



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Cristiano Isusi

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Microbiota Intestinal e a Obesidade” referente a Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Elisabete Alves, da Dra. Cláudia Gama e da Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso, apresentados a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Inês Cristiano Isusi

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Microbiota Intestinal e a Obesidade” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Elisabete Alves, da Dra. Cláudia Gama e da Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Inês Cristiano Isusi, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017248443, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Microbiota Intestinal e a Obesidade” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 9 de setembro de 2022

Inês Cristiano Isusi

(Inês Cristiano Isusi)

Agradecimentos

A toda a equipa da Farmácia Alves, à Dra. Elisabete Alves, à Dra. Aurora Gonçalves, à Dra. Catarina Dinis, ao Técnico Ricardo Silva e à Técnica Cristina Fonseca, pelos valores e conhecimentos que me transmitiram, pelo carinho e apoio incondicional. Um especial obrigada à Dra. Ana Carolina Rodrigues, a minha Carol, pela amizade, pela paciência e por todas as conversas.

A toda a equipa da Bluepharma, por toda a simpatia e profissionalismo. À minha orientadora, Dra. Cláudia Gama pela oportunidade e disponibilidade. À Ana Paula Reis, Marta Madeira, Sara Lamas, Carina Araújo, Manuela Pereira e, em particular, à Jéssica Tomás por terem partilhado comigo a sua experiência e ajudado em todos os momentos.

À minha orientadora Professora Doutora Olga Maria Cardoso, pela disponibilidade e por toda a ajuda na conceção da monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelos excelentes cinco anos vividos e pela formação académica exemplar.

À minha querida mãe, o meu exemplo de pessoa, por todo o esforço, dedicação e confiança que depositou em mim. Sem ela, nada seria igual. Um obrigada não chega.

À minha irmã, por me acompanhar desde sempre, pelos conselhos e pela sinceridade.

Ao meu pai, que mesmo longe, está sempre perto.

A toda a minha família, pelo amor, pelo apoio incondicional, e por acreditarem em mim em todos os momentos.

À Bea, amiga desde o primeiro dia e companheira de aventuras, pela motivação ao longo destes anos, pelas histórias e pela amizade que levo para a vida.

À Vanessa e à Juca, as melhores amigas que podia ter, por estarem sempre lá.

Ao João Tomás, pelo carinho, por me ouvir e motivar e pela alegria que me dá.

À Mariana Diaz, companheira de vivências.

Aos meus colegas de curso.

À Bali.

A todos, o meu mais sincero obrigada.

PRIMEIRA PARTE

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia Alves

SEGUNDA PARTE

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica – Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A

TERCEIRA PARTE

Monografia – A Microbiota Intestinal e a Obesidade

Índice

PRIMEIRA PARTE – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas.....	9
1. Introdução.....	10
2. Análise SWOT.....	10
2.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	11
2.1.1. Integração na equipa.....	11
2.1.2. Localização	12
2.1.3. Sistema de dispensa de medicamentos.....	12
2.1.4. Abrangência do plano de estágio	12
2.1.5. Prestação de Serviços Farmacêuticos	13
2.1.6. Reuniões <i>Kaisen</i>	14
2.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	14
2.2.1. Ausência da preparação de manipulados.....	14
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	15
2.3.1. Formações.....	15
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	15
2.4.1. Tentativa de aquisição de MSRM sem receita.....	15
2.4.2. Associação nome comercial – Denominação Comum Internacional.....	15
3. Casos Práticos.....	16
4. Conclusão.....	18
Referências Bibliográficas.....	19

SEGUNDA PARTE – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Abreviaturas.....	22
1. Introdução.....	23
2. Bluepharma.....	23
2.1 Departamento de Controlo de Qualidade.....	24
3. Análise SWOT	24
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	25
3.1.1. Fácil integração na equipa.....	25
3.1.2. Melhoria contínua.....	25
3.1.3. Localização e instalações.....	26
3.1.4. Subsídio de alimentação.....	26
3.1.5. Plano de formações.....	26
3.1.6. Contacto com o sistema de documentação.....	27
3.1.7. Contacto com a rotina/dinâmica de laboratório.....	27
3.1.7.1. Preparação, Controlo e Armazenamento de Meios de Cultura....	28
3.1.7.2. Análise microbiológica de amostras.....	28
3.1.7.3. Validação de métodos analíticos.....	29
3.1.7.4. Análise Microbiológica da Água Purificada.....	29
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	30
3.2.1. Registos e documentação.....	30
3.2.2. Cariz Observacional.....	31
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	31

3.3.1. Auditorias.....	31
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	32
3.4.1. Duração do estágio.....	32
4. Conclusão.....	32
Referências Bibliográficas.....	33
Anexos.....	34
TERCEIRA PARTE – MONOGRAFIA	
“A MICROBIOTA INTESTINAL E A OBESIDADE”	
Resumo.....	39
<i>Abstract</i>	40
Lista de Abreviaturas.....	41
1. Porquê este tema?.....	43
2. Introdução.....	44
3. Método.....	45
4. A Microbiota Intestinal.....	46
4.1. Conceito.....	46
4.2. Composição.....	46
4.3. Fatores que influenciam a microbiota intestinal.....	48
4.3.1. Fatores Genéticos.....	48
4.3.2. Idade.....	48
4.3.3. Medicação.....	49
4.3.4. Dieta e Exercício Físico.....	50
4.4. Funções Bacterianas.....	51
4.5. Disbiose.....	52
5. Obesidade.....	53
6. Influência da Microbiota Intestinal na Obesidade	54
6.1. Composição da Microbiota Intestinal na Obesidade.....	54
6.2. Mecanismos.....	55
6.2.1. Metabolismo Energético.....	55
6.2.1.1. Recetores dos AGCCs.....	57
6.2.1.2. Regulação do metabolismo dos ácidos gordos pelos AGCCs.....	57
6.2.1.3. Regulação do metabolismo da glucose pelos AGCCs.....	59
6.2.2. Metabolismo dos Ácidos Biliares.....	60
6.2.3. Inflamação Metabólica.....	61
6.2.4. Sistema Imune/ Barreira Intestinal.....	62
7. Terapêutica.....	63
7.1. Probióticos.....	63
7.2. Prebióticos.....	64
7.3. Dieta.....	65
7.4. Transplante da Microbiota Fecal.....	65
7.5. Contexto da Terapêutica na Farmácia.....	67
8. Conclusão.....	69
Referências Bibliográficas.....	70

PRIMEIRA PARTE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

-

FARMÁCIA ALVES

Orientado pela Dra. Elisabete Alves



Lista de Abreviaturas

EC – Estágio Curricular

DCI – Denominação Comum Internacional

IMC – Índice de Massa Corporal

MNSRM – Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

TRAg – Testes Rápidos de Antigénio

VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, engloba uma componente prática de estágio curricular (EC) em Farmácia Comunitária, no 2º semestre do último ano, fulcral para a consolidação de todos os conhecimentos adquiridos durante a formação académica. Neste sentido, tive a oportunidade de integrar a equipa da Farmácia Alves, que me acompanhou ao longo de 648 horas, desde o dia 2 de janeiro ao dia 29 de julho. Deste modo, apresento o meu relatório de estágio, elaborado através de uma análise SWOT, onde registei e descrevi os pontos fulcrais durante os meus meses de estágio.

A farmácia Alves localiza-se em Lordemão, Eiras, uma zona periférica da cidade de Coimbra. Está inserida na rede de Farmácias Portuguesas da Associação Nacional de Farmácias e dispõe do cartão saúde. Tem um horário de funcionamento que satisfaz a população ao seu redor – de segunda-feira a sexta-feira, das 8h30 às 20h30 e ao sábado das 8h30 à 13h00. A direção técnica da farmácia encontra-se a cargo da Dra. Elisabete Alves, sendo a restante equipa constituída por:

Dra. Maria Aurora Gonçalves – Farmacêutica Substituta;

Dra. Ana Catarina Dinis – Farmacêutica;

Dra. Ana Carolina Rodrigues – Farmacêutica;

Cristina Fonseca – Técnica de Farmácia;

Ricardo Silva – Técnico de Farmácia;

Rosa Rodrigues – Empregada de Limpeza.

Na sua estrutura física, a Farmácia Alves é composta por uma sala de atendimento ao público, 2 gabinetes para a prestação de serviços farmacêuticos, instalações sanitárias, a sala do *backoffice*, e o gabinete de direção técnica. A farmácia encontra-se devidamente organizada por categorias, sendo estas: saúde oral, nutrição clínica, ortopedia, higiene, dermocosmética, cartão saúde, oportunidades, bebé e mamã, saúde animal, farmácia da família e sexualidade. No interior, na sala do *backoffice*, há uma área de receção e armazenamento de encomendas, um laboratório e instalações sanitárias para os colaboradores.

2. Análise SWOT

O acrónimo SWOT remete para “*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*”. A análise destes 4 pontos é uma técnica de planeamento estratégico onde é feita uma revisão bem definida, clara e objetiva dividida em duas dimensões: parte interna onde encontramos os fatores intrínsecos do estágio podendo ser estes pontos fortes ou pontos fracos e na parte externa onde nos deparamos com fatores extrínsecos representados pelas oportunidades e pelas fraquezas.

Nesta análise SWOT, esquematizada na Figura 1, vou enumerar e descrever os pontos mencionados anteriormente, e tirar as conclusões do meu EC, avaliando os vários parâmetros para encontrar as oportunidades de melhoria.

STRENGTHS	WEAKNESSES	OPPORTUNITIES	THREATS
<ul style="list-style-type: none"> • Integração na equipa • Localização da farmácia • Sistema de dispensa de medicamentos • Abrangência do plano de estágio • Prestação de serviços farmacêuticos • Reuniões <i>Kaisen</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência da preparação de manipulados 	<ul style="list-style-type: none"> • Formações 	<ul style="list-style-type: none"> • Tentativa de aquisição de MSRM sem receita • Associação nome comercial – Denominação Comum Internacional

Figura 1: Sistematização da análise SWOT referente ao Estágio na Farmácia Alves.

2.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1 Integração na equipa

Um dos aspetos fulcrais para o sucesso de uma farmácia comunitária é o ambiente de trabalho entre a equipa. Desde o meu primeiro dia de estágio na Farmácia Alves deparei-me com uma equipa empenhada, dinâmica, simpática e com um grande espírito de entreatajuda entre todos os colaboradores. Este ambiente fez com que cada dia do meu estágio fosse vivido com boa disposição, alegria e vontade de aprender.

No início do estágio, a minha orientadora Dra. Elisabete Alves, apresentou-me um plano de estágio pela qual me guiei durante os quatro meses de estágio, por forma a conseguir experienciar as diversas funções realizadas numa farmácia comunitária e, compreender a importância que cada uma tem para o bom funcionamento da empresa. Tive a oportunidade de observar e posteriormente executar as mais diversas tarefas, com o apoio e acompanhamento dos meus colegas sempre que necessário. A disponibilidade que cada membro da equipa teve para esclarecer qualquer dúvida ou auxiliar-me em determinada função foi determinante para o sucesso do meu estágio.

Ter sido acompanhada por estes excelentes profissionais, contribuiu positivamente para o meu crescimento pessoal e profissional. Nesta experiência adquiri novos conhecimentos e competências, que serão uma mais-valia num futuro próximo. Sem margem para dúvidas, este foi um dos pontos mais positivos no meu estágio curricular em farmácia comunitária.

2.1.2 Localização

A localização foi um dos critérios que tive em conta aquando da escolha da farmácia para a realização do meu estágio curricular. Procurei uma localização acolhedora, onde os utentes que se deslocassem à farmácia fossem habituais, e pudesse criar uma relação de confiança com os mesmos. A Farmácia Alves localiza-se na união de freguesias de Eiras e São Paulo de Frades, em Lordemão.

Uma vez que eram utentes fidelizados, cada um tinha uma ficha criada no Sifarma2000® com todos os dados necessários atualizados (biográficos, planos de comparticipação, medicação habitual, condições ou alergias, entre outros). O carinho e aproximação que os utentes da farmácia sentiam, fez com que tivessem um grande à vontade e confiança para esclarecer as suas dúvidas e que saíssem da farmácia com grande satisfação. Além do mais, uma vez que à frente da farmácia se situa um consultório dentário, muitos dos utentes deslocavam-se à farmácia após a consulta para levantar a receita ou os produtos dentífricos recomendados. Tais factos, ajudaram a desenvolver a minha capacidade de comunicação e empatia, adaptando-me sempre ao público-alvo.

2.1.3 Sistema de dispensa de medicamentos

Num outro estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de experienciar o armazenamento e a dispensa de medicamentos através do sistema *robot*, um sistema automatizado que armazena os medicamentos e os entrega diretamente ao balcão. Apesar das diversas vantagens deste sistema, no meu estágio curricular na Farmácia Alves, foi um ponto positivo não o ter tido, já que houve a oportunidade de contactar mais de perto com os princípios ativos, marcas e fórmulas farmacêuticas dos diversos medicamentos. Na farmácia Alves os medicamentos estão armazenados por ordem alfabética da marca ou da denominação comum internacional caso seja um medicamento genérico. Além disso, estão separados pela forma farmacêutica e pelo local destinado, tendo assim: comprimidos e sistemas adesivos transdérmicos, uso retal, uso vaginal, uso oftálmico, gotas orais, gotas auriculares, xaropes e pós. Assim, sinto que o armazenamento de forma manual de medicamentos, apesar de mais morosa, permitiu-me adquirir mais conhecimento para aplicar no momento do atendimento.

2.1.4 Abrangência do plano de estágio

No meu primeiro dia de estágio, a minha orientadora, Dra. Elisabete Alves, apresentou-me um plano de estágio bastante completo, que ia de encontro com todos os requisitos exigidos pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o que motivou de imediato.

Com este plano, tive a oportunidade de recordar e meter em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 em que frequentei o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Devido à boa estruturação do plano de estudos do curso, senti que tinha as bases científicas necessárias para que o meu estágio curricular decorresse da melhor maneira.

Nas primeiras três semanas comecei pelas tarefas realizadas no *backoffice*: receção de encomendas, aprovisionamento, armazenamento, gestão de reservas e preparação de domicílios. Com esta última, tive a oportunidade de ter um primeiro contacto com os receituários e com a sua dispensa no sistema Sifarma2000[®]. Além disto, organizei lineares, verifiquei validades e confirmei os *stocks*.

Ao fim de três semanas, onde fui observando vários atendimentos ao balcão por parte dos restantes elementos da equipa, foi-me dada a liberdade para começar a atender, sempre com a devida supervisão, o que me deu uma grande confiança e vontade de ser mais autónoma. Juntamente com o atendimento ao balcão, tive a oportunidade de participar nas restantes funções de um farmacêutico e nos diversos serviços prestados pela farmácia. Em suma, o desenrolar de cada tarefa e a sua sequência lógica, ajudou à minha integração na dinâmica da farmácia, de forma a prestar ao utente um serviço de qualidade.

2.1.5 Prestação de serviços farmacêuticos

A Farmácia Alves é uma farmácia dinâmica que oferece aos seus utentes uma vasta variedade de serviços farmacêuticos, entre os quais: 1) medição dos parâmetros bioquímicos: glicémia, colesterol total e triglicérides; 2) medição do peso, altura, cálculo do índice de massa corporal (IMC) e bioimpedância; 3) determinação da pressão arterial; 4) consultas de podologia; 5) entrega de medicamentos ao domicílio; 6) administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação; 7) Preparação Individualizada da Medicação (PIM); 8) realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) ao coronavírus SCARS-CoV-2 de uso profissional.

Além do leque de serviços farmacêuticos disponíveis na farmácia, esta também se insere num Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos gerido pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED). O VALORMED engloba resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano e resíduos de uso veterinário, contendo ou não restos de medicamentos e produtos veterinários não sujeitos a receita médica. Este sistema visa a recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, de forma segura, evitando a contaminação de outro resíduo urbano, contribuindo para a perseverança do ambiente e da saúde pública.¹ A farmácia conta ainda

com Programa de Troca de Seringas, implementado em 1993 em Portugal, com a finalidade de reduzir os riscos relacionados com o consumo de drogas injetáveis.²

A realização dos TRAg ao coronavírus SCARS-CoV-2 foi uma mais-valia para os utentes, tendo em conta a situação epidemiológica que ainda presenciei durante o meu estágio. Nesta situação, havia muita procura para a realização dos TRAg, ou porque era necessário apresentar em diversas ocasiões ou os utentes tinham tido contacto com alguém que testou positivo. Desta forma, a Farmácia Alves criou um sistema de testagem organizado com todos os meios necessários para garantir a segurança de todos.

2.1.6 Reuniões *Kaisen*

Na Farmácia Alves tive a oportunidade de contactar pela primeira vez com a metodologia *Kaisen*. De origem japonesa, esta metodologia visa a melhoria contínua, procurando reconhecer falhas e/ou oportunidades de melhoria, estabelecendo metas e objetivos alcançáveis, para a sua resolução.³

Na farmácia, várias ações de melhoria estavam à vista: 1) no armazenamento dos medicamentos era usado uma metodologia “*first in, first out*”, ou seja, os medicamentos que chegavam primeiro encontravam-se nas extremidades da gaveta, para que, aquando o atendimento, fossem os primeiros a sair; 2) todos os espaços estavam bem definidos e sinalizados, para que tudo se encontra-se no devido lugar e fosse de fácil identificação; 3) todas as semanas era feita uma reunião onde eram discutidos pontos importantes para a farmácia: agenda mensal de eventos, evolução dos indicadores relativos aos objetivos de cada mês, sugestões de melhoria, campanhas e outros assuntos.

Desde a primeira semana, tive a oportunidade de participar ativamente nas reuniões, onde partilhei a minha opinião e propostas de melhoria. Além do mais, estive sempre empenhada em alcançar os objetivos definidos, o que só me acrescentou qualidades e conhecimentos enquanto farmacêutica.

2.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.2 Ausência da preparação de manipulados

No que concerne à preparação de manipulados, uma vez que a sua procura pelos utentes era escassa, não tive a experiência de realizar as diversas formas farmacêuticas. Considero que este foi um ponto menos positivo durante o meu estágio, uma vez que não tive a oportunidade de colocar em prática os conceitos que aprendi ao longo do meu percurso académico, e que seria uma mais-valia.

2.3 Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1 Formações

O farmacêutico comunitário é crucial para a passagem de informação atualizada ao utente. A sua formação contínua permite consolidar os conhecimentos científicos e abordar o utente com uma maior segurança e eficácia.

Durante os 4 meses do meu estágio curricular tive a oportunidade de assistir a diversas formações presenciais, dadas por delegados representantes das marcas ou por profissionais de saúde. As formações a que assisti, tanto na farmácia, como em espaços próprios para o evento, foram de suplementos alimentares e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), como: Brufenon[®], Milid[®], BioActivo[®] Q10 Forte, BioActivo[®] Selénio, Postinor[®] ODIS, Allergodil[®], entre outros. Cada formação era dada com um propósito diferente: apresentação de um novo produto ou gama e das suas características; apresentação de uma modificação de um produto já existente no mercado (imagem, dosagem ou indicação); ou reforçar o conhecimento para aqueles que contactaram pouco com o produto. Todas elas foram bastante pertinentes, uma vez que se referem a produtos dispensados diariamente na farmácia, oferecendo aos colaboradores uma bagagem de conhecimento para informar o utente com segurança e qualidade.

2.4 Ameaças (*Threats*)

2.4.1 Tentativa de aquisição de MSRM sem receita

Como referido supra, a Farmácia Alves é um local onde os utentes se sentem à vontade e têm uma grande empatia com todos os colaboradores. Assim sendo, por vezes, esta situação levava à tentativa de aquisição de MSRM sem receita. Tendo em conta que um dos deveres do farmacêutico é proporcionar segurança ao utente, nestas situações, explicava-lhe que só poderia dispensar aquele medicamento se fosse prescrito pelo médico e, quando possível, apresentava uma alternativa para a situação. No entanto, enquanto alguns utentes entendiam, outros não reagiam da melhor maneira, por não compreenderem os motivos da recusa.

2.4.2 Associação nome comercial – Denominação Comum Internacional

Enquanto estagiária, uma das dificuldades que encontrei nas primeiras semanas de atendimento ao balcão, foi a associação do nome comercial à denominação comum internacional (DCI). No nosso percurso académico, a faculdade de farmácia leciona os medicamentos pelo princípio ativo, sem associar a marca na maioria dos casos. No entanto,

aquando dos atendimentos ao balcão, a maioria dos utentes referia-se aos medicamentos pela marca, o que, por vezes tornava impossível a memorização de todas elas, devido ao elevado número de medicamentos com que nos deparávamos no dia-a-dia. Além do mais, esta prática, dá aos utentes uma falsa insegurança em relação aos medicamentos genéricos, o que por vezes dificultava o atendimento.

3. Casos Práticos

Caso Prático 1

O utente A, com 52 anos, chegou à farmácia queixando-se de cansaço, congestão nasal e secreção nasal. Indicou ainda alguma tosse com expectoração que não o deixava dormir há dois dias. Tendo em conta a situação pandémica vivida no momento, associei de imediato, esta sintomatologia a um caso de COVID-19. Assim sendo, direcionei o senhor para o gabinete de utente, para a realização de um teste rápido de antigénio ao coronavírus SCARS-CoV-2, já que na altura era participado a 100% pelo estado, e assim ficava esclarecida a minha suspeita. Após a comunicação do resultado negativo, o utente acrescentou que era habitual nos últimos anos ficar “constipado”.

Avaliando os sintomas e a sua regularidade, comecei por aconselhar a toma de 1 comprimido às refeições do suplemento alimentar BioAtivo® Selénio + Zinco, para reforço do sistema imunitário. Além do Selénio e do Zinco, este suplemento contém vitamina C, que também apoia o normal funcionamento do sistema imunitário, vitamina E e vitamina B6.⁴ Além do suplemento, indiquei um *spray* descongestionante para a congestão nasal – Vibrocil® Actilong (1mg/ml de cloridrato de xilometazolina) – com uma ação hidratante, indicada para a secreção nasal (1 aplicação em cada narina 3 a 4 vezes por dia, no máximo durante 10 dias).^{5; 6} Para a tosse com expectoração, sugeri um xarope – Bisolvon® Linctus Adulto (cloridrato de bromexina) – (5ml, 3 vezes ao dia, uma delas antes de deitar).⁷

Caso Prático 2

A utente B, com 26 anos, chegou à farmácia, e desabafou que tem notado uma queda de cabelo anormal que, conseqüentemente, levou ao aparecimento espaços de nuca visíveis. Referiu sentir-se insegura com a situação. Optei por aconselhar o Folcare (minoxidil 50mg/ml), uma solução cutânea indicada no tratamento e prevenção da pelada.⁸ Expliquei que deveria aplicar no couro cabeludo, duas vezes por dia, em cabelo seco, e massajar. Além da solução, como adjuvante, indiquei um suplemento oral – Ecophane comprimidos – que contém hidrolisados de proteína de trigo e de sésamo, zinco, vitamina B6 e B8, que ajudam na

manutenção da vitalidade e força do cabelo. Aconselhei a toma durante 3 meses, 2 comprimidos às refeições.⁹

Caso Prático 3

A utente C, com 32 anos, dirigiu-se à farmácia e explicou que sentia muita comichão e desconforto na zona íntima, que já perdurava há 3 dias. Questionei se tinha se tinha notado alguma diferença no corrimento para mais esbranquiçado e com um aspeto de requieijão. Tendo a utente respondido afirmativo, identifiquei como uma situação de candidíase vaginal. Assim, aconselhei um antifúngico – o Candiset® 3 dias creme (20mg/g clotrimazol) – que trata a infeção e alivia os sintomas de prurido e ardor. Expliquei-lhe que, no interior da caixa vem um creme que podia colocar na parte de fora da vagina e 3 aplicadores para encher e colocar profundamente na vagina, antes de deitar, uma vez por dia, três dias consecutivos.^{10; 11} Para ajudar a aliviar o desconforto, aconselhei a higiene da zona íntima duas vezes por dia, com um gel lavante com pH básico – Gino-canesfresh® – que acalma e protege.¹²

Caso Prático 4

O utente D, com 63 anos, deslocou-se à farmácia para comprar algo para desparasitar interna e externamente o gato. Acrescentou ainda, que tinha alguma dificuldade em dar-lhe comprimidos uma vez que este os rejeita. Perguntei qual era a idade do gato, ao que me respondeu que era bebé e tinha apenas 1 mês. Analisando as hipóteses, sugeri uma pasta com elevada palatibilidade, o Duelmint® 20, um desparasitante interno de largo espectro de ação, que pode ser usado a partir dos 20 dias de idade. Mostrei a seringa graduada e expliquei que tinha de dar 1ml de pasta por cada kg de peso corporal, durante 3 dias consecutivos, diretamente na boca do gato.¹³

Para desparasitar externamente, sugeri Frontile® spray, que elimina rapidamente as pulgas, piolhos e carraças e protege durante 1 mês. Referi que pode ser usado a partir dos 2 dias de vida, sem restrição de peso, fazendo 6 a 12 pulverizações por kg de peso corporal, massajando o pelo até ficar completamente húmido.¹⁴

Caso Prático 5

O utente E, com 67 anos, dirigiu-se à farmácia para levantar uma receita de amoxicilina 875mg e ácido clavulânico 125mg. Como habitualmente, questionei se tinha preferência pelo laboratório, ao qual o utente me responde que pretende o de marca. De forma a ir ao encontro da escolha do utente, opto pelo Betamox® Plus.

Uma vez que o senhor adquire frequentemente a sua medicação na Farmácia Alves, possuía um histórico grande na sua ficha de cliente. Ao aceder ao histórico, verifiquei que era a segunda caixa de Betamox[®] Plus que ia fazer consecutivamente. Aquando da dispensa do antibiótico, lembrei que teria de fazer a administração de 12 em 12 horas, até ao término da embalagem. Além da posologia, adverti para o facto de que o antibiótico pode gerar uma diarreia associada a antibióticos, em que a duração do tratamento e a idade do utente, são fatores de risco a considerar. Posto isto, aconselhei a toma de um simbiótico para repor a flora intestinal – Biofast[®] – com probióticos *Bifidolactus*[®], prebióticos e vitaminas do complexo B. Indiquei a toma de um *stick* por dia, no intervalo da toma do antibiótico, até acabar o tratamento.¹⁵

4. Conclusão

Considero que o meu estágio curricular em farmácia comunitária foi uma oportunidade única de contactar diretamente com todas as atividades executadas por um farmacêutico comunitário e de perceber o quão única e importante é esta profissão para toda a comunidade. Senti que o meu percurso académico foi uma mais-valia no meu estágio, pois deu-me uma bagagem de conhecimentos que pude aplicar e consolidar ao longo dos 4 meses.

Durante o período de estágio, desenvolvi inúmeras competências profissionais e pessoais, tanto com os utentes como com toda a equipa da Farmácia Alves. Sem o apoio incondicional de cada elemento da equipa, o meu estágio não tinha sido tão proveitoso. Todos se disponibilizaram a ajudar-me e esclarecer, em qualquer momento, e, por isso, deixo aqui espelhada a minha eterna gratidão.

Concluo, deixando um balanço muito positivo, onde todos os momentos do meu estágio serviram como aprendizagem para a minha vida futura e foram fulcrais para o meu percurso académico. Os 4 meses de estágio, despertaram o meu gosto e admiração pela atividade de um farmacêutico comunitário, merecendo, sem dúvida, o meu maior reconhecimento. Espera-me ainda um longo caminho para crescer enquanto profissional, mas claramente que a Farmácia Alves me deu um grande incentivo para esse futuro que me espera.

Referências Bibliográficas

1. Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. – **VALORMED** - [Consult. 5 ago. 2022]. Disponível em <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
2. Programa Nacional para as Infecções Sexualmente Transmissíveis e Infeção pelo VIH – **Manual de Procedimento do Programa de Troca de Seringas** - [Consult. 5 ago. 2022]. Disponível em <https://www.pnvihsida.dgs.pt/programatrocasingas/manual-de-procedimentos-pts/manual-de-procedimentos-do-programa-de-troca-de-seringas.aspx>
3. Kaisen Institute – **KAIZEN Guiding Principles** - [Consult. 5 ago. 2022]. Disponível em: https://www.kaizen.com/#core_kaizen
4. **BioActivo Selénio + Zinco – Sistema Imunitário** - [Consult. 7 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.pharmanord.pt/produtos/bio-selenio-zinco>
5. **Vibrocil Actilong | Vibrocil** - [Consult. 8 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.vibrocil.pt/produtos-vibrocil/vibrocil-actilong.html>
6. **Resumo das características do medicamento** – Vibrocil, [Consult. 7 ago. 2022]. Disponível em: <https://farmacia24.eu/content/MNSRM/9014407.pdf>
7. **Bisolvon Linctus Adulto** - [Consult. 8 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.bisolvon.pt/tosse-com-muco/bisolvon-linctus-adulto>
8. **Resumo das características do medicamento** – Folcare, [Consult. 8 ago. 2022]. Disponível em: https://www.cantabrialabs.pt/wp-content/uploads/2022/02/folcare_fi.pdf
9. **Ecophane Biorga** - [Consult. 8 ago. 2022]. Disponível em: <http://www.ecophane-biorga.com/pt/produit/suplementos-alimentares-comprimidos/>
10. **Candiset 3 dias** - [Consult. 8 ago. 2022]. Disponível em: <https://candiset.pt>
11. **Resumo das características do medicamento** – Candiset 3 dias, [Consult. 8 ago. 2022]. Disponível em: <https://candiset.pt/wp-content/themes/candiset/pdfs/folheto-informativo-candiset-3-dias.pdf>

12. **Gino-Canesfresh** - [Consult. 8 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos/saude-intima-feminina/gino-canesfresh-daily>

13. **Duelmint** - [Consult. 9 ago. 2022]. Disponível em: <https://farmaciacristiana.pt/produto/duelmint-20-15ml/>

14. **Frontline spray** - Consult. 9 ago. 2022]. Disponível em: <https://frontline.pt/produto/frontline-spray>

15. **BIOFAST** - [Consult. 9 ago. 2022]. Disponível em: <https://silfarmaplus.pt/produto/biofast/>

SEGUNDA PARTE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

-

BLUEPHARMA

Orientado pela Dra. Cláudia Gama



Lista de Abreviaturas

AC – Agar de Cetrimida

CQ – Controlo de qualidade

CSA – Agar de Caseína e Soja (do inglês, Casein Soya Bean Digest Agar)

CSB – Caldo de Caseína e Soja (do inglês, Casein Soya Bean Digest Broth)

EC – Estágio curricular

GMP – Boas Práticas de Fabrico (do inglês, Good Manufacturing Practices)

MCA – Agar de MacConkey (do inglês, MacConkey Agar)

MCB – Caldo de MacConkey (do inglês, MacConkey Broth)

MSA – Agar Sal de Manitol (do inglês, *Manitol Salt Agar*)

NAPP – Solução Peptona-Tamponada de Cloreto de Sódio

Ph. Eur. – Farmacopeia Europeia

SDA – Agar de Dextrose de Sabouraud (do inglês, *Sabouraud-Dextrose Agar*)

SOP – Procedimento Operacional Padrão (do inglês, *Standard Operating Procedure*)

SWOT – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidade e Ameaças (do inglês, *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

TAMC – *Total Aerobic Microbial Count*

TYMC – *Total Yeast and Mold Count*

UFC – Unidades Formadoras de Colónias

USP – Farmacopeia dos Estados Unidos (do inglês, *United States Pharmacopoeia*)

XLDA – Agar de Desoxicolato-Lisina-Xilose (do inglês, *Xylose Lysine Deoxycholate Agar*)

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas engloba uma componente prática, integrada no último ano letivo. Nesta componente de estágio curricular (EC), optei por realizar um segundo estágio numa Indústria Farmacêutica, onde tive a oportunidade de aplicar o conhecimento teórico adquirido ao longo da minha formação académica.

No seguimento do meu EC em Indústria Farmacêutica, foi desenvolvido o presente relatório de estágio em Indústria Farmacêutica na Bluepharma – Indústria Farmacêutica, SA, que será parte integrante da minha monografia final. Nele pretendi registar e descrever, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), como referido nas “Normas Orientadoras de Estágio de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas”, todo o meu percurso.

O estágio teve uma duração total de 3 meses, compreendido entre 2 de maio e 29 de julho, na Bluepharma – Indústria Farmacêutica, SA, localizada em São Martinho, Coimbra. Durante o decorrer do estágio fui orientada pela Dra. Cláudia Gama, responsável pelo departamento de Controlo de Qualidade (CQ), e por todas as colaboradoras do CQ – microbiologia: Ana Paula Reis, Marta Madeira, Jéssica Tomás, Carina Araújo, Sara Lamas e Manuela Pereira.

Devido à grande curiosidade e interesse neste ramo, decidi realizar o meu estágio curricular em CQ no departamento de Microbiologia, que me deu um grande leque de conhecimentos e me mostrou o dia a dia de uma indústria farmacêutica, além de me elucidar acerca de todas as etapas do medicamento antes de chegar ao mercado.

2. Bluepharma

A Bluepharma – Indústria Farmacêutica, SA, é uma indústria portuguesa inovadora, com sede em Coimbra, que iniciou a sua atividade em fevereiro de 2001.¹ A sua atividade passa pelas várias etapas do medicamento, desde a investigação e desenvolvimento até à sua introdução no mercado. É uma empresa em constante crescimento que abrange mais de 140 territórios, contando com mais de 230 clientes em que 88% da exportação é internacional, com escritórios em 3 países (Angola, Moçambique e Estados Unidos da América).²

A atividade da Bluepharma centra-se em três principais áreas: produção de medicamentos próprios e para terceiros; investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos; comercialização de medicamentos genéricos.³ A missão desta empresa centra-se na “garantia da qualidade dos seus produtos farmacêuticos, a par do respeito pelo meio ambiente e pela salvaguarda das boas condições de trabalho dos seus colaboradores”. Para

garantir o sucesso desta missão está implementado um sistema integrado de Qualidade, Ambiente, Higiene e Segurança, apoiados nas Normas ISSO 9001, ISSO 18001 e OHSAS 18001, assim como nas Boas Práticas de Fabrico (GMP) e outra legislação em vigor.⁴

2.1 Departamento de Controlo de Qualidade

O Departamento de Controlo de Qualidade está organizado em cinco grupos, todos interligados entre si: Amostragem, Transferência de Tecnologia, Microbiologia, Documentação e Rotina. No meu EC, fui inserida no grupo de Microbiologia, sobre orientação da Dra. Cláudia Gama. Este grupo trabalha em várias vertentes, tais como: i) Estabilidades – controlo de qualidade microbiológica através de estudos de estabilidade para determinar, por exemplo, as condições de envelhecimento acelerado; ii) Desenvolvimento Analítico e Galénico – validação de métodos analíticos das formulações desenvolvidas. O grupo de Microbiologia, que garante que todos os produtos (matéria-prima, princípio ativo, produto semiacabado e acabado) cumprem os critérios de aceitação compreendidos nas especificidades da Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) e da United States Pharmacopeia (USP).

3. Análise SWOT

O acrónimo SWOT remete para “*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*”. A análise destes 4 pontos é uma técnica de planeamento estratégico onde é feita uma revisão bem definida, clara e objetiva dividida em duas dimensões: parte interna onde encontramos os fatores intrínsecos do estágio podendo ser estes pontos fortes ou pontos fracos e na parte externa onde nos deparamos com fatores extrínsecos representados pelas oportunidades e pelas fraquezas.

Nesta análise SWOT, esquematizada na Figura 1, vou enumerar e descrever os pontos mencionados anteriormente, e tirar as conclusões do meu EC, avaliando os vários parâmetros para encontrar as oportunidades de melhoria.

STRENGTHS	WEAKNESSES	OPPORTUNITIES	THREATS
<ul style="list-style-type: none"> • Fácil integração na equipa • Melhoria Contínua • Localização e Instalações • Subsídio de alimentação • Plano de formações • Contacto com o sistema de documentação • Contacto com a rotina/dinâmica do laboratório 	<ul style="list-style-type: none"> • Registos e documentação • Cariz observacional 	<ul style="list-style-type: none"> • Auditorias 	<ul style="list-style-type: none"> • Duração do estágio

Figura 2: Sistematização da análise SWOT referente ao Estágio na Bluepharma.

3.1 Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1 Fácil integração na equipa

O primeiro dia começou com uma sessão de acolhimento onde tivemos todas as orientações necessárias para uma fácil integração na empresa. Com a ajuda dos orientadores foi possível conhecer os “cantos à casa” e assegurar que tínhamos tudo o que era necessário para começar o estágio. Desde o primeiro dia, contei com uma constante simpatia e disponibilidade por parte de toda a equipa Bluepharma, em especial da equipa do CQ – Microbiologia, que me ajudaram em tudo o que precisava e me transmitiram conhecimentos pacientemente. A equipa Bluepharma é composta por diversos colaboradores, cada um com diferentes funções, que se entrelaçam facilitando o desenvolvimento das relações interpessoais, formando uma equipa coesa, que se reflete em resultados positivos. Com este ambiente de cooperação, como estagiária, fui facilmente integrada na equipa, simplificando o meu trabalho no dia-a-dia, e deixando-me à vontade para esclarecer qualquer dúvida relativa ao EC.

3.1.2 Melhoria contínua

Na Bluepharma está implementada a prática da melhoria contínua que visa diminuir custos e aumentar a produtividade mantendo a qualidade e segurança no trabalho. Assim, há uma equipa responsável por garantir que todos os procedimentos decorrem da melhor

maneira e com o maior rendimento possível, a BLUELEAN. Esta equipa assegura que todas as normas e procedimentos estão devidamente organizados e acessíveis a todos os colaboradores, o que se tornou numa mais-valia para o meu estágio.

O KAIZEN, uma filosofia japonesa centrada na mudança (“Kai”) para melhor (“Zen”), está implementado na Bluepharma, havendo assim um espaço para a otimização dos processos e, conseqüentemente, dos resultados, com o contributo de todos os funcionários da empresa.⁵ No departamento de CQ – Microbiologia, diariamente é realizada uma pequena reunião com toda a equipa, que consiste numa análise do plano de trabalho e delegação de tarefas. Com estas reuniões, garantíamos a comunicação entre toda a equipa, mantendo-me a par do trabalho desenvolvido a cada semana e facilitando a minha compreensão relativamente à rotina do laboratório de microbiologia.

3.1.3 Localização e instalações

Quer a localização, quer as instalações foram um ponto positivo no meu estágio. Realizar o meu EC na cidade onde sempre estudei, Coimbra, ajudou na minha integração e a nível das deslocações, por ser perto de casa. Relativamente às instalações, a Bluepharma é uma empresa bastante atual com espaços renovados e que cumpre todos os requisitos para garantir a qualidade e segurança no trabalho. As instalações dispõem de um conjunto de espaços de trabalho devidamente organizados, espaços de lazer para as pausas, cacifos para guardar os nossos pertences e equipamento, cantina para refeições e parque de estacionamento privado, que é uma vantagem tendo em conta a falta de estacionamento na zona.

3.1.4 Subsídio de alimentação

Durante o EC, os estagiários tiveram direito a um cartão refeição com um subsídio de alimentação, uma mais-valia visto que o EC não é remunerado.

3.1.5 Plano de formações

Desde o primeiro dia de estágio, tive a oportunidade de assistir a inúmeras formações internas, online ou presenciais, orientadas pelos colaboradores da Bluepharma. As várias formações, a maioria de carácter geral, centravam-se em normas e procedimentos a adotar, nomeadamente no âmbito do Ambiente, Saúde e Segurança, Melhoria Contínua, Sistemas Informáticos, GMP, Garantia de Qualidade, Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância. Além destas, participei em formações mais direcionadas para as boas práticas de laboratório, como a de Sistemas de Contenção e Boas Práticas de Pesagem.

A formação contínua permitiu-me estar atualizada, trabalhar com segurança e qualidade e melhorar o meu desempenho dentro do laboratório. Não menos importante, tive a oportunidade de conhecer outros departamentos e perceber como é que contribuem para o bom funcionamento da empresa.

3.1.6 Contacto com o sistema de documentação

A par com o meu estágio, foi elaborado um plano de estágio juntamente com a minha orientadora onde definimos objetivos, para garantir que tinha a oportunidade de conhecer um pouco de toda a rotina do laboratório e gabinete de microbiologia. O plano iniciou com uma componente teórica, onde procedi à leitura dos procedimentos internos padronizados – *Standard Operating Procedures* (SOPs) – elaborados e verificados por membros do departamento e aprovados por chefes do mesmo, a fim de me contextualizar com o trabalho realizado no CQ no laboratório de microbiologia. Através dos SOPs é garantido que todas as análises são realizadas da mesma maneira, com segurança, e com reprodutibilidade dos resultados entre todos os analistas. A leitura dos procedimentos internos, foi complementada com a consulta da literatura – Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) e Farmacopeia dos Estados Unidos (USP).

3.1.7 Contacto com a rotina/dinâmica do laboratório

O laboratório de microbiologia encontra-se dividido em 3 salas: sala de lavagem, sala de preparação de meios e o laboratório. Numa primeira abordagem, comecei pela calibração de instrumentos do laboratório como as balanças e o potenciómetro e pelo controlo microbiológico do ar e das superfícies das câmaras de fluxo laminar (vertical e horizontal). De seguida, observei e executei a preparação e controlo de alguns meios de cultura mais usados na rotina: solução peptonada-tamponada de cloreto de sódio (NAPP), agar de Sabouraud Dextrose (SDA), agar de MacConkey (MCA), caldo de MacConkey (MCB), caldo de caseína e soja (CSB), agar de caseína e soja (CSA), agar R2 (R2A), agar de desoxicolato-lisina-xilose (XLDA), agar sal de manitol (MSA) e agar de ceftrimida (AC). Nas semanas que se seguiram, acompanhei e executei diversas tarefas laboratoriais: análise microbiológica de amostras; validação de métodos analíticos; análise da água purificada; recolha e análise de amostras para a validação de limpeza dos equipamentos utilizados na produção de medicamentos.

3.1.7.1 Preparação, Controle e Armazenamento de Meios de Cultura

No que diz respeito aos meios de cultura adquiridos, é efetuado o controle das propriedades nutritivas, seletivas e da sua esterilidade. Os meios de cultura desidratados, são preparados de acordo com as indicações do fabricante e/ou formulações desenvolvidas internamente, adicionando água purificada, e se indicado suplementos específicos. Após a preparação, em detrimento da forma, gelose ou caldo, são distribuídos por placas de Petri ou balões de *Erlenmeyer*, respectivamente.

Após a preparação do meio, é realizado o controle do mesmo por sementeira ou inoculação de amostras, selecionadas ao acaso, com culturas de microrganismos padrão recomendados pelas farmacopeias (Ph. Eur. e USP). O controle inicia-se pela renovação das culturas de microrganismos padrão em meios nutritivos não seletivos (CSA para bactérias e SDA para fungos e leveduras) com o objetivo de obter culturas “frescas”. Seguidamente, procede-se à preparação dos inóculos dos microrganismos padrão em CSB, um meio líquido de enriquecimento, e incuba-se *overnight*, entre 18h a 24h, para garantir o crescimento dos mesmos. No dia seguinte, são realizadas diluições dos microrganismos padrão em NAPP para garantir que o número de microrganismos se encontra entre os 10 e 100 UFC por cada 0,1 mL de suspensão, e é aceitável para o controle. Por último, é feita a avaliação das propriedades nutritivas e seletivas, seletivas ou inibidoras e de esterilidade dos meios líquidos e sólidos.

3.1.7.2 Análise microbiológica de amostras

Quando uma amostra de um lote (princípio ativo, excipiente ou produto semiacabado) chega ao laboratório de microbiologia, dá-se entrada no sistema da mesma, e procede-se à abertura de um diário. A análise começa pela pesagem de 10g de amostra para um balão de *Erlenmeyer* contendo 100mL de NAPP pH 7.0, que garante a solubilidade da amostra. Posteriormente, são realizadas as dissoluções necessárias de acordo com o protocolo, previamente validadas.

Considerando a natureza da amostra, a via de administração e a forma farmacêutica, podem ser realizadas duas análises: quantitativa e qualitativa. No que concerne à quantitativa, esta tem por base a pesquisa de *Total Aerobic Microbial Count* (TAMC) – 1mL de amostra em CSA (estado líquido) - e de *Total Yeast and Mold Count* (TYMC) – 1mL de amostra em SDA (estado líquido). Após a solidificação dos meios, sucede-se a incubação durante 3 a 5 dias para TAMC e 5 a 7 dias para TYMC. A análise da amostra é feita em duplicado e os resultados devem encontrar-se dentro dos limites especificados.⁶ Os ensaios qualitativos, visam a identificação de microrganismos específicos, em concordância com as condições especificadas

nas monografias da Ph. Eur. e da USP. Exemplificando, para a pesquisa de *Staphylococcus aureus*, a amostra transferida para CSB, homogeneizada e incubada a 30°-35°C durante 18-24 horas. Subsequentemente, é feita uma repicagem do inóculo de CSB para MSA e é incubado a 30°-35°C ao longo de 18-72 horas. A possível presença de *S. aureus*, é indicada pelo crescimento de colónias amarelas ou colónias brancas com uma zona amarela à volta. Este resultado é confirmado com testes de identificação.⁷

3.1.7.3 Validação de métodos analíticos

Como referido supra, o Departamento Analítico e Galénico carece da validação dos métodos de análise microbiológica. Esta validação, pretende assegurar a adequabilidade do método na determinação de microrganismos nas diversas análises microbiológicas. O método tem por base a contaminação da amostra em estudo com microrganismos-padrão, de maneira a assegurar que são detetadas possíveis contaminações. A validação pode ser realizada por dois métodos distintos: i) método de sementeira em placa – testa um máximo de três diluições da amostra (1:10, 1:100 e 1:1000), certificando-se um resultado viável; ii) método de filtração por membrana – realizado quando não é observado crescimento de microrganismos em nenhuma das diluições da amostra. Aquando da realização de ambos os métodos, é preparado um controlo negativo – meio de cultura e solvente – com a finalidade de prever qualquer contaminação exterior, e um controlo positivo – suspensão do microrganismo no meio de cultura e solvente – para garantir a viabilidade dos microrganismos padrão.

3.1.7.4 Análise Microbiológica da Água Purificada

A água purificada é considerada uma matéria-prima muito importante na indústria farmacêutica, uma vez que está envolvida diretamente na produção e formulação de grande parte dos produtos farmacêuticos, como por exemplo, os não estéreis. Além dos produtos farmacêuticos, é utilizada em diversos processos de limpeza. No entanto, a qualidade da água purificada pode ser comprometida por fatores inerentes ao sistema, tais como, o tipo de tratamento, a frequência de manutenção e limpeza. Assim, é crucial a sanitização do sistema de água purificada por calor ou com ozono. Na sanitização por calor, a água é aquecida até aos 80°C no trocador de calor, já na com ozono, há a injeção de ozono na água no tanque de armazenamento, mantendo a concentração de ozono dentro do intervalo pré-determinado.⁸

I. Colheita da amostra

A colheita, o ponto inicial da análise microbiológica, é um passo crítico que deve ser efetuada com todos os cuidados para não comprometer a amostra a contaminações externas.

Para isso, deve-se deixar correr a água do ponto de colheita cerca de 2 min, com um caudal constante, e posteriormente colher em material esterilizado. As amostras são analisadas imediatamente a seguir, ou armazenadas a 4°C num prazo máximo de 24h, a fim de conservar as suas características microbiológicas.⁹

2. Análise da amostra

Posteriormente à colheita da amostra, é feita uma análise microbiológica em duplicado de cada ponto. Após a montagem do sistema de filtração na câmara de fluxo laminar horizontal, faz-se passar 5 ml de água através de uma membrana de filtração de 0,45 µm. De seguida, a membrana é colocada numa placa com um meio de cultura R₂A, fraco em nutrientes, ideal para o crescimento das bactérias características da água potável, e incubada a 30-35°C durante 5-7 dias. No fim da incubação, faz-se uma contagem dos microrganismos totais em cada placa, e reporta-se o resultado em unidades formadoras de colónias (UFC) por milímetros (mm). De notar que é feita uma análise de um controlo negativo, água purificada previamente esterilizada, para comparação com as amostras dos vários pontos.⁹

3. Diferenciação e identificação de microrganismos

A identificação de microrganismos, inicia-se pelo isolamento de uma cultura pura com elevada carga microbiana, de uma das amostras de água contaminada, através do esgotamento em placa. O isolamento é feito num meio não-seletivo – R₂A – que dá origem a colónias incolores ou amareladas, que simplifica a observação dos resultados. As características morfológicas e celulares, são identificadas através de um exame microscópico, onde se observa o tipo de microrganismo presente (bactéria, fungo ou levedura) e a morfologia da célula (coco, cocobacilo ou bacilo). As bactérias de Gram negativo e de Gram positivo são diferenciadas através de uma técnica de coloração – coloração de Gram. A posteriori, são examinadas as características bioquímicas, mediante testes da L-alanina-aminopeptidase, oxidase, catalase e coagulase. A partir do resultado de todos os testes, podemos escolher o sistema de identificação mais apropriado. Para a identificação de espécies de estafilococos, são geralmente usadas, galerias API® Staph.⁷

3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)

3.2.1 Registos e documentação

As boas práticas de documentação são fundamentais para o sistema de gestão e qualidade de cada empresa. Sendo a Bluepharma uma empresa que procura garantir a

qualidade dos produtos farmacêuticos e a segurança dos seus trabalhadores e dos consumidores finais, estão implementados vários procedimentos que seguem procedimentos operacionais standardizados (SOPs) e boas práticas de fabrico (GMPs). Após a realização de qualquer atividade laboratorial, esta é registada manualmente num *LogBook*, de forma clara e explícita para que não haja dúvidas e, assinada e datada para não haver a possibilidade de adulterações. Apesar da importância deste processo, durante o meu estágio, apercebi-me que a equipa dedicava grande parte do seu tempo de trabalho ao preenchimento, verificação e validação dos vários *LogBooks* presentes no laboratório de microbiologia, diminuindo assim a boa dinâmica do trabalho. Assim, salvo melhor opinião, seria vantajoso investir em técnicas mais automatizadas de documentação, diminuindo, assim, a possibilidade de erros e aumentando a rentabilidade do trabalho e, conseqüentemente, da empresa.

3.2.2 Cariz observacional

Apesar do excelente plano de estágio, senti, como estagiária, que podia estar mais envolvida no que concerne à parte prática do laboratório, pois por vezes, os dias de estágio tinham um cariz mais observacional. A partir do momento que fiquei mais familiarizada com as técnicas e procedimentos, comecei a ter mais autonomia e a participar nas tarefas mais práticas.

3.3 Oportunidades (Opportunities)

3.3.1 Auditorias

A Bluepharma, sendo uma empresa internacional, é regularmente sujeita a auditorias. As auditorias podem ser internas, feitas pela Bolsa de Auditores Internos ou por Empresas Subcontratadas, ou externas, ao cargo de Autoridades ou Clientes. Além destas, podem ocorrer *Flash Self Inspections*, que consistem em inspeções não programadas, que permitem avaliar, em tempo real, situações que necessitem de alguma ação de melhoria.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de assistir a várias auditorias internas e externas, em particular, uma auditada pelo INFARMED. Estas auditorias permitiram-me contactar com o processo e conhecer os procedimentos a ter.

3.4 Ameaças (Threats)

3.4.1 Duração do estágio

Como referido supra, o meu estágio curricular em indústria farmacêutica teve a duração de 3 meses. Tendo em conta que, além deste, também realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária durante 4 meses, senti-me limitada em termos de tempo para a escrita da minha monografia e relatórios de estágio. Porém, foi uma vantagem para a minha aprendizagem, tanto a nível teórico como prático.

4. Conclusão

Na componente “Estágio Curricular” temos a oportunidade de escolher outro estágio para além do realizado em farmácia comunitária. Foi uma mais valia ter optado por fazer um estágio em indústria farmacêutica, uma vez que, através deste, tive contacto com toda a dinâmica da área de controlo de qualidade microbiológico, uma área imprescindível no ciclo do medicamento, o que me permitiu desenvolver capacidades que posso aplicar futuramente neste ramo.

Sendo a Bluepharma uma empresa internacional de renome, foi um privilégio ter integrado uma equipa fantástica, que me apoiou em tudo durante o meu percurso. Com a ajuda de toda a equipa, pude aplicar algumas competências adquiridas ao longo dos 5 anos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e enriquecer com outras. Foi um privilégio trabalhar com todos os colaboradores durante o meu estágio e desenvolver relações interpessoais que perduram.

Globalmente, atribuo a este estágio um balanço muito positivo, uma vez que, todas as aprendizagens, permitiram-me desenvolver um gosto pela indústria farmacêutica e ponderar este ramo para o meu futuro profissional. Assim, sinto-me grata pela oportunidade, pois foi uma etapa fundamental no meu percurso académico que me fez crescer, para a vida, tanto a nível pessoal como profissional.

Referências Bibliográficas

1. BLUEPHARMA - **História** - [Consult. 13 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-history.php>
2. BLUEPHARMA – **Desenvolvimento do negócio** - [Consult. 13 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/bdbusiness.php>
3. BLUEPHARMA – **Quem somos** - [Consult. 13 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
4. BLUEPHARMA – **Cultura de Qualidade** - [Consult. 13 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-quality.php>
5. INSTITUTE, Kaizen - **KAIZEN™ Guiding Principles** [Consult. 14 jul. 2022]. Disponível em: https://www.kaizen.com/#core_kaizen
6. USP - Chapter <61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests. **United States Pharmacopoeia 39 - National Formulary 34**. (2016).
7. USP - Chapter <62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms. **United States Pharmacopoeia 39 - National Formulary 34**. (2016).
8. SANTOS, Kátia Anunciata; ALVES DA CRUZ, Eli – Sistemas de Geração e Distribuição de Água Purificada na Indústria Farmacêutica. **Fármacos e Medicamentos 50**. (2008)
9. USP - Chapter <1231> Water for Pharmaceutical Purposes. **United States Pharmacopoeia 39 - National Formulary 34**. (2016).

Anexos

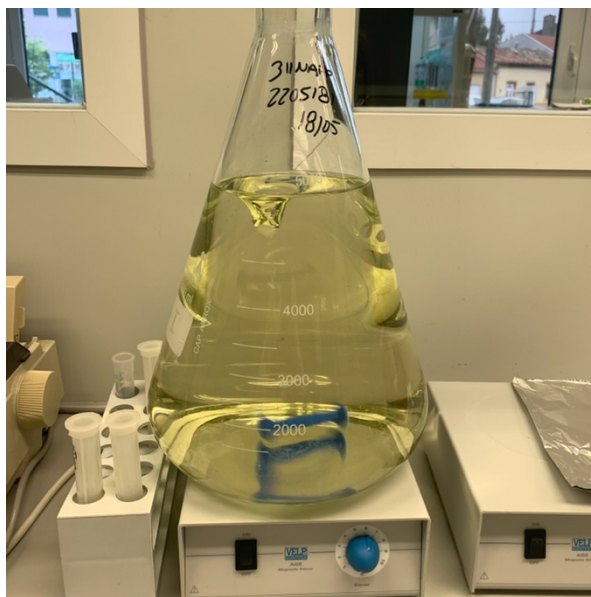


Figura 1: Preparação de meios de cultura (agitação magnética do meio de cultura NAPP).

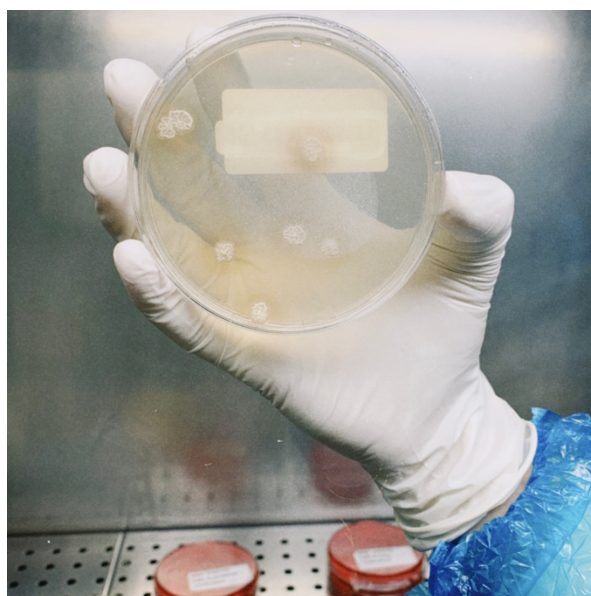


Figura 2: Controlo de meios de cultura (inoculação de CSA com *Bacillus subtilis*).

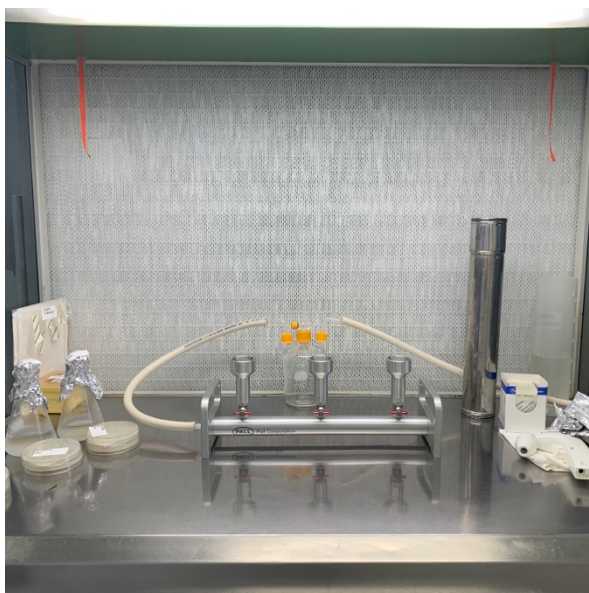


Figura 3: Material para análise da água purificada (amostras, meios de cultura, rampa de filtração, filtros e pipetas)

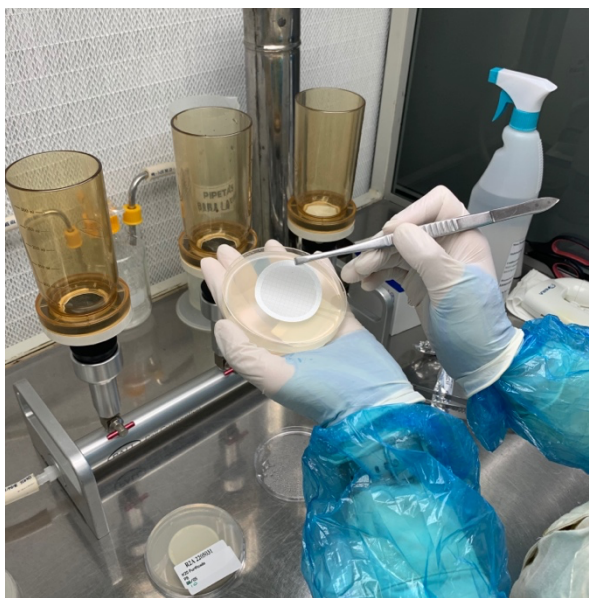


Figura 4: Análise da água purificada (inoculação da membrana em meio R2A agar).

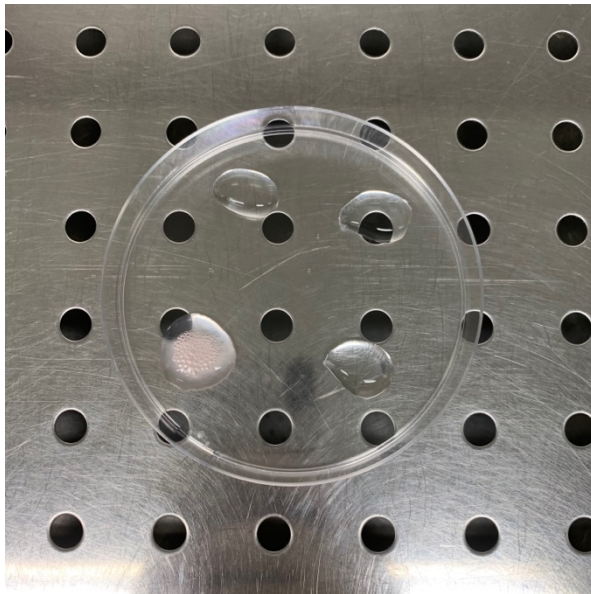


Figura 5: Teste da catalase positivo.



Figura 6: Teste da oxidase positivo.

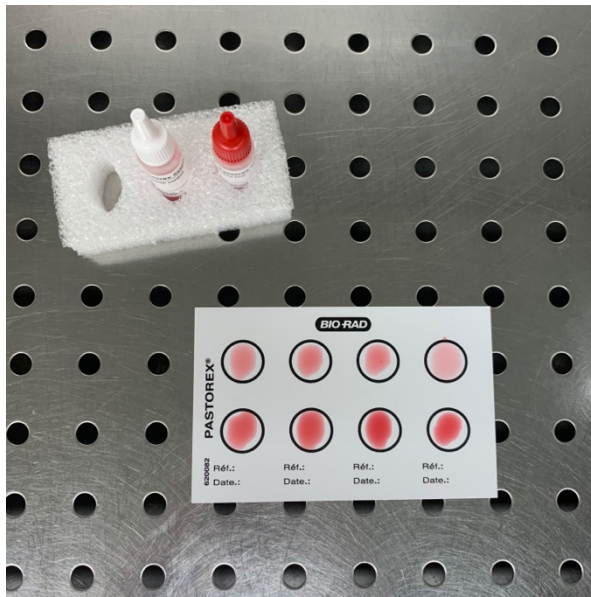


Figura 7: Teste da plasma-coagulase negativo.

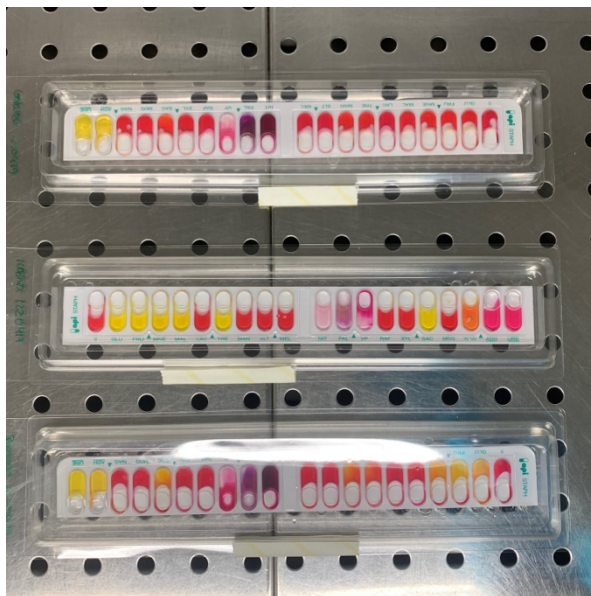


Figura 3: Galeria API® Staph.

TERCEIRA PARTE

MONOGRAFIA
“A MICROBIOTA INTESTINAL E A
OBESIDADE”

-
Orientado pela Professora Doutora Olga Cardoso



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Resumo

O trato gastrointestinal humano abriga uma população de microrganismos (bactérias, protozoários, fungos e vírus) complexa e dinâmica, a microbiota intestinal. A microbiota exerce uma influência no hospedeiro, quer na homeostase quer na doença. Cada indivíduo tem um perfil único de microrganismos que desempenham múltiplas funções específicas no metabolismo de nutrientes do hospedeiro, na manutenção da integridade estrutural da barreira da mucosa intestinal, na imunomodulação e na proteção contra patógenos. Vários fatores contribuem para o estabelecimento da microbiota intestinal humana durante a infância. A dieta é considerada um dos principais fatores na formação da microbiota intestinal ao longo da vida. O desequilíbrio na composição bacteriana intestinal – disbiose – tem sido associado à patogênese de muitas doenças inflamatórias, como é o caso da obesidade.

Nos dias de hoje, a obesidade é um dos problemas de saúde com mais prevalência entre a população. Estudos dos últimos anos esclareceram o papel do desequilíbrio energético (energia consumida versus energia gasta), estilo de vida e variabilidade genética no desenvolvimento da obesidade. Na última década, a composição e as funções metabólicas da microbiota intestinal foram implicadas no desenvolvimento da obesidade.

Compreender os fatores subjacentes às mudanças composicionais e funcionais da microbiota intestinal, ajudará na conceção de terapias para a obesidade usando a microbiota intestinal como ponto de partida. Algumas estratégias terapêuticas baseadas em prebióticos, probióticos ou em transplante fecal, revelaram melhorar a saúde do hospedeiro, reduzindo o peso e a obesidade.

Esta monografia apresenta uma revisão do estado da arte relativamente ao impacto da composição da microbiota intestinal humana e o seu impacto na integridade intestinal e na saúde do hospedeiro, com foco nas interações microrganismo – hospedeiro, e nos mecanismos que interligam a microbiota intestinal à obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Microbiota Intestinal; Influência; Disbiose; Trato gastrointestinal.

Abstract

The human gastrointestinal tract harbors a complex and dynamic population of microorganisms (bacteria, protozoa, fungi and viruses), the intestinal microbiota. The microbiota exerts an influence on the host, both in homeostasis and in disease. Each individual bears a unique profile of microorganisms, which play multiple specific roles in host nutrient metabolism, maintenance of structural integrity of the intestinal mucosal barrier, immunomodulation and protection against pathogens. Several factors contribute to the establishment of the human gut microbiota during childhood. Diet is considered one of the main factors in the formation of the intestinal microbiota throughout life. The imbalance in intestinal bacterial composition – dysbiosis – has been associated with the pathogenesis of many inflammatory diseases, such as obesity.

Nowadays, obesity is one of the most prevalent health problems among the population. Studies in recent years have clarified the role of energy imbalance (energy consumed vs. energy expended), lifestyle and genetic variability in the development of obesity. More recently, the composition and metabolic functions of the gut microbiota have been proposed to contribute to the development of obesity.

Understanding the factors underlying compositional and functional changes will help design therapies for obesity using the gut microbiota as a starting point. Therapeutic examples such as prebiotics, probiotics and fecal transplantation have been shown to improve host health, reducing weight and obesity.

This review summarizes the current understanding of the development and composition of the human gut microbiota and its impact on gut integrity and host health, with a focus on microorganism-host interactions and the mechanisms that link the gut microbiota to obesity.

Keywords: Obesity; Gut Microbiota; Influence; Dysbiosis; Gastrointestinal Tract.

Lista de Abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AG – Ácidos Gordos

AGCCs – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

AMPK – Proteína Quinase Ativada por AMP (do inglês, *AMP - Activated Protein Kinase*)

CD14 – Grupo de diferenciação 14 (do inglês, *cluster of differentiation 14*)

DCNTs – Doenças crónicas não transmissíveis

Ffar – Recetor de Ácidos Gordos Livres (do inglês *Free Fatty Acid Receptor*)

FOS – Fruto-oligossacarídeos

FTC β - Fator de transformação do crescimento

FXR – Recetor Farnesóide X (do inglês, *Farnesoid X Receptor*)

GF – *Germ-free*

GI – Gastrointestinal

GLP-1 – Peptídeo *glucagon-like-1* (do inglês *glucagon-like peptide-1*)

GOS – Galacto-oligossacarídeos

GPRs – Recetores Específicos Acoplados à Proteína G (do inglês *G Protein-Coupled Receptor*)

HMP – Projeto do Microbioma Humano (do inglês *Human Microbiome Project*)

IBP – Inibidores da Bomba de Protões

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

LPS – Lipopolissacarídeos

MZ – Monozigóticos

NSRM – Não Sujeito a Receita Médica

OMS – Organização Mundial da Saúde

PA – Perímetro Abdominal

PYY – Peptídeo YY

RXF – Recetor X do fígado

SM – Síndrome Metabólica

TGI – Trato Gastrointestinal

TGR5 – Recetor I dos ácidos biliares acoplado à proteína G (do inglês, *G protein-coupled bile acid receptor*)

TLR4 – Recetor *toll-like* (do inglês, *toll-like receptor 4*)

TMF – Transplante da Microbiota Fecal

TNF – Fator de necrose tumoral

I. Porquê este tema?

Considerada a epidemia do século XXI pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade e o excesso de peso são um problema de saúde pública, e um fator de risco para outras doenças, como por exemplo doenças cardiovasculares e diabetes. Dados da OMS apontam para um aumento do número de casos de obesidade nos últimos anos, sendo este agravamento atribuído à pandemia COVID-19 e às restrições que advieram da mesma.^{1;2}

Nas últimas décadas foram desenvolvidos diversos estudos que relacionam alterações da microbiota intestinal com o aumento da suscetibilidade, a longo prazo, para o desenvolvimento de doenças, nomeadamente a obesidade.^{3; 4} Por conseguinte, esta monografia tem como intuito fornecer uma revisão bibliográfica sistemática do conhecimento científico disponível sobre a influência da microbiota intestinal na obesidade, bem como das orientações propostas para a terapêutica desta, com consequente mitigação dos problemas associados.

A presente monografia encontra-se dividida em 7 partes: Introdução, A Microbiota Intestinal, Obesidade, Influência da Microbiota Intestinal na Obesidade, Terapêutica, Conclusão e Perspetivas Futuras.

Primeiramente, é feita uma abordagem do tema, apresentando o conceito da microbiota intestinal, a sua composição, os fatores que influenciam a mesma, as funções bacterianas e o conceito de disbiose. Posteriormente é feita a transição para a abordagem específica do trabalho, ou seja, a compreensão dos mecanismos que relacionam a microbiota intestinal com a obesidade.

Em suma, esta monografia centra-se na importância da manutenção da homeostase da microbiota para o controlo da obesidade e correlaciona os efeitos benéficos das potenciais terapêuticas, atendendo aos mecanismos que interligam a microbiota à obesidade.

A discussão das potenciais terapêuticas para a obesidade que partem da microbiota intestinal tem por base o conhecimento adquirido no decurso do estágio curricular realizado em farmácia comunitária, sendo enfatizado o papel do farmacêutico na prevenção da obesidade.

2. Introdução

Nas últimas décadas, a elevada taxa de incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como a obesidade, doenças inflamatórias intestinais e alergias, contribuiu para que estas se tornassem um tema importante na área da saúde, sobretudo nos países mais desenvolvidos.⁵

A gravidez e os primeiros mil dias de vida, são considerados os períodos mais críticos no desenvolvimento destas doenças, devido à grande influência de fatores ambientais nas funções metabólicas, imunológicas e cognitivas. Além destes fatores, o primeiro contacto microbiano e o estado nutricional também podem influenciar a suscetibilidade do ser humano às doenças.⁵

A ideia de que os diferentes estilos de vida têm um papel crucial no desenvolvimento de DCNTs teve início na “hipótese higiénica”, surgida em 1989, que relacionava o aumento da incidência de doenças do sistema imunológico com o uso de antibióticos e com o consumo de alimentos esterilizados. Segundo esta teoria, um ambiente com condições de assepsia extrema, durante os primeiros anos de vida, reduz a exposição aos diferentes germes e microrganismos, promovendo uma menor diversidade microbiana. Esta situação promove deficiências na resposta imunológica, como consequência da ausência de bactérias essenciais ao desenvolvimento da mesma. Assim, perante uma situação de inflamação, a ausência de resposta adequada do sistema imunitário pode desencadear um desequilíbrio entre a microbiota intestinal e o hospedeiro (disbiose intestinal), conduzindo a DCNTs. Tanto a inflamação como a disbiose são influenciadas por fatores genéticos e também por uma alimentação desequilibrada ou por condições de *stress*.⁵ (Figura 1)

Uma microbiota intestinal equilibrada é crucial para haver uma relação simbiótica benéfica entre o hospedeiro e os microrganismos. Alterações na composição da microbiota, especialmente na infância, provocam alterações do metabolismo, afetando a homeostase e o regulador do apetite e, conseqüentemente, induzindo a obesidade. A modificação da microbiota intestinal por intervenção dietética, usando probióticos, prebióticos ou através de um transplante da microbiota fecal, podem repor a correta função metabólica da microbiota, o que constitui uma possível estratégia para prevenir ou tratar a obesidade.⁶

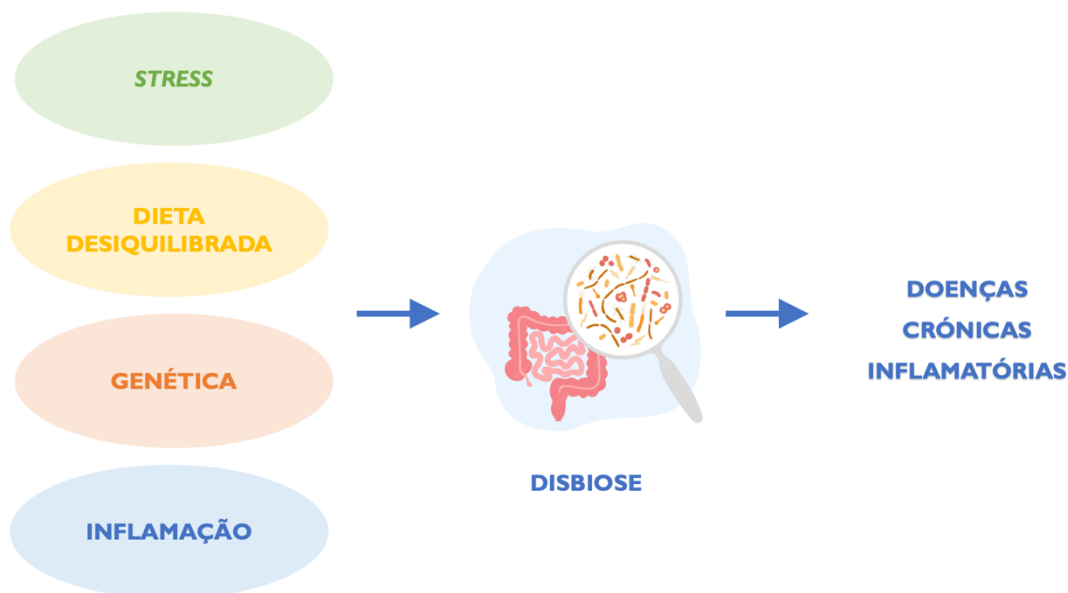


Figura 4: Fatores que influenciam a disbiose

3. Método

Para a realização desta monografia foi feita uma extensa pesquisa pela literatura disponível nas bases de dados *online*, como o *Pubmed* e *ScienceDirect* iniciada no dia 4 de fevereiro de 2022 e completada durante o período compreendido entre 12 a 20 de junho de 2022.

A pesquisa baseou-se nos termos “gut microbiota”, “obesity”, “prebiotics”, “probiotics”, “SCFAs”, “metabolic inflammation” e na combinação destes. As publicações de interesse, foram lidas, analisadas e delas foi extraída a informação mais pertinente para a construção da monografia. No leque de publicações foi dada uma maior relevância aos artigos de investigação e de revisão elaborados e publicados nos últimos 10 anos. Além da pesquisa pelas diferentes bases de dados, foram também consultadas as referências indicadas na bibliografia dos artigos lidos para a procura e aprofundamento de nova informação.

Fora também consultadas algumas publicações nos locais de disponibilização virtual de informação da Organização Mundial da Saúde (OMS), da Ordem dos Nutricionistas e da Ordem dos Farmacêuticos.

4. A Microbiota Intestinal

4.1 Conceito

Ao conjunto que compreende triliões de microrganismos que habitam o intestino, durante e após o nascimento, dá-se o nome de microbiota intestinal.⁷ A microbiota intestinal é um dos maiores componentes do nosso corpo, sendo responsável por cerca de 1 a 2 quilogramas do seu peso corporal. O conteúdo genético da microbiota intestinal, incorpora aproximadamente 100 vezes mais genes do que o genoma humano.^{3;6}

As bactérias alojadas no intestino mantêm uma relação simbiótica crucial com o corpo humano, conferindo-lhe algumas funções vitais como a capacidade de extrair energia de compostos dietéticos indigeríveis, sintetizar vitaminas, proteger e suportar a estrutura da mucosa intestinal e regular o sistema imune, contribuindo assim para o seu bom funcionamento.^{6;8}

O “*Human Microbiome Project*” (HMP) é um estudo metagenômico em indivíduos saudáveis, inserido na caracterização da microbiota intestinal. Este projeto definiu a microbiota intestinal saudável como um conjunto de microrganismos universalmente presentes em indivíduos saudáveis, que não possuem fenótipos de doença, e sob a hipótese de que a ausência destes microrganismos resultaria em disbiose. O HMP, revelou ainda que cada pessoa alberga seiscentos mil genes microbianos no trato gastrointestinal (TGI). Cada indivíduo, aloja um número particular e variado de espécies bacterianas, contribuindo assim para a variabilidade da microbiota intestinal entre indivíduos saudáveis.⁵

4.2 Composição

A composição da microbiota dita saudável é determinada por vários fatores que conferem uma elevada variabilidade inter-individual.^{9;10}

Relativamente à microbiota intestinal dos recém-nascidos, esta apresenta um desenvolvimento rápido durante o primeiro ano de vida, pertencendo a maioria das espécies presentes pertencem aos grupos *Clostridium coccoides*, *Clostridium botulinum*, aos géneros *Bacteroides* e *Veillonella* e ao filo *Verrucomicrobia*.⁹

Atingindo a idade adulta, com a microbiota intestinal já desenvolvida, o microambiente do intestino favorece o crescimento de 7 principais filós. Os mais representativos são os filós *Firmicutes* (bactérias Gram positivas, divididas em 2 classes principais, *Bacilli* e *Clostridia*, contendo os géneros *Enterococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.* e *Ruminococcus spp.*) e *Bacteroidetes* (bactérias Gram negativas, que incluem os géneros *Bacteroides spp.* e *Prevotella spp.*), que representando cerca de 90% da microbiota. Seguem-se outros, presentes em menor

extensão: *Actinobacteria* (maioritariamente representada pelos géneros *Collinsella spp.* e *Bifidobacterium spp.*), *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Cyanobacteria*.^{10; 11; 12} Na Figura 2 encontra-se esquematizada a constituição da microbiota intestinal.

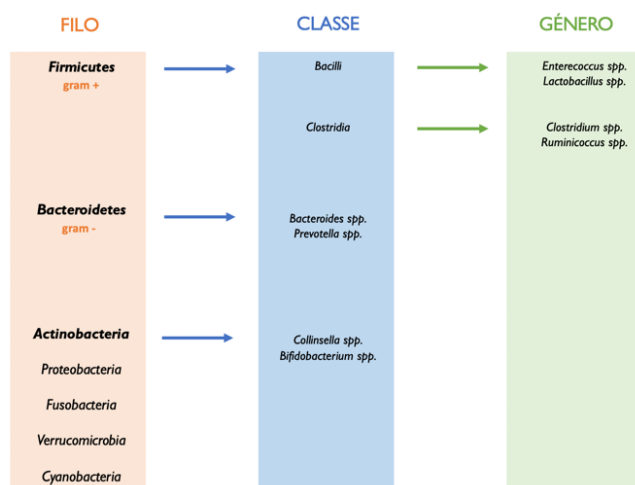


Figura 5: Esquema representativo da composição da microbiota intestinal. (Imagem adaptada)¹⁸

O TGI é constituído, funcional e anatomicamente, pelo estômago, intestino delgado e intestino grosso. Cada compartimento tem o seu microambiente e barreira físico-química característica e conseqüentemente uma microbiota específica associada.¹³

O intestino delgado está dividido em 3 partes: duodeno, jejuno e íleo. O microambiente presente no duodeno é caracterizado por ácidos biliares, secreções pancreáticas e peptídeos antimicrobianos que facilitam o trânsito intestinal.¹⁴ Devido à sua quantidade de oxigênio, a densidade de bactérias é limitada, estando presentes em maior quantidade as bactérias do filo *Firmicutes* e *Actinobacteria*. Ao contrário do duodeno, o jejuno favorece a diversidade e o crescimento de bactérias, sendo estas maioritariamente Gram positivas aeróbias e facultativas anaeróbias, incluindo *Lactobacilli*, *Enterococci* e *Streptococci*. Na transição para o íleo a densidade de bactérias aumenta, predominantemente de espécies aeróbias. Em contraste, a válvula ileocecal, é constituída por bactérias Gram negativas e anaeróbias. Já no intestino grosso, caracterizado por um trânsito intestinal lento e condições anaeróbias, encontram-se em maioria os filios *Firmicutes* e *Bacteroidetes*.¹³

No HMP foi descrita uma grande variabilidade na composição da microbiota intestinal entre indivíduos saudáveis, todavia conseguiu-se perceber, através de diferentes estudos, que existem perfis de genes funcionais bastante semelhantes. As diversas funções microbianas desempenhadas pelos diferentes microrganismos são mantidas entre diferentes indivíduos, por apresentarem um "núcleo funcional", isto é, um conjunto de genes microbianos, que desempenham funções metabólicas semelhantes e benéficas para a saúde.⁵

4.3 Fatores que influenciam a microbiota intestinal

A microbiota intestinal humana varia taxonômica e funcionalmente ao longo do TGI. Após o nascimento o TGI é rapidamente colonizado, sendo exposto a uma transformação constante, devido aos fatores que influenciam a microbiota intestinal. A identificação e caracterização destes fatores, é relevante na definição de possíveis terapias.^{11; 15; 16}

4.3.1 Fatores Genéticos

Verificou-se que os gêmeos, especialmente os monozigóticos (MZ), apresentam mais semelhanças entre si e com a mãe no que tange a sua microbiota fecal, quando comparados com pessoas sem qualquer relação de parentesco. Estas evidências indicaram que o genótipo do hospedeiro afeta o desenvolvimento da microbiota intestinal e a composição bacteriana do intestino. Além da genética, o ambiente partilhado por gêmeos no útero surge como outro fator influenciador, uma vez que gêmeos monozigóticos e dizigóticos partilham de uma microbiota similar.^{6; 15}

4.3.2 Idade

A maturação da microbiota é um exemplo de sucessão ecológica, em que as comunidades presenciam mudanças da composição ao longo do tempo. Assim, são destacados três períodos de maior mudança: (i) desde o nascimento até ao final da amamentação, (ii) do final da amamentação até à exposição a uma dieta considerada normal de adulto, e (iii) na idade idosa.^{6; 17}

(i) Nos recém-nascidos a colonização do TGI é influenciada por diversos fatores como o tipo de parto, a prematuridade, a alimentação (amamentação ou leite em fórmula), o eventual tratamento com antibióticos do bebê ou da mãe, o estilo de vida e a localização geográfica.⁶ As primeiras colônias que se estabelecem são de bactérias anaeróbias facultativas, das famílias *Enterobacteriaceae*, *Streptococci* e *Staphylococci*. Posteriormente, as bactérias iniciais geram um ambiente anaeróbio obrigatório, promovendo o crescimento de microrganismos como *Bifidobacteria* e *Lactobacilli* e mais tarde de *Clostridia* e *Bacteroidetes*.^{6; 18} Ao nascer, no caso de ser por parto natural, a microbiota retal do recém-nascido vai assemelhar-se à microbiota vaginal da mãe. No caso de parto por cesariana, assemelha-se à da pele.¹⁵ A amamentação traz mais benefícios, comparativamente ao leite em fórmula. Através da amamentação há uma maior diversidade e abundância de *Bifidobacterium* spp. e um menor número de *Clostridium difficile* e *Escherichia coli*. É importante a mãe manter uma microbiota intestinal equilibrada e saudável durante a gravidez uma vez que vai influenciar o leite materno. No caso do leite em

fórmula, a microbiota intestinal é colonizada principalmente por *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* e *Bacteroides*.¹¹

(ii) A diversidade da microbiota aumenta com a idade até se tornar estável na idade adulta. Por norma, aproximadamente aos 3 anos de idade a composição e a diversidade da microbiota de uma criança já se assemelha à de um adulto. Numa idade mais avançada, a microbiota altera devido a diversos fatores relacionados com o passar dos anos como a deterioração da dentição, o processo de salivação, a digestão, o trânsito intestinal mais lento, as mudanças na dieta e na atividade física, e a diminuição das defesas do sistema imunitário.

(iii) Nos idosos observa-se uma diminuição nas bactérias anaeróbias, como *Bifidobacterium spp.*, que devido ao seu papel na estimulação do sistema imunitário e processos metabólicos pode explicar, em parte, estados de inflamação de baixo grau e nutrição deficiente.^{11; 15}

4.3.3 Medicação

A alteração da microbiota intestinal está associada à eficácia da resposta dos medicamentos nas diferentes patologias, bem como aos componentes de cada medicamento. Fármacos como os inibidores da bomba de prótons (IBP), antidiabéticos e laxantes mostraram ter influência na microbiota. Os IBP estão associados ao aumento das bactérias tipicamente orais no intestino, por inibirem a produção de ácido no estômago. A metformina, um antidiabético usado no tratamento das diabetes tipo II, tem sido relacionada com o aumento de bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs). O uso de laxantes em condições de obstipação interage com a microbiota intestinal por alterar o trânsito intestinal.

¹⁹ Outro fator externo que pode influenciar a composição da microbiota é o uso de antibióticos. Consoante a classe de antibiótico, a dose, o período de exposição, a bactéria alvo e o seu mecanismo de ação, os antibióticos vão provocar efeitos distintos na microbiota humana.¹¹ Após o tratamento com antibióticos pode haver uma redução na diversidade das espécies bacterianas, na quantidade de bactérias ou até extinção das mesmas.⁷ É de realçar que a resposta de cada pessoa ao tratamento com antibióticos pode ser diferente.¹⁵ Thuny et al. revelaram que o tratamento intravenoso com vancomicina e gentamicina foi associado a um ganho de peso significativo em crianças e adultos.²⁰ O stress causado após o tratamento com antibióticos, provoca a transferência de genes de espécies resistentes a antibióticos para as espécies virulentas, aumentando a sua resistência aos tratamentos.⁷

4.3.4 Dieta e Exercício Físico

A dieta é dos fatores que mais contribui para a diversidade da microbiota intestinal, contribuindo para 57% das variações inter-individuais.⁷ Alterações na dieta resultam numa rápida alteração da microbiota, com uma grande flexibilidade de adaptação. Esta alteração pode ser ampla, como por exemplo na proporção de *Firmicutes* para *Bacteroidetes*, ou específica para certos grupos de bactérias ou géneros.^{5; 21}

Os principais padrões alimentares, que diferem na sua composição de alimentos e nutrientes são: dieta ocidental, dieta mediterrânea e dieta vegetariana. O estilo de vida ocidental é caracterizado por uma dieta com grandes quantidades de alimentos processados ricos em gorduras, açúcares refinados, sal e proteína animal enquanto a dieta mediterrânea é composta por frutas, vegetais, legumes, nozes, azeite e um moderado consumo de peixe e produtos lácteos. Por fim, a dieta vegetariana, exclui qualquer produto animal e consiste em alimentos ricos em fibra, proteínas vegetais e gorduras saudáveis.⁹

A dieta ocidental está associada a um aumento de bactérias tolerantes da bÍlis (*Bacteroides*, *Alistipes* e *Bilophila*) e produtoras de butirato (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli*). Uma vez que as dietas vegetarianas fornecem mais hidratos de carbono, a microbiota intestinal envolvida vai ser dominada por bactérias fermentadoras deste nutriente (*Prevotella*, *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium Cluster XVIII* e *Faecalibacterium prausnitzii*) e resulta numa diminuição de espécies *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e espécies *Enterobacteriaceae*.⁹

Num estudo com 98 voluntários saudáveis, com a finalidade de investigar as interações entre a dieta e a microbiota intestinal, concluiu-se que as *Bacteroides* estavam positivamente ligadas a uma dieta rica em gorduras e negativamente associadas com a ingestão de fibra, contrariamente às *Firmicutes* e *Proteobacteria*. Noutro estudo de intervenção dietética em murganhos, uma dieta rica em gordura reduziu a quantidade de bactérias *Eubacterium*, *Clostridium coccoides* e *Bifidobacteria*. Simultaneamente, induziu atividade inflamatória, o aumento de massa gorda e a resistência à insulina. A microbiota intestinal mostrou influenciar a obtenção de energia através da dieta, introduzindo assim uma associação entre a microbiota e a obesidade. A interação entre a dieta, microbiota e obesidade é mutuamente dependente e não unidirecional.²¹

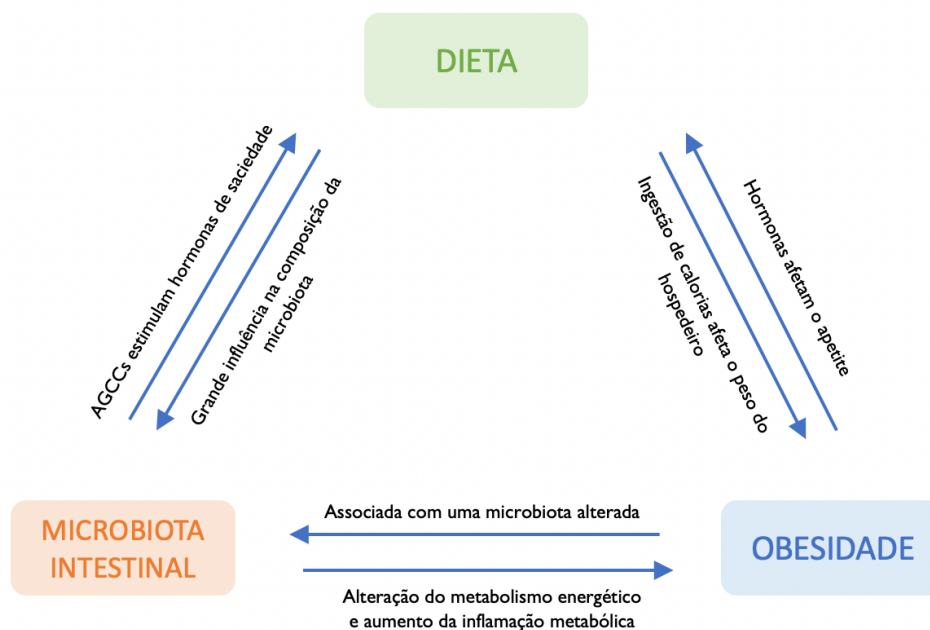


Figura 6: Interações entre a dieta, a microbiota intestinal e a obesidade. (Imagem adaptada)²¹

Revelou-se também uma associação entre a prática frequente de exercício físico e a composição da microbiota intestinal. Indivíduos ativos apresentam uma microbiota mais saudável, com um aumento da diversidade microbiana, em comparação com indivíduos sedentários. Os mecanismos que estão associados aos benefícios do exercício físico para a microbiota intestinal incluem a diminuição da permeabilidade da membrana, a preservação da espessura da mucosa, uma menor translocação das bactérias e a regulação da produção de proteínas antimicrobianas. A prática de exercício pode influenciar funções bacterianas por aumentar os níveis de butirato, um metabolito que participa na regulação de colesterol, glucose e lípidos nos músculos. Todos estes mecanismos podem assim influenciar a composição da microbiota intestinal.⁵

4.4 Funções Bacterianas

A microbiota intestinal assume um papel preponderante, tanto a nível local como sistémico, havendo uma relação simbiótica entre a microbiota e o hospedeiro. Consoante o local onde as bactérias habitam e a predominância de espécies ao longo do intestino, as funções desempenhadas pelas bactérias variam. Enquadrando, as várias funções bacterianas podem ser divididas em estruturais, metabólicas e de defesa.³

Em condições normais a microbiota intestinal contribui para a estrutura anatómica e fisiológica do intestino. Esta melhora a superfície de absorção, promove a renovação das células das vilosidades intestinais, aumenta o conteúdo intraluminal e acelera o trânsito

intestinal.³ A função barreira da microbiota intestinal inclui a manutenção da integridade mucosa com o objetivo de promover uma proteção contra os agentes patogênicos.¹³

Os microrganismos presentes na microbiota intestinal têm um enorme potencial enzimático no intestino, sendo estes responsáveis por diversas funções metabólicas no intestino. As bactérias intestinais participam na digestão, na biossíntese de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico e ácido pantotênico) e aminoácidos, obtêm energia através da hidrólise de componentes dos alimentos (carboidratos, proteínas e lipídios), extraem os nutrientes essenciais, estão envolvidas na biotransformação dos ácidos biliares, na fermentação das fibras, na produção de AGCCs e favorecem a absorção dos minerais (cálcio, fósforo, magnésio e ferro).^{3; 13}

Além das funções metabólicas, a microbiota intestinal também interage com o sistema imune, favorecendo a maturação das células imunes e assim contribuindo para a destruição de toxinas e células cancerígenas. Também protege o intestino da colonização por bactérias patogênicas, através da fortificação da mucosa intestinal e de secreções que incluem metabolitos antimicrobianos.^{3; 13}

Tendo em consideração as indispensáveis funções do metagenoma da microbiota, na última década os estudos realizados focaram-se na “riqueza genética” da microbiota intestinal em vez de no número ou proporções de diferentes grupos taxonômicos. Curiosamente, a obesidade está associada a uma baixa “riqueza bacteriana”, sendo que a restrição energética pode aumentá-la. Esta evidência aponta para um possível papel da microbiota e do seu potencial genômico e metabólico na obesidade.⁵

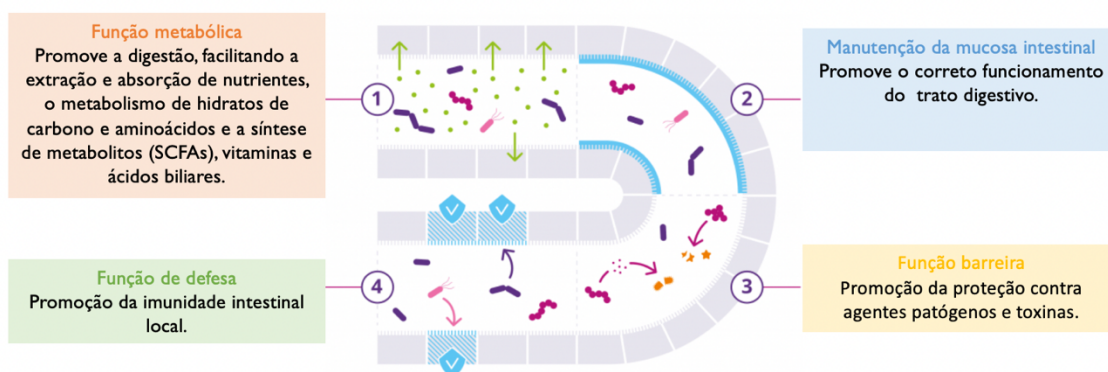


Figura 7: Representação ilustrativa das funções da microbiota intestinal. (Imagem adaptada)⁵⁹

4.5 Disbiose

As doenças são acompanhadas por mudanças na composição da microbiota intestinal que causam um desequilíbrio entre as bactérias benéficas e as patogênicas, a que damos o nome de “disbiose”. A disbiose está associada a três fenômenos diferentes que podem ocorrer

ao mesmo tempo: perda de organismos benéficos, crescimento excessivo de bactérias patogénicas ou perda da diversidade da microbiota.^{10; 16}

A disbiose, pode comprometer as funções bacterianas mencionadas. Pode alterar o funcionamento da barreira do intestino e conseqüentemente permitir a passagem de componentes estruturais de bactérias, como lipopolissacarídeos (LPS), que ativam mecanismos inflamatórios. Numa situação de desequilíbrio pode haver uma alteração na produção intestinal de peptídios que estão relacionados com a saciedade, resultando num aumento de ingestão de alimentos.¹²

Em pessoas obesas a disbiose está relacionada com uma composição alterada da microbiota intestinal, onde há um aumento do filo *Firmicutes*, do género *Clostridium* e de várias espécies. *Ley et al.* mostraram também que a disbiose na obesidade estava associada a uma diminuição da quantidade de *Bacteroidetes*.^{12; 22}

5. Obesidade

A obesidade, uma doença multifatorial complexa definida pelo excesso de adiposidade, é o quarto fator de risco mais comum para outras DCNTs (hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, doença cardiovascular e vários tipos de cancro). A prevalência da obesidade está em crescimento contínuo em todo o mundo, sobretudo nos países industrializados, e representa um dos principais problemas de saúde a nível global. Na região europeia da OMS quase 60% dos adultos e 7,9% das crianças (com menos de 5 anos) tem excesso de peso ou obesidade. A OMS estima que em 2025 aproximadamente 167 milhões de pessoas (adultos e crianças) terão problemas de saúde devido ao excesso de peso ou à obesidade^{2; 23}.

A obesidade é habitualmente medida e classificada através de dois índices importantes: o índice de massa corporal (IMC) e o perímetro abdominal (PA). O IMC relaciona o peso e a altura, e é utilizado para classificar magreza, excesso de peso e obesidade na população adulta. Determina-se pela razão entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros (kg/m^2). Já o PA mede-se em centímetros, a meia distância entre o bordo interior da grelha costal e a crista ilíaca. É uma medida independente do peso, que correlaciona a distribuição de gordura abdominal com a composição corporal e com o risco de doenças associadas, sobretudo as cardiovasculares e metabólicas.^{1; 2}

No decurso da pandemia de COVID-19 verificou-se que a obesidade está ligada a uma maior morbidade e mortalidade. Estudos recentes envolvendo vários países também revelaram que a prevalência do excesso de peso, da obesidade e/ou do IMC médio em crianças e adolescentes aumentou durante a pandemia.²

A obesidade está associada a uma vida sedentária e a uma alimentação pobre em nutrientes e rica em gorduras saturadas, açúcares e álcool, em conjunto com uma atividade física reduzida. Contudo, estudos realizados mostram que a obesidade não depende apenas da razão entre calorias ingeridas e eliminadas, apontando outros fatores implicados no desenvolvimento de obesidade, como causas de natureza ambiental, metabólica e/ou genética com influências culturais, psicológicas, comportamentais, bem como infecções virais e bacterianas.^{23; 24}

A genética pode influenciar a forma como o corpo transforma os alimentos em energia e como a gordura é armazenada. O envelhecimento que pode levar à perda de massa muscular e a uma taxa metabólica mais lenta. Outro fator relacionado com efeitos na obesidade é o sono, pois poucas horas de sono podem causar alterações hormonais que fazem aumentar a sensação de fome e desejar alimentos de elevado valor calórico. Existem também algumas patologias e alguns fármacos que podem levar ao aumento de peso e, por conseguinte, à obesidade.²⁴

6. Influência da Microbiota Intestinal na Obesidade

6.1 Composição da Microbiota Intestinal na Obesidade

A partir de estudos em animais e humanos, foi demonstrado que em indivíduos com obesidade a composição da microbiota intestinal se encontra significativamente alterada, apresentando um decréscimo na quantidade e na diversidade de bactérias.²⁵

Nos diversos estudos que envolveram animais obesos observou-se uma diferença na razão entre *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, onde os murganhos obesos apresentavam uma proporção relativa de bactérias do filo *Bacteroidetes* e *Firmicutes* diminuída, em comparação com os murganhos não obesos, quando submetidos à mesma dieta.^{11; 17; 22; 24; 25; 26; 27} Outro estudo mostrou que quando os murganhos obesos eram sujeitos a uma dieta baixa em calorias, a proporção de bactérias *Bacteroidetes* e *Firmicutes* aumentava.²⁷ No seguimento dos estudos em animais, estudos em humanos também evidenciaram diferenças na proporção entre filós *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, e ainda um aumento de *Actinobacteria* e um decréscimo de *Verrucomicrobia*. Tal como em adultos, crianças obesas também apresentaram um ratio entre *Firmicutes* e *Bacteroidetes* elevado, quando comparado com crianças não obesas.^{17; 25}

O estudo da relação entre a composição da microbiota intestinal e a gordura corporal em humanos envolveu 12 pessoas obesas que foram aleatoriamente designadas para uma dieta baixa em calorias, com restrição de gordura ou de carboidratos. A composição da microbiota intestinal foi monitorizada ao longo de um ano, pela sequenciação de genes de RNA ribossômico

16S recolhido em amostras de fezes. Os resultados revelaram que a maioria dos tipos filogenéticos (70%) eram exclusivos para cada pessoa. Revelaram ainda que antes da terapia dietética as pessoas obesas tinham menos Bacteroidetes e mais Firmicutes do que os controles magros e que, ao longo do tempo, a abundância relativa de Bacteroidetes aumentou enquanto a de Firmicutes diminuiu.^{22; 27}

Apesar de grande parte dos estudos apontarem para um aumento de Firmicutes em indivíduos obesos, outros relatam que não há alteração na razão entre Bacteroidetes e Firmicutes ou que há prevalência de Bacteroidetes em indivíduos obesos e em excesso de peso. Assim sendo, são necessários mais estudos para elucidar sobre a composição da microbiota intestinal em indivíduos obesos e não obesos, e a sua correlação, tendo em conta que a microbiota intestinal varia de indivíduo para indivíduo.^{17; 25; 26}

6.2 Mecanismos

Os mecanismos associados à obesidade e o impacto que a microbiota tem no seu desenvolvimento têm sido objeto de especial atenção por parte dos investigadores. Avanços na área da tecnologia e mecanismos de estudo e teste, identificaram a microbiota intestinal como um fator ambiental que influencia o metabolismo, pois afeta o equilíbrio energético, o estado de inflamação, a função barreira do intestino bem como a ingestão de alimentos, podendo conduzir a um aumento do peso corporal.²⁸

6.2.1 Metabolismo Energético

Nenhuma bactéria tem a capacidade de hidrolisar todos os nutrientes e produzir todos os metabolitos encontrados no lúmen intestinal. Há uma sinergia metabólica entre a comunidade de bactérias, que colabora para produzir uma relação fisiológica com as células do hospedeiro. A desregulação fisiológica e bioquímica entre o hospedeiro e a microbiota intestinal é tida como uma característica da obesidade.²⁵

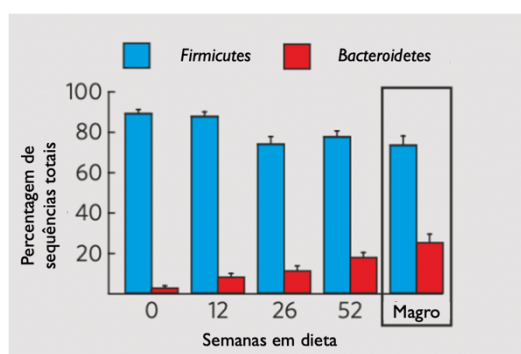


Figura 8: Abundância relativa de Bacteroidetes e Firmicutes. (Imagem adaptada)²⁷

A microbiota intestinal humana contribui para o metabolismo energético, permitindo ao hospedeiro obter energia a partir de alimentos que não foram digeridos. Através da fermentação de carboidratos e de fibra não digerida proveniente da dieta, a microbiota intestinal produz AGCCs. A produção de AGCCs pelos diferentes filos gera 3 compostos principais, com propriedade obesogénicas ou anti-obesogénicas: o acetato, maioritariamente conhecido por ter propriedades obesogénicas; o propionato e o butirato, que apresentam na sua maioria propriedades anti-obesogénicas. O acetato e o propionato são maioritariamente produzidos pelo filo *Bacteroidetes*, enquanto o butirato é produzido pelo filo *Firmicutes*.^{21; 25; 26;}

²⁹ Estudos realizados nas últimas décadas mostraram que os AGCCs podem desempenhar um papel fundamental na prevenção e tratamento da síndrome metabólica, distúrbios intestinais e certos tipos de cancro. Foram propostos novos mecanismos para a racionalização de causas e estratégias de prevenção da obesidade, relacionados com os 3 AGCCs mencionados. Foi produzida evidência científica indicativa de que a quantidade e o tipo de fibra ingerida têm efeitos na composição da microbiota intestinal, e conseqüentemente no tipo e quantidade de AGCCS produzidos.^{25; 26}

Com o objetivo de avaliar as diferenças na microbiota intestinal humana e na concentração fecal de AGCCs de indivíduos magros e obesos, foi efetuado um estudo que envolveu 98 voluntários (30 saudáveis, 35 com excesso de peso e 33 obesos). A microbiota fecal foi caracterizada por análises de PCR em tempo real e a concentração de AGCCs foi avaliada. Os resultados mostraram que a quantidade total de AGCCs era maior no grupo de indivíduos obesos do que no grupo de indivíduos magros, enquanto a proporção individual favorecia o propionato no grupo obeso e no grupo com excesso de peso. Assim, estes estudos confirmaram o papel relevante desempenhado pelos AGCCs na obesidade.^{21; 24}

A complexidade das inter-relações entre a microbiota intestinal, as concentrações de AGCCs e o metabolismo energético do hospedeiro é ilustrada por resultados contraditórios em murganhos obesos e *germ-free* (GF), organismos multicelulares desprovidos de microrganismos. A administração dietética de AGCCs protegeu murganhos da obesidade e da resistência à insulina. No entanto, tanto em murganhos geneticamente obesos como em murganhos com obesidade induzida pela dieta, há uma maior concentração de AGCCs fecais. Esta concentração pode refletir um mecanismo protetor compensatório contra a obesidade, em que uma grande parte é eliminada devido ao aumento de AGCCs que são produzidos, prevenindo assim a sua acumulação no lúmen intestinal e uma possível ação obesogénica.³⁰

A Tabela I resume as funções de cada AGCCs.

Tabela 1: Funções dos principais AGCCs (Tabela adaptada)²⁵

BUTIRATO Anti-obesogénico	<ul style="list-style-type: none">• Fonte de energia para os colonócitos• Envolvido na apoptose, proliferação e diferenciação celular• Efeitos metabólicos (aumento da atividade mitocondrial, prevenção da EM e ativação da gluco génese intestinal)• Aumenta a sensibilidade à insulina• Potencial anti-inflamatório• Aumenta a função barreira do intestino e reduz a permeabilidade• Regula o peso• Protege contra a obesidade induzida pela dieta sem causar hipofagia• Aumenta a expressão do gene da leptina
PROPIONATO Anti-obesogénico	<ul style="list-style-type: none">• Reduz a síntese de colesterol• Precursor da gliconeogénese• Regula o peso
ACETATO Obesogénico	<ul style="list-style-type: none">• Ação protetora contra a obesidade sem causar hipofagia• Substrato para a lipogénese e síntese de colesterol no fígado e outros tecidos• Reduz a permeabilidade da barreira epitelial do intestino

6.2.1.1 Recetores dos AGCCs

O GPR41 e o GPR43 foram identificados como recetores dos AGCCs, passando a designar-se recetores dos ácidos gordos livres (FFAR) 3 e FFAR 2, respetivamente.²⁶ A microbiota intestinal contribui para a sinalização do apetite, modificando hormonas intestinais das células enteroendócrinas como a grelina (hormona responsável por estimular a sensação de fome), o peptídeo YY (PYY) (hormona responsável pela saciedade), o peptídeo *glucagon-like-1* (PGL-1) e a leptina (derivada do tecido adiposo).^{26; 30; 31} Samuel et al. demonstram que a expressão do PYY, nos murganhos, era inferior com o GPR41 inativado. A reduzida produção de PYY leva a uma diminuição da motilidade intestinal e, portanto, a um aumento da energia armazenada da dieta. Além de aumentar a expressão da leptina nos adipócitos, a ativação do GPR41 também aumenta a lipogénese hepática. Concluindo, este recetor é considerado um potencial regulador do balanço energético do hospedeiro, no entanto são necessários mais estudos para identificar se as funções de ambos os recetores, GPR41 e GPR43, são pró ou anti-inflamatórias. ^{21; 25; 29; 32}

6.2.1.2 Regulação do metabolismo dos ácidos gordos pelos AGCCs

Os AGCCs regulam o balanço entre a síntese de ácidos gordos (AG), a oxidação de AG e a lipólise no organismo. A oxidação de AG é ativada pelos AGCCs, enquanto que a síntese de lípidos *de novo* e a lipólise são inibidas. Como consequência, há uma redução da concentração dos AG livre no plasma e uma diminuição do peso corporal. ^{26; 29; 33} Além dos

recetores GPR 41 e GPR 43, a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) também desempenha uma função importante nesta regulação.²⁶

Alguns estudos mostraram que os AGCCs aumentam a atividade da AMPK no fígado e no tecido muscular.^{26: 31} Os AGCCs podem ativar a AMPK por duas vias distintas: diretamente, aumentando a razão AMP/ATP, ou indiretamente, pelo mecanismo FFAR 2-leptina. A ativação da AMPK desencadeia a expressão de recetores importantes para a regulação do colesterol, dos lípidos e do metabolismo da glucose como o recetor farnesóide X (FXR). Como consequência a oxidação dos AG é favorecida, tanto no tecido muscular como no tecido adiposo e a síntese de AG *de novo* no fígado diminui. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que os AGCCs aumentam a expressão da leptina por um mecanismo dependente de FFAR 2. A leptina, uma adipocina que regula o gasto de energia e a ingestão de alimentos, aumenta tanto o ratio AMP/ATP bem como a atividade da AMPK no fígado e tecidos musculares, aumentando assim a oxidação de AG no fígado.²⁶

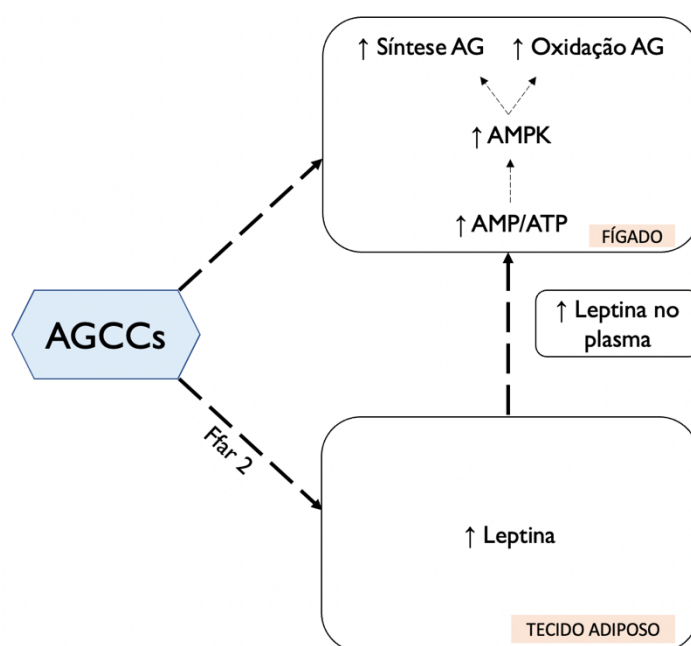


Figura 6: Representação esquemática geral dos mecanismos propostos pelos quais os AGCCs aumentam a oxidação de ácidos gordos no fígado, músculo e tecido adiposo. (Imagem adaptada²⁶)

A lipólise hepática de AG não é afetada pelos AGCCs, no entanto, a lipólise no tecido adiposo é fortemente reduzida pelos mesmos. Em adipócitos isolados, o acetato e o propionato inibem a lipólise via ativação do FFAR 2. Esta redução é consistente nos estudos em humanos, onde se verificou que a administração intravenosa de acetato e propionato conduziu a redução dos AG do plasma e de glicerol. Kimura et al. mostraram que o FFAR 2

desempenha um papel importante na regulação da deposição de gordura no tecido adiposo branco. Murganhos deficientes em FFAR 2 são obesos quando sujeitos a uma dieta normal, enquanto murganhos que sobre expressam FFAR 2 no tecido adiposo são protegidos contra a obesidade induzida pela dieta. Os autores do estudo concluíram que a ativação de FFAR 2 pelos AGCCs no tecido adiposo, inibe a sinalização da insulina, o que impossibilita a deposição de gordura no tecido adiposo e promove o metabolismo dos lípidos e da glucose noutros tecidos. Em murganhos com sobre expressão de GPR 43 foi também verificado uma diminuição dos triglicerídeos no fígado e um aumento da oxidação de AG nos tecidos musculares. Por fim, verificou-se um maior gasto energético com uma diminuição das trocas respiratórias, indicando o aumento da oxidação de AG.²⁶ Em conclusão, os resultados dos estudos apontam para a prevenção da obesidade induzida pela dieta, através dos AGCCs, que pode ser atribuída a aumento da oxidação de AG nos diferentes tecidos e a diminuição do armazenamento de gordura do tecido adiposo branco. No entanto, os mecanismos moleculares envolvidos nestes processos ainda não estão totalmente esclarecidos.²⁶

6.2.1.3 Regulação do metabolismo da glucose pelos AGCCs

Os dados disponíveis relativos ao efeito dos AGCCs no metabolismo da glucose mostram uma diminuição dos níveis de glucose no plasma, sendo estes dependentes da energia ingerida através da alimentação, da gluconeogénese e da captação de energia pelos diferentes órgãos.²⁶

Os AGCCs afetam os níveis de glucose no plasma, aumentando os níveis de PYY e do GLP-I pela ativação dos recetores FFAR 2 e FFAR 3. Além do PYY ser conhecido como uma hormona que controla a saciedade, também reforça a ação da insulina sob a disposição da glucose no tecido muscular e adiposo.^{21; 25; 26}

O GLP-I regula indiretamente os níveis de glucose no sangue por aumentar a secreção de insulina e diminuir a de glucagon no pâncreas. Infusões intracolónicas de AGCCs e a ingestão de fibras, aumentam a concentração de GLP-I no plasma e o *uptake* de glucose pelo tecido adiposo. Murganhos com défice de FFAR 2 e FFAR 3 exibiram uma diminuição da secreção de GLP-I *in vivo* e *in vitro*, desencadeada pela redução de AGCCs, com um paralelo de intolerância à glucose.^{21; 25; 26}

Em suma, os AGCCs, ao normalizarem os níveis de glucose no plasma, beneficiam o metabolismo. Estes efeitos podem ocorrer diretamente, através da via de regulação hepática de AMPK, ou indiretamente, através do PYY e do GLP-I derivados do intestino.²⁶

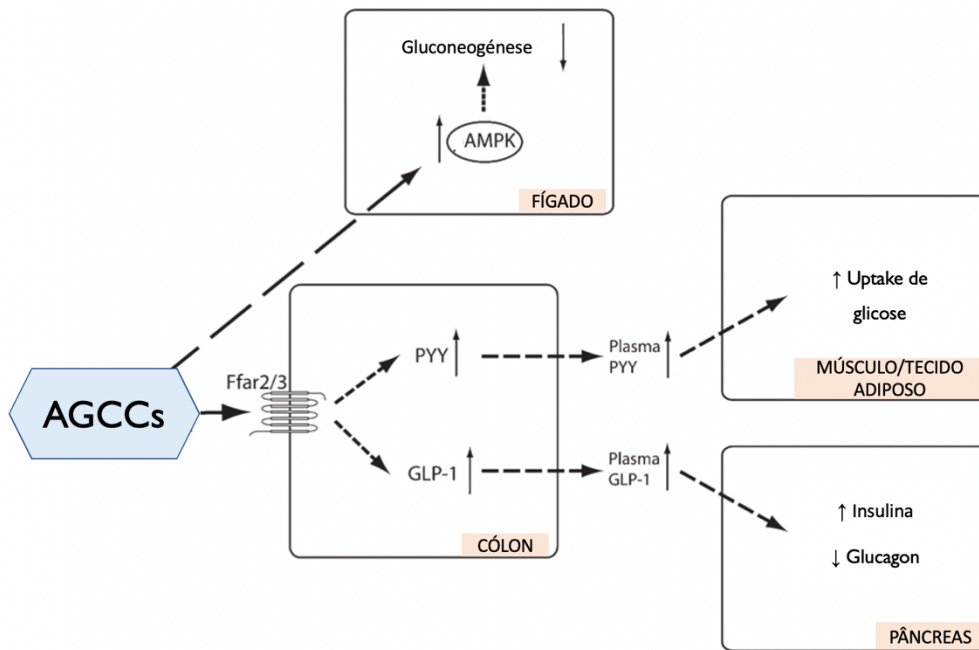


Figura 7: Representação esquemática dos mecanismos propostos pelos quais os AGCCs afetam o metabolismo da glicose. (Imagem adaptada)²⁶

6.2.2 Metabolismo dos Ácidos Biliares

A interação entre os ácidos biliares e a microbiota intestinal é cada vez mais reconhecida como um fator preponderante no metabolismo do hospedeiro e consequentemente na saúde humana. Os ácidos biliares são produzidos de forma endógena pelo fígado a partir do colesterol e posteriormente metabolizados pela microbiota intestinal, onde são transformados pelas bactérias em ácidos biliares secundários.^{4; 30; 34}

Na circulação sanguínea, os ácidos biliares podem ligar-se ao recetor farnesóide X (FXR) e ao recetor I dos ácidos biliares acoplado à proteína G (TGR5), ambos envolvidos no metabolismo da glicose. Em murganhos, utilizando um agonista do FXR, este vai induzir a secreção de GLP-1, a mudança da microbiota e o aumento da tolerância à glicose. Tanto o TGR5 como o FXR têm um grande impacto no metabolismo do hospedeiro e, portanto, uma microbiota alterada pode afetar a sua fisiologia. Modificando o metabolismo dos ácidos biliares e consequentemente a sinalização de FXR e de TGR5, a microbiota intestinal pode contribuir indiretamente para a patogênese da síndrome metabólica, e, manipulando a sua composição, através de prebióticos, probióticos e transplante da microbiota fecal, esta pode ser um alvo terapêutico promissor para o tratamento das doenças associadas à obesidade.^{4; 34}

6.2.3 Inflamação Metabólica

A obesidade e outras doenças metabólicas associadas estão relacionadas com a uma inflamação crónica ou de baixo grau, com origem na resposta imune inata aos LPS. Os LPS são endotoxinas, constituintes intrínsecos da parede celular de bactérias Gram negativas. Encontram-se presentes em baixas concentrações no sangue de indivíduos não obesos, sendo que em indivíduos obesos foram observadas elevadas concentrações de LPS.^{21; 25} Em modelos de obesidade induzida pela dieta, no tecido adiposo, observa-se um aumento da expressão e da quantidade de citocinas pro-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucinas (IL)-1 e IL-6, que são responsáveis pelo desenvolvimento de inflamação.^{31; 35; 36}

Dietas com um elevado teor de gordura demonstraram alterar a composição da microbiota intestinal, com um aumento da produção de LPS. Estas aumentam a aderência das bactérias de Gram negativas à mucosa intestinal, promovendo a sua translocação na circulação e a captação na linfa mesentérica por fagocitose.³¹ Os LPS endógenos são continuamente produzidos no intestino através de bactérias Gram negativas e transportados em direção aos tecidos alvo (fígado e tecido adiposo) por um mecanismo facilitado por lipoproteínas (quilomícrons), sintetizadas pelas células epiteliais intestinais em resposta a uma dieta rica em gordura.^{21; 37}

A passagem dos LPS para a corrente sanguínea é facilitada por um aumento da permeabilidade proveniente da diminuição da produção de AGCCs, que causa uma deficiência na barreira epitelial. A acumulação sistémica de bactérias e LPS resulta numa bacteremia metabólica e numa endotoxemia metabólica, respetivamente. Estes processos pro-inflamatórios são característicos da obesidade e estimulam a resistência à insulina. Os LPS são assim um potencial alvo na deteção de doenças metabólicas.³¹

Num estudo comparativo, foi observado que quando eram administradas pequenas doses de LPS a murganhos, durante 4 semanas, estes desenvolviam obesidade semelhante a 4 semanas de uma dieta com um elevado teor de gordura.^{21; 36} Estes dados sugerem que os efeitos desta dieta no intestino podem influenciar o controlo da ingestão alimentar e resultar ou contribuir para o fenótipo da obesidade induzida pela dieta.³⁵

O aglomerado de diferenciação 14 (CD14) é uma imunoproteína responsável pela reação inflamatória aos LPS. A ausência de CD14 atrasa os efeitos metabólicos, inflamatórios e obesogénicas dos LPS e da dieta com um elevado teor de gordura.^{21; 35; 36} Da mesma



Figura 8: Mecanismo da inflamação causada pelos LPS. (Imagem adaptada)³

maneira, murganhos com deficiência no receptor toll-like 4 (TLR4) estão protegidos da obesidade induzida pela dieta e da resistência à insulina, uma vez que a ligação dos LPS ao TLR4 ativa respostas inflamatórias.^{21; 35} O efeito obesogênico, retoma caso haja novamente interação entre o LPS e TLR4.³⁶

Como mencionado, os LPS, que induzem obesidade, são produtos das bactérias Gram negativas. No entanto, vários estudos revelaram um elevado número de Firmicutes (bactérias de Gram positivo) e um reduzido número de Bacteroidetes (bactérias Gram negativas) em pessoas obesas, o que sugere as observações contraditórias. Estudos recentes mostraram que a microbiota de pessoas com obesidade é rica em Prevotellaceae (um subgrupo de Bacteroidetes), que são uma fonte de LPS.^{21; 25; 36}

6.2.4 Sistema Imune/ Barreira Intestinal

Um mecanismo em favor do sistema imune, é o contributo da microbiota intestinal para a integridade da barreira do intestino. O muco é um componente chave para uma barreira epitelial gastrointestinal (GI) robusta, tornando-a menos permeável às bactérias. O muco é segregado pelas células caliciformes, como a mucina 2, que são estimuladas pelo acetato e pelo butirato.^{21; 38} Quando o butirato é adicionado a uma linhagem de células caliciformes a expressão de mucina 2 aumenta, demonstrando que os produtos bacterianos estimulam o hospedeiro a produzir uma camada de muco para se proteger contra a translocação bacteriana, diminuindo a permeabilidade intestinal, e conseqüentemente a inflamação.^{21; 31}

A barreira intestinal de indivíduos com obesidade tem uma permeabilidade mais elevada, quando comparada com a de indivíduos saudáveis.³⁰ Quanto mais permeável é o TGI do hospedeiro, menos eficaz é a sua função barreira aos LPS das bactérias. Cani et al. observaram que o aumento da permeabilidade intestinal é um segundo marco da endotoxemia metabólica, associada à microbiota. A microbiota após uma dieta rica em gordura, reduz a expressão de genes que codificam para proteínas de *tight-junction*, como a ocludina, essenciais para a integridade GI. Quando o epitélio GI está comprometido, as bactérias e os seus produtos podem ser capazes de atravessá-lo e entrar na corrente sanguínea. A translocação bacteriana mostrou assim ser maior em murganhos com uma alimentação rica em gordura, do que nos alimentados com uma ração padrão.^{21; 25; 36}

7. Terapêutica

7.1 Probióticos

Probióticos são microrganismos vivos que, quando ingeridos nas quantidades apropriadas para cada indivíduo, proporcionam benefícios para a saúde.^{9; 15} O efeito benéfico pode ser direto, por interações com células do hospedeiro ou indireto, por meio de efeitos noutras espécies bacterianas. Os probióticos mais comuns incluem espécies de *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* e *Saccharomyces*.⁸

Os mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos dos probióticos variam com a espécie bacteriana, mas em geral são atribuídos a: 1) adesão ao lúmen intestinal, competindo com os patogênicos pelos nutrientes e pela ligação ao recetor; 2) modulação das respostas inflamatórias promovendo respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro; 3) modulação da expressão genética afetando o metabolismo do hospedeiro e a função barreira intestinal. Os probióticos têm sido sugeridos como reguladores do metabolismo lipídico, devido à sua capacidade de produzir enzimas que podem desconjugar os ácidos biliares, diminuindo a absorção de lípidos.⁸

Como consequência da relação entre a microbiota intestinal e a obesidade, a modulação da microbiota com probióticos pode promover a diminuição do peso, do IMC e da percentagem de gordura.⁹ Estes, auxiliam na recuperação das tight-junction entre as células epiteliais, diminuindo a permeabilidade intestinal, a translocação de bactérias e consequentemente a inflamação derivada de LPS, levando à regulação da saciedade. Deste modo, um probiótico pode ser usado como adjuvante no tratamento da obesidade, ou como prevenção para indivíduos em risco.^{9; 39}

O efeito dos *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces* na perda de peso e deposição de gordura em adultos com excesso de peso foi reportado (tabela 2). Mais de 60% dos estudos demonstraram que espécies de *Lactobacillus* estão envolvidas na diminuição do peso e/ou gordura corporal.^{31; 39; 40; 41} Mais ainda, uma suplementação com *Bifidobacterium animalis* melhorou o estado inflamatório e metabólico, por prevenir/reverter a translocação das bactérias ao longo do epitélio (tabela 2).^{31; 39}

São necessários mais estudos para encontrar probióticos, prebióticos e simbióticos que tenham a capacidade de modular a microbiota intestinal e que estejam facilmente disponíveis no mercado, para a população.^{9; 42}

Tabela 2: Estudos com probióticos e os seus efeitos.

Intervenção	Grupo de Estudo	Efeitos
Suplementação com leite fermentado contendo <i>Lactobacillus gasseri</i> durante 12 semanas ⁴⁰	43 humanos com excesso de peso (♂ ♀) ⁴⁰	Gordura visceral e subcutânea do abdómen ↓ Peso corporal ↓ IMC ↓ ⁴⁰
Suplementação com <i>Bifidobacterium animalis</i> diariamente durante 1 mês ⁴¹	Murganhos com obesidade induzida pela dieta ⁴¹	Estado inflamatório e metabólico ↓ Translocação bacteriana ↓ ⁴¹

7.2 Prebióticos

Os prebióticos são muitas vezes associados a probióticos, formando uma simbiose com efeito sinérgico entre ambos. Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis, que quando metabolizados estimulam o crescimento de espécies específicas com características probióticas, modificando a composição e atividade da microbiota intestinal ao restabelecer uma composição benéfica para a saúde. Os prebióticos mais comuns incluem galactooligosacarídeos (GOS), fruto-oligosacarídeos (FOS), inulina e lactulose.^{8; 9}

Os efeitos dos prebióticos são geralmente atribuídos a: 1) estimulação de bactérias benéficas com produção de AGCCs e, conseqüentemente, uma melhor função barreira e resistência a estímulos inflamatórios; 2) aumento da absorção de minerais; 3) modulação do metabolismo lipídico por supressão das enzimas lipogénicas e, assim, diminuição da síntese de lipoproteínas e triglicéridos; 4) aumento da homeostase da glicose por estimulação do PGL-1.⁸

Já foi estudado o efeito de vários prebióticos em doenças metabólicas. Com os estudos, concluiu-se que a oligofrutose reduz a endotoxemia e a inflamação e que a inulina enriquecida com oligofrutose altera a microbiota intestinal em crianças obesas, reduz a gordura corporal e diminui a IL-6 sistêmica. Da mesma forma, a berberina, um componente de uma erva chinesa, mostrou efeitos benéficos na microbiota intestinal e na tolerância à glicose, aumentando a produção de AGCCs e reduzindo a inflamação em murganhos com obesidade (Tabela 3).^{4; 43;}

44

Um princípio comum para avaliar o efeito prebiótico de um componente alimentar é perceber a sua capacidade de estimular o crescimento de *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* que são consideradas bactérias probióticas benéficas. À medida que os nossos conhecimentos sobre a

microbiota intestinal se desenvolvem, a visão sobre os critérios para escolha de um prebiótico que estimule uma bactéria específica também se expande.⁸

Tabela 3: Resultados de estudos com prebióticos que incluem a interação de três vias: microbiota intestinal, inflamação e metabolismo da glicose. (Tabela adaptada)⁴

Intervenção	Grupo de Estudo	Microbiota Intestinal	Inflamação	Metabolismo da Glucose
Esquema dietético enriquecido com oligofrutose ⁴⁵	Murganhos geneticamente obesos e com obesidade induzida pela dieta ⁴⁵	<i>Firmicutes</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>A. muciniphila</i> ↑ Células intestinais L ↑ ⁴⁵	LPS no plasma ↓ Expressão de IL-1 no colon ↓ ⁴⁵	Peso ↓ Ingestão de alimentos ↓ Tolerância à glicose ↑ PGL-1 ↑ ⁴⁵
Esquema dietético com inulina enriquecida com oligofrutose ⁴⁶	42 crianças com obesidade ou excesso de peso (♂ ♀) ⁴⁶	<i>Bifidobacterium spp.</i> ↑ <i>Bacteroides vulgatus</i> ↓ Diversidade alfa ↓ ⁴⁶	IL-6 ↓ ⁴⁶	Peso ↓ Sem diferenças na glicemia ou insulina em jejum, e na resistência à insulina ⁴⁶
Esquema dietético com berberina ⁴³	Murganhos com obesidade induzida pela dieta (♂) ⁴³	Diversidade ↓ AGCCs fecais ↑ <i>Blautia</i> ↑ <i>Allobaculum</i> ↑ ⁴³	leptina ↓ Adiponectina ↑ ⁴³	Peso ↓ Ingestão de alimentos ↓ Glicemia e insulina em jejum ↓ ⁴³

7.3 Dieta

A modulação da microbiota intestinal tem sido apontada como uma nova ferramenta para melhorar as anomalias metabólicas associadas à obesidade. Assumindo que a dieta é um fator importante na modificação da microbiota intestinal, foram sugeridas diversas intervenções dietéticas, como uma estratégia atraente para melhorar os aspectos funcionais e de composicionais da microbiota intestinal.^{4; 47}

Num estudo de intervenção dietética, onde se incluíram grãos integrais e prebióticos para atingir particularmente a microbiota intestinal, observou-se uma diminuição de bactérias pró-inflamatórias da família *Enterobacteriaceae*, dos níveis da proteína de ligação aos LPS e de vários marcadores inflamatórios, enquanto aumentaram as concentrações sistêmicas de adiponectina (tabela 4).⁴⁵ Um meta-análise mostrou que a ingestão de fibras leva a uma maior abundância de *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.*, o que pode contribuir para um aumento

na concentração de butirato. Associando os resultados, estes sugerem um efeito da ingestão alimentar na microbiota intestinal, no metabolismo da glucose e na inflamação. ^{4; 45; 48}

Uma dieta com um baixo teor de fibras foi associada à diminuição das bactérias benéficas que penetram no intestino. Acresce que os vários tipos de fibra mostraram melhorar a permeabilidade intestinal em murganhos, estando associados positivamente com a tolerância à glucose, através da produção de AGCCs. Após diminuição na ingestão de carboidratos foi observada a redução de AGCCs fecais e conseqüentemente uma diminuição do peso (Tabela 4).^{4; 15}

Tabela 4: Sumula dos resultados de estudos com diferentes esquemas dietéticos que incluem a interação de três vias: microbiota intestinal, inflamação e metabolismo da glucose. (Tabela adaptada ⁴)

Intervenção	Grupo de Estudo	Microbiota Intestinal	Inflamação	Metabolismo da Glucose
Esquema dietético com grãos integrais e prebióticos ⁴⁵	93 humanos obesos (♂ ♀) ⁴⁵	<i>Enterobacteriaceae</i> ↓ <i>Desulfovibrionaceae</i> ↓ <i>Bifidobacteriaceae</i> ↑ Permeabilidade intestinal ↓ ⁴⁵	TNF ↓ IL-6 ↓ Adiponectina ↑ ⁴⁵	Peso ↓ Glicémia em jejum ↓ HbA1c ↑ ⁴⁵
Esquema dietético baixo em carboidratos e com um conteúdo proteico aumentado ⁴⁹	10 humanos obesos (♂ ♀) ⁴⁹	AGCCS fecais ↓ Streptococcus ↑ ⁴⁹	TNF ↓ IL-6 ↓ ⁴⁹	Peso ↓ Gordura no fígado ↓ Insulina em jejum ↓ ⁴⁹

7.4 Transplante de Microbiota Fecal

Outra maneira de alterar a composição da microbiota intestinal é através do transplante da microbiota fecal (TMF). Neste procedimento, as fezes do dador (obtidas a partir de um indivíduo saudável, após um extenso processo de triagem) são transplantadas para o paciente por transfusão GI superior (duodenal) ou transfusão GI inferior (colônica), com a finalidade de obter um tratamento para uma determinada doença. ^{4; 13}

Foram realizados estudos para investigar se o TMF de fezes de dadores magros, poderia melhorar o metabolismo da glucose em pacientes obesos com síndrome metabólica (SM). Nesses estudos, o TMF induziu uma pequena melhoria, mas significativa, na sensibilidade hepática à insulina quando comparado com os participantes que

foram submetidos a uma transfusão autóloga da microbiota intestinal. O TMF também resultou concomitantemente num aumento da diversidade bacteriana e da presença de bactérias produtoras de butirato. Estes resultados foram confirmados num estudo com 38 participantes em que o TMF resultou em aumento da eliminação da glucose estimulada pela insulina no musculo esquelético, após 6 semanas de tratamento (Tabela 5).^{4, 50}

Os possíveis modos de ação do TMF em situações de obesidade e SM incluem a manipulação da composição da microbiota intestinal, a fortificação da barreira intestinal, a supressão de patógenos e a imunomodulação. Em contrapartida, o TMF tem efeitos secundários associados, entre eles, o desconforto abdominal e a possível transferência de endotoxinas ou agentes infecciosos para o paciente, que podem levar a outras complicações, sendo assim necessários mais ensaios clínicos em humanos para testar a relação benefício/risco do TMF em patologias como a obesidade.⁵⁰

Futuras pesquisas nesta área devem concentrar-se em padronizar a técnica do TMF (desenvolvimento de procedimentos operacionais padrão), bem como na sua validação em amostras populacionais mais amplas. Outras alterações devem ser exploradas, nomeadamente a transferência de um grupo específico de bactérias, em vez de fezes, a combinação com probióticos e um ajuste da correspondência entre dador e paciente, por forma a conseguir um tratamento de precisão baseado na microbiota.⁴

Tabela 5: Resumo dos estudos com o TMF e dos seus efeitos.

Intervenção	Grupo de estudo	Efeitos
TMF ⁵¹	9 indivíduos obesos (♂) com SM ⁵¹	Sensibilidade à insulina ↑ Diversidade bacteriana ↑ Bactérias produtoras de butirato ↑ ⁵¹
TMF ⁵²	38 indivíduos (♂ ♀) ⁵²	Eliminação da glucose ↑ ⁵²

7.5 Contexto da Terapêutica na Farmácia

Enquanto profissional de saúde, o farmacêutico, desempenha um papel preponderante no acompanhamento dos doentes, que tem vindo a revelar-se determinante nas últimas duas décadas. Numa farmácia comunitária o farmacêutico assume uma função privilegiada, contribuindo em diferentes áreas, como na gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a determinação de parâmetros (bioquímicos, fisiológicos e físicos), a identificação de utentes em risco, a deteção antecipada de diversas doenças e por último, mas não menos importante, a promoção de estilos de vida mais saudáveis.⁵³

No que tange a obesidade, o farmacêutico pode assumir um papel preventivo e/ou de tratamento. Há diversos fatores envolvidos na etiologia da obesidade, no entanto, os fatores maior são a alimentação e o exercício físico. O correto aconselhamento farmacêutico passa por incentivar o utente a optar por um estilo de vida saudável, com uma alimentação equilibrada e a prática regular de exercício físico. Assim, adotando estes princípios, será possível corrigir maus hábitos, e consequentemente prevenir ou tratar o excesso de peso e a obesidade.

A prevenção da obesidade e das suas complicações que lhe estão associadas passa pela identificação de fatores de risco e referenciação atempada para cuidados médicos especializados e adequados à situação, como por exemplo consultas de nutrição.⁵³ Nas farmácias portuguesas o utente dispõe de serviços como a medição do IMC, a bioimpedância e a medição da glucose no sangue que devem ser divulgados pelo farmacêutico para que o utente consiga monitorizar os seus valores e compará-los com os valores recomendados. O farmacêutico deve ter uma especial atenção na forma como comunica com o utente, abordando-o de forma clara e positiva, expondo a situação e de seguida as possíveis estratégias de remediação, sem o alarmar ou perturbar.

Relativamente à possível terapêutica com prebióticos e probióticos o farmacêutico tem várias de opções que pode aconselhar. Um exemplo é o Biofast[®], um suplemento alimentar não sujeito a receita médica (NSRM) que contém 10 estirpes benéficas *Bifidolactus*, FOS e vitaminas do complexo B, que contribuem para a integridade e bem-estar da mucosa intestinal. Este suplemento oral é de toma diária, dissolvendo um *stickpack* em água.⁵⁴ Outra opção seria o Megalevure[®], um simbiótico, NSRM, disponível em dois sabores: banana e morango. É constituído por 4 estirpes benéficas *Bifidolactus*, vitamina D3 e FOS.⁵⁵ Ambas as opções ajudam a reequilibrar a microbiota intestinal, mantendo a sua integridade e as suas funções, que são essenciais nos mecanismos envolvidos na obesidade.

Em casos de obesidade com um IMC ≥ 30 kg/m² ou em excesso de peso com um IMC ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² na presença de uma ou mais comorbilidades relacionadas com o peso (por exemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia ou hipertensão controlada) poderá ser prescrita pelo médico uma terapêutica medicamentosa, como o Mysimba[®].⁵⁶ O Mysimba[®] é um medicamento sujeito a receita médica composto por dois princípios ativos, o bupropiom (inibidor seletivo da recaptção neuronal das catecolaminas) e a naltrexona (antagonista opiáceo específico).^{56; 57; 58} Este medicamento é indicado como adjuvante de uma dieta baixa em calorias e com um aumento da atividade física, para o controlo do peso. É de notar que o tratamento deve ser descontinuado após 16 semanas, se os doentes não tiverem perdido pelo

menos 5% do seu peso corporal inicial.⁵⁶ O farmacêutico comunitário tem a missão de garantir que o utente compreendeu a posologia indicada pelo médico e as condições associadas (dieta e prática de exercício físico), bem como a importância da sua adesão à terapêutica.

8. Conclusão

As interações entre hospedeiro e microrganismos são fundamentais para a saúde do ser humano. As bactérias comensais além de exercerem diversos efeitos estruturais e protetores na mucosa intestinal, também afetam o metabolismo do hospedeiro. Várias evidências de estudos em humanos e roedores destacaram o papel central da microbiota na regulação do apetite. Vários mecanismos moleculares ampliaram a visão de associação entre a composição da microbiota intestinal e a disfunção metabólica característica da obesidade, tornando-a cada vez mais clara. Compreender as mudanças que ocorrem na microbiota intestinal de indivíduos obesos e as suas consequências fisiológicas é um passo necessário para a elaboração de estratégias de modulação da microbiota, para preventivas ou de tratamento da obesidade e das suas consequências.^{6; 12; 18; 28}

Considerando a ligação entre a microbiota e a obesidade, os prebióticos e probióticos, suscitam especial interesse por parte das indústrias farmacêuticas, podendo ser essenciais no controlo da obesidade e das suas complicações. Outras estratégias, incluindo ajuste de componentes da dieta e/ou intervenções como TMF e cirurgia bariátrica, também devem ser consideradas.⁶ No entanto, embora algumas dessas estratégias tenham mostrado resultados promissores em modelos animais, não há evidências suficientes em humanos, sendo necessárias mais investigação adicional.¹⁰

Vários estudos destacaram a complexidade da composição alterada da microbiota intestinal em pacientes obesos em comparação com indivíduos magros. A variabilidade de resultados pode ser atribuída aos diferentes métodos experimentais e à diferença da composição da microbiota intestinal entre cada indivíduo. A heterogeneidade dos métodos usados para estudar a microbiota não permite uma comparação adequada dos resultados dos diferentes estudos, dado que cada um é influenciado por questões de precisão, sensibilidade ou especificidade. Assim sendo, há uma necessidade futura de padronizar as técnicas a serem utilizadas para detetar e classificar a composição da microbiota intestinal em indivíduos obesos.¹²

Referências Bibliográficas

1. **Obesity and Overweight | World Health Organization** - [Consult. 20 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION, REGIONAL OFFICE FOR EUROPE - WHO European Regional Obesity: Report 2022. ISBN 9789289057738. (2022)
3. CORNEJO-PAREJA, Isabel *et al.* - Importance of gut microbiota in obesity. **European Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 14765640. 72 (2019) 26–37.
4. SCHEITHAUER, Torsten P. M. *et al.* - Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 11 (2020).
5. REDONDO-USEROS, Noemí *et al.* - Microbiota and lifestyle: A special focus on diet. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:6 (2020) 1–54.
6. TORRES-FUENTES, Cristina *et al.* - The microbiota–gut–brain axis in obesity. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 24681253. 2:10 (2017) 747–756.
7. BAOTHMAN, Othman A. *et al.* - The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. **Lipids in Health and Disease**. ISSN 1476511X. 15:1 (2016).
8. BRAHE, Lena K.; ASTRUP, Arne; LARSEN, Lesli H. - Can we prevent obesity-Related metabolic diseases by dietary modulation of the gut microbiota? **Advances in Nutrition**. ISSN 21565376. 7:1 (2016) 90–101.
9. TIDJANI ALOU, Maryam; LAGIER, Jean Christophe; RAOULT, Didier - Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. **Human Microbiome Journal**. ISSN 24522317. 1 (2016) 3–11.
10. CUEVAS-SIERRA, Amanda *et al.* - Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. **Advances in Nutrition**. **Oxford University Press**. 10 (2019) 17-30
11. RINNINELLA, Emanuele *et al.* - What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**. ISSN 20762607. 7:1 (2019).
12. GOMES, Aline Corado; HOFFMANN, Christian; MOTA, João Felipe - The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. **Gut Microbes**. ISSN 19490984. 9:4 (2018) 308–325.

13. ADAK, Atanu; KHAN, Mojibur R. - An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**. ISSN 14209071. 76:3 (2019) 473–493.
14. AIDY, Sahar EI; BOGERT, Bartholomeus VAN DEN; KLEEREBEZEM, Michiel - The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. **Current Opinion in Biotechnology**. ISSN 18790429. 32 (2015) 14–20.
15. MAUKONEN, Johanna; SAARELA, Maria - Human gut microbiota: Does diet matter? **Proceedings of the Nutrition Society. Cambridge University Press**. 74:2426 (2015) 23-36.
16. LOZUPONE, Catherine A. *et al.* - Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**. ISSN 00280836. 489:7415 (2012) 220–230.
17. SAAD, M. J. A.; SANTOS, A.; PRADA, P. O. - Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. **Physiology**. ISSN 15489221. 31:4 (2016) 283–293.
18. ABENAVOLI, Ludovico *et al.* - Gut microbiota and obesity: A role for probiotics. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:11 (2019).
19. VICH VILA, Arnau *et al.* - Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. **Nature Communications**. ISSN 20411723. 11:1 (2020).
20. MORENO-INDIAS, Isabel *et al.* - Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 5:4 (2014).
21. GRAHAM, Catherine; MULLEN, Anne; WHELAN, Kevin - Obesity and the gastrointestinal microbiota: A review of associations and mechanisms. **Nutrition Reviews**. ISSN 17534887. 73:6 (2015) 376–385.
22. TURNBAUGH, Peter J. *et al.* - An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**. ISSN 00280836. 444:7122 (2006) 1027–1031.
23. CARLUCCI, Edilaine Monique De Souza *et al.* - Obesidade e sedentarismo: fatores de risco para doença cardiovascular. **Programa de Mestrado em Promoção da Saúde (PPGPS) do Centro Universitário Cesumar- UNICESUMAR**. (2014) 375-384
24. SCHWIERTZ, Andreas *et al.* - Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. **Obesity**. ISSN 19307381. 18:1 (2010) 190–195.
25. CHAKRABORTI, Chandra Kanti - New-found link between microbiota and obesity. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**. ISSN 2150-5330. 6:4 (2015) 110.

26. BESTEN, Gijs DEN *et al.* - The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. **Journal of Lipid Research**. ISSN 00222275. 54:9 (2013) 2325–2340.
27. LEY, Ruth E.; TURNBAUGH Peter J.; KLEIN Samuel; GORDON Jeffrey I. - Human gut microbes associated with obesity. **Nature**. 444:12 (2006) 1022-1023
28. KOBLYIAK, Nazarii; VIRCHENKO, Oleksandr; FALALYEYeva, Tetyana - Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. **Nutrition Journal**. ISSN 14752891. 15:1 (2016).
29. LIN, Hua V. *et al.* - Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 7:4 (2012).
30. LEE, Clare J.; SEARS, Cynthia L.; MARUTHUR, Nisa - Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 17496632. 1461:1 (2020) 37–52.
31. AMABEBE, Emmanuel *et al.* - Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. **British Journal of Nutrition**. ISSN 14752662. 123:10 (2020) 1127–1137.
32. ANG, Zhiwei; DING, Jeak Ling - GPR41 and GPR43 in obesity and inflammation - Protective or causative? **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 7:2 (2016).
33. YAMASHITA, Hiromi *et al.* - Improvement of obesity and glucose tolerance by acetate in type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**. ISSN 09168451. 71:5 (2007) 1236–1243.
34. SONNENBURG, Justin L.; BÄCKHED, Fredrik - Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. **Nature**. ISSN 14764687. 535:7610 (2016) 56–64.
35. BARBIER DE LA SERRE, Claire *et al.* - Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. 299 (2010) 440–448.
36. CANI, Patrice D. *et al.* - Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes**. ISSN 00121797. 56:7 (2007) 1761–1772.
37. GHOSHAL, Sarbani *et al.* - Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. **Journal of Lipid Research**. ISSN 00222275. 50:1 (2009) 90–97.

38. MACIA, Laurence *et al.* - Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. **Immunological Reviews**. 245 (2012) 164-176.
39. CROVESY, L. *et al.* - Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects: A systematic review of randomized controlled clinical trials. **International Journal of Obesity**. ISSN 14765497. 41:11 (2017) 1607–1614.
40. KADOOKA, Y. *et al.* - Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 09543007. 64:6 (2010) 636–643.
41. AMAR, Jacques *et al.* - Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: Molecular mechanisms and probiotic treatment. **EMBO Molecular Medicine**. ISSN 17574676. 3:9 (2011) 559–572.
42. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. - Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. [S.l.]: **Food and Agriculture Organization of the United Nations**. ISBN 9251055130. (2006)
43. ZHANG, Xu *et al.* - Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 7:8 (2012).
44. EVERARD, Amandine *et al.* - Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. **Diabetes**. ISSN 00121797. 60:11 (2011) 2775–2786.
45. XIAO, Shuiming *et al.* - A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. **FEMS Microbiology Ecology**. ISSN 01686496. 87:2 (2014) 357–367.
46. NICOLUCCI, Alissa C. *et al.* - Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. **Gastroenterology**. ISSN 15280012. 153:3 (2017) 711–722.
47. COTILLARD, Aurélie *et al.* - Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. **Nature**. ISSN 14764687. 500:7464 (2013) 585–588.
48. SO, Daniel *et al.* - Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 19383207. 107:6 (2018) 965–983.

49. MARDINOGLU, Adil *et al.* - An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans HHS Public Access. **Cell Metab.** 27:3 (2018) 559–571.
50. KANG, Yongbo; CAI, Yue - Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy. **Hormones.** 16:3 (2017) 223-234.
51. VRIEZE, Anne *et al.* - Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. **Gastroenterology.** ISSN 15280012. 143:4 (2012).
52. KOOTTE, Ruud S. *et al.* - Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. **Cell Metabolism.** ISSN 19327420. 26:4 (2017) 611-619.
53. **A Farmácia Comunitária | Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 21 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
54. **Biofast | Silfarmaplus** - [Consult. 21 jul. 2022]. Disponível em: <https://silfarmaplus.pt/produto/biofast/>
55. **Megalevure Sticks | Farmácia Rodrigues Rocha** - [Consult. 21 jul. 2022]. Disponível em: <https://farmaciarodriguesrocha.com/loja/mnsrm/aparelho-gastrointestinal/transito-intestinal/megalevure-sticks/>
56. **Resumo das características do medicamento** – Mysimba, [Consult. 21 jul. 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_pt.pdf
57. **Resumo das características do medicamento** – Naltrexona, [Consult. 22 jul. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
58. **Resumo das características do medicamento** – Bupropriom, [Consult. 22 jul. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
59. **Microbiota gastrointestinal | Biocodex Microbiote Institut** - [Consult. 9 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pt-pt/intestinal>