



Maria João Ferreira Neto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Anti-Inflammatory Effects of Physical Exercise: Protective Mechanisms and Implications in Metabolic Diseases” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Margarida Freitas, da Dra. Rita Gomes e da Professora Doutora Alexandrina Mendes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Capa disponível em:** <http://www.stonybrook.edu/commcms/eap/happieru/health.html>

**Maria João Ferreira Neto**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Anti-Inflammatory Effects of Physical Exercise: Protective Mechanisms and Implications in Metabolic Diseases” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Margarida Freitas, da Dra. Rita Gomes e da Professora Doutora Alexandrina Mendes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Maria João Ferreira Neto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n° 2012156403, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Anti-Inflammatory Effects of Physical Exercise: Protective Mechanisms and Implications in Metabolic Diseases” 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, 12 de setembro de 2017.



---

(Maria João Ferreira Neto)

## **AGRADECIMENTOS**

*Devo agradecer em primeiro lugar aos meus orientadores, Professora Doutora Alexandrina Mendes, Doutora Ana Margarida Freitas, Doutora Joana Marques e Doutora Rita Gomes, toda a boa vontade e disponibilidade evidenciadas durante esta etapa final do curso e que foram determinantes para a realização desta tarefa.*

*Agradeço a todos os elementos que integram as equipas técnicas do Hospital CUF Descobertas e da Farmácia Mouraria, o constante acompanhamento, apoio e esclarecimentos, favorecendo a minha rápida integração nos grupos. Obrigada pela confiança depositada em mim.*

*Um particular agradecimento a todos os professores com os quais me cruzei ao longo dos cinco anos de formação na mais bela, inspiradora e carismática faculdade: a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.*

*Um agradecimento à Beatriz, companheira na aventura que decidimos empreender, optando por Lisboa para a realização do estágio. Fomos sempre cúmplices e fomentámos uma amizade que perdurará pelo tempo.*

*Agradeço à Ana e à Inês pela companhia durante a minha estadia em Coimbra. Apoiaramos sempre de modo incondicional e isso foi determinante para a nossa adaptação à vida na Universidade. Recordarei as nossas longas conversas!*

*Agradeço à Beatriz P., à Sara e à Rita o tempo despendido em sã e alegre convivência! Conhecemo-nos tão bem! Não posso esquecer as acesas trocas de ideias e constantes gargalhadas! Esta camaradagem revelou ser um complemento muito importante para o meu percurso.*

*Agradeço a disponibilidade que tiveram para comigo todos os amigos que fiz durante a passagem pela Universidade de Coimbra. Tornaram inolvidável esta jornada. Terão, sempre, um lugar privilegiado no meu coração.*

*Por fim o agradecimento obrigatório à minha família, a minha primordial base de apoio. Foi o meu suporte em todos os momentos. O seu amor, a preocupação constante, a confiança depositada em mim, foram determinantes para que realizasse com êxito esta caminhada, concretizando um particular sonho.*

# ÍNDICE

<b>PARTE I- RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR.....</b>	<b>6</b>
LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
INTRODUÇÃO.....	8
GRUPO JOSÉ DE MELLO SAÚDE.....	9
REDE CUF.....	9
HOSPITAL CUF DESCOBERTAS .....	9
SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO HCD .....	9
ANÁLISE SWOT .....	11
1. PONTOS FORTES .....	11
2. PONTOS FRACOS .....	16
3. OPORTUNIDADES.....	18
4. AMEAÇAS.....	19
CONCLUSÕES .....	20
BIBLIOGRAFIA.....	22
ANEXOS .....	23
<b>PARTE II- RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....</b>	<b>28</b>
LISTA DE ABREVIATURAS .....	29
INTRODUÇÃO.....	30
CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA MOURARIA.....	31
ANÁLISE SWOT .....	31
1. PONTOS FORTES .....	31
2. PONTOS FRACOS .....	38
3. OPORTUNIDADES.....	40
4. AMEAÇAS.....	41
CONCLUSÕES .....	43
BIBLIOGRAFIA.....	44
ANEXOS .....	45

<b>PARTE III- ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE: PROTECTIVE MECHANISMS AND IMPLICATIONS IN METABOLIC DISEASES ...</b>	<b>48</b>
ABSTRACT .....	49
ABBREVIATIONS LIST.....	50
INTRODUCTION .....	51
THE GENERAL ROLE OF INFLAMMATION .....	52
THE INTERPLAY BETWEEN INSULIN RESISTANCE, OBESITY, TYPE 2 DIABETES AND INFLAMMATION.....	52
CYTOKINES.....	55
1. TNF- $\alpha$ .....	55
2. IL-6.....	56
THE INTERACTION OF TNF- $\alpha$ AND IL-6.....	57
3. IL-10.....	58
4. LEPTIN .....	58
5. ADIPONECTIN .....	58
EXERCISE TRAINING EFFECTS .....	58
ORGAN ADAPTATIONS TO EXERCISE .....	59
1. SKELETAL MUSCLE .....	59
2. LIVER.....	60
3. ADIPOSE TISSUE .....	60
4. CARDIOVASCULAR SYSTEM.....	61
DIFFERENCES BETWEEN AEROBIC AND RESISTANCE TRAINING AND THEIR EFFECTS ON METABOLIC AND INFLAMMATORY STATUS.....	62
MODULATION OF PHYSICAL CAPACITY BY INFLAMMATION .....	64
CONCLUSIONS.....	66
ATTACHMENTS.....	69
BIBLIOGRAPHY .....	71

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**CUF-** Companhia União Fabril

**HCD-** Hospital CUF Descobertas

**HCIS-** Hospital CUF Infante Santo

**MICF-** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SF-** Serviços Farmacêuticos

**SWOT-** *Strenghts; Weaknesses; Opportunities; Threats*

**UCERN-** Unidade de Cuidados Especiais ao Recém-Nascido

**UCIP-** Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes

## INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, permite-me a realização de um estágio curricular em Farmácia Hospitalar se assim o desejar.

Decidi aproveitar esta oportunidade e realizei entre 9 de janeiro de 2017 e 4 de março de 2017 um estágio curricular em Farmácia Hospitalar nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital CUF Descobertas (HCD). Este estágio teve a orientação da Dr.<sup>a</sup> Ana Margarida Freitas, Diretora Técnica dos SF desse mesmo hospital e, também, de toda a equipa técnica que integra os SF do HCD.

O HCD é um hospital localizado no Parque das Nações, em Lisboa, conhecido pelo seu serviço de excelência, inovador e diferenciador.

Como estudante de ciências farmacêuticas, considero importante conhecer as diferentes áreas que constituem a profissão farmacêutica e daí, ter optado pela realização deste estágio.

Ao longo destes dois meses tive a oportunidade de passar pelos vários setores da Farmácia Hospitalar e, frequentemente, assumir o papel do farmacêutico.

Considero que a experiência foi muito enriquecedora e constituiu uma mais valia para o meu desenvolvimento profissional.

Foi possível aplicar os vários conhecimentos adquiridos ao longo de todo o curso permitindo, também, a consolidação dos mesmos.

O relatório que se segue foi elaborado segundo uma análise SWOT onde serão descritos os pontos fortes, fracos, as oportunidades e as ameaças relativamente a este estágio curricular.

## **GRUPO JOSÉ DE MELLO SAÚDE**

A história deste grupo na área de saúde inicia-se em 1945 com a abertura do Hospital CUF Infante Santo (HCIS) que se distinguiu, já na época, pela sua inovação.

O grupo possui atualmente, nove Hospitais, um instituto e oito clínicas <sup>2</sup> abertos por todo o país e que prestam cuidados de saúde aplicando os mais recentes conhecimentos técnicos e científicos.<sup>1</sup>

## **REDE CUF**

A CUF organiza-se em hospitais, institutos e clínicas diferindo os serviços prestados em cada uma.

Tendo em conta a minha experiência num dos hospitais deste grupo, comprovei a constante cooperação entre si, permitindo que determinados serviços de saúde possam ser prestados em unidades de saúde que não os detêm.

## **HOSPITAL CUF DESCOBERTAS**

O HCD foi inaugurado em 2001 e é considerado, atualmente, como um hospital líder na prestação de cuidados de saúde privados.<sup>3</sup>

Localiza-se na grande Lisboa, mais concretamente, na Rua Mário Botas no Parque das Nações possuindo uma extensão de 29.700 m<sup>2</sup>.<sup>4</sup>

Este hospital oferece cuidados de saúde nas áreas de internamento e ambulatório. A área de internamento conta com 158 camas, 5 salas de bloco cirúrgico central, 3 salas de blocos de partos, unidade de cuidados intensivos polivalentes (UCIP) e unidade de cuidados especiais ao recém-nascido (UCERN). Já a área de ambulatório dispõe de 2 salas de bloco de cirurgia, 72 gabinetes de consultas de especialidade, múltiplos meios de diagnóstico, exames especiais nas diversas áreas de saúde e tratamentos nas áreas de medicina física e de reabilitação, quimioterapia e radioterapia.<sup>4</sup>

## **SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO HCD**

O HCD presta SF de segunda a quinta-feira das 8h às 20h e sexta-feira das 8h às 21h. Este serviço localiza-se no piso -I do HCD junto das áreas de Medicina Dentária e Cirurgia Facial. A equipa dos SF é constituída por 10 Farmacêuticos, 1 técnico de farmácia e 6 auxiliares de ação médica, organizados do seguinte modo:

- Farmacêutica Coordenadora: Maria Teresa Aires;

- Farmacêutica Diretora Técnica: Ana Margarida Freitas;
- Farmacêutica 1º Substituta: Joana Marques Ferreira;
- Farmacêutico 2º Substituto: Miguel Freitas;
- Restante equipa Farmacêutica: Leonor Mira, Sílvia Martins, Catarina Bota, Isabel Marcos, Daniela Brites e Ana Filipa Cardoso;
- Técnico de Farmácia: João Crespo;
- Auxiliares de ação médica: Ana Coimbra, Hugo Santos, José Pedro, Hugo Carneiro, Ricardo Borges e Rita Marques.

A equipa exerce funções nas diversas áreas de coordenação, gestão, produção, distribuição e farmácia clínica. Os SF do HCD dispõem de várias competências específicas como a unidade de preparação centralizada de medicamentos citotóxicos, nutrição parentérica e preparações estéreis e não estéreis.

Todo o processo de produção e preparação de medicamentos é realizado de modo seguro, eficaz e eficiente pela equipa farmacêutica.<sup>5</sup>

O espaço dos SF dispõe de duas entradas, uma destinada ao pessoal e outra às encomendas. A Farmácia Hospitalar está organizada em várias zonas:

1. Sala de reuniões e Biblioteca;
2. Gabinete de Direção Técnica;
3. Laboratório de produção de citotóxicos;
4. Laboratório de manipulação de preparações estéreis;
5. Laboratório de manipulação de preparações não estéreis;
6. Sala de lavagem de material laboratorial;
7. Armário de armazenamento de medicamentos citotóxicos;
8. Armário de armazenamento de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas (este de acesso exclusivo a farmacêuticos, necessitando de código de acesso);
9. Zona de armazenamento de preparações que requerem frio;
10. Gavetas e prateleiras com medicamentos organizados em:
  - Zona dourada (medicamentos de grande rotatividade de *stock*);
  - Zona azul escura (medicamentos com menor rotatividade de *stock*);
  - Zona azul clara (produtos armazenados no armazém dos SF localizado numa área exclusiva);
11. Balcão de receção, conferência e realização de encomendas;
12. Zona de reembalagem de medicamentos;

13. Espaço aberto onde se encontra a equipa de farmacêuticos, localizada no centro da área dos SF;
14. Casa de banho;
15. Copa (sala de refeições).

## **ANÁLISE SWOT**

### **I. Pontos Fortes**

#### **Formação de estagiários**

Durante o estágio curricular de farmácia hospitalar no HCD, constatei que este e o universo CUF em geral, apostam bastante na formação de estagiários.

Durante os dois meses de estágio cruzei-me com seis estagiárias vindas de outras universidades como, a Universidade Lusófona de Lisboa e a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Este cruzamento com colegas de outras universidades constituiu uma experiência bastante positiva, permitindo a troca de conhecimentos e incentivando o espírito de equipa.

Aos estagiários dos SF do HCD foi dada bastante autonomia na realização das tarefas, o que incentivou o nosso espírito crítico e revelou confiança nas nossas capacidades. No entanto, todas as atividades realizadas pelos estagiários são devidamente supervisionadas e validadas por farmacêuticos.

#### **Tempo na biblioteca**

A cada mudança de setor, os orientadores facultavam aos estagiários algum tempo para que pudessem informar-se sobre a nova área que iriam integrar nessa semana. Além disso, também era permitido aceder a computadores para uma pesquisa mais aprofundada.

Surgindo dúvidas, a equipa sempre se mostrou disponível para os esclarecimentos necessários, promovendo o aprofundamento dos conhecimentos relativos a cada setor da farmácia hospitalar.

#### **Equipa**

Como já foi referido anteriormente, a equipa revelou uma constante preocupação com a evolução da aprendizagem dos estagiários e, além disso, os seus elementos foram extremamente acolhedores evidenciando espírito de equipa e união o que originou um

ótimo ambiente de trabalho, possibilitando uma melhor integração dos estagiários e interação constante.

### **Espaço Aberto**

Excetuando a diretora técnica, toda a equipa técnica dos SF trabalha num espaço aberto, o que permite uma rápida e eficaz troca de informações e conhecimentos. Esta disposição possibilita a colaboração de toda equipa entre os diferentes setores.

### **Oncologia**

As duas primeiras semanas de estágio foram passadas neste setor dos SF. Na minha opinião, é um setor bastante importante para os SF do HCD uma vez que é neste hospital que se preparam diariamente os medicamentos citotóxicos que depois serão administrados, não só neste hospital, mas também no HCIS, Hospital *British* e Hospital CUF Cascais.

Inicialmente, debrucei-me sobre o manual de preparação de citotóxicos que se encontra disponível nos SF e tomei conhecimento de todo o circuito da preparação destes medicamentos.

Este começa pela prescrição do médico, de acordo com *guidelines* internacionais, depois enviada para o sistema informático do hospital. Os farmacêuticos responsáveis pelo setor validam, ou não, essa prescrição tendo em conta múltiplos fatores. Para a prescrição ser válida é preciso:

- nome do doente;
- peso atual;
- altura;
- superfície corporal;
- protocolo e ciclo de quimioterapia.

Além disso, é sempre necessário verificar as últimas análises do utente para constatar se é ou não possível prosseguir o ciclo de quimioterapia. Este processo está sujeito a dupla validação, ou seja, tudo é novamente revisto por outro farmacêutico do setor.

Posteriormente à validação da prescrição médica, emite-se o mapa de produção com abertura de número de lote interno no livro dos SF. De seguida, preparam-se tabuleiros individuais com o respetivo mapa de produção, rótulos e todo o material a utilizar dentro da câmara de fluxo laminar vertical. Os tabuleiros são colocados num intercomunicador com dupla porta e o operador equipa-se, respeitando os devidos procedimentos de proteção.

Após a preparação, os citotóxicos são devidamente embrulhados, rotulados e armazenados. O seu armazenamento é realizado tendo em conta as indicações que constam no resumo das características do medicamento. Aqueles que necessitam de armazenamento no frio são rotulados com uma etiqueta vermelha dizendo “FRIGORÍFICO”. Os fármacos fotossensíveis são embrulhados em papel de prata. Todos os fármacos citotóxicos são rotulados com uma etiqueta roxa dizendo “CITOTÓXICO”.

Durante a passagem por este setor, tive oportunidade de realizar todos estes procedimentos, desde a validação ao acondicionamento das preparações, excetuando a preparação dos medicamentos citotóxicos, uma vez que este tipo de preparação, requer experiência e bastante cuidado. No entanto, acompanhei uma ocasião o operador na preparação destes medicamentos, sendo todos os procedimentos obrigatórios devidamente explicados e demonstrados.

Embora a passagem por todos os SF deste hospital tenha sido positiva e proveitosa este foi, sem dúvida, um dos setores de que mais gostei e onde adquiri conhecimentos que, certamente, serão muito importantes na minha formação académica.

Tive, também, a oportunidade de visitar o Hospital de dia (local do HCD onde se administram os medicamentos preparados pelos SF) o que possibilitou o conhecimento do circuito completo das preparações oncológicas validadas e preparadas pelos SF do HCD e o contacto com a realidade dos utentes.

### **Preparações Galénicas Estéreis**

Nas terceira e quarta semanas de estágio tive a oportunidade de integrar este setor dos SF.

Assim como no setor de oncologia, esta foi uma área na qual me senti perfeitamente integrada, valorizando os conhecimentos adquiridos e aplicando-os.

A passagem por este setor permitiu-me, como que assumir, realmente, o papel de farmacêutico.

Neste tipo de preparações a dupla verificação das quantidades medidas é sempre necessária e é realizada por nós, estagiários, sendo de grande responsabilidade e necessitando, obrigatoriamente, de constante atenção.

Durante as duas semanas participei na preparação de sacos de nutrição parentérica personalizados para a neonatologia e pediatria, colírios fortificados e seringas com 0,2mL de bevacizumab utilizadas em *off-label* na administração intra-vítrea em doentes com neuropatia diabética.

Tal como na oncologia, antes de nos equiparmos e entrarmos na câmara de fluxo laminar horizontal, são preparados os tabuleiros com todo o material que vamos necessitar dentro da câmara. A limpeza antes de começar o trabalho e depois de terminado, é sempre feita com álcool a 70° e toalhas *Clinell*. O controlo microbiológico dos dedos do operador após o término do trabalho, do ar da câmara e de cada preparação é feito diariamente.

Durante a preparação, os mapas de produção previamente validados por farmacêuticos do setor, são cumpridos.

Este setor é muito solicitado visto que, o HCD produz este tipo de preparações para outros hospitais como o Hospital de Braga e o HCIS.

Experimentei uma responsabilidade acrescida ao assumir o papel de um farmacêutico, tendo sido esta uma experiência bastante desafiadora e enriquecedora.

### **Preparações Galénicas Não Estéreis**

O estágio nesta área foi feito nas mesmas semanas das preparações galénicas estéreis, ou seja, a parte da manhã era sempre reservada à preparação galénica estéril e, durante a tarde, eram feitas as preparações galénicas não estéreis.

Neste setor tudo foi preparado segundo os protocolos elaborados pelos SF do HCD (em Anexo 5), embora nos fosse dada bastante autonomia. A validação de cada passo é feita por um farmacêutico, despistando quaisquer eventuais erros da nossa parte. São preparadas diariamente soluções e suspensões orais, cápsulas e papéis medicamentosos. O HCD necessita de manipulados que não se encontram disponíveis no mercado e é da responsabilidade dos SF suprir essa falta. Tive a oportunidade de preparar manipulados como, cápsulas de diversos princípios ativos, soluções de ácido tricloroacético (em Anexo 3) a diferentes percentagens, suspensões orais de bochechos de nistatina e papéis medicamentosos de resina.

Os serviços hospitalares que mais requerem este tipo de preparações são os serviços de pediatria, imunoalergologia, dermatologia e otorrinolaringologia. O sentido de responsabilidade neste setor é bastante elevado uma vez que, apesar de tudo ser validado, a preparação galénica é feita autonomamente.

É uma área bastante interessante e que frequentei durante todo o estágio sempre que era necessário.



### **Validação Farmacêutica**

As quinta e sexta semanas de estágio foram passadas neste setor dos SF. Aqui percebi o quão importante é o trabalho de um farmacêutico na validação das prescrições médicas, uma vez que a passagem destas pelos farmacêuticos, permite a deteção de eventuais erros. O contacto do farmacêutico com os enfermeiros e médicos é constante, permitindo o esclarecimento de dúvidas surgidas. O farmacêutico verifica sempre a história clínica do doente, a sintomatologia e só depois valida a prescrição. É uma área que acarreta uma grande responsabilidade e fomenta o uso racional dos medicamentos.

Neste setor tive contacto com casos clínicos das mais variadas áreas da medicina o que se revelou bastante frutuoso e permitiu adquirir e consolidar muitos conhecimentos.

### **Distribuição/Receção e Armazenamento**

As tarefas realizadas durante a semana passada na área de distribuição foram orientadas pelo técnico de farmácia e pelos auxiliares de ação médica.

Nesse período tive a oportunidade de aprender o modo como eram organizados e geridos os *stocks* dos SF. O método de gestão de *stocks* do SF do HCD é um método físico e bastante simples. Cada medicamento dispõe de um KANBAN (em Anexo 2), isto é, um cartão com informações como o *stock* mínimo e máximo do mesmo, o seu código, localização e quantidade que deve ser encomendada quando se atinge o *stock* mínimo. Cada vez que este é atingido o KANBAN é colocado na secretária do técnico de farmácia numa caixa com a inscrição “produtos a encomendar”.

Os *stocks* mínimos são definidos de acordo com a necessidade diária do hospital e tendo em conta o tempo que a encomenda demora a ser rececionada. Deste modo, os SF conseguem suprir as necessidades diárias do hospital. A responsabilidade na gestão de *stocks* é bastante elevada, sendo que, se esta não for devidamente efetuada, pode traduzir-se em ruturas de *stock*, causando graves prejuízos ao Hospital.

É um setor que exige extrema atenção na organização dos medicamentos visto que, por vezes, as ampolas de diferentes substâncias ativas são muito semelhantes e o armazenamento em local errado pode provocar a administração da substância errada no utente.

Neste setor tive a oportunidade de visitar os vários pisos do HCD e presenciar o modo como é feita a distribuição dos medicamentos e outros materiais.

## **2. Pontos Fracos**

### **Plano de estágio**

De forma a organizar todos os estágios, é política habitual dos SF do HCD a atribuição de um plano (em anexo I) a cada um dos estagiários. Habitualmente, a entrega desse plano é efetivada no início do estágio.

No entanto, este plano só me foi atribuído na quinta semana de estágio, impossibilitando a passagem por todos os setores dos SF. Embora desconhecendo o motivo de tal atraso, julgo evidente alguma falta de organização.

### **Impossibilidade de passar por todos os setores dos SF**

Durante o estágio curricular no HCD não tive oportunidade de passar pela dispensa de medicamentos em ambulatório ou pela área dos ensaios clínicos.

O setor da dispensa de medicamentos em ambulatório não existe no HCD e, normalmente, os estagiários costumam ser encaminhados para o HCIS durante uma semana para poderem conhecer esta área.

Talvez a falta de organização inicial na execução do nosso plano de estágio, já mencionada, tenha impossibilitado a passagem por este setor dos SF.

Quanto ao facto de não ter sido possível integrar o setor dos ensaios clínicos deve-se, talvez, ao curto período de estágio que nos é atribuído.

A passagem por estes setores seria de primordial importância para conhecer e interiorizar plenamente o papel do farmacêutico nestas áreas, bem como, de aprofundar conhecimentos.

### **Curta duração do estágio**

A curta duração do estágio na área de farmácia hospitalar impossibilita a passagem pelos mais diversos setores dos SF no hospital, bem como, exige passagens de curta duração (no máximo duas semanas) pelas diferentes áreas.

Isto faz com que o tempo de adaptação seja curto e tenhamos que nos integrar, o mais rapidamente possível, na realidade da farmácia hospitalar. Quase todas as semanas nos são apresentados novos setores e, quando finalmente nos começamos a sentir integrados e a adquirir conhecimentos nessa área, mudamos de setor.

### **Instalações**

Apesar de considerar a disposição da área dos SF muito interessante, julgo que o espaço é pouco amplo, ou até insuficiente, para a quantidade de profissionais que ali trabalham diariamente. Esta falta de espaço é especialmente notada quando, simultaneamente, ali se encontram a equipa dos SF e os estagiários.

No entanto, apesar do espaço reduzido tudo se encontra devidamente seccionado por áreas bem definidas.

O facto de os SF se localizarem no piso -I implica o uso de elevador pelos farmacêuticos para poderem aceder aos vários pisos do HCD.

É evidente a demora dos elevadores devido à grande afluência de profissionais e utentes. Frequentemente, os farmacêuticos utilizam a escadaria, o que se traduz em perdas significativas de tempo útil de trabalho, tanto na espera pelos elevadores, como na subida de vários pisos.

### **Realização de atividades fora do âmbito**

Fui solicitada ao longo do estágio, para organizar informação diária acumulada.

Além disso, houve períodos em que retirei agrafos e coloquei papéis para reciclar. Estas tarefas são normalmente realizadas por auxiliares de ação médica ou farmacêuticos. Considero um completo desperdício de tempo útil tanto dos farmacêuticos, como dos auxiliares de ação médica, condicionando, obviamente, a produtividade da equipa dos SF.

### **Falta de profissionais**

Terminei o estágio no HCD sentindo que todo o trabalho por mim realizado foi valorizado e imprescindível para o normal funcionamento do hospital.

No entanto, isto significa que a equipa dos SF tem uma carga de trabalho superior àquela que é capaz de realizar e evidencia a fragilidade dos serviços. Comprovei que os SF do HCD têm falta de pessoal que realize tarefas que ocupam o tempo dos profissionais de saúde, como as mencionadas no ponto anterior.

Muitas dessas tarefas são pouco enriquecedoras, repetitivas e cansativas e são realizadas pelos estagiários para que a equipa se possa focar noutras atividades que realmente necessitem das suas competências. Considero que este é o ponto mais negativo do hospital em si, uma vez que esta sobrecarga dos SF pode comprometer o normal e excelente funcionamento do HCD.

### **3. Oportunidades**

#### **Experiência diferenciadora no mercado de trabalho**

A passagem pela realidade da farmácia hospitalar foi curta, mas permitiu-me adquirir conhecimentos e experiências que possivelmente me irão diferenciar no atual e competitivo mercado de trabalho.

Após o término deste estágio considero que fiz uma ótima escolha optando pelo HCD para fazer o estágio curricular em farmácia hospitalar. É um hospital que está muito habituado a receber estagiários e que proporciona experiências enriquecedoras. O facto de ser um estágio bastante prático e em que, muitas vezes, podemos mesmo assumir o papel do farmacêutico em várias áreas, ajuda-nos a melhor compreender a realidade da farmácia hospitalar e todas as responsabilidades que daí advêm.

#### **Participação em reuniões hospitalares**

Na biblioteca do HCD ocorrem periodicamente reuniões clínicas e científicas que têm como objetivo fomentar a troca de informação entre os profissionais de saúde. Estas reuniões e sessões demonstram a forte aposta que o HCD faz na contínua formação e atualização dos seus profissionais de saúde.

Enquanto estagiária do HCD tive o prazer de participar numa reunião clínica. Nesta, foi abordada a temática da diabetes e apresentaram-se as mais recentes informações sobre este tema no que toca a fármacos e objetivos clínicos. No final da apresentação houve uma discussão entre todos os participantes (maioritariamente médicos) em que se trocaram ideias e experiências sobre atividade clínica. Foi um privilégio participar nesta sessão pelo facto de ter aprofundado conhecimentos e ter tido a oportunidade de ouvir relatos de experiências dos profissionais de saúde.

#### **Realização de folhetos informativos internos (oncologia)**

Vários são os doentes do HCD que levam a sua medicação oncológica para casa. A propósito, o Dr. Miguel Freitas sugeriu que as estagiárias presentes realizassem uma espécie de folheto informativo dos vários medicamentos que os doentes levam para casa (em anexo 6).

O objetivo destes era que contivessem as informações mais necessárias e, também, fossem mais sugestivos. Não conseguimos terminar a execução de todos os folhetos informativos mas, fizemos vários que posteriormente foram corrigidos pelos farmacêuticos

do setor de oncologia e, de seguida, foram entregues aos utentes para os levarem consigo para casa. Considero que foi uma oportunidade ótima para aprofundar conhecimentos sobre os medicamentos usados na área da oncologia e, também, de ajudar os doentes oncológicos de modo a estarem mais atentos a efeitos adversos da medicação e possíveis interações com alimentos ou outros medicamentos.

#### **4. Ameaças**

##### **Autonomia dos técnicos de farmácia**

Ao longo do estágio observei que várias tarefas outrora desempenhadas por farmacêuticos são, hoje em dia, realizadas por técnicos de farmácia.

Embora considere que estes são indispensáveis atendendo à elevada carga de trabalho que o farmacêutico hospitalar tem em mãos isto origina, ao mesmo tempo, maior competitividade na hora das contratações e de entrada no mercado de trabalho.

##### **Fraca interação doente-farmacêutico**

Apesar do farmacêutico participar ativamente na validação das prescrições dos utentes do hospital e de considerar que no HCD existe uma boa relação entre enfermeiros, médicos e farmacêuticos, estes ainda não participam ativamente no acompanhamento do doente. Embora todos os esforços sejam realizados no sentido de manter constantemente atualizada a informação do processo clínico do doente no sistema informático, por vezes não é bem assim, e a validação do farmacêutico passa apenas por aquilo de que consta no sistema informático e não pela observação do doente, comprometendo a qualidade do serviço prestado pelos farmacêuticos, resultando numa forte ameaça ao reconhecimento como profissionais de saúde.

A conquista do lugar do farmacêutico junto ao doente ainda está longe de acontecer mesmo em hospitais de vanguarda como o HCD.

Para o farmacêutico pôr em prática todos os conhecimentos e capacidades como especialista do medicamento a proximidade doente-farmacêutico deve acontecer forçosamente. No entanto, ainda não há as condições adequadas para que isto aconteça atendendo a que o farmacêutico ainda é indispensável na área reservada aos SF do hospital, impossibilitando a sua aproximação aos utentes.

Para que este serviço fosse desenvolvido seria necessário um maior número de farmacêuticos mas, como sabemos, a situação económica atual da maioria dos hospitais não o permite.

O caminho é longo mas, deve começar pela sensibilização dos outros profissionais de saúde acerca das nossas capacidades enquanto especialistas do medicamento.

### **Mercado de trabalho**

O meio hospitalar é de muito difícil acesso e com poucas contratações face à atual conjuntura económica. Isto é, sem dúvida, uma forte ameaça a todos os recém-licenciados que queiram seguir a carreira de farmacêutico hospitalar.

### **Formação prática escassa do MICF**

Considero que restringir a formação prática dos alunos do MICF ao último semestre do curso limita a nossa formação e é, simultaneamente, um ponto fraco e uma ameaça uma vez que, somos colocados no mercado de trabalho com uma noção restrita da realidade profissional. A formação prática é fulcral para a consolidação dos conhecimentos e mesmo para a sua aplicação prática.

O MICF revela uma forte aposta na formação laboratorial e isso foi notório durante a passagem pelas preparações galénicas não estéreis, uma vez que já tinha posto em prática a maioria das técnicas presentes nos protocolos. No entanto, a realidade da farmácia hospitalar só é compreendida quando por lá passamos e, daí, considerar que deveriam ser realizados mais estágios ao longo do curso para podermos posteriormente proceder às escolhas mais acertadas, tendo uma maior perceção dos nossos interesses.

## **CONCLUSÕES**

Terminado que foi o estágio curricular em Farmácia Hospitalar no HCD, considero que esta foi uma experiência fundamental na minha formação profissional. A passagem pelo HCD, apesar de curta, foi enriquecedora, consolidando vastos conhecimentos e permitindo, também, a oportunidade de interligar saberes adquiridos ao longo do curso com a realidade profissional dos SF de um hospital.

Apesar da disciplina de Farmácia Hospitalar estar inserida no plano curricular no MICEF, a oportunidade de poder vivenciar o dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar foi efetivamente importante e inspiradora, tanto a nível pessoal como profissional.

O estágio no HCD permitiu-me compreender melhor a nossa profissão, de como ela revela tantas vertentes, ter a noção de como é tão necessária ao bem-estar dos doentes e como é tão grande a nossa responsabilidade perante estes!

Integrar uma equipa hospitalar de farmacêuticos permitiu-me constatar que primamos pela excelência, evidenciando a nossa única preocupação que é a saúde e bem-estar dos doentes!

Talvez que o reconhecimento como profissionais imprescindíveis no acompanhamento do doente ainda esteja longe mas, sem dúvida que, apesar de fisicamente distantes do doente, nos esforçamos ativamente pela prestação dos melhores e mais eficazes cuidados de saúde possíveis.

Não posso deixar de agradecer todo o apoio que me foi dispensado no Hospital CUF Descobertas.

Agradeço, ainda, à equipa técnica toda a boa vontade demonstrada ao longo dos dois meses de estágio curricular, transmitindo os mais variados conhecimentos, incentivando-me a descobrir mais sobre a profissão, facilitando a minha integração, disponibilizando e sugerindo as ferramentas necessárias para a resolução dos vários problemas enfrentados.

Obrigada por toda a colaboração prestada.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1. JOSÉ DE MELLO SAÚDE** - História. [Acedido a 21 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.josedemelloaude.pt/Section/Jose+de+Mello+Saude/Hist%C3%B3ria/169>
  
- 2. JOSÉ DE MELLO SAÚDE** - Unidades de Saúde. [Acedido a 21 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.josedemelloaude.pt/#>
  
- 3. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS** - O Hospital. [Acedido a 21 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/o-hospital/apresentacao>
  
- 4. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS** - Infraestruturas. [Acedido a 21 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/o-estruturas>
  
- 5. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS** - Serviços Farmacêuticos. [Acedido a 21 de agosto de 2017]. Disponível em: [https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmaceuticos](https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros-servicos-farmaceuticos)



## Anexos

### Anexo I

Plano de estágio atribuído.

JOSE DE MELLO-SAUDE

Plano de Distribuição de Estagiários

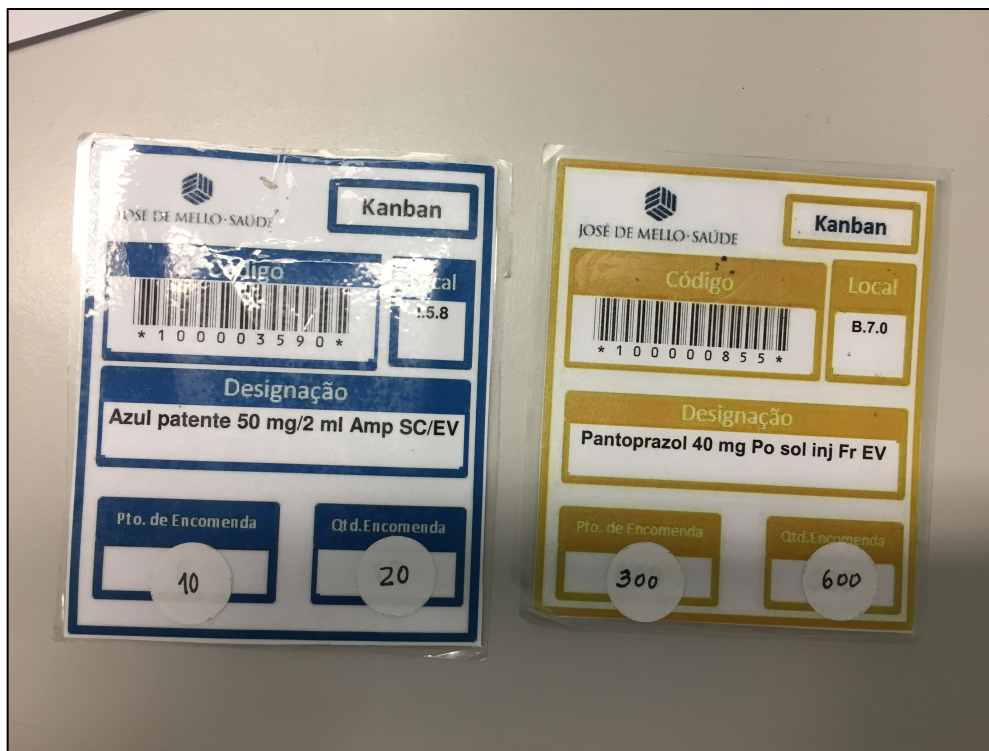
Pág. 1 / 1

Data/Semana	FARMÁCIA CLÍNICA (IG6 e IG4) FARMACOCINETICA	FARMÁCIA CLÍNICA (IG5 e UCIP) FARMACOCINETICA	PREPARAÇÕES GALÉNICAS ESTÉREIS	PREPARAÇÕES GALÉNICAS NÃO ESTÉREIS	ONCOLOGIA	DISTRIBUIÇÃO RECEPÇÃO E ARMAZENAMENTO Estupefacientes, Psicotrópicos e Hemoderivados	GESTÃO QUALIDADE JC KAIZEN GESTÃO RISCO PPCIRA AUE'S ENS. CLÍNICOS	HCIS
	11h - 18h	11h - 18h	9h - 16h	9h - 16h	9h - 16h	9h - 16h	9h - 16h	9h - 16h
09/01/2016 a 13/01/2017			Beatriz		Maria			
16/01/2017 a 20/01/2017	Rafaela		Beatriz		Maria	Sara		
23/01/2017 a 27/01/2017	Sara	Rafaela	Maria		Beatriz			
30/01/2017 a 03/02/2017	Rafaela	Rafaela	Sara	Maria		Beatriz		
06/02/2017 a 10/02/2017	Maria		Sara			Beatriz		
13/02/2017 a 17/02/2017	Beatriz	Maria	Sara					
20/02/2017 a 24/01/2017		Beatriz			Sara	Maria		
27/02/2017 a 03/03/2017					Sara		Beatriz	Maria
06/03/2017 a 10/03/2017							Sara	

IMP TESTE

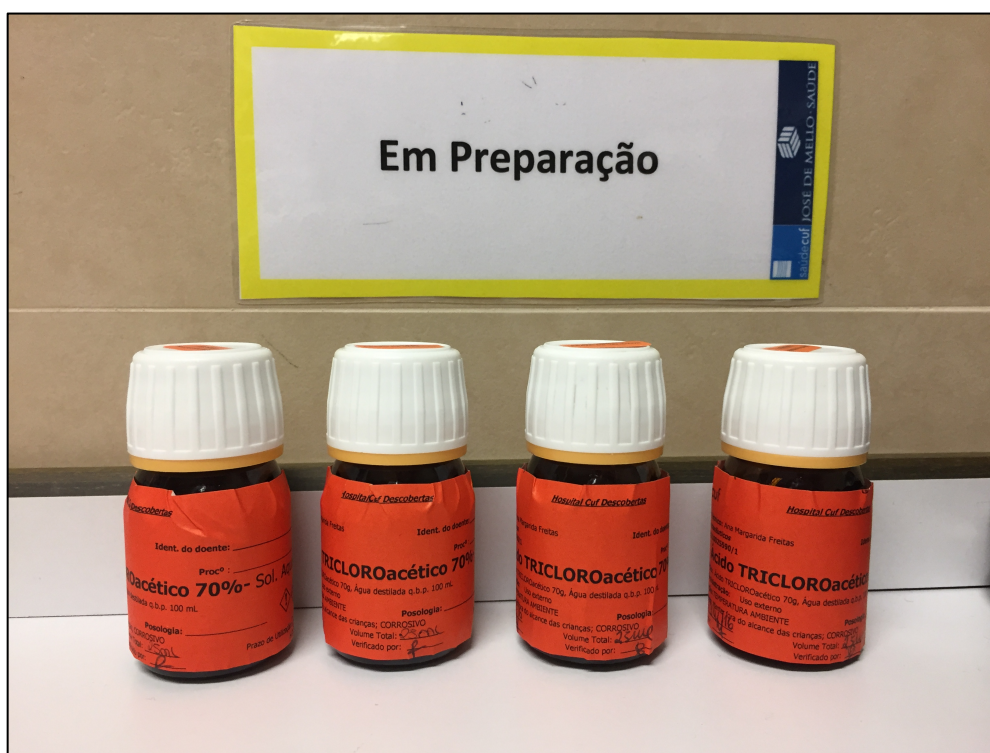
## Anexo 2

Cartões KANBAN- gestão de stocks.



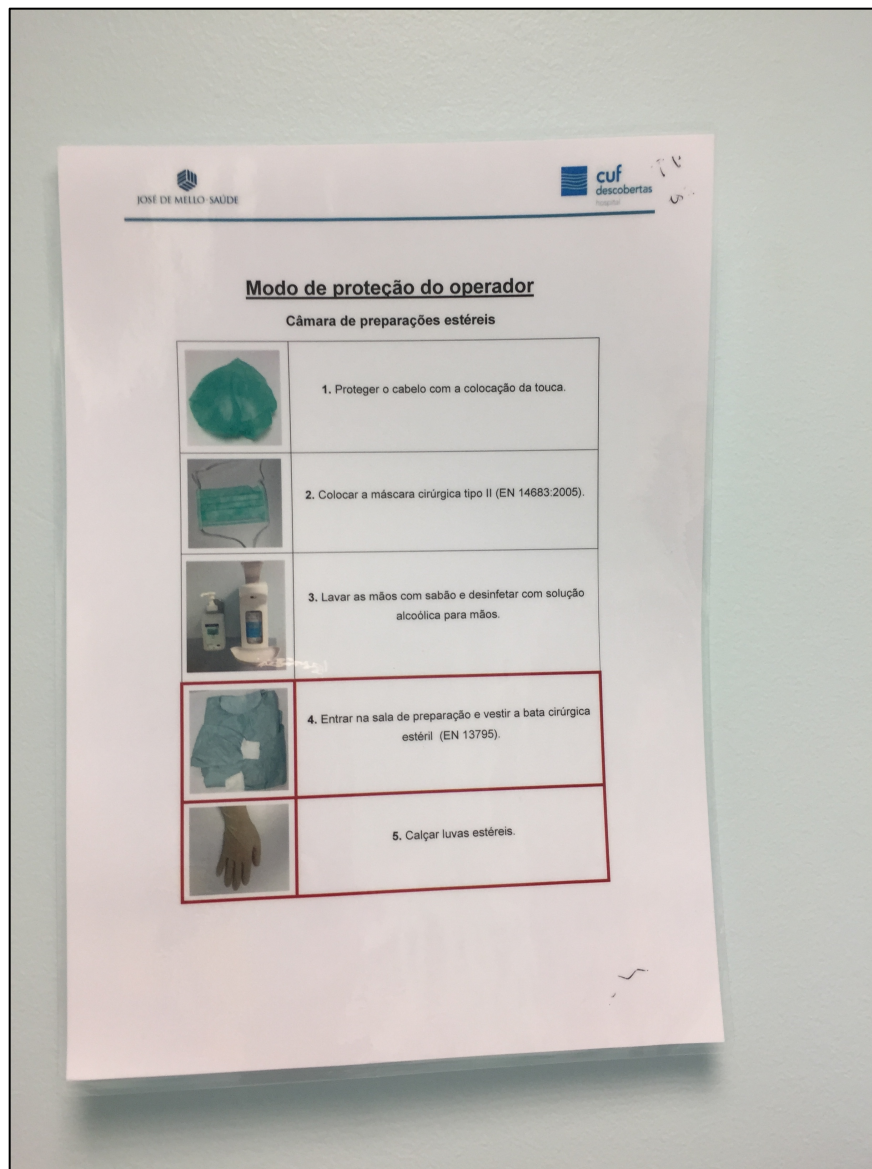
## Anexo 3

Exemplos de preparações não estéreis preparadas por mim.



## Anexo 4

Modo de proteção do operador para entrada na câmara de estéreis.



## Anexo 5

### Exemplo de folha de preparação de preparação galénica não estéril.

Medicamento: **Midazolam 0,2% - Solução Oral**

Teor em substância ativa: **2 mg/ml**

Forma Farmacéutica: **Solução Oral**

Data de Preparação: \_\_\_\_\_

Nº de Lote: \_\_\_\_\_

Quantidade a preparar: **30 ml**

Doente/Serviço: \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

#### COMPOSIÇÃO:

Matéria Prima	Lote/Validade	Fornecedor	Farmacopeia	Quantidade	Rubrica operador e data	Rubrica do supervisor e data
<b>Midazolam 5mg/ml inj.</b>			F.P.	12 ml		
Xarope Comum			BP2000	18 ml		

#### PREPARAÇÃO:

	Rubrica do Operador
1) Com uma seringa graduada, retirar 12 ml de solução injetável de <b>Midazolam</b> , doseada a 5 mg/ml das ampolas disponíveis.	
2) Transferir a solução para uma proveta rolhada e adicionar, aos poucos, os 18 ml de xarope comum.	
3) Agitar, manualmente, a solução final até que este apresente um aspeto homogéneo.	

#### ROTULAGEM:

Proceder à elaboração do rótulo:

Hospital / Clínica Cof. \_\_\_\_\_

Director Técnico: \_\_\_\_\_  
Serv. Farmacéuticos  
Telefónico: \_\_\_\_\_

Identificação do doente  
Procº \_\_\_\_\_

**Preparação Galénica – Forma Farmacéutica**

Composição: \_\_\_\_\_  
Via de Administração: \_\_\_\_\_  
Posologia: \_\_\_\_\_  
Conservação: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

Nº Lote: \_\_\_\_\_ Volume Total: \_\_\_\_\_  
Preparado por: \_\_\_\_\_ Verificado por: \_\_\_\_\_ Validade: J.J. \_\_\_\_

Mantém fora do alcance das crianças  
IMP.1113.00

#### EQUIPAMENTO:

Não aplicável

Medicamento: **Midazolam 0,2% - Solução Oral**

#### EMBALAGEM:

Tipo de embalagem: frasco de vidro âmbar, tipo III  
Capacidade do recipiente: 100 ml

Material de Embalagem	Número Lote	Origem
Frasco de vidro âmbar, tipo III		

#### PRAZO DE UTILIZAÇÃO E CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO

Condições de conservação: Conservar à temperatura ambiente ou no frigorífico  
Operador: \_\_\_\_\_

Prazo de Validade: 30 dias após preparação  
Operador: \_\_\_\_\_

#### CONTROLO DE QUALIDADE

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		CONFORME	NÃO CONFORME	
ODOR	Incolor			
ODOR	Inodoro			
ASPECTO	Homogéneo			
QUANTIDADE	30 ml (+ 5 ml)			
pH	4,0			

Rubrica Operador \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Rubrica do Supervisor \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

#### Referências Bibliográficas:

1. **Farmacopeia** Portuguesa 9 (FP IX), 2008
2. Base de Dados CIMPI
3. Souza GB. Manipulação magistral de medicamentos em pediatria. **Pharmabooks**, São Paulo, 2003
4. Fernández M, **Atienza J**, Gil R. **Formulación en Farmacia** Pediátrica. AEFF, **Sevilla**, 2005

## Anexo 6

Exemplo de folheto informativo feito pelas estagiárias.

<b>Nome Comercial:</b>	Jakavi®
<b>Princípio Activo:</b>	Ruxolitinib
<b>Dosagem:</b>	5 mg 10 mg 15 mg 20 mg
<b>Forma Farmacéutica:</b>	Comprimidos
<b>Armazenamento:</b>	Não conservar acima de 30°C (temperatura ambiente)



Parque das Nações  
Rua Mário Botas  
1900-050 Lisboa  
Tel.: +351 210025200

Serviços Farmacéuticos  
Tel.: +351 210025390  
+351 210025391



### Informação ao Doente

# Ruxolitinib

<p><b>Quando é utilizado o Ruxolitinib?</b></p> <p>O Ruxolitinib é indicado para o tratamento de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em doentes adultos com mielofibrose (MF) primária (ou mielofibrose idiopática crónica), mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial</li> <li>• Tratamento de doentes adultos com policitemia vera (PV), que são resistentes ou intolerantes a hidroxiureia.</li> </ul> <p><b>Quando é que não deve tomar Ruxolitinib?</b></p> <p>O tratamento com Ruxolitinib está contra-indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Ruxolitinib ou a um dos componentes do medicamento (ex.: lactose);</li> <li>• Mulheres grávidas ou que se encontrem a amamentar.</li> </ul> <p><b>Como deve ser administrado?</b></p> <p>Existem diferentes regimes de dose sendo possível estabelecer o melhor tratamento para cada caso e de acordo com o resultado do hemograma. Assim, Ruxolitinib deve ser administrado de acordo com o indicado pelo médico.</p> <p>A dose inicial recomendada na mielofibrose é 15 mg duas vezes por dia.</p> <p>É administrado por via oral, com ou sem alimentos.</p> <p><b>Durante quanto tempo deve ser mantido o tratamento?</b></p> <p>É importante manter a terapêutica com Ruxolitinib enquanto a relação risco-benefício for positiva.</p> <p><b>O que fazer se tomar Ruxolitinib a mais do que deveria?</b></p> <p>Se tiver tomado Ruxolitinib a mais, contacte imediatamente o seu médico ou hospital. Pode ser necessário interromper o tratamento por apresentar um aumento dos efeitos secundários.</p>	<p><b>O que fazer se esquecer de tomar Ruxolitinib?</b></p> <p>Se se esquecer de tomar uma ou mais doses contacte o seu médico ou farmacêutico logo que possível. Não duplique a dose no dia seguinte para compensar o(s) comprimido(s) que se esqueceu de tomar.</p> <p>Para evitar esquecimentos deve arranjar uma forma de garantir a toma dos comprimidos no dia e hora certa (ex: despertador e/ou calendário onde anote os dias e a hora de tratamento).</p> <p><b>Que informações deve dar ao seu médico ou profissional de saúde?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se tem problemas renais ou hepáticos;</li> <li>• Se tem intolerância à lactose ou a outros açúcares;</li> <li>• Informar o médico caso tiver aumento dos seguintes parâmetros: colesterol total; lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicéridos;</li> <li>• Se está ou pensa estar grávida. Se está a amamentar.</li> <li>• Se se encontra a fazer alguma das seguintes terapêuticas, tais como antibióticos, antivirais ou antifúngicos.</li> </ul> <p><b>Quais os efeitos secundários mais comuns?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações hematológicas (anemia, trombocitopenia e neutropénia);</li> <li>• Infecções do tracto urinário;</li> <li>• Infecções por <i>Herpes Zoster</i>;</li> <li>• Hemorragias</li> <li>• Tonturas e cefaleias;</li> <li>• Aumento de peso e Hipercolesterolemia;</li> <li>• Alterações hepáticas.</li> </ul>	<p><b>Contacte imediatamente o seu médico em caso de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração do nível de consciência, dor de cabeça súbita / persistente, dormência, formigues, fraqueza ou paralisia;</li> <li>• Fezes de cor negra ou ensanguentadas ou vômitos com sangue;</li> <li>• Hematomas e/ou hemorragias inesperadas, cansaço pouco habitual, falta de ar durante o exercício ou em descanso, palidez da pele pouco habitual ou infecções frequentes;</li> <li>• Erupção na pele dolorosa com bolhas;</li> <li>• Febre, arrepios ou outros sintomas de infeções (ex.: infeções do tracto urinário);</li> <li>• Aumento de peso.</li> </ul>
--	---	---

# **PARTE II**

**Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**MICF-** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM-** Medicamento/os Não Sujeito/os a Receita Médica

**MSRM-** Medicamento/os Sujeito/os a Receita Médica

**PTS-** Programa de Troca de Seringas

**SNS-** Sistema Nacional de Saúde

**SWOT-** *Strenghts; Weaknesses; Opportunities; Threats*

## INTRODUÇÃO

Como estudante de Ciências Farmacêuticas, a passagem pelo ramo da farmácia comunitária é inevitável e indiscutivelmente fundamental. É na farmácia comunitária que o farmacêutico encontra a oportunidade de contactar diretamente com a população e de atuar junto da mesma, primando pela promoção da saúde e garantindo o racional uso do medicamento.

O papel do farmacêutico numa farmácia comunitária exige rigor e comprometimento e o desempenho das funções tem como primordial responsabilidade a relação entre a saúde e com o bem-estar dos utentes e do cidadão em geral.<sup>1</sup> É, portanto, aí onde temos a perceção da importância da nossa atuação.

O estágio foi uma grande oportunidade de aprendizagem e de evolução, tanto a nível técnico-científico, como de realização pessoal.

O estágio curricular faz a ponte entre a faculdade, toda a aprendizagem inerente a esta e o mercado de trabalho, tornando-se numa ótima ferramenta para consolidação de conhecimentos e exploração de capacidades pessoais.

Durante o estágio de quatro meses que se iniciou a 6 de março e terminou em 30 de junho de 2017, tive o prazer de ser orientada pela Dr.<sup>a</sup> Rita Gomes e restante equipa técnica da Farmácia Mouraria.

O relatório que se segue foi elaborado segundo uma análise SWOT no qual descrevo sumariamente os pontos fortes, fracos, as oportunidades e as ameaças relativas a este estágio curricular.



## CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA MOURARIA

O estágio curricular em Farmácia Comunitária teve início a 6 de março de 2017 na Farmácia Ferrão e terminou a 30 de junho de 2017 na Farmácia Mouraria. Durante a passagem por esta farmácia deu-se uma alteração de nome passando agora a designar-se por Farmácia Mouraria. Segundo os registos da Associação Nacional de Farmácias a Farmácia Ferrão abriu portas em 1918 mas, também durante o estágio, a Diretora Técnica Dr<sup>a</sup>. Rita Gomes, teve acesso a documentos que indicavam que a abertura desta farmácia teria sido em 1 de outubro de 1908 (ver Anexo I) e não em 1918 como constava dos elementos que possuía.

<b>Localização</b>	Rua da Mouraria nº 8-16, 1100-364, Lisboa
<b>Horário</b>	8.30h-19.30h (segunda a sexta) 9.00h-19.30h (sábados)
<b>Proprietários</b>	Rita Gomes
<b>Direção Técnica</b>	Rita Gomes
<b>Farmacêuticos</b>	Ana Miranda (Farmacêutica Substituta) Lina Fernandes (Farmacêutica Substituta) Rita Bárbara
<b>Técnicos de Farmácia</b>	Alexandra Marques Pedro Guimarães
<b>Nutricionista</b>	Ana Teresa Macário

## ANÁLISE SWOT

### I. Pontos Fortes

#### Localização e população abrangida

A Farmácia Mouraria encontra-se no centro mais multicultural da capital e, por consequência, é abrangida por uma população muito especial. O facto de se encontrar na baixa lisboeta faz com que tenha uma afluência diária bastante considerável. O público-alvo é bastante variado, de diferentes extratos socioeconómicos e com culturas bastante diversas.

Esta multiculturalidade faz com que a equipa da Farmácia Mouraria tenha que adaptar-se, constantemente, às necessidades de cada utente em particular.

Baseando-me na minha particular observação, creio ser a população idosa deste bairro aquela que mais frequentemente recorre aos serviços desta farmácia, logo seguida por um grande número de moradores imigrantes, provenientes nomeadamente da China, Paquistão, Índia e Bangladesh. Também, um número considerável de turistas o fazem.

Excetuando a população idosa que vive no bairro, são raros os utentes que falam português. Ora, esta realidade torna o atendimento ao utente bastante complexo mas estimulante. Alguns imigrantes além de não terem conhecimentos de português não compreendem inglês ou só possuem noções básicas. Consequentemente, é um enorme desafio conseguir entender aquilo que procuram e transmitir-lhes as informações necessárias. Em inúmeras ocasiões constatei que é mais necessária e valorizada a comunicação não verbal.

Mas, além da barreira linguística, é notória, também, a barreira cultural.

Frequentei o estágio, como referi, entre março e junho do corrente ano e, o ramadão decorreu por esta altura. Como sabemos, os muçulmanos praticam o ritual do jejum, desde o nascer até ao pôr-do-sol.

Frequentemente, deslocavam-se alguns muçulmanos à farmácia com receitas médicas onde constavam antibióticos que deveriam ser tomados de 8 em 8h. No entanto, estes utentes recusavam imediatamente essa sugestão pois que os preceitos religiosos não o permitiam.

Todos os elementos da equipa realizaram um enorme esforço no sentido de prestar o melhor serviço possível, ultrapassando barreiras, sanando eventuais conflitos, evitando alterações.

Considero que o contacto com este tipo de público-alvo, toda a envolvência e os desafios daí decorrentes, constituíram um dos pontos mais fortes do estágio curricular em farmácia comunitária.

Independentemente de todas as dificuldades que pudessem surgir no atendimento ao utente nesta farmácia verifiquei que a equipa está preparada para responder rápida e eficazmente.

Fazendo parte dela, reconheço que evoluí muito, explorando as minhas capacidades de comunicação não tão convencionais.

Ao longo do estágio comprovei que é uma farmácia muito acarinhada pela população mais antiga do bairro o que faz com que se notem bastantes laços de amizade entre farmacêuticos-utentes.

Como já mencionei, além da população idosa e dos imigrantes existe, também, uma grande afluência de turistas que, com frequência, procuram medicamentos equivalentes àqueles que costumam tomar no seu país. Tudo isto contribuiu para que tivesse que me adaptar constantemente a novos contextos e situações o que, definitivamente, enriqueceu imenso o meu estágio.

### **Infraestruturas**

As instalações da Farmácia Mouraria são bastante amplas, facilitando uma boa organização e aproveitamento do espaço físico.

A sua área estende-se por dois pisos inseridos num edifício restaurado, bastante característico e atrativo.

Além do edifício no qual está inserida, a farmácia dispõe também de montras de tamanho razoável onde se expõe campanhas publicitárias dos mais variados produtos, chamando a atenção do público que por ali passa diariamente.

O piso inferior é composto pela área de atendimento ao público, uma salinha para a medição da tensão arterial e a determinação de parâmetros bioquímicos, uma sala para a receção e conferência de encomendas, outra para a administração de vacinas e injetáveis.

No piso superior encontra-se o armazém onde todos os medicamentos e produtos que não têm espaço no piso inferior são colocados, até aí poderem ser colocados de novo. Além do armazém, este piso conta também, com o laboratório de preparação de medicamentos manipulados, uma copa, o gabinete da diretora técnica, uma casa de banho e um quarto com cacifos e cama.

O amplo espaço da farmácia permite que este se encontre bem organizado, segmentado em diferentes áreas, facilitando tanto a arrumação de todos os produtos, como a venda dos mesmos. Os medicamentos sujeitos a receita médica estão armazenados em gavetas por ordem alfabética e por forma farmacêutica.

A correta organização das instalações permitiu que facilmente me habituassem aos locais dos produtos, sua arrumação, e que também atendesse o público de forma rápida e eficaz.

### **Equipa**

Outro dos grandes pontos fortes é o grupo que compõe a equipa técnica da Farmácia Mouraria. É constituída por seis profissionais, sendo quatro farmacêuticos e dois

técnicos de farmácia. Na minha opinião, é uma equipa altamente unida, concentrada, cuja preocupação primordial é direcionada para o bem-estar dos utentes.

O apoio de toda a equipa foi fulcral na minha formação, mostrando-se todos os seus elementos sempre preocupados com a minha aprendizagem.

Destaco toda a ajuda que me prestaram para que eu pudesse realizar corretamente todas as tarefas propostas.

Saliento que o atendimento que prestam é, na minha opinião, de excelência e toda a equipa é, sem dúvida, um bom modelo a seguir. Julgo que a primeira equipa de farmacêuticos com a qual contactamos será um exemplo que interiorizamos e que nos moldará como profissionais, conseqüentemente, se a equipa que nos rodeia é fiável, competente, que se destaca pela positiva, a nossa evolução como farmacêuticos será a desejável.

Na Farmácia Mouraria deparei-me com ótimos exemplos a seguir, profissionais com alto rigor científico e que procuram sempre esclarecer todas as dúvidas dos utentes.

### **Gestão de recursos humanos**

A cada elemento da equipa da Farmácia Mouraria são delegadas determinadas funções para além do atendimento ao público. Esta atribuição de funções permite que todo o trabalho de *back-office* seja distribuído de forma igual por todos, e que todas as tarefas que necessitam ser realizadas ao longo de cada mês sejam cumpridas.

Esta gestão permitiu-me saber quem deveria consultar sempre que surgissem dúvidas acerca de uma determinada tarefa, de modo a receber explicações mais aprofundadas sobre o tema.

### **Preocupação para com os utentes**

Desde o início do meu estágio, notei que a equipa técnica mantinha um bom relacionamento com a maioria dos seus clientes. Os laços existentes eram visíveis permitindo manter um relação de confiança o que, sem dúvida, era decisivo na fidelização dos utentes à farmácia. Como a maioria dos utentes é habitual e muito fiel, a minha presença foi logo notada, sendo desde o início muito acarinhada pela maioria dos clientes da farmácia. Isso fez com que me sentisse perfeitamente à vontade e confiante no atendimento ao público e, desde cedo, senti o meu aconselhamento valorizado. Penso que os laços que criámos e a confiança que os utentes depositam em nós durante o atendimento ao público, são as experiências mais gratificantes que podemos usufruir enquanto farmacêuticos.

### **Atividades de *back-office***

Não houve uma altura específica durante o estágio para realizar estas atividades.

Mas, na primeira semana, estas foram as que realizei com mais frequência para ter um melhor conhecimento de como funcionava a farmácia e como tudo estava organizado. No entanto, ao longo do estágio fui realizando várias destas atividades.

Comprovei que numa farmácia não são só as capacidades técnicas enquanto farmacêuticos que são postas à prova, mas também, as competências ao nível de gestão e organização.

- *Receção de encomendas*

Iniciei o estágio por esta atividade de *back-office* e desde então percebi que é uma etapa fundamental na gestão de uma farmácia. Qualquer erro nesta etapa pode fazer com que os *stocks* e prazos de validade estejam incorretos, comprometendo seriamente a gestão diária da farmácia. A maioria das encomendas recebidas são, as diárias e as instantâneas através da plataforma *business-to-business*.

Esta foi uma etapa importante, na medida em que me fez perceber como tudo se processa.

- *Conferência de receituário*

Esta é, sem dúvida, uma das atividades de *back-office* mais importantes que se realizam na farmácia. É uma tarefa que exige uma atitude crítica e de elevada responsabilidade por parte do farmacêutico, uma vez que, qualquer erro leva à não participação da mesma. Toda a equipa tem a responsabilidade de, no ato do atendimento ao público, conferir se a receita é válida. No entanto, podem ocorrer erros e daí ser necessário que exista uma conferência de receituário minuciosa.

Tive a oportunidade de acompanhar todo este trabalho e mesmo de o realizar com a óbvia supervisão de um farmacêutico. Foi importante porque, deste modo, fui capaz de perceber como as prescrições e as participações funcionam, tanto do SNS como de todos os organismos que hoje existem, e adquirir conhecimentos acerca das exigências legais associadas às receitas médicas.

- *Gestão de stocks e prazos de validade*

A conferência de *stocks* é uma tarefa importante, uma vez que, se eventuais erros no *stock* não forem detetados podem comprometer o farmacêutico no ato do atendimento.

Esta tarefa foi aquela que realizei logo a seguir à receção de encomendas e permitiu-me conhecer quais os produtos com maior rotatividade de *stock* e aqueles que saem menos.

Além da conferência também é necessário gerir o *stock*, ou seja, conhecer as necessidades diárias da farmácia para fazermos um aprovisionamento da mesma de forma racional e o mais correta possível. Percebi de imediato que um bom *stock* não significa ter grande quantidade de cada produto mas sim, ter um *stock* que responda às necessidades diárias ou mensais da farmácia e de produtos em que consigamos ter uma considerável rotação de *stock*, caso contrário, sobram produtos que não são vendidos, ultrapassando o prazo de validade. A conferência dos prazos de validade também é uma tarefa importante que precisa ser feita periodicamente, de modo a garantir a máxima qualidade dos produtos existentes na farmácia.

### **Projeto troca de seringas**

Até ao estágio na Farmácia Mouraria confesso que desconhecia a existência deste projeto. O Programa de Troca de Seringas (PTS) é um programa desenvolvido pelo SNS com o objetivo de prevenir infeções em utilizadores de drogas injetáveis por vários vírus comumente associados à troca de seringas.<sup>1</sup> Este programa existe desde 1993 e tem como finalidade a redução da prevalência de várias infeções virais, evitando a reutilização e abandono de seringas usadas.<sup>2</sup>

Um farmacêutico só pode entregar um *kit* ao cliente interessado se ele na troca trouxer as suas seringas usadas. Um *kit* contém: duas seringas estéreis, dois toalhetes com álcool, um preservativo, um filtro, duas caricas, duas carteiras de ácido cítrico e uma ampola de água bidestilada. Não é um projeto consensual e nem todas as farmácias o prestam.

Eventualmente, este projeto pode trazer para a farmácia um público problemático o que, muitas vezes, faz com que os outros utentes se sintam desconfortáveis, constituindo um entrave. Por outro lado, tanto eu como a equipa técnica da Farmácia Mouraria consideramos que é um dever desta prestar este serviço, uma vez que a sua função é primar pela saúde pública em geral. Recordo que, em meados de junho, houve rutura de *stock* destes *kits* por parte do SNS. Nesse período, vieram vários utentes solicitar esse *kit* e sugerimos que o fossem procurar noutras farmácias da zona.

No entanto, tivemos conhecimento de que nas imediações não existe outra farmácia que preste esse serviço.

Comprovámos essa lacuna e toda a equipa foi unânime em reconhecer a necessidade desse serviço, evidenciando a preocupação pelo bem-estar dos doentes e pela saúde pública geral.

Foi enriquecedor contactar com estes exemplos profissionais e foi, indiscutivelmente, positivo ter tido conhecimento do PTS, considerando que é um excelente programa para minimizar os riscos associados ao uso de drogas injetáveis e o facto destes utentes se deslocarem à farmácia, permite ter conhecimento de pessoas em risco e, até, por vezes, oferecer algum tipo de ajuda.

### **Atendimento ao público**

O atendimento ao público é uma parte crucial do nosso estágio e foi, sem dúvida, o setor no qual evoluí e desenvolvi capacidades.

Inicialmente observei como decorre o atendimento e só, posteriormente, comecei a atender acompanhada de um farmacêutico.

A habituação à realidade farmacêutica é difícil, com inúmeras referências de produtos e senti algumas dificuldades no aconselhamento, principalmente em relação aos MNSRM. É um vasto universo e aquele que traz, frequentemente, o utente à farmácia.

É no ato de atendimento ao público que o farmacêutico tem a responsabilidade de aconselhar corretamente, de estabelecer uma relação de confiança com o utente e de promover sempre o uso racional do medicamento.

Os desafios no ato de atendimento ao público foram vários.

Destaco a problemática do público idoso, habitual frequentador da farmácia, que requer uma atenção muito especial e dedicada pois, frequentemente, as suas condições físicas e cognitivas estão fragilizadas. Tive sempre o cuidado de escrever nas embalagens, de modo legível, a posologia pois os esquecimentos e confusões nestas idades são frequentes.

Outro dos desafios mais interessantes foi aquele protagonizado pelo público imigrante, visto que, além da óbvia dificuldade na comunicação verbal, também, são um público em geral com baixa literacia e que, muitas vezes, não aceita facilmente as indicações. No entanto, com persistência e também com a experiência tornou-se mais fácil atender este público.

A Farmácia Mouraria é, também, muito frequentada por turistas mas, na minha opinião, constituíam geralmente o público mais fácil de atender pois, solicitavam quase sempre o mesmo tipo de produtos.

Não senti muitas dificuldades em comunicar com os turistas porque falo fluentemente a língua inglesa facilitando bastante o atendimento.

Relativamente aos turistas franceses, embora compreenda aquilo que desejam, sinto alguma dificuldade em falar mas, sempre que notava que as minhas explicações não estavam a ser perceptíveis pedia ajuda a uma farmacêutica que soubesse a língua.

Senti uma única vez que a língua é um obstáculo quando atendi uma senhora que só falava alemão. Não havia, na farmácia, nenhum elemento que soubesse alemão, não estávamos a conseguir entender o que esta senhora necessitava e então abri o Google tradutor no computador e pedi à senhora que digitasse o seu problema. Foi uma solução rápida e eficaz que permitiu que o atendimento fosse concluído de forma correta.

Habitando-nos à rotina da farmácia, sentindo-nos integrados e à vontade, conseguimos facilmente atender as necessidades dos utentes de modo correto, eficaz e rápido.

Durante o estágio senti sempre o apoio de todos os elementos da equipa, senti-me perfeitamente integrada e esclarecida quando as dúvidas surgiam o que constituiu, inequivocamente, um dos grandes pontos fortes do estágio em farmácia comunitária.

Senti que a evolução foi clara de dia para dia, fortalecendo a minha confiança e reconhecimento que foi realmente enriquecedor poder ter estado em contacto com um público tão especial como o da Farmácia Mouraria.

## **2. Pontos Fracos**

### **Plano Curricular do MICF**

O Plano Curricular do MICF é realmente vasto e abrange as mais variadas áreas científicas. No entanto, muitas são as dificuldades sentidas durante o estágio. Na minha opinião, acho que é necessário um contacto mais frequente com a realidade do mercado de trabalho e não considero suficiente que este esteja apenas confinado ao último semestre do MICF.

É notória a nossa falta de formação relativamente aos MNSRM e, tendo como base o meu contacto com esta realidade, é sobre estes que surgem mais dúvidas e questões por parte dos utentes.

Áreas como oftalmologia, dermofarmácia e cosmética, suplementos alimentares e produtos de uso veterinário são bastante descuradas na formação do MICF.



Ao longo do estágio consegui ultrapassar a maioria das dificuldades, socorrendo-me, sempre que necessário, da boa vontade dos elementos da equipa da farmácia, de formação extra e, também, de estudo e investigação autónomo.

No entanto, foi notório o meu desconhecimento e falta de formação em relação às áreas mencionadas resultantes da formação que me foi ministrada no MICF.

O plano curricular do MICF é, muitas vezes, elogiado por ser um plano muito vasto e com as mais diversas áreas científicas. No entanto, são várias as unidades curriculares que, em teoria, poderiam ser uma mais valia para os estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra mas, na prática, estão pouco adaptadas à realidade, como exemplo, a unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário que aborda de modo superficial as questões relacionadas com a venda de medicamentos veterinários em farmácia comunitária.

A fusão da unidade curricular de Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde e Fitoterapia não se revelou vantajosa uma vez que os planos de estudos tiveram que ser obviamente diminuídos. A fusão de áreas tão distintas e importantes revelou-se desfavorável e contribuiu no aumento das dificuldades sentidas durante o estágio curricular. Compreendo que esta estruturação tenha tido uma razão forte para ser realizada mas, não creio que tenha sido benéfica e uma das coisas que também não consigo compreender é a discrepância notável entre cargas horárias dos 4º ano e 5º ano, do MICF.

Considero que o plano do MICF deve ser revisto e ajustado e, tal como um bom *stock* não implica nem significa ter grandes quantidade de cada produto, penso que, em relação ao plano curricular do MICF, uma variedade tão grande de unidades curriculares pode não significar a melhor formação.

Um ajuste das unidades curriculares à realidade do mercado de trabalho e uma maior formação prática ao longo do curso podem melhorar a formação dos estudantes do MICF.

### **Cartão Saúde**

Este cartão foi inicialmente desenhado para fidelizar os clientes às farmácias oferecendo vantagens aos seus utilizadores. Apesar disso é frequente as farmácias sofrerem alguns prejuízos.

Durante o estágio apercebi-me do impacto económico que advém deste cartão para a farmácia. É preciso gerir bem o seu uso e estar sempre atento aos pontos dos utentes de modo a podermos fazer rebates. Se uma farmácia apenas atribuir pontos e poucos rebates

fizer, paga um determinado valor. Por vezes, este procedimento, complica o atendimento e atrasa-o.

Como estagiária sentia-me obrigada a não prejudicar a farmácia e foi sempre minha preocupação tentar rebater pontos. Considero esta uma tarefa complicada porque nem sempre os produtos incluídos na troca de pontos se adequam às necessidades do cliente em questão e, na maioria das vezes, só perturbam o atendimento dando aso a que não nos foquemos em assuntos realmente importantes no atendimento ao cliente.

Durante o estágio na Farmácia Mouraria só numa situação esta não se viu obrigada a pagar este serviço notando-se um sério impacto económico e no atendimento ao público.

### **Plano de estágio**

A Farmácia Mouraria não estabeleceu qualquer plano de estágio.

Apesar de ter tido sempre tarefas a realizar e ter passado por todos os setores que envolvem a farmácia, considero que o plano de estágio teria potenciado a minha aprendizagem.

Por exemplo, desde o início até ao fim do estágio realizei sempre tarefas como receção e armazenamento de encomendas o que, frequentemente, roubava bastante tempo de atendimento ao público. A receção e armazenamento são tarefas importantes e não devem ser descuradas mas, como é natural, passado algumas semanas de estágio já realizava este tipo de tarefas com grande destreza e eficácia. Neste sentido, julgo que um plano de estágio que direcionasse a minha passagem pelas diferentes tarefas da farmácia teria sido mais vantajoso.

## **3. Oportunidades**

### **Formações**

A área da saúde está em constante avanço e evolução, obrigando os profissionais a apostar constantemente na atualização e formação.

Como estagiária tive oportunidade de participar em formações das mais variadas áreas da saúde, que contribuíram bastante para o alargamento do meu conhecimento científico e para o aumento da confiança durante o aconselhamento farmacêutico.

Assisti a formações tanto internas como externas. Participei em formações como: “Rinite Alérgica- Impacto, Sintomas e Tratamento”, “Asma e Técnicas Inalatórias”, “Medicina Preventiva e Suplementos Alimentares”, entre outras. Considero que estas sessões foram

realmente importantes na minha formação e me alertaram para a identificação de várias situações nas quais posso intervir, melhorando o uso racional dos medicamentos por parte dos utentes.

Sempre que surgiam oportunidades participava, juntamente com colegas da Farmácia Mouraria, em formações e, se algum dos colegas não tinha possibilidade de assistir à sessão, a informação era facultada pelos restantes elementos do grupo.

A maioria destas formações são realmente úteis, muito direcionadas e objetivas, facultando-nos ferramentas, permitindo assimilar rapidamente novas ideias, trazendo múltiplos benefícios no atendimento e havendo, depois, um maior rigor científico no aconselhamento.

### **Preparação da medicação**

A Farmácia Mouraria prepara a medicação para vários utentes idosos que já não se sentem capazes de o fazer sozinhos. Enquanto estagiária, tive oportunidade de preparar essa medicação várias vezes. Este serviço permite que o acompanhamento farmacoterapêutico dos mesmos seja constantemente efetuado, uma vez que são os farmacêuticos que preparam a sua a medicação diária. Além de podermos acompanhar a medicação destes utentes, também acompanhamos a evolução do seu estado de saúde.

A deslocação diária ou semanal de utentes polimedicados devido a múltiplas comorbilidades à farmácia, permite um maior controle das mesmas. A este serviço não está associado qualquer custo e foi uma oportunidade enriquecedora poder acompanhar estes utentes. Destaco o relevante papel do farmacêutico no auxílio a este tipo de utentes e que, sem dúvida, é determinante para o sucesso da sua terapêutica.

## **4. Ameaças**

### **Venda de MNSRM fora das farmácias**

A venda autorizada deste tipo de medicamentos noutros estabelecimentos que não farmácias é, hoje em dia, muito polémica. O impacto desta questão vai muito além do óbvio impacto económico nas farmácias portuguesas. A dispensa dos MNSRM em estabelecimentos de grandes superfícies comerciais é, na maioria das vezes, pouco responsável, não primando pela defesa da saúde pública.

Somos diariamente confrontados com insatisfações por parte dos utentes em relação aos preços mais elevados dos MNSRM na farmácia comparando com os preços nestas

grandes superfícies e, também, com a manifesta má utilização dos MNSRM muitas vezes aí adquiridos.

Confesso que realmente tenho dificuldade em compreender como o Ministério da Saúde permite esta situação da aquisição dos MNSRM em grandes superfícies comerciais que não farmácias. Sejam eles MSRM ou MNSRM as interações e os efeitos adversos podem acontecer em qualquer dos grupos e, por vezes, de forma igualmente grave. O fácil acesso a estes medicamentos em nada beneficia a saúde pública, significando, sim, gastos acrescidos por parte do Estado pelo uso não racional do medicamento.

Existe, hoje, uma preocupação clara e fundamentada, por parte dos profissionais de saúde na tentativa de limitar este fácil acesso e, frequentemente, sem a supervisão de um profissional competente aos MNSRM.

A não limitação da venda dos MNSRM às farmácias é uma notória ameaça ao trabalho que um farmacêutico tem por dever realizar, ou seja, um aconselhamento de excelência e a garantia do uso racional do medicamento.

### **Preparação académica dos alunos do MICF**

Referi anteriormente como ponto fraco, a falta de formação prática por parte dos estudantes do MICF e considero, também, uma forte ameaça à nossa entrada no mercado de trabalho.

A perceção real do universo farmacêutico só é possível com a formação prática e considero que a que temos atualmente no MICF é insuficiente. A aplicação de conhecimentos adquiridos é indubitavelmente vantajosa e permite a sua consolidação.

As saídas profissionais para um aluno do MICF são inúmeras mas, muitas vezes, difíceis de perceber ao longo do curso. Além disso, a existência de técnicos de farmácia ameaça continuamente os farmacêuticos pois têm uma formação mais direcionada e mais prática.

Além das vantagens económicas óbvias que a contratação de um técnico de farmácia traz, o facto de terem uma formação mais prática pode ser mais uma vantagem e uma mais-valia na hora da contratação.

## CONCLUSÕES

Terminados os seis meses de estágio e fazendo um balanço, reconheço que constituiu uma oportunidade única e indispensável de aprendizagem tendo em vista o meu futuro como profissional de saúde.

Fiz uma ótima escolha quando seleccionei a Farmácia Mouraria em Lisboa para fazer o estágio pois é uma farmácia muito especial que me proporcionou, sem dúvida, uma experiência bastante enriquecedora. A equipa técnica foi incansável e mostrou-se sempre preocupada com o meu progresso e aprendizagem.

Esta fase final permitiu-me interiorizar mais facilmente o que significa ser farmacêutico, compreendendo que vai muito além de um dispensador de medicamentos. Apesar da óbvia vertente técnico-científica sempre associada, há também uma vertente muito humana e próxima nesta profissão.

Os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso foram postos em prática e são claramente uma base fundamental para o meu futuro como farmacêutica.

Considero que estes quatro meses foram efetivamente positivos e produtivos e que muito me ajudaram a perspetivar a realidade do mundo farmacêutico. A vida de farmacêutico comunitário, atualmente, não é fácil e exige grandes esforços a nível pessoal, mas é, sem dúvida, o ramo mais humano de todos aqueles constituem a profissão farmacêutica.

Infelizmente ainda são poucos aqueles que reconhecem o valor de um farmacêutico comunitário mas, cabe-nos a nós, futuros farmacêuticos, tentar alterar essa situação e fazer com que a nossa importância seja reconhecida.

Devo agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelos cinco anos de aprendizagem e, evidentemente, agradecer à incansável equipa técnica da Farmácia Mouraria a disponibilidade e a preocupação demonstrada para comigo.

Criaram-se laços de amizade baseados no companheirismo, respeito mútuo, deixando muitas saudades.

Obrigada por estes quatro meses fundamentais na minha formação.

## **BIBLIOGRAFIA**

**1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS** - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, atual. 1998. [Acedido a 28 agosto 2017]. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)

**2. SISTEMA NACIONAL DE SAÚDE** - Programa de Troca de Seringas. [Acedido a 26 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>

## Anexos

### Anexo I

Anúncio da Abertura da Farmácia Ferrão em Lisboa.

PHARMACIA FERRÃO  
\*  
Largo da Saude (á Mouraria) 12 a 16  
LISBOA

Ill.<sup>mo</sup> e Ex.<sup>mo</sup> Sr.

José Veiga Ferrão, pharmaceutico pela Universidade de Coimbra, e por muitos annos empregado na Pharmacia Lopes, da Rua da Palma, participa a V. Ex.<sup>a</sup> que no proximo dia 1 d'outubro abre a sua Pharmacia no Largo da Saude (á Mouraria) n.<sup>os</sup> 12 a 16. Cuidadoso como foi na sua installação, é o seu fornecimento absolutamente completo, tendo-o adquirido nas principaes casas nacionaes e estrangeiras, estando assim habilitado, nas melhores condições, á preparação de todas as formulas e receitas, tanto em qualidade como na modicidade de preços e brevidade na sua execução. Junto á minha Pharmacia tenho um consultorio onde ha consultas diarias, das 2 ás 3 e das 8 ás 9 horas da noite, sendo gratis aos pobres. A todos os Monte-pios e Associações de Socorros Mutuos forneço medicamentos.

Aguardando as suas estimaveis ordens, subscrevo-me com a maxima consideração e respeito

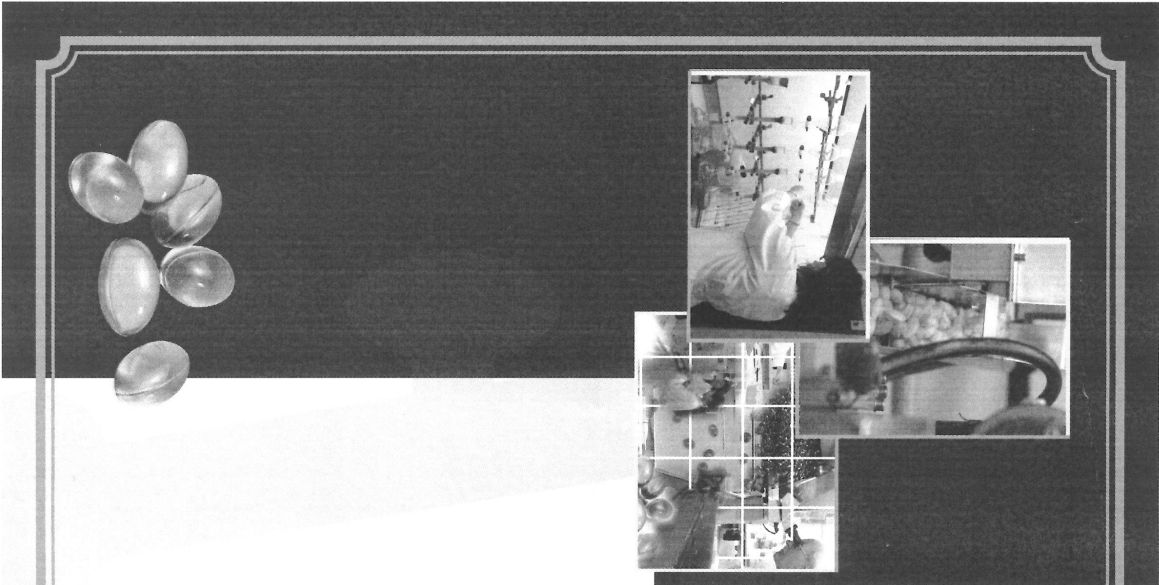
De V. Ex.<sup>a</sup> Att.<sup>to</sup> Ven.<sup>or</sup> e M.<sup>to</sup> Olig.<sup>do</sup>  
J. Veiga Ferrão

Setembro 1908

Anúncio à abertura da Farmácia Ferrão em Lisboa. 1908.

## Anexo 2

Certificado de participação na formação Medicina Preventiva e Suplementos Alimentares.



**Certifica-se que**

**Maria João Neto**

esteve presente na acção de formação subordinada ao tema:

**MEDICINA PREVENTIVA E SUPLEMENTOS ALIMENTARES**

realizada pela Pharma Nord, em Lisboa, no Hotel Sana Metropolitan, a 27 de Abril de 2017 com a duração de 7 horas.



**Inês Vêga**  
(Directora Técnica)





### Anexo 3

Certificado de participação na formação sessão Menarini Farma Training sobre Rinite Alérgica.

**Certificado de Participação**

**RINITE ALÉRGICA**

**Certificamos**  
que o Exmo.(a) Sr.(a) Dr.(a)  
**MARIA JOÃO FERREIRA NETO**  
esteve presente na sessão **Menarini FARMA TRAINING**,  
com o tema **Rinite Alérgica**, que teve lugar em  
**LISBOA** no dia **31-5-2017**

*Fernando José Louço Vilhena Mendonça*  
[FORMADOR]  
DR. FERNANDO VILHENA DE MENDONÇA

**MENARINI FARMA TRAINING**  
**RINITE & ALERGIAS**

A. MENARINI PORTUGAL FARMACÉUTICA S.A.  
Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I, Piso 2 - A, Rua dos Malhões n.º 1 • 2770 - 071 Paço de Arcos  
NIPC: 501 572 570, Tel.: +351 21 093 55 00 • E-mail: menporfarma@menarini.pt www.menarini.com

## **PARTE III**

**Anti-inflammatory effects of physical exercise: protective mechanisms and implications in metabolic diseases**

## **ABSTRACT**

Metabolic diseases are associated with a low-grade chronic inflammation and continue to be among the most prevalent diseases and cause of rising mortality worldwide. This low-grade inflammation is associated with an increase of inflammation markers in the blood probably due to the augmented production of pro-inflammatory cytokines by several tissues or cells.

The effects of exercise training on metabolic diseases have long been speculated. It is widely accepted that exercise training is a very effective non-pharmacological treatment for metabolic diseases, like obesity and diabetes mellitus. All organs seem to have health-related adaptations in response to exercise although, the most visible occur in adipose tissue, liver, cardiovascular system and skeletal muscle. The effects of exercise are dependent of its type, duration and intensity, as well as on several others less well established factors, but the underlying mechanisms are still largely unknown. Nonetheless, these effects are probably mediated by both weight loss and the release of anti-inflammatory cytokines into the blood circulation. Further investigation in this field is worthy because we will be able to potentiate the physical exercise effects and adequate to the individuals' necessities. Moreover, with the knowledge on how this mechanisms work, possibly, we will be able to inhibit the inflammatory signals associated with metabolic disorders.

**Key words:** exercise training; physical exercise; low-grade inflammation; cytokines; metabolic diseases.

## **ABBREVIATIONS LIST**

**AMPK**- Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase

**AT**- Aerobic Training

**ATP**- Adenosine Triphosphate

**BAT**- Brown Adipose Tissue

**BMI**- Body Mass Index

**CO**- Cardiac Output

**CRP**- C-reactive Protein

**CVD**- Cardiovascular Diseases

**DM**- Diabetes *Mellitus*

**GLUT**- Glucose Transporter

**IL**- Interleukin

**IL-IRa**- Interleukin I Receptor Antagonist

**IRS**- Insulin Receptor Substrate

**LPS**- Lipopolysaccharide

**MetS**- Metabolic Syndrome

**ROS**- Reactive Oxygen Species

**RT**- Resistance Training

**SAT**- Subcutaneous Adipose Tissue

**TFM**- Total Fat Mass

**TNF- $\alpha$** - Tumor Necrosis Alpha

**VAT**- Visceral Adipose Tissue

**VO<sub>2</sub>**- Oxygen Consumption

**WAT**- White Adipose Tissue

**WC**- Waist Circumference

## INTRODUCTION

The World Health Organization estimated that during the past decade, ischemic heart disease and stroke were the top two causes of death globally. Diabetes mellitus (DM) alone, which is a risk factor for cardiovascular diseases (CVD), caused 1.6 million deaths just in 2015 and when compared to 2000 (1.0 million deaths), is a rising cause of mortality. (GHO, 2017)

These data express that CVD and DM continue to be the main causes of illness and mortality worldwide. Obesity, particularly visceral obesity, and sedentary lifestyle are solid predictors of morbidity and mortality. (Bruun *et al.*, 2006)

It is known that a healthy diet and regular exercise are key to lower the risk of CVD and any type of DM. These conditions are associated with a chronic low-grade systemic inflammation confirmed by persistently high levels of pro-inflammatory cytokines in blood. (Petersen and Pedersen, 2005)

Additionally, systemic inflammation is the main symptom of rheumatic diseases, which are associated with a higher risk of CVD and comorbidities commonly related in these patients. In past years, exercise was never considered as a means to attenuate the symptoms of rheumatic diseases, since it was thought that exercise could aggravate systemic inflammation. In recent years, this belief has been challenged due to the number of studies that reveal the anti-inflammatory effects of exercise, although mechanistically they are still inconclusive. (Benatti and Pedersen, 2015)

A low-grade systemic inflammation is characterized by increased circulating levels of C-reactive protein (CRP) and some cytokines. This inflammation is currently linked with metabolic syndrome, type 2 DM and atherosclerosis. (Petersen and Pedersen, 2005; Sakurai *et al.*, 2017)

The emerging knowledge regarding the effects of exercise training suggests that it induces an increase in circulating anti-inflammatory cytokines and decreases white adipose tissue (WAT), thus affecting cytokine secretion by this tissue. Consequently, it exerts a protective effect against diseases associated with a low-grade systemic inflammation. (Petersen and Pedersen, 2005; Sakurai *et al.*, 2017)

This monograph aims at summarizing the effects of physical exercise and its relation with the metabolic and clinical profile of patients with metabolic diseases in order to evaluate its potential therapeutic role.

## **THE GENERAL ROLE OF INFLAMMATION**

Inflammation is a cascade of cellular and molecular responses in order to defend the host from infections or other insults. (Lee and Lee, 2014; Lee 2013) These responses are important also to recover the tissues that were affected by those insults. (Lee and Lee, 2014; Lee, 2013). Despite its importance, the development of chronic inflammation is associated with tissue damage and loss of function. (Chen and Nuñez, 2010)

The deregulation of inflammation is now known to be an important pathogenic mediator of virtually all chronic diseases, such as atherosclerosis and cardiovascular diseases, cancer, and metabolic diseases like obesity and type 2 DM. (Lee and Lee, 2014; Lee, 2013)

Inflammation induces a negative outcome like the decrease of physical activity. In turn, visceral fat starts to accumulate causing an inflammatory exacerbation, therefore promoting the development of a network of persistent disorders. Clearly, a vicious cycle is established that can only be interrupted with changes in individuals' lifestyle habits or medication intervention. (Figure 1) (Benatti and Pedersen, 2015)

Inflammation occurring in the absence of infection is named 'sterile inflammation' and is characterized by the recruitment of neutrophils and macrophages and the production of pro-inflammatory cytokines, especially tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 (IL-1), by both the infiltrating leukocytes and the resident cells of the affected tissue. (Chen and Nuñez, 2010)

## **THE INTERPLAY BETWEEN INSULIN RESISTANCE, OBESITY, TYPE 2 DIABETES AND INFLAMMATION**

The role of low-grade systemic inflammation in initiating or exacerbating chronic diseases is very emphasized in recent studies. (Flynn *et al.*, 2007)

Insulin resistance is a state in which the body doesn't respond appropriately to circulating insulin and the glucose homeostasis is compromised due to the reduced insulin sensitivity of target cells. This results in a constant need of high circulating levels of insulin to properly maintain the normal glycemic conditions. (Greevenbroek *et al.*, 2013; Lee and Lee, 2014; Lee, 2013)

Inevitably, insulin resistance is associated with obesity, hypertension and CVD and is the key factor towards developing type 2 DM. Insulin acts mostly in the liver, muscles, adipose tissue and pancreas, hence, insulin resistance occurs in these tissues. (Lee and Lee, 2014; Lee, 2013) The mentioned tissues are sites where inflammation is present in obesity

and type 2 DM. The degree of obesity is positively correlated with macrophage recruitment and is linked with systemic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome. (Esser *et al.*, 2014)

The liver maintains normal circulating glucose levels through gluconeogenesis and glycogenolysis. However, when the liver doesn't respond to insulin, there is no suppression of hepatic glucose production, causing gluconeogenesis and glycogenolysis to continuously occur, leading to inappropriate levels of glucose reaching the circulation. Other tissues (adipose tissue, skeletal muscle and pancreas) are similarly affected by insulin resistance, but here the problem relates to the impossibility of using glucose. (Lee and Lee, 2014; Lee, 2013) On the other hand, in non-insulin dependent cells, high glucose concentrations have been shown to cause cell damage and activate inflammatory responses that contribute to further tissue damage and disease. (Devi *et al.*, 2012, Ksiazek *et al.*, 2007, Piconi *et al.*, 2006, Rosa *et al.*, 2011)

The deficient insulin signaling causes persistent high levels of glucose and to compensate this, pancreatic  $\beta$ -cells produce more insulin. (Catrysse and Loo, 2017; Lee and Lee, 2014; Lee, 2013) This causes endoplasmatic reticulum stress since are overloaded with inappropriate levels of insulin. (Catrysse and Loo, 2017) Nevertheless, there is a maximum of insulin that can be produced and when this is reached,  $\beta$ -cells fail. (Lee and Lee, 2014; Lee, 2013)

At the cellular level, it is widely accepted that when insulin signaling is compromised in parenchymal cells of insulin responsive tissues (namely hepatocytes, adipocytes, myocytes and pancreatic  $\beta$ -cells), insulin resistance ensues. Molecularly, there are various theories that try to explain the insulin resistance namely, inflammation. (Lee and Lee, 2014; Lee, 2013)

Usually, obesity and diabetes walk side by side, thus, it is important to understand obesity-induced inflammation.

In cases of chronic overnutrition, the energy storage capacity of metabolic tissues is exceeded, causing metabolic stress. (Catrysse and Loo, 2017) The metabolic stress and the persistent high levels of nutrients lead to the activation of inflammatory signaling pathways, causing development of insulin resistance, cytokine production and immune cell recruitment. Consequently, inflammation is intensified, provoking a systemic low-grade inflammation and insulin resistance. (Catrysse and Loo, 2017)

When WAT cells are under stress, like increased delivery of free fatty acids, they secrete pro-inflammatory cytokines and chemokines that attract immune cells which further increase the secretion of inflammatory mediators. These not only perpetuate the

inflammatory response, but also cause the development of insulin resistance, thus directly contributing to the development and progression of type 2 DM associated with obesity.

CVD associated with Atherosclerosis is highly connected with the activation of immune cells and inflammation within the blood vessel wall. (Chen and Nuñez, 2010; Handschin and Spiegelman, 2008)

In obesity and diabetes, an increase in the infiltration of macrophages in liver, skeletal muscle, pancreas and adipose tissue occurs. Macrophages are responsible for the majority of cytokine production, including TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$ . (Esser *et al.*, 2014; Fisher *et al.*, 2011; Lee and Lee, 2014)

TNF- $\alpha$  was the first cytokine suggested as being responsible for the development of obesity-induced insulin resistance. In fact, it is speculated that insulin signaling is compromised when adipocytes are treated with TNF- $\alpha$ . Particularly, insulin receptor substrate (IRS)-1 and glucose transporter (GLUT)-4 were the insulin signaling targets affected. Genetic and pharmacological interventions that blocked TNF- $\alpha$  functions improved obesity-induced insulin resistance. (Lee and Lee, 2014)

Weight loss reduces adipose tissue macrophage infiltration and consequently, decreases levels of inflammatory markers in tissue and plasma of obese individuals. (Esser *et al.*, 2014) Adipose tissue is considered an endocrine organ that secretes adipokines capable of triggering physiological functions. (Heinonen *et al.*, 2014) It can be divided in WAT and brown adipose tissue (BAT). WAT is usually distributed subcutaneously (subcutaneous adipose tissue) throughout the entire body and expands when there is energy in excess. However, when the limit of subcutaneous fat is reached, this white fat tends to accumulate around and within the organs. This type of fat is named visceral fat and is widely associated with metabolic diseases. (Heinonen *et al.*, 2014) BAT is localized mostly in the neck and is activated by cold. Contrastingly to WAT, which accumulates fat, BAT releases heat by burning fat. The BAT is now sometimes called beige fat because the BAT in adults is slightly different from the BAT in mice and infants. (Heinonen *et al.*, 2014) This beige fat has an important role in weight control since it induces energy consumption. (Boström *et al.*, 2013; Heinonen *et al.*, 2014) The energy consumption by thermogenesis in BAT can only account for 20 kcal/day demonstrating the potential of physical exercise in burning excess calories. (Heinonen *et al.*, 2014)

The visceral adipose tissue (VAT) is far more correlated with metabolic imbalances than the subcutaneous adipose tissue (SAT). The VAT is correlated with ectopic lipid accumulation in the liver and skeletal muscle and produces more TNF- $\alpha$  (compared to SAT),



which contributes to insulin resistance and metabolic complications. (Esser *et al.*, 2014; Wisse, 2004) It has been reported that VAT has substantially more macrophages, T lymphocytes and inflammatory molecules than SAT. In this context, this inflammatory profile of VAT suggests its important role in obesity and insulin resistance. (Esser *et al.*, 2014)

Contrastingly to adipose tissue, the liver is full with local macrophages, the Kupffer cells. (Esser *et al.*, 2014) These cells don't increase with obesity, but their activation state is altered and they clearly contribute to the production of inflammatory mediators that are connected with liver insulin resistance suggesting that they play an important role in the regulation of obesity-induced inflammation and consequently, mediating an obesity-induced insulin resistance. (Esser *et al.*, 2014; Lee, 2013)

Moreover, it was reported that macrophages also infiltrate skeletal muscle, specifically in the inter-muscular adipose depots, although this infiltration is considerably lower when compared to liver or adipose tissue. (Esser *et al.*, 2014; Wisse, 2004) This infiltration is followed by an increased expression of inflammatory mediators in muscle cells, causing local insulin resistance. (Esser *et al.*, 2014)

## **CYTOKINES**

Cytokines are small polypeptides secreted by cells that influence the interactions and communications between them by acting in an autocrine or paracrine way. Cytokines can be, among others, pro-inflammatory and anti-inflammatory and they are often produced in cascades, which means, that one cytokine stimulates its target cells to produce more cytokines. (Zhang and An, 2007)

Obesity immune cells produce cytokines, which are the main suspects of mediating the production of factors that induce insulin resistance. It has been difficult to determine which cytokines mediate this insulin resistance signaling, but TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 are the inflammatory cytokines most extensively studied and are known to directly induce insulin resistance and to compromise normal insulin signaling. Anti-inflammatory cytokines, such as IL-10, counter-regulate inflammation-induced insulin resistance. (Greevenbroek *et al.*, 2013; Lee, 2013)

### **I. TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  is a classical pro-inflammatory cytokine and its influence in insulin signaling has been considerably studied, suggesting a direct role of this cytokine in metabolic syndrome.

Other theories consider adipose tissue the main source of circulating TNF- $\alpha$ . In fact, TNF mRNA content and TNF- $\alpha$  production are intensified in the adipose tissue of obese individuals. (Lee and Lee, 2014; Petersen and Pedersen, 2005; Wisse, 2004) In vitro studies confirmed the inhibitory action of TNF- $\alpha$  on insulin signaling components and it was also suggested that TNF- $\alpha$  indirectly affects insulin sensitivity by increasing the release of free fatty acids. (Benatti and Pedersen, 2015; Lee and Lee, 2014; Wisse, 2004) TNF- $\alpha$  can cause adipocyte insulin resistance by blocking the phosphorylation of both the insulin receptor (IR) and IRS-1 and by reducing the expression of GLUT4 and adiponectin in adipocytes. (Lee and Lee, 2014; Sakurai *et al.*, 2017; Wisse, 2004) Furthermore, various studies revealed that TNF- $\alpha$  is up regulated in WAT of obese animal models or, in other words, TNF- $\alpha$  increases in WAT due to obesity. The levels of TNF- $\alpha$  in WAT indicate a considerable positive correlation between body mass index (BMI) and blood insulin concentration. Inevitably, increased TNF- $\alpha$  originates the development of insulin resistance in skeletal muscle and WAT. (Sakurai *et al.*, 2017)

## 2. IL-6

IL-6 is another classical pro-inflammatory cytokine considered a risk factor for type 2 DM development. (Lee and Lee, 2014) Notwithstanding, considering the latest information regarding IL-6, its role is notoriously controversial.

Benatti *et al.* (2015) verified that during rest, IL-6 has no effect on endogenous glucose production, but during exercise, it mediates endogenous glucose production. This and other studies also showed that IL-6 knockout mice developed obesity and insulin resistance. (Benatti and Pedersen, 2015; Lee and Lee, 2014)

Sakurai *et al.* (2017) suggested that IL-6 acts on the liver increasing the production of CRP (an inflammation biomarker) and is also involved in insulin resistance since obese and type 2 DM patients have elevated IL-6 blood concentrations. Additionally, Sakurai *et al.* (2017) found that the WAT of individuals with insulin resistance has 3phosphorylation of IRS1 weakened and glucose uptake into cells is diminished as a result of GLUT4 reduction. Nonetheless, in order to better understand the controversial role of IL-6, we have to take into account that it has been repeatedly demonstrated that IL-6 plasma concentration increases after exercise, and this increase is followed by increases in IL-1R antagonist (IL-1Ra) and the anti-inflammatory, IL-10 (Flynn *et al.*, 2007; Loria-Kohen *et al.*, 2013). Note that IL-6 reaction to exercise and sepsis diverges regarding to TNF- $\alpha$ , and also, the cytokine

response to exercise is not preceded by a TNF- $\alpha$  increase in blood circulation (Figure 2). (Pedersen, 2013)

## **THE INTERACTION OF TNF- $\alpha$ AND IL-6**

Individuals with high TNF- $\alpha$  and low IL-6 levels have a higher rate of type 2 DM. Therefore, this can support the hypothesis that the combination between high levels of TNF and low levels of IL-6 contributes to the metabolic syndrome. (Benatti e Pedersen, 2015; Petersen e Pedersen, 2005)

Despite the fact that blocking high levels of IL-6 in patients with rheumatoid arthritis improves clinical symptoms, this is also associated with hypercholesterolemia and hyperglycemia. Therefore, it is possible that this means that low concentrations of IL-6 lead to insulin resistance and an atherogenic lipid profile, while low concentrations likely have protective effects.

A study was conducted to gain further insight about the role of IL-6 and TNF- $\alpha$  in metabolism. Physiological concentrations of recombinant human IL-6 and TNF- $\alpha$  were given to healthy individuals; the two cytokines induced lipolysis and IL-6 alone seemed to induce fat oxidation. Additionally, while TNF- $\alpha$  inhibited glucose uptake, IL-6 probably stimulated peripheral glucose uptake.

Given that TNF- $\alpha$  stimulates IL-6 release, there is a hypothesis suggesting that TNF- $\alpha$  from adipose tissue and inflammatory cells is the one of the causes of insulin resistance induced by inflammation.

Genetic epidemiology also supports the differential roles of IL-6 and TNF- $\alpha$ . The IL-6 promoter has four polymorphisms, but the most studied is the G-174-C which is known as the disease “risk genotype” widely linked to CVD, insulin resistance and low energy expenditure. The presence of the C allele is associated with lower levels of IL-6 expression when comparing to the G allele. Regarding TNF- $\alpha$ , the -308A allele presents an increased transcription (in comparison to the G-308G allele), causing elevated TNF- $\alpha$  concentrations. Accordingly, people with risk genotypes for both TNF- $\alpha$  (AA) and IL-6 (CC) have a higher incidence of type 2 DM, supporting the theory that elevated concentrations of TNF- $\alpha$  and low concentrations of IL-6 are key factors of the metabolic syndrome. Furthermore, a very important aspect is that TNF- $\alpha$  works mostly locally and this sometimes is not reproduced in its systemic levels. Considering that TNF- $\alpha$  stimulates IL-6 production and consequently IL-1Ra and CRP, high levels of these cytokines possibly reflect local TNF- $\alpha$  production. (Benatti and Pedersen, 2015; Petersen and Pedersen, 2005)

### **3. IL-10**

IL-10 is a general suppressive/anti-inflammatory cytokine. (Lee and Lee, 2014; Ouyang *et al.*, 2011) Considering this, it is thought that IL-10 counterbalances the effect of pro-inflammatory cytokines and therefore, promotes an improvement in obesity-induced insulin resistance. (Lee and Lee, 2014)

### **4. Leptin**

Leptin is secreted by adipocytes and circulates at proportional levels to the amount of adipose tissue. These levels can be changed by acute modifications in caloric intake. This hormone seems to regulate energy homeostasis by crossing the blood-brain barrier and stimulating anorexigenic pathways in the hypothalamus. High levels of leptin should decrease body weight since this hormone is known to decrease food intake and increasing energy expenditure. (Farr *et al.*, 2015)

### **5. Adiponectin**

It was thought that adiponectin was only produced by the adipose tissue, but now it is known that other cells can also produce it. For instance, primary human osteoblasts and murine osteoblastic and osteoclastic cells produce adiponectin and its receptor. (Fiaschi *et al.*, 2014) Contrastingly to other cytokines, adiponectin seems to have anti-inflammatory properties and pronounced decreased levels are detected in obesity as well as in CVD, hypertension and metabolic syndrome. (Bruun *et al.*, 2006; Fiaschi *et al.*, 2014) Moreover, there is a negative correlation between the amount of adiponectin and the endogenous glucose production. (Fiaschi *et al.*, 2014)

## **EXERCISE TRAINING EFFECTS**

Nowadays, there is clearly a great concern to include non-pharmacological measures, such as lifestyle changes, to prevent and improve certain diseases, more specifically, those associated with low-grade chronic inflammation.

Long-term exercise training appears to be capable of inducing effects in all tissues and apparently, yielding health benefits. (Heinonen *et al.*, 2014) Nonetheless, the effects of exercise may depend on several factors like volume, intensity and type of exercise (aerobic or resistance), as well as on the presence of comorbidities. (Xiao and Fu, 2015)

Notwithstanding, there is still a lack of clarification regarding the specific effects of

exercise training in chronic inflammation. (You *et al.*, 2013) The most recent researches linked the protective effect of exercise to its ability to modulate inflammatory processes. (Rosa *et al.*, 2011)

## **ORGAN ADAPTATIONS TO EXERCISE**

### **I. Skeletal Muscle**

As a response to exercise, blood flow is increased in contracting skeletal muscles and myocardium. (Heinonen *et al.*, 2014) Cardiac and skeletal muscle receive almost all of the cardiac output and hence oxygen delivery during intense exercise. Distribution of blood flow is highly important since skeletal muscle during exercise needs an adequate oxygen and energy delivery. In skeletal muscle, glucose uptake increases with exercise intensity, but regarding the myocardium, it increases only with moderate intensity whole body exercise. (Heinonen *et al.*, 2014)

Muscle mass increases with most types of exercise, as well as the metabolic rate, being the total capacity for both glucose uptake and lipid oxidation augmented. The capillary density in muscles increases due to the enhanced angiogenesis, contributing to reduce blood pressure. (Boström *et al.*, 2013; Heinonen *et al.*, 2014) The enlarged capillary surface area and longer blood transit time simplify the uptake of substrates. (Heinonen *et al.*, 2014)

In myocytes, exercise increases the size and number of mitochondria, allowing improved oxidative respiration. (Boström *et al.*, 2013; Heinonen *et al.*, 2014) Moreover, adaptations of the myocyte to the enhanced glucose uptake happen due to insulin signaling. These adaptations in skeletal muscle will implicate the whole body insulin sensitivity. (Boström *et al.*, 2013) Physical activity is associated with higher insulin sensitivity and regular exercise promotes lower blood insulin and glucose levels. However, the decrease in glucose concentration is not so extensive as that of insulin. This improved insulin sensitivity is a key factor for the prevention of type 2 DM in subjects at risk. (Heinonen *et al.*, 2014) Moreover, recent studies indicate that hyperinsulinemia can by itself induce inflammatory responses and tissue damage which can contribute to the metabolic syndrome and its complications, as well as to other diseases associated with metabolic impairment. (Madonna *et al.*, 2014; Rufino *et al.*, 2017) Therefore, it is possible that physical activity by normalizing or, at least, decreasing insulin levels, can reduce inflammation and associated tissue damage.

## 2. Liver

Important functions during exercise are performed by the liver, such as ensuring the availability of glucose and triglycerides in the plasma and detoxification of metabolites produced by the increased activity of muscle cells (Boström *et al.*, 2013; Heinonen *et al.*, 2014; Barcelos *et al.*, 2017) For that, the liver promotes glycogenolysis and gluconeogenesis from lactate and aminoacids to compensate for the rapid glucose uptake by skeletal muscles. (Heinonen *et al.*, 2014; Barcelos *et al.*, 2017) The liver is also extremely important because, during exercise, it modulates Reactive Oxygen Species (ROS) and inflammatory markers. (Barcelos *et al.*, 2017) An inactive lifestyle carries the risk of insulin resistance not only in skeletal muscle, but also, in the liver. The hepatic cells become less sensitive to insulin and continue to produce glucose by both glycogenolysis and neoglucogenesis. However, whereas in skeletal muscle it is well established that exercise improves insulin sensitivity, when it comes to the liver the mechanisms remain poorly investigated and understood. (Boström *et al.*, 2013; Heinonen *et al.*, 2014; Barcelos *et al.*, 2017) Regular exercise, but not acute exercise, seems to reduce free fatty acid uptake by the liver, contributing to the decrease of hepatic fat content. (Boström *et al.*, 2013; Heinonen *et al.*, 2014; Barcelos *et al.*, 2017) Exercise induces an increased energy expenditure, contributing to a negative energy balance, which can be associated with hepatic mobilization of lipids to fuel substrate demands. (Barcelos *et al.*, 2017) This supports the idea that regular exercise prevents excess adiposity in visceral organs and is considered a very effective treatment of nonalcoholic fatty liver disease, hypertriglyceridemia and hepatic insulin resistance. (Boström *et al.*, 2013; Heinonen *et al.*, 2014)

Blood flow to the liver usually decreases in response to exercise, causing temporary deprivation of oxygen supply, thus resulting in augmented ROS production. (Heinonen *et al.*, 2014; Barcelos *et al.*, 2017) These challenging interferences induced by exercise seem to result in increased liver resistance to damaging insults in the long term. (Barcelos *et al.*, 2017)

## 3. Adipose Tissue

Adipose tissue accumulation is extensively connected with physical inactivity. Considering that exercise prevents adipose tissue expansion, it is thought that exercise training may be able to prevent the accumulation of deleterious immune cells that promote inflammation and insulin resistance. Furthermore, it's hypothesized that exercise is also able

to prevent the loss of adipose tissue immune cells which promote the maintenance of insulin sensitivity. (Lancaster and Febbraio, 2014)

#### **4. Cardiovascular System**

As a response to acute exercise, a strong and cohesive physiologic augmentation of the pulmonary, respiratory, skeletal muscle and cardiovascular systems must happen. The cardiovascular system seems to be in the center of this appropriate response. The oxygen consumption ( $VO_2$ ) is strongly dependent on the cardiac output (CO). Between rest and physical activity, the CO can be four times higher in a healthy untrained individual and eight times higher in an elite athlete. This enormous variation of CO explains the variation in  $VO_2$  and, naturally, both are increased during aerobic exercise. (Lavie *et al.*, 2015)

Regarding chronic exercise training, the most visible adaptation is left ventricular dilatation. This adaptation modulates the physiologic function during exercise by increasing early-diastolic filling, increasing preload, myocardial relaxation and contractile strength. (Lavie *et al.*, 2015)

The normal deterioration of the cardiac system associated with aging and physical inactivity is significantly attenuated by exercise training. Individuals with CVD have less pronounced morphologic changes because their adaptation is slower compared to the young and healthy individuals. (Lavie *et al.*, 2015)

The vasculature also suffers some adaptations in response to exercise training, especially regarding the deleterious adaptations caused by the aging process. (Lavie *et al.*, 2015) The velocity of the ejected blood is dependent on the arterial stiffness and thickness. (Santos-Parker *et al.*, 2014) The arterial stiffness is lower in active individuals and the mechanism behind this adaptation might be the protective effect that chronic exercise training exerts against oxidative stress and inflammation. (Lavie *et al.*, 2015; Santos-Parker *et al.*, 2014) Exercise training also seems to enhance the production of nitric oxide, ameliorating endothelium-dependent vasodilation in the coronary circulation and microcirculation. (Lavie *et al.*, 2015)

## **DIFFERENCES BETWEEN AEROBIC AND RESISTANCE TRAINING AND THEIR EFFECTS ON METABOLIC AND INFLAMMATORY STATUS**

The type of exercise seems to be a very important variable that will affect the outcome of exercise effects. Exercise is divided in aerobic/endurance training and strength/resistance training and they have many differences between them. Several studies have proven that the outcome of aerobic training (AT) is the significant reduction in visceral fat, as well as improvements in insulin sensitivity. (Xiao and Fu, 2015)

Regarding resistance training (RT), there are very few studies which reported different results. (Salles *et al.*, 2010; Xiao and Fu, 2015) However, it is considered a very powerful activator of the immune system regarding the observational changes in both pro- and anti-inflammatory cytokines. (Pereira *et al.*, 2013) Some affirmed that RT had no effect in visceral fat and others stated that RT increased visceral fat by 7%, whereas inactive controls increased 21%. (Xiao and Fu, 2015)

Moreover, studies evaluating the effects of AT, RT and AT/RT on metabolic syndrome and its individual components (Cholesterol, Triglycerides, waist circumference, fasting glucose and blood pressure) showed that RT had very few improvements in metabolic or individual components. Yet, AT revealed significant improvements in metabolic syndrome and some individual components, such as reduction of waist circumference (WC) and also triglyceride levels. (Xiao and Fu, 2015)

A possible explanation for the results regarding RT could be related to the sampling time, more specifically, the intervals between samples. (Pereira *et al.*, 2013) Some researchers suggested that samples at 1, 2, 4 or 6 hours after a session of RT would better cover the cytokine kinetics. (Pereira *et al.*, 2013) Other explanation can be the fact that RT has the ability to induce and modulate an inflammatory response, first by the release of pro-inflammatory cytokines and later by the release of regulatory anti-inflammatory cytokines. (Salles *et al.*, 2010) Some speculate that the response to RT may come in the long run or, in other words, RT may produce a long-term anti-inflammatory effect, not immediately apparent. (Salles *et al.*, 2010)

However, Schwingshackl *et al.* (2014), reported that combined training (AT+RT) was the most effective in reducing HbA<sub>1c</sub> (glycated hemoglobin: identifies average plasma glucose concentration), fasting glucose, HDL, triglycerides, diastolic blood pressure and body weight. It was also suggested that dividing AT and RT sessions between different days would, probably, yield extra benefits for glycemic control. (Schwingshackl *et al.*, 2014)



Pereira *et al.* (2013) studied the modification of several cytokines on twenty-four women with or without metabolic syndrome previously and after a resistance training session. At the beginning, the group with metabolic syndrome (MetS) presented higher values of IL-1 $\beta$  and IL-6. The results showed that 83.3% women from the non-MetS group (Non-MetS) had higher values of TNF- $\alpha$  after exercise and 58.3% women from the MetS group had lower values of TNF- $\alpha$  or no differences after exercise. Moreover, 50% of women from both groups showed increased levels of IL-1 $\beta$  and the other half revealed decreased levels of IL-1 $\beta$  after exercise. IL-6 was augmented one hour after exercise in 75% of Non-MetS women and was decreased in 54.4% of MetS women. Both groups demonstrated a decrease in the plasma levels of the pro-inflammatory cytokine, IL-12. The same authors suggested that since no dramatic increase in circulating pro-inflammatory cytokines was registered after a RT session in women with MetS, this type of exercise is safe for such patients. (Pereira *et al.*, 2013)

Loria-Kohen *et al.* (2013) conducted a study with healthy patients but with sedentary habits and divided them in four groups: (i) aerobic training; (ii) resistance training; (iii) resistance + aerobic training; (iv) hypocaloric diet group. The training groups had trainings 3 times per week during 22 weeks. The results demonstrated significant drops in BMI, waist circumference (WC), total fat mass (TFM) and visceral fat in all four groups. The group with the most significant drop in TFM was the third group that combined resistance and aerobic training. Moreover, BMI and WC were also more decreased in this group comparing to the other groups. Leptin was also significantly diminished in the first and second groups and slightly diminished in the third group. Since leptin levels fall in proportion with the amount of fat lost the authors justified these results alerting to the fact that the third group had leptin baseline levels superior to the other groups which, probably, limited the identification of possible modifications. The authors also witnessed drops of TNF- $\alpha$  and CRP levels in all four groups, but IL-6 remained unaltered. Therefore, the authors concluded that combining exercise and a hypocaloric diet can provide benefits in body composition and some improvements in inflammation markers. (Loria-Kohen *et al.*, 2013)

Fisher *et al.* (2011) led a study in which premenopausal, sedentary and obese women were divided in three groups. The first one followed just a diet program, the second one combined diet and AT and the third one combined diet and RT. They reported that all inflammation markers and body measurements were reduced by the weight loss associated with the diet program. Thus, adding either type of exercise didn't alter the outcome, which means, that the diet group had the same results as the other two groups. Fisher *et al.*, (2011)

concluded that the decrease in inflammation markers is strongly connected with changes in intra-abdominal adipose tissue and TFM, consequently meaning that the method of weight loss (with or without exercise) is not relevant. As long as loss of total or intra-abdominal fat mass occurs, the inflammatory markers improve. They suggested that exercise alone has no effect on inflammation markers. The improvements in inflammation markers seen after physical exercise are due to the loss of fat mass and not to a specific exercise effect once there was no difference between the group of dietary restriction alone and the group combining exercise and dietary restriction. (Fisher *et al.*, 2011)

Salles *et al.* (2010), in turn, proposed that to reduce inflammatory markers it is necessary to combine RT with AT and/or dietary modifications. (Salles *et al.*, 2010)

Taken together, these data indicate that the specific effects and benefits of each exercise type and their combination with or without diet are still elusive and further studies with larger sample sizes and duration are needed. Nonetheless, there is a clear tendency towards the beneficial effects of combining both exercise types and a healthy diet.

## **MODULATION OF PHYSICAL CAPACITY BY INFLAMMATION**

While physical activity seems to have a definite role in reducing systemic inflammation associated with metabolic disturbances by reducing the amount of fat and improving metabolic parameters, several lines of evidence suggest that inflammation can also impair physical capacity. Recently, Cavalli *et al.* (2017) conducted a study where it was demonstrated that interleukin-37 (IL-37) positively affects the exercise performance, reversing the effects of systemic inflammation.

IL-37 is a cytokine of the IL-1 family known to be a natural suppressor of inflammation. Usually, activation of toll-like receptors by endogenous or microbial products induce the production of cytokines in human monocytes and other immune and non-immune cells when the levels of IL-37 are low. This cytokine has a mechanism of action different from the other interleukins of the IL-1 family. IL-37 begins to bind to IL-18R $\alpha$  and after recruits IL-1R8. IL-1R8 suppresses local and systemic inflammation and also acquired immunity. This complex induces the decreased phosphorylation of pro-inflammatory kinases in cells and increases anti-inflammatory cytokines.

The study by Cavalli *et al.* (2017) used mice treated with recombinant human IL-37 and vehicle treated mice. In the first test, systemic inflammation was induced with a low-dose of lipopolysaccharide (LPS) and then tolerance to exercise was evaluated. LPS-treated mice had a 30% reduction in endurance time running compared with mice treated with the vehicle

alone, while mice treated with IL-37 before the LPS challenge presented a 24% improvement in their performance which corresponded to near basal levels. This experiment shows not only that inflammation reduces physical capacity, but also that IL-37 is effective in maintaining physical capacity when such an inflammatory event occurs. Further tests were then performed to determine the mechanisms involved in this response to IL-37.

#### Exercise Performance test

In the first day, the exercise performance test demonstrated that the performance of the vehicle treated mice improved due to the learning of the testing, but then reached a *plateau*. On the other hand, IL-37 treated mice revealed a progressive improvement in the running time with 33% better performance than vehicle treated mice. On the second day an 82% increase in endurance running was observed in the IL-37 treated mice.

#### Exercise Tolerance test

Eight daily doses of IL-37 of 1 $\mu$ g were given to healthy mice and then the exercise tolerance was assessed in days two and eight. 102% and 326% increase in endurance running time was observed in days 2 and 8, respectively (compared with vehicle-treated mice).

1 hour after the test, the plasma and muscle levels of some cytokines were evaluated. IL-6 was partially increased in mice treated with IL-37, but no significant differences were seen in IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-1Ra. These results suggested that the effects of IL-37 don't depend on anti-inflammatory properties.

The next test was to discover if IL-37 increases AMPK in muscle tissue, since increased AMPK activation was reported previously in adipocytes and macrophages. This test showed that after 8 days of IL-37 treatment no differences were seen in phosphorylated AMPK, but total AMPK was significantly increased. After AMPK was inhibited with dorsomorphin, a decrease was observed in the endurance running time of IL-37-treated mice, but the vehicle-treated mice were unaffected.

Naturally, AMPK activation fuels mitochondrial biogenesis increasing mitochondrial function and density in the muscle. Cavalli *et al.*, (2017) explored if the IL-37 treatment affected mitochondrial function. The results confirmed that mitochondria from IL-37-treated mice had a 25% increase in oxygen consumption rate and it was suggested that IL-37 increases oxidative phosphorylation substrate flux and doesn't affect metabolic capacity or metabolic rate by uncoupling mitochondrial oxidative respiration.

Finally, they ran a few metabolic analysis and as a result IL-37 treatment was associated with a decrease in circulating levels of nucleotides, oxidative stress metabolites, Krebs cycle intermediates and an increase in AMP/ATP ratios in skeletal muscle.

This study revealed that AMPK pathway activation by IL-37 improves exercise tolerance through inflammatory suppression and modulation of metabolic pathways. The levels in plasma and muscle of inflammation markers were decreased by IL-37. Additionally, IL-37-treated mice demonstrated a significant improvement in running time which improved even more with the continued IL-37 treatment. Moreover, IL-1R8 seems to be involved in the metabolic effects exerted by IL-37, since mice with IL-1R8 deficiency don't demonstrate improvements in running performance.

Cavalli *et al.*, (2017) also proved that IL-37 is able to activate AMPK in muscle cells and this mediates the improvement in physical exercise performance.

To sum up, this study illustrated that IL-37 increases exercise tolerance by activating AMPK. This activation involves metabolic reprogramming causing increased mitochondrial respiration, alterations in redox state, increased oxidative phosphorylation and reduction of inflammatory markers. All these changes contribute to the decrease of fatigue and improvement of exercise tolerance. This data is very significant and the exploration of IL-37 effects can provide alternative treatments for inflammation-induced fatigue which is highly associated with metabolic diseases. On the other hand, the potential beneficial effects of IL-37 and eventually other anti-inflammatory agents may also be effective in reducing fatigue associated with other diseases that also involve chronic inflammation, namely cancer. (Cavalli *et al.*, 2017)

## CONCLUSIONS

The world population with obesity, CVD, type 2 DM or other disorders related with unhealthy habits is constantly growing. These lifestyle-related diseases are associated with a state of chronic low-grade inflammation in which multiple inflammation mediators are present. Such mediators may be used as biomarkers to assess the degree of risk for these diseases.

There is no doubt that physical activity helps to ameliorate the negative prognostic of several diseases. These diseases can go from cancer to cardiorespiratory disorders, as well as metabolic syndrome and comorbidities. Presently, the literature is not unanimous concerning how exercise training acts to ameliorate those diseases and promote anti-inflammatory effects.

There several hypothesis, but cytokines and the decrease in visceral fat are at the center of the discussion. Nonetheless, even if we come to the conclusion that exercise does not exert its beneficial effects by modulating the levels of inflammatory cytokines, these are indeed inflammation markers associated with the risk of developing those metabolic disorders and, therefore, any reduction in their levels may be associated with a lower disease risk.

Considering the latest information, the combination of exercise and caloric restriction seems to be the most effective way to reduce inflammation and to improve the prognostic of those diseases. However, there are controversial opinions regarding the type of exercise that provides more benefits. AT alone or AT combined with RT appear to be more effective in the control of inflammation, although it is speculated that RT may elicit long-term effects and not immediate ones. The controversial opinions about the benefits of exercise may also be related to the fact that such effects are very dynamic and depend on several factors that, most certainly, modify its effects.

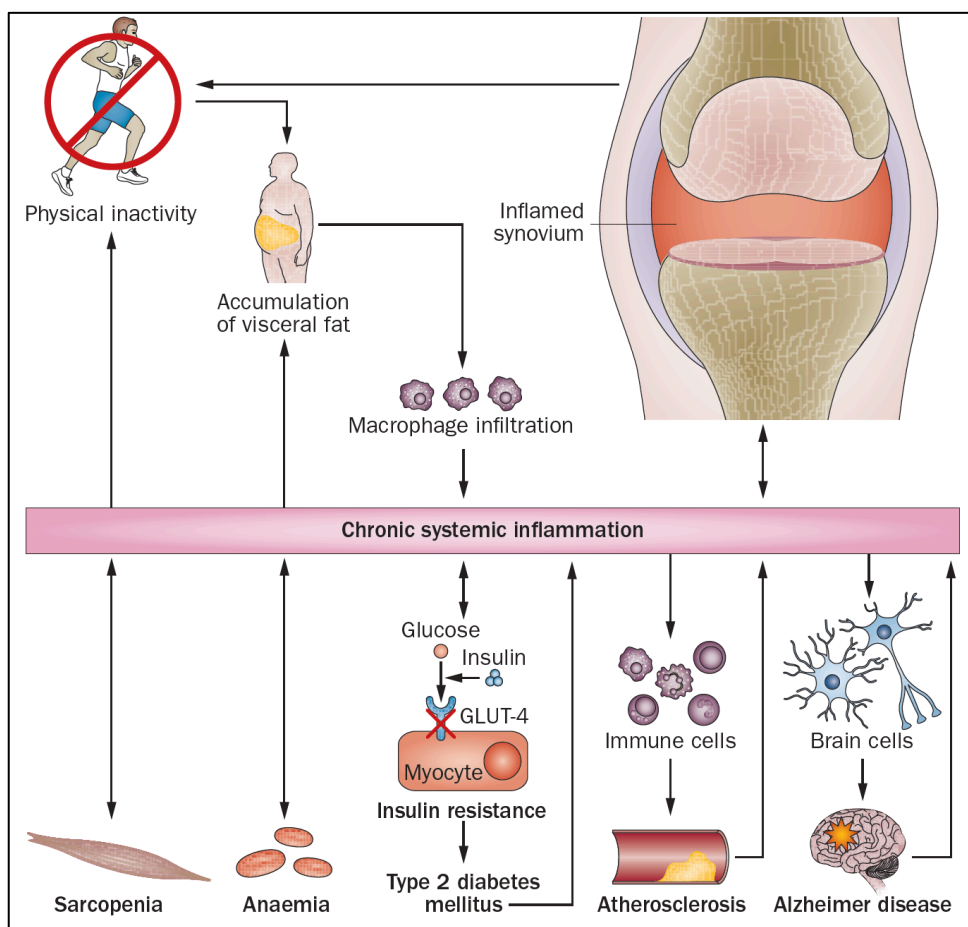
The concept of chronic diseases being associated with a chronic low-grade inflammation is relatively new. Consequently, available studies evaluating the efficacy of therapeutic strategies, pharmacological or otherwise, targeting that inflammatory component are limited, although this is a growing field and hopefully in the future more studies with larger sample sizes and longer duration will be available. In fact, it has been difficult to translate preclinical findings into clinical studies that examine the effect of inflammation-regulating treatments on type 2 DM or other metabolic disorders. (Lee and Lee, 2014) Notwithstanding, despite the lack of knowledge about the underlying mechanisms, exercise training has shown encouraging results on the prevention and treatment of obesity-related and inflammation-related diseases.

Considering the available evidence about the reactions of distinct organs to exercise, we can affirm that these are pronounced and induce health-related adaptations. However, more investigation is needed in order to better understand, mostly, adipose tissue and liver reactions to exercise.

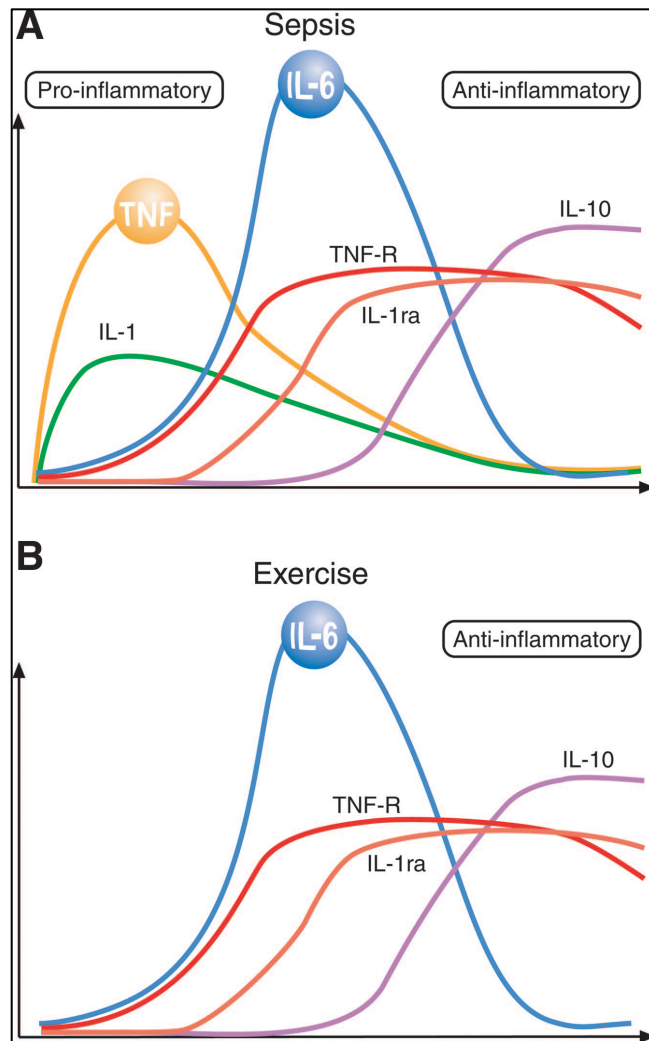
It is highly important to conduct more studies in this area in order to optimize the anti-inflammatory effects of exercise. It's necessary to establish the type, the duration, the intensity and the frequency of the exercise program in order to maximize the benefits in disorders with a low-grade chronic inflammation. Moreover, discovering the mechanisms behind the beneficial effects of exercise is not only important to optimize its health effects, but also to discover new targets amenable to therapeutic intervention.

Another challenge in this area is to convince patients to change their lifestyle, namely in terms of eating habits and physical activity. We must change the traditional approach to this type of disorders; lifestyle changes, such as diet and exercise, must become a priority. In order to achieve this goal, time and commitment will be required from doctors, as well as other health professionals, namely community and hospital pharmacists.

## ATTACHMENTS



**Figure 1** - Chronic inflammation cycle  
(Adapted from Benatti and Pedersen, 2015).



**Figure 2-** The different cytokines profile in sepsis and exercise (Adapted from Petersen and Pedersen, 2005).



## BIBLIOGRAPHY

BARCELOS, R. P. *et al.* - **Oxidative stress and inflammation: liver responses and adaptations to acute and regular exercise.** *Free Radic Res.* 51:2 (2017) 222–236.

BENATTI, F. B.; PEDERSEN, B. K. - **Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation.** *Nat Rev Rheumatol.* 11:2 (2015) 86–97.

BOSTRÖM, P. A. *et al.* - **Impact of exercise on muscle and nonmuscle organs.** *Biochem Mol Biol Int.* 65:10 (2013) 845–850.

BRUUN, J. M. *et al.* - **Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects.** *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 290:5 (2006) E961–E967.

CATRYSSSE, L.; LOO, G. Van - **Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF- $\kappa$ B.** *Trends in Cell Biol.* 27:6 (2017) 417–429.

CAVALLI, G. *et al.* - **Interleukin 37 reverses the metabolic cost of inflammation, increases oxidative respiration, and improves exercise tolerance.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114:9 (2017) 2313–2318.

CHEN, G. Y.; NUÑEZ, G. - **Sterile inflammation: sensing and reacting to damage.** *Nat Rev Immunol.* 10:12 (2010) 826–837.

DEVI, T. S. *et al.* - **TXNIP links innate host defense mechanisms to oxidative stress and inflammation in retinal muller glia under chronic hyperglycemia: Implications for diabetic retinopathy.** *Exp Diabetes Res.* 2012:438238 (2012) 19.

ESSER, N. *et al.* - **Inflammation as a link between obesity , metabolic syndrome and type 2 diabetes.** *Diabetes Res Clin Pract.* 105:2 (2014) 141–150.

FARR, O. M.; GAVRIELI, A.; MANTZOROS, C. S. - **Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity?** *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 22:5 (2015) 353–359.

FIASCHI, T. *et al.* - **Adiponectin as a tissue regenerating hormone: More than a metabolic function.** *Cell Mol Life Sci.* 71:10 (2014) 1917–1925.

FISHER, G. *et al.* - **Effect of Diet With and Without Exercise Training on Markers of Inflammation and Fat Distribution in Overweight Women.** *Obesity (Silver Spring, Md.).* 19:6 (2011) 1131–1136.

FLYNN, M. G.; MCFARLIN, B. K.; MARKOFSKI, M. M. - **The Anti-Inflammatory actions of exercise training.** *Am J Lifestyle Med.* 1:3 (2007) 220–235.

GHO - **Global Health Observatory (GHO) Mortality and Global Health estimates.** [Accessed in: 22 of april 2017]. Available in: [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)

GREEVENBROEK, M. M. J. Van; SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. D. A. - **Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences.** *Neth J Med.* 71:4 (2013) 174–187.

HANDSCHIN, C.; SPIEGELMAN, B. M. - **The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease.** *Nature.* 454:7203 (2008) 463–469.

HEINONEN, I. *et al.* - **Organ-Specific Physiological Responses to Acute Physical Exercise and Long-Term Training in Humans.** *Physiology (Bethesda).* 29:6 (2014) 421–436.

KSIAZEK, K. *et al.* - **Oxidative stress contributes to accelerated development of the senescent phenotype in human peritoneal mesothelial cells exposed to high glucose.** *Free Radic Biol Med.* 42:5 (2007) 636–41.

LANCASTER, G. I.; FEBBRAIO, M. A. - **The immunomodulating role of exercise in metabolic disease.** *Trends Immunol.* 35:6 (2014) 262–269.

LAVIE, C. J. *et al.* - **Exercise and the Cardiovascular System: Clinical Science and Cardiovascular Outcomes.** *Circ Res.* 20:10 (2015) 1878–1891.

LEE, B.-C.; LEE, J. - **Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance.** *Biochim Biophys Acta.* 1842:3 (2014) 446–462.

LEE, J. - **Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 Diabetes.** *Arch Pharm Res.* 36:2 (2013) 208–222.

LORIA-KOHEN, V. *et al.* - **Effect of different exercise modalities plus a hypocaloric diet on inflammation markers in overweight patients: A randomised trial.** *Clinical Nutrition.* 32:4 (2013) 511–518.

MADONNA, R. *et al.* - **Co-activation of nuclear factor- $\kappa$ B and myocardin/serum response factor conveys the hypertrophy signal of high insulin levels in cardiac myoblasts.** *J Biol Chem.* 289:28 (2014) 19585–19598.

OUYANG, W. *et al.* - **Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease.** *Annu Rev Immunol.* 29:1 (2011) 71–109.

PEDERSEN, B. K. - **Muscle as a Secretory Organ.** *Compr Physiol.* 3:3 (2013) 1337–1362.

PEREIRA, G. B. *et al.* - **Acute effects of resistance training on cytokines and osteoprotegerin in women with metabolic syndrome.** *Clin Physiol Funct Imaging.* 33:2 (2013) 122–130.

PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. - **The anti-inflammatory effect of exercise.** *J Appl Physiol.* 98:4 (2005) 1154–1162.

PICONI, L. *et al.* - **Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction.** *Diabetes Metab Res Rev.* 22:3 (2006) 198–203.

ROSA, J. S. *et al.* - **Inflammatory cytokine profiles during exercise in obese, diabetic, and healthy children.** *J Clin Red Ped Endo.* 3:3 (2011) 115–121.

RUFINO, A. *et al.* - **Hyperglycemia and Hyperinsulinemia-Like Conditions Independently Induce Inflammatory Responses in Human Chondrocytes.** *J Funct Morphol Kinesiol.* 2:2 (2017) 15.

ROSA, S. C. *et al.* - **Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes.** *J Cell Biochem.* 112:10 (2011) 2813–2824.

SAKURAI, T. *et al.* - **Exercise Training Attenuates the Dysregulated Expression of Adipokines and Oxidative Stress in White Adipose Tissue.** *Oxid Med Cell Longev.* 2017:9410954 (2017) 12.

SALLES, B. F. DE *et al.* - **Effects of resistance training on cytokines.** *Int J Sports Med.* 31:7 (2010) 441–450.

SANTOS-PARKER, J. R.; LAROCCA, T. J.; SEALS, D. R. - **Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging.** *Advan in Physiol Edu.* 38:4 (2014) 296–307.

SCHWINGSHACKL, L. *et al.* - **Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis.** *Diabetologia.* 57:9 (2014) 1789–1797.

WISSE, B. E. - **The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity.** *J Am Soc Nephrol.* 15:11 (2004) 2792–2800.

XIAO, T.; FU, Y. F. - **Resistance training vs. aerobic training and role of other factors on the exercise effects on visceral fat.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 19:10 (2015) 1779–1784.

YOU, T.. - **Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: Current evidence and potential mechanisms.** *Sports Med.* 43:4 (2013) 243–256.

ZHANG, J.-M.; AN, J. - **Cytokines, Inflammation and Pain.** *Int Anesthesiol Clin.* 45:2 (2007) 27–37.