estudo da célula em situações de isquémia permitiu um maior conhecimento dos eventos que ocorrem no AVC, nomeadamente os mecanismos de excitotoxicidade, stresse oxidativo, apoptose e inflamação, abrindo portas a novos alvos terapêuticos.

Grandes avanços foram alcançados nas últimas décadas e a tendência decrescente das taxas de mortalidade tem sido um estímulo para os profissionais de saúde, recompensando o esforço e dedicação das equipas de trabalho. No entanto, o sucesso pleno deste combate apenas e só será alcançado com uma maior e mais eficaz sensibilização da população para esta problemática.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organisation – **The atlas of Heart Disease and Stroke**. [s.l.]: [s.n.], 2002.
2. PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde. – **Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números**. 2015 [Acedido a: 12 de 08 de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie.aspx>
3. DIAS, C.M., SOUSA-UVA, M. – **Prevalência de Acidente Vascular Cerebral na população portuguesa: dados da amostra ECOS 2013**. Boletim Epidemiológico INSA. Vol. 9, 2, (2014), pp. 12–14.
4. LLOYD-JONES, D., ADAMS, R., CARNETHON, M., DE SIMONE, G., FERGUSON, B.T., FLEGAL, K., FORD, E., FURIE, K., GO, A., GREENLUND, K., HAASE, N., HAILPERN, S., HO, M., HOWARD, V., KISSELA, B., KITTNER, S., LACKLAND, D., LISABETH, L., MARELLI, A., MCDERMOTT, M., MEIGS, J., MOZAFFARIAN, D., NICHOL, G., O'DONNELL, C., ROGER, V., ROSAMOND, W., SACCO, R., SORLIE, P., STAFFORD, R., STEINBERGER, J., THOM, T., WASSERTHIEL-SMOLLER, S., WONG, N., WYLIE-ROSETT, J., HONG, Y. – **Heart Disease and Stroke Statistics—2009 Update**. *Circulation*., Vol. 119, 3, (2009) pp. e21–e181.
5. CANDELARIO-JALIL, E. – **Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: Considerations for the development of novel neurotherapeutics**. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 10, (2009), pp. 644–654.
6. ENG, L.H., DALKARA, T., MOSKOWITZ, M.A. – **Mechanisms, challenges and opportunities in stroke**. *Nature Reviews Neuroscience*. Vol. 4, 5, (2003), pp. 399–414.
7. BRETÓN, RR., GARCÍA RODRÍGUEZ, JC. – **Excitotoxicity and Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke**. *Acute Ischemic Stroke*, Prof. Julio Cesar Garcia Rodriguez (Ed.), InTech, 2012. [Acedido: 16 de 08 de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.intechopen.com/books/acute-ischemic-stroke/excitotoxicity-and-oxidative-stress-in-acute-ischemic-stroke>.
8. GRAHAM, S.H., HICKEY, R.W. – **Molecular Pathophysiology of Stroke**. In: DAVIS LK., CHARNEY, D., COYLE, J.T., NEMEROFF, C. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Williams, & Wilkins, 2002.pp. 1317–1326.
9. HALLIWELL, B., CROSS, C.E. – **Oxygen-Derived Species : Their Relation to Human Disease and Environmental Stress**. *Environmental Health Perspectives*. Vol. 102, Suplemento 10: Oxygen Radicals and Lung Injury, (1994), pp. 5–12.
10. BECKMAN, J.S., BECKMAN, T.W., CHEN, J., MARSHALL, P.A., FREEMAN, B.A. – **Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide**. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America. Vol. 87, 4, (1990) pp. 1620–1624.
11. RADI, R., BECKMAN, J.S., BUSH, K.M., FREEMAN, B.A. – **Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide.** Archives of Biochemistry and Biophysics. Vol. 288, 2, (1991), pp. 481–487.
 12. RADI, R., CASSINA, A., HODARA, R., QUIJANO, C., CASTRO, L. – **Peroxynitrite reactions and formation in mitochondria.** Free Radical Biology & Medicine. Vol. 33, 11, (2002), pp. 1451–1464.
 13. RIOBÓ, N.A., CLEMENTI, E., MELANI, M., BOVERIS, A., CADENAS, E., MONCADA, S., PODEROSO, J. – **Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH: ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation.** Biochemical Journal. Vol. 359, 1, (2001), pp. 139–145.
 14. BROWN, G.C., BORUTAITE, V. – **Nitric oxide, cytochrome c and mitochondria.** Biochemical Society Symposia. Vol. 66, (1999), pp. 17–25.
 15. SURMELI, N.B., LITTERMAN, N.K., MILLER, A-F., GROVES, J.T. – **Peroxynitrite Mediates Active Site Tyrosine Nitration in Manganese Superoxide Dismutase. Evidence of a Role for the Carbonate Radical Anion.** Journal of the American Chemical Society. Vol. 132, 48, (2010), pp. 17174–17185.
 16. THOMSON, L., TRUJILLO, M., TELLERI, R., RADI, R. – **Kinetics of Cytochrome C²⁺ Oxidation by Peroxynitrite: Implications for Superoxide Measurements in Nitric Oxide-Producing Biological-Systems.** Archives of Biochemistry and Biophysics. Vol. 319, 2, (1995), pp. 491–497.
 17. JANG, B., HAN, S. – **Biochemical properties of cytochrome c nitrated by peroxynitrite.** Biochimie. Vol. 88, 1, (2006), pp. 53–58.
 18. KAGAN, V.E., TYURIN, V.A., JIANG, J., TYURINA, Y.Y., RITOV, V.B., AMOSCATO, A.A., OSIPOV, A.N., BELIKOVA, N.A., KAPRALOV, A.A., KINI, V., VLASOVA, I.I., ZHAO, Q., ZOU, M., DI, P., SVISTUNENKO, D.A., KURNIKOV, I.V., BORISENKO, G.G. – **Cytochrome c acts as a cardiolipin oxygenase required for release of proapoptotic factors.** Nature Chemical Biology. Vol. 1, 4, (2005), pp. 223–232.
 19. HALESTRAP, A.P., PASDOIS, P. – **The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease.** Biochimica et Biophysica Acta. Vol. 1787, 11, (2009), pp. 1402–1415.
 20. RONALDSON, P.T., DAVIS, T.P. – **Blood-Brain Barrier Integrity and Glial Support: Mechanisms that can be Targeted for Novel Therapeutic Approaches in Stroke.** Current Pharmaceutical Design. Vol. 18, 25, (2012), pp. 3624–3644.

21. ZHANG, Z., YAN, J., SHI, H. – **Hyperglycemia as a Risk Factor of Ischemic Stroke.** *J Drug Metab Toxicol.* Vol. 4: 153. (2013).
22. SHI, Y. – **Mechanisms of Caspase Activation and Inhibition during Apoptosis.** *Molecular Cell.* Vol. 9, (2002), pp. 459–470.
23. ANTONSSON, B. – **Mitochondria and the Bcl-2 family proteins in apoptosis signaling pathways.** *Molecular and Cellular Biochemistry.* Vols. 256-257, (2004), pp. 141–155.
24. Susin, S.A., Daugas, E., Ravagnan, L. – **Two distinct pathways leading to nuclear apoptosis.** *The Journal of experimental medicine.* Vol. 192, 4, (2000), pp. 571–580.
25. FURLAN, A.J., KATZAN, I.L., CAPLAN, L.R. – **Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke.** *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* Vol. 5, (2003), pp.171–180.
26. TOSHIHISA, S., ENG, L.H. – **Involvement of Matrix Metalloproteinase in Thrombolysis-Associated Hemorrhagic Transformation After Embolic Focal Ischemia in Rats.** *Stroke.* Vol. 33, (2002), pp. 831–836.
27. NICOLE, O., DOCAGNE, F., ALI, C., MARGAILL, I., CARMELIET, P., MACKENZIE, E.T., VIVIEN, D., BUISSON, A. – **The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling.** *Nature Medicine.* Vol. 7, (2001), pp. 59–64.
28. WANG, Y., SANCHEZ-MENDOZA, E.H., DOEPPNER, T.R., HERMANN, D.M. – **Post-acute delivery of memantine promotes post-ischemic neurological recovery, peri-infarct tissue remodeling, and contralesional brain plasticity.** *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* Vol. 37, 3, (2016), pp. 980 – 993.
29. LEE, J.H., JEONG, S.M., KIM, J.H., LEE, B.H., YOON, I.S., LEE, J.H., CHOI, S.H., LEE, S.M., PARK, Y.S., LEE, J.H., KIM, S.S., KIM, H.C., LEE, B.H., NAH, S.Y. – **Effects of ginsenosides and their metabolites on voltage-dependent Ca(2+) channel subtypes.** *Molecules and Cells.* Vol. 2, (2006), pp. 52–62.
30. LIUA, X., XIAB, J., WANGB, L., SONGC, Y., YANGD, J., YANE, Y., RENF, H., ZHAO, G. – **Efficacy and safety of ginsenoside-Rd for acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II multicenter trial.** *European Journal of Neurology.* Vol. 16, (2009), pp. 569–575.
31. CHAMORRO, A., DIRNAGL, U., URRRA, X., PLANAS, A.M. **Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation.** *The Lancet Neurology.* (2016). Disponível na internet: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00114-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00114-9).
32. MUSCARI, A., PUDDU, G.M., SANTORO, N., SERAFINI, C., CENNI, A., ROSSI, V., ZOLI, M. – **The Atorvastatin During Ischemic Stroke Study: A Pilot**

- Randomized Controlled Trial.** *Clinical Neuropharmacology*. Vol. 34, 4, (2011), pp. 141–147.
33. CHAMORRO, A., AMARO, S., CASTELLANOS, M., SEGURA, T., ARENILLAS, J., MARTÍ-FÁBREGAS, J., GÁLLEGO, J., KRUPINSKI, J., GOMIS, M., CÁNOVAS, D., CARNÉ, X., DEULOFEU, R., ROMÁN, L.S., OLEAGA, L., TORRES, F., PLANAS, A.M., URICO-ICTUS Investigators. – **Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial.** *The Lancet Neurology*. Vol. 13, 5, (2014), pp. 453–460.
34. LLULL, L., LAREDO, C., RENÚ, A., PÉREZ, B., VILA, E., OBACH, V., URRÁ, X., PLANAS, A., AMARO, S., CHAMORRO, Á. – **Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke.** *Stroke*. Vol. 46, 8, (2015), pp. 2162–2167.
35. AMARO, S., LLULL, L., RENÚ, A., LAREDO, C., PEREZ, B., VILA, E., TORRES, F., PLANAS, A.M., CHAMORRO, Á. – **Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke.** *Annals of Neurology*. 2015 Vol. 77, 5, (2015), pp. 775–783.
36. International Epidemiological Association. – **A Dictionary of Epidemiology.** [ed.] Miquel Porta. [s.l.]: Oxford University Press, 2014.
37. CHOUDHURY, M.S.J.H., CHOWDHURY, M.T.I., NAYEEM, A., JAHAN, W.A. – **Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors of Stroke: A Review Update.** *Journal of National Institute of Neurosciences Bangladesh*. Vol. 1, 1, (2015), pp. 22–26.
38. FEIGIN, V.L., FOROUZANFAR, M.H., KRISHNAMURTHI, R., MENSAH, G.A., CONNOR, M., BENNETT, D.A., MORAN, A.E., SACCO, R.L., ANDERSON, L., TRUELSEN, T., O'DONNELL M., VENKETASUBRAMANIAN, N., BARKER-COLLO, S., LAWES, C.M., WANG, W., SHINOHARA, Y., WITT, E., EZZATI, M., NAGHAVI, M., MURRAY, C. – **Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010.** *Lancet*. 383 (9913): (2014), pp. 245–254.
39. GOLDSTEIN, L.B., BUSHNELL, C.D., ADAMS, R.J., APPEL, L.J., BRAUN, L.T., CHATURVEDI, S., CREAGER, M.A., CULEBRAS, A., ECKEL, R.H., HART, R.G., HINCHEY, J.A., HOWARD, V.J., JAUCH, E.C., LEVINE, S.R., MESCHIA, J.F., MOORE, W.S., NIXON, J.V., PEARSON, T.A. – **Guidelines for the primary prevention of stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.** American Heart Association. (2011).
40. HAAST, R.A.M., GUSTAFSON, D.R., KILIAAN, A.J. – **Sex Differences in Stroke.** *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. Vol. 32, 12, (2012), pp. 2100–2107.

41. Fundação Portuguesa de Cardiologia. – **A Saúde do Coração - Factores de Risco - Hipertensão**. [Acedido a: 16 de 08 de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>.
42. PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde. – **A Saúde dos Portugueses**. 2016. [Acedido a: 12 de 08 de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie.aspx>.
43. American Diabetes Association. – **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. Diabetes Care. Vol. 37, Suplemento 1, (2014).
44. Fundação Portuguesa de Cardiologia. – **Saúde do Coração - Factores de risco - Obesidade**. [Acedido a: 18 de 08 de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/obesidade/>.
45. CARRAGETA, M. – **Fundação Portuguesa de Cardiologia - Fibrilhação Auricular**. [Acedido a: 18 de 08 de 2017]. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/fibrilhacao-auricular/>.
46. SILVA, M.A. – **Efeitos do tabagismo sobre o sistema cardiovascular: hemodinâmica e propriedades elásticas arteriais**. São Paulo: [s.n.], 2005. Tese de Doutoramento.
47. TEIXEIRA, P. – **Quanto custa a inactividade física em Portugal?**. Público. 2017 [Acedido a: 27 de 08 de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.publico.pt/2017/02/12/sociedade/noticia/quanto-custa-a-inactividade-fisica-em-portugal-1761545>
48. PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde. – **Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável**. 2017. [Acedido a: 27 de 08 de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-869838-pdf.aspx?v=11736b14-73e6-4b34-a8e8-d22502108547>