

Cátia Manuela Mendes Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Probióticos na prevenção da evolução de pré-diabetes para Diabetes *Mellitus* tipo 2” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Susana Ruiz Jiménez, do Dr. António Julião Santos Silva e da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cátia Manuela Mendes Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Probióticos na prevenção da evolução de pré-diabetes para Diabetes *Mellitus* tipo 2” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Susana Ruiz Jiménez, do Dr. António Julião Santos Silva e da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## Declaração

Eu, Cátia Manuela Mendes Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012133098, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Probióticos na prevenção da evolução de pré-diabetes para Diabetes *Mellitus* tipo 2” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 07 de setembro de 2017.

Cátia Manuela Mendes Ribeiro

(Cátia Manuela Mendes Ribeiro)

## **Agradecimentos**

E chega ao fim mais uma etapa, uma das mais importantes da minha vida. Durante este percurso muitas pessoas contribuíram para o realizar deste objetivo e, como tal, quero deixar um agradecimento a todos aqueles que permitiram que concretizasse mais um sonho.

Aos meus pais, que mesmo longe estão sempre perto e sempre acreditaram em mim e se orgulharam das minhas conquistas.

À minha irmã, com quem eu posso contar em todos os momentos.

Aos amigos e amigas de curso, pelas gargalhadas, horas de estudo, jantares, saídas, telefonemas. Sem vocês, Coimbra não teria o mesmo encanto.

Às colegas que partilharam a residência comigo, pois são como uma segunda família.

À FFUC, seus docentes e funcionários pela responsabilidade que me inculcaram e pela preparação para o futuro que agora está tão perto.

A todos aqueles que não fizeram parte do meu percurso académico enquanto colegas, mas que sempre me apoiaram.

À Jaba Recordati e a toda a equipa pelo acolhimento, pela integração, espírito de equipa e, acima de tudo, experiências e conhecimentos que me transmitiram.

A toda a fantástica equipa da Farmácia Medeiros, pelos ensinamentos, paciência e compreensão.

À minha orientadora, Professora Doutora Sónia Santos, por me guiar neste processo e por sempre se mostrar disponível para me ajudar.

E a Coimbra, que, apesar de tudo, me conquistou!

*“Vejo, passando à minha frente  
Tudo aquilo que vivi  
Cresce no peito saudade ardente  
Desde o primeiro dia em que te vi*

*No meu peito desassossego  
De quem parte e fica para trás  
Saudade correndo no Mondego  
De todo este sonho tão fugaz”  
Sei que um dia voltarei  
Sei que nunca vou esquecer  
Dos dias e das noites que amei  
Meu irmão, a teu lado cantarei*

*Ó Coimbra  
Não te vás  
Voa a capa em sinal de partida*

*Ó cidade  
Canto para ti  
Que minha voz seja o som da despedida”*

Excerto da Balada de Despedida do 5º ano Farmacêutico

## Índice

### Parte A

Lista de Abreviaturas .....	9
1. Introdução.....	10
1.1. Enquadramento .....	10
2. Análise SWOT .....	10
2.1. Pontos Fortes .....	11
a. Formação inicial de apresentação da empresa.....	11
b. Integração na equipa de logística.....	11
c. Revisão do Sistema da Qualidade.....	11
d. Aplicação das Boas Práticas de Distribuição e realização de uma formação .....	12
e. Visita às instalações da Logifarma.....	12
f. Processo de recolha voluntária .....	13
g. Auditoria a um subcontratado .....	13
2.2. Pontos Fracos .....	13
a. Dificuldade no Excel.....	13
b. Dificuldade no Inglês .....	14
c. Duração curta do estágio.....	14
2.3. Oportunidades.....	14
a. Estágio numa área em crescimento .....	14
b. Vantagem do estágio em Indústria Farmacêutica.....	15
c. Integração de conhecimentos das várias unidades curriculares.....	15
2.4. Ameaças .....	15
a. Dificuldade em aceder à Indústria Farmacêutica .....	15
b. Estágio em Indústria Farmacêutica não reconhecido.....	15
c. Desconhecimento das várias funções a desempenhar na Indústria Farmacêutica	16
3. Conclusões Finais .....	16
4. Referências Bibliográficas.....	17

### Parte B

Lista de Abreviaturas .....	19
1. Introdução.....	20
2. Análise SWOT .....	20
2.1. Pontos Fortes .....	20
a. Integração .....	20
b. Localização da Farmácia.....	20

c.	Horário alargado e atendimento permanente.....	21
d.	Percurso do medicamento.....	21
e.	Iniciativas.....	22
f.	Serviços prestados pela Farmácia Medeiros.....	22
2.2.	Pontos Fracos.....	23
a.	Receitas Manuais e Planos de Participação.....	23
b.	Acompanhamento farmacoterapêutico e preparação da terapêutica semanal.....	24
c.	Produtos de uso veterinário.....	24
d.	Preparação de manipulados.....	24
e.	Balcões de Atendimento.....	25
2.3.	Oportunidades.....	25
a.	Contacto com os doentes.....	25
b.	Formações.....	25
c.	Preparação de campanhas promocionais.....	25
d.	Pessoas diferentes, escolhas diferentes.....	26
2.4.	Ameaças.....	26
a.	Elevado número de genéricos e rutura de stock.....	26
b.	Aquisição de MSRM.....	27
c.	Locais de venda de MNSRM.....	27
3.	Conclusões Finais.....	28
4.	Referências Bibliográficas.....	28

## Parte C

	Resumo.....	30
	Palavras-Chave.....	30
	Abstract.....	31
	Key words.....	31
	Lista de Abreviaturas.....	32
1.	Introdução.....	33
2.	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2.....	34
2.1.	Desenvolvimento da patologia.....	34
2.2.	Terapêutica atual.....	35
2.3.	Pré-diabetes.....	36
3.	Microbiota intestinal.....	37
3.1.	Desenvolvimento do microbiota ao longo da vida do ser humano.....	38
3.2.	Fatores que afetam a composição do microbiota.....	39

4. Probióticos: história e definição.....	39
4.1. Probióticos como uma nova realidade na prevenção de DMT2.....	40
4.2. Evidências.....	43
5. Conclusão .....	45
6. Referências Bibliográficas.....	46

# **Parte A**

Relatório de Estágio em Indústria

Farmacêutica

## **Lista de Abreviaturas**

API – *Active Pharmaceutical Ingredient*

BPD – Boas Práticas de Distribuição

DPCGQ – Departamento de Planeamento, Compras e Garantia da Qualidade

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

I&D – Investigação e Desenvolvimento

MKT – Departamento de *Marketing*

## **I. Introdução**

No âmbito da unidade *Estágio Curricular*, estive no período de 09 de janeiro de 2017 a 31 de março de 2017 na Jaba Recordati. O meu estágio decorreu no Departamento de Planeamento, Compras e Garantia da Qualidade, sob a supervisão da Direção Técnica da Dr<sup>a</sup> Susana Jiménez e também com o acompanhamento da Engenheira Teresa Barata.

### **I.1. Enquadramento**

A Jaba Recordati é uma das subsidiárias da Recordati SpA, situada em território português, que comercializa no mercado português medicamentos, dispositivos médicos e alguns suplementos alimentares [1].

Esta empresa foi fundada em 1927, pela mão do Dr. José António Baptista d'Almeida (J.A.B.A.), na Farmácia Universal, em Lisboa [1].

A atividade farmacêutica permitiu o desenvolvimento de alguns produtos e nos anos 50 desenvolveu-se a atividade industrial de produção, permitindo ao grupo JABA preparar quase todas as formas farmacêuticas levando, nos anos 80, à construção de uma fábrica na Abrunheira [1].

Em 2006, o grupo JABA foi adquirido pelo grupo Recordati, consolidando as suas áreas de negócio, bem como de centros de I&D modernos. Em 2008, o Grupo Recordati vende a fábrica em Portugal, centralizando os centros de investigação e produção em alguns pontos da Europa [1].

A Jaba Recordati estabelece-se então como filial portuguesa do Grupo Recordati com atividade comercial organizada em três diferentes áreas de negócio: área Farma, área Genéricos e área dos Consumer Health [1].

## **2. Análise SWOT**

A minha passagem pela Jaba Recordati teve como objetivos a minha integração, promover a minha aprendizagem e o meu sentido crítico em atividades e procedimentos relacionados com a Garantia da Qualidade, com as Boas Práticas de Distribuição e com a Logística.

Ao longo do estágio pude assistir e participar em processos bastante específicos da indústria farmacêutica, como Recolhas de Mercado Voluntárias, elaboração e aprovação de Procedimentos Operativos Normalizados, tratamento de Reclamações relacionadas com a Qualidade dos produtos, Inspeção do Infarmed, auditorias a subcontratados e tive ainda a oportunidade de desenvolver uma ação de Formação, juntamente com a Dr<sup>a</sup> Susana Jiménez, no âmbito das Boas Práticas de Distribuição.

O presente documento dispõe as atividades que desenvolvi ao longo do Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica na forma de uma análise SWOT, que avalia os Pontos Fortes (Strengths), Pontos Fracos (Weaknesses), Oportunidades (Opportunities) e Ameaças (Threats) da minha passagem pela Jaba Recordati.

## **2.1. Pontos Fortes**

### **a. Formação inicial de apresentação da empresa**

Aquando da nossa chegada à Jaba Recordati, fomos recebidas pela equipa de Recursos Humanos, que nos fez uma introdução à empresa, transmitindo-nos alguns pontos sobre a história da Jaba Recordati, Missão, Visão e Valores pelos quais a empresa se pauta. De seguida foi-nos feita uma visita guiada por toda a empresa, havendo uma apresentação de todos os colaboradores e integrando-nos nas equipas de trabalho correspondentes.

Esta atividade motivou-me ainda mais para o estágio e para o foco da empresa, ajudou-me a conhecer os colaboradores que não estavam diretamente ligados ao meu estágio e, sobretudo, promoveu a minha integração com a empresa e colaboradores.

### **b. Integração na equipa de logística**

O departamento de Logística e de Garantia da Qualidade estão fundidos na Jaba Recordati. O facto de o meu estágio se ter desenrolado num departamento tão dinâmico, deu-me uma perspetiva muito mais abrangente sobre o circuito do medicamento, podendo estar presente e participar nas várias fases, desde a encomenda de APIs e fabrico de produto acabado até à venda aos armazenistas e farmácias.

### **c. Revisão do Sistema da Qualidade**

Durante o estágio tive a oportunidade de participar em vários processos relacionados com o Sistema da Qualidade, nomeadamente na revisão do Manual da Qualidade, na revisão

e na preparação de procedimentos operativos normalizados relacionados não só com área da qualidade, como também relacionados com outras áreas.

Esta participação deu-me uma visão ampla de conhecimentos adquiridos durante o curso, e de outros que eu não tinha, e deu-me, sobretudo, conhecimentos que de outra forma não os conseguiria adquirir. Esta atividade marcou o meu estágio, pois foi realizada de forma gradual ao longo de todo o período e penso que consegui atingir os objetivos que estavam inicialmente propostos para mim.

#### **d. Aplicação das Boas Práticas de Distribuição e realização de uma formação**

O estágio foi realizado na Jaba Recordati que, sendo uma indústria farmacêutica, tem a responsabilidade de distribuir os seus produtos segundo as Boas Práticas de Distribuição e a legislação em vigor. Assim, este estágio permitiu-me aplicar os conhecimentos adquiridos no decorrer da minha formação, principalmente no que diz respeito à distribuição e armazenamento de medicamentos e dispositivos médicos. Tive ainda a oportunidade de estudar a legislação aplicável não só a medicamentos, mas também a dispositivos médicos, e posteriormente colaborar numa ação formação desencadeada pelo DPCGQ sobre este mesmo tema aos colaboradores do departamento de qualidade e logística, vendas e assuntos regulamentares.

#### **e. Visita às instalações da Logifarma**

A Logifarma é o operador logístico subcontratado pela Jaba Recordati, que tem a responsabilidade de armazenar e distribuir os medicamentos, dispositivos médicos e suplementos alimentares da Jaba aos seus clientes. Neste estágio, tive a oportunidade de visitar a Logifarma, ter acesso uma explicação detalhada das várias atividades que lá decorrem, não só as que mencionei anteriormente, como também etiquetagem e tratamento de reclamações e ocorrências (transferência para caducados, reintegração ao stock, etc.).

Pude também ter acesso às várias áreas de um armazém, como as áreas de expedição, área de receção e área de armazenamento e as atividades e requisitos legais aplicáveis a cada área.

#### **f. Processo de recolha voluntária**

Apesar de um processo de recolha voluntária não ser algo positivo para qualquer indústria farmacêutica, o facto de ter presenciado parte deste processo deu-me vários conhecimentos que de outra forma não os poderia/conseguiria obter. O estágio decorreu já na fase final do processo de recolha voluntária, que começou em março de 2016 e, assim, tive a oportunidade de participar em alguns eventos que ocorrem após o desencadear de uma recolha e na sua finalização, como o seguimento do número de unidades recolhidas e o processo de destruição (feita por uma empresa certificada), todos os documentos oficiais associados e as notificações e informações que são enviadas para o INFARMED.

#### **g. Auditoria a um subcontratado**

De acordo com a legislação em vigor, as indústrias farmacêuticas têm de realizar periodicamente auditorias aos seus subcontratados. No período de estágio que estive na Jaba Recordati foi desencadeada uma auditoria à Kuehne Nagel, um subcontratado que faz o transporte de produto acabado e APIs desde a sua origem até ao seu destino final.

A auditoria consistiu em verificar se as Boas Práticas de Distribuição (BPD) eram aplicadas e cumpridas, nomeadamente as condições de transporte, a limpeza dos camiões, mapas de temperatura e calibração de sensores, entre outros pontos não menos importantes. Considero que foi uma mais valia do meu estágio porque além de todo o conhecimento adquirido por parte da indústria, fiquei também com uma ideia das atividades desenvolvidas numa empresa transportadora.

### **2.2. Pontos Fracos**

#### **a. Dificuldade no Excel**

O dia-a-dia na Indústria Farmacêutica, quer no departamento de qualidade quer noutros departamentos (ex.: MKT) baseia-se num racional de previsões de *stock*, compras, vendas, gestão de reclamações, entre outros. O tratamento destes dados é todo realizado em folhas de Excel, que exigem um conhecimento alargado das suas funcionalidades. Este ponto foi uma das dificuldades que senti e que pude melhorar com o decorrer do estágio, apesar de sentir que tenho ainda muito a aprender neste campo.

### **b. Dificuldade no Inglês**

Para a Indústria Farmacêutica não existem fronteiras linguísticas: quer a comunicação de *guidelines* internacionais, quer a comunicação com parceiros externos (fornecedores de API, fornecedores de materiais, transportadores, etc.) e com a casa mãe (Recordati SpA) faz-se, na maioria das vezes, em inglês. Este facto causou-me alguns entraves, porque efetivamente o inglês é um ponto fraco no meu desempenho. Ainda assim, o estágio proporcionou-me várias oportunidades de melhorar esta minha capacidade, que consolidei com algumas formações que fui desenvolvendo ao longo do meu percurso académico.

### **c. Duração curta do estágio**

Um estágio em indústria farmacêutica requer bastante empenho e dedicação tanto da parte do estagiário como da parte do orientador, pois, na minha opinião, é uma vertente da profissão que nós, alunos, não conhecemos; por esta razão, temos algumas dificuldades em conseguir desenvolver um trabalho adequado para as empresas. Assim, estágios curriculares mais longos poderiam oferecer uma melhor preparação do aluno, não só para as funções desenvolvidas no período em que estive na empresa, mas também para atividades relacionadas com outros departamentos, pois as empresas são bastante dinâmicas e não há estagnação de departamentos, isto é, todos os departamentos estão interligados e quem exerce funções nesta área tem de estar minimamente sensibilizado para as atividades dos outros departamentos e colaboradores.

## **2.3. Oportunidades**

### **a. Estágio numa área em crescimento**

O estágio foi realizado numa área que em Portugal está cada vez mais em crescimento. O facto de a indústria farmacêutica estar cada vez mais à guarda de multinacionais leva a que os locais de produção e fabrico estejam mais concentrados, aumentando por isso as empresas ligadas à distribuição e, conseqüentemente, o número de profissionais (farmacêuticos) necessários para o decorrer normal da atividade. O meu estágio foi realizado no âmbito das BPD e Sistema da Qualidade, que eu considero que seja uma área com um potencial de crescimento elevado.

### **b. Vantagem do estágio em Indústria Farmacêutica**

O estágio em indústria farmacêutica que a faculdade nos permite realizar é, sem dúvida, uma mais-valia. Apesar de ter considerado como um ponto fraco a curta duração do mesmo (Alínea c do ponto 2.2), o facto de o podermos realizar é uma oportunidade a que poucos alunos, no mesmo nível de formação, conseguem aceder. Considero que estas oportunidades de estágio são essenciais à formação de quem quer seguir outras saídas profissionais (para além da Farmácia Comunitária e a Farmácia Hospitalar) não só para a Indústria Farmacêutica, mas também para áreas de Consultoria Farmacêutica, Análises Clínicas, Farmacoeconomia, entre muitas outras áreas.

### **c. Integração de conhecimentos das várias unidades curriculares**

O estágio permitiu-me aplicar e integrar vários conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação, nomeadamente nas unidades curriculares de Gestão e Garantia da Qualidade, Deontologia e Legislação Farmacêutica, Assuntos Regulamentares do Medicamento, Farmacovigilância e Comunicação e Marketing farmacêutico. Muitas destas unidades curriculares são uma oportunidade que a FFUC nos proporciona, pois nem todas as faculdades têm este tipo de unidades implementadas. O facto de termos acesso a esta formação teórica e, posteriormente, termos acesso a formação prática, nestas áreas, nos vários estágios proporcionados pela faculdade permite-nos ter uma preparação académica mais estruturada e mais abrangente.

## **2.4. Ameaças**

### **a. Dificuldade em aceder à Indústria Farmacêutica**

Apesar das várias funções que podem ser desempenhadas na indústria farmacêutica nos vários departamentos, o acesso a este mercado é cada vez mais difícil, devido aos profundos conhecimentos que são necessários para integrar estas equipas e, acima de tudo, a experiência que muitas vezes é exigida.

### **b. Estágio em Indústria Farmacêutica não reconhecido**

Os estágios em indústria farmacêutica, tal como noutras áreas como Análises Clínicas, não são reconhecidos para a finalização do curso. Isto leva a que o aluno, quando quer realizar estágios deste género, tenha um maior nível de esforço e tenha que conciliar com o

estágio em farmácia comunitária, de forma bem organizada, o que, por vezes, pode fazer com que o próprio aluno desista de fazer estes tipos de estágio.

Penso que se este estágio fosse reconhecido, mais alunos poderiam aceder a esta oportunidade e o estágio poder-se-ia prolongar por mais tempo, sendo bastante útil aos alunos.

### **c. Desconhecimento das várias funções a desempenhar na Indústria Farmacêutica**

A Indústria Farmacêutica é uma área do medicamento que engloba várias atividades, departamentos e funções que eu não tinha conhecimento e, certamente, mais funções existirão que eu ainda não conheço. Este desconhecimento da minha parte, aliado à forte competitividade existente não só por colegas da mesma área, como também por colegas de outras áreas que podem exercer funções semelhantes, leva a que possa perder algumas oportunidades.

## **3. Conclusões Finais**

O estágio que realizei foi uma oportunidade que considero única, proporcionada tanto pela Jaba Recordati, como pela Universidade de Coimbra, organizações às quais eu agradeço desde já.

Durante o decorrer da minha permanência pela Jaba Recordati tentei tirar o maior proveito dos conhecimentos que me foram transmitidos, tanto no que diz respeito à Garantia de Qualidade e Logística, como noutras áreas que fui tendo contacto pontualmente, como os Assuntos Regulamentares, a Farmacovigilância e o Marketing Farmacêutico.

O meu objetivo principal com este estágio era, além de aprender o que me era transmitido, perceber qual o dia-a-dia de um farmacêutico na indústria farmacêutica, quais as responsabilidades associadas e de que modo os conhecimentos teóricos adquiridos no curso se aplicam no mundo do trabalho. Assim, considero que os meus objetivos foram alcançados, pois, com a prática, consolidei conhecimentos que, na verdade, não sabia muito bem como seriam aplicados no mundo do trabalho.

Em forma de conclusão, gostaria de deixar um agradecimento em especial à Susana e à Teresa pelo tempo dedicado, empenho e vontade em me ensinar, e também um agradecimento à Jaba Recordati e a todos os colaboradores pela forma calorosa como fui recebida, pela disponibilidade e pelo carinho.

#### **4. Referências Bibliográficas**

[1] **Jaba Recordati, SpA** - [Em linha] [Consult.: 24 de março de 2017]. Disponível em <http://www.jaba-recordati.pt>.

# **Parte B**

Relatório de Estágio em Farmácia

Comunitária

## **Lista de Abreviaturas**

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

SNS – Sistema Nacional de Saúde

## **1. Introdução**

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas vê o seu término com um estágio curricular obrigatório que cada aluno deve realizar. Assim, o meu estágio desenrolou-se na Farmácia Medeiros no período de 03 de abril a 29 de julho de 2017, sob a supervisão do Dr. António Julião Silva e da restante equipa.

A Farmácia Medeiros é uma farmácia familiar, que tem sido gerida pela família ao longo das gerações, e que se situa no centro de Vila Verde, caracterizando-se por ser uma farmácia dinâmica, cujo objetivo é aliar a oferta de cuidados de bem-estar com o uso racional do medicamento, melhorando a saúde geral do doente, sempre acompanhado de perto pela sua farmácia de confiança [1].

## **2. Análise SWOT**

O relatório do estágio curricular vai ser apresentado na forma de análise SWOT e, como tal, serão apresentados os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que encontrei ao longo do decorrer da minha presença na Farmácia Medeiros.

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **a. Integração**

A Farmácia Medeiros é constituída por uma equipa de 8 pessoas, que sempre se mostraram disponíveis a esclarecer qualquer dúvida que surgisse da minha parte. É uma equipa bastante agradável, sempre afáveis com os doentes e existe um bom ambiente entre todos. O facto de existir uma boa ligação com os doentes que frequentemente procuram a farmácia foi uma mais valia para o meu estágio, principalmente no início, pois mais facilmente os doentes compreenderam e aceitaram ser atendidos por mim, em que tudo era relativamente novo e o processo de dispensa e aconselhamento era mais lento, resultante da minha natural inexperiência.

#### **b. Localização da Farmácia**

A localização de uma farmácia é algo que eu considero crucial para o seu bom funcionamento. A Farmácia Medeiros situa-se no centro de Vila Verde, um local bastante movimentado e com vários serviços por perto, como o hospital, centros de saúde, escolas e

periodicamente ocorre a feira, o que traz à farmácia várias pessoas de freguesias mais distantes que vêm mais escassamente a Vila Verde e, como tal, têm oportunidade de ir à Farmácia. Assim, a Farmácia Medeiros tem a vantagem de reunir os doentes não só do centro, mas também os da periferia, tendo um perfil de doentes bastante variado, que vai desde o nascimento até aos doentes mais idosos, cada um com as suas especificidades.

### **c. Horário alargado e atendimento permanente**

O horário de funcionamento de uma farmácia cada vez mais se prende com as necessidades pessoais e profissionais dos seus doentes. Sendo uma farmácia no centro de uma vila, que serve não só a vila propriamente dita, mas também as várias freguesias do concelho, é importante que o horário seja adequado. Assim, a Farmácia Medeiros tem o seu horário alargado, que vai desde as 8h30min até às 24h nos dias úteis e das 8h30min às 20h ao sábado, sem intervalos, de modo a poder servir todos os seus doentes e necessidades.

Sendo uma farmácia central, a Farmácia Medeiros tem também dias de atendimento permanente. Visto que Vila Verde tem apenas três farmácias, a cada três dias realiza-se um atendimento permanente para cada uma das farmácias. Apesar de exigir uma maior organização por parte da farmácia no que diz respeito aos horários dos colaboradores, eu considero um ponto forte porque os doentes não são confrontados tão permanentemente com outras farmácias e mantêm-se fiéis à sua farmácia.

### **d. Percurso do medicamento**

Este estágio na farmácia permitiu-me perceber o percurso do medicamento, desde a sua encomenda, até à sua dispensa. Tive oportunidade de realizar algumas encomendas, contactar com problemas como rutura de *stocks*, retiradas de medicamentos do mercado, gestão de medicamentos esgotados em laboratório e a comunicação destas situações com o doente, que nem sempre é fácil. Estive também presente na receção de encomendas e arrumação das mesmas, que apesar de parecer algo fácil, requer o seu cuidado e atenção para que não haja erros de entrada e assim manter-se os *stocks* o mais corretos possíveis.

Além disto, tive também oportunidade de conferir lotes de receitas manuais, em que o objetivo era conferir se a receita estava corretamente passada pelo médico, se foi faturada no organismo certo e se os medicamentos dispensados foram os que realmente estavam

prescritos. Apesar de parecer repetitivo, é uma atividade que previne muitos erros e é uma mais-valia para a farmácia.

#### **e. Iniciativas**

Durante o meu período de estágio, foram realizadas pela Farmácia Medeiros algumas iniciativas.

A primeira iniciativa que se realizou foi “Maio: mês do coração”. Esta atividade tinha como objetivo sensibilizar os doentes para a saúde do seu coração com rastreios quer à tensão arterial quer à glicémia. Era uma iniciativa cujos rastreios eram totalmente gratuitos para o doente e em que o meu papel era chamar os doentes até ao local da atividade, na sala de espera, fazer os rastreios e, conforme os resultados, incentivar e prender a atenção do doente para os benefícios de uma alimentação saudável com prática de exercício físico, adequado à idade e estado de saúde dos doentes. Visto que a maioria dos doentes eram pessoas mais idosas e já com algumas patologias, o meu conselho focava-se quase sempre na redução do consumo de sal, redução do consumo de açúcares (no leite e café principalmente) e na prática de caminhadas, quando assim ao doente o era permitido, logo pela manhã ou então mais à noite, acompanhado por um familiar.

Outra iniciativa apoiada pela Farmácia Medeiros foi “Trail Antonino – de Mixões da Serra a Vila Verde”. O Trail Antonino tinha como objetivo percorrer 16 ou 32km (dependendo da capacidade física do participante) desde um dos pontos mais altos do concelho (Sto. António Mixões da Serra) até ao centro de Vila Verde, onde se encontrava a meta. A Farmácia Medeiros não só apoiou esta iniciativa como fez questão de estar presente na meta, com alguns serviços que os participantes puderam usufruir, como tratamento de feridas e escoriações; tratamento de bolhas de águas e lesões nos pés por uma das nossas podologistas; dispensa de águas, bebidas enriquecidas em proteínas, entre outros.

#### **f. Serviços prestados pela Farmácia Medeiros**

A farmácia é o primeiro local onde o doente procura ajuda para o seu problema de saúde ou necessidade. Como tal, hoje em dia já se vê frequentemente vários serviços prestados pelas farmácias para melhor poderem ajudar e satisfazer as necessidades dos seus doentes. A Farmácia Medeiros não é exceção, como tal tem diversos serviços que oferece aos seus doentes e que são bastante procurados:

- Medições de parâmetros bioquímicos: Parâmetros como a tensão arterial, glicémia e colesterol, entre outros, são medidos diariamente pelos colaboradores da Farmácia Medeiros aos doentes que assim o desejam, sendo este um dos serviços mais requisitados;
- Administração de vacinas e injetáveis;
- Consultas de Nutrição;
- Consultas de Osteopatia;
- Consultas de Podologia;
- Assistência a aparelhos auditivos.

A presença destes profissionais foi uma mais-valia para a minha formação, uma vez que são uma ótima ferramenta de aprendizagem. Durante o decorrer do meu estágio estive algum tempo com estes profissionais e aprendi bastante, nomeadamente quais os problemas mais comuns em cada uma das áreas e como ajudar os doentes enquanto não se realiza a consulta.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **a. Receitas Manuais e Planos de Participação**

A existência de receitas eletrónicas, além de diminuir os erros por parte de quem dispensa, é uma mais valia para a farmácia, pois reduz o volume de trabalho que é necessário.

As receitas manuais, tal como o nome indica, necessitam de uma validação manual de tudo o que está na receita, plano de participação, medicamento prescrito, etc.

É nos planos de participação que penso que esteja a minha maior dificuldade, pois não existe só o Sistema Nacional de Saúde (SNS) com o cidadão contribuinte e o cidadão reformado, mas sim um número incontável de planos associados a seguradoras ou outras situações, que requer uma maior exigência de quem está a dispensar. Aquando da receção destas receitas que não faziam parte do SNS, recorri muitas vezes aos meus colegas para me ajudarem, pois realmente são muitos os planos e as diferentes participações.

Além dos planos de participação, deparei-me com outro problema nas receitas manuais: o que realmente foi prescrito pelo médico. Penso que deveria haver um maior cuidado por parte de alguns prescritores quando fazem prescrições manuais, pois foi frequente eu não perceber o que estava escrito e ter de recorrer aos meus colegas que, por já conhecerem o médico, mais facilmente entendiam o que era pedido. Penso que este

problema não seja só meu e de colegas com pouca experiência, mas sim um problema que, com mais ou menos frequência, afeta todas as farmácias.

#### **b. Acompanhamento farmacoterapêutico e preparação da terapêutica semanal**

Durante o meu estágio na Farmácia Medeiros, não tive oportunidade de fazer um acompanhamento farmacoterapêutico eficiente a qualquer doente, porque é uma prática que não é realizada nesta farmácia. Assim, não pude seguir de perto um doente e perceber quais as suas queixas principais e relacionar tais queixas com a terapêutica instituída de modo a poder ajudar o doente. Apesar de no atendimento o farmacêutico conseguir acompanhar o doente, este acompanhamento não é tão eficiente como se houvesse um seguimento mais apertado. Penso que, quando a farmácia tiver oportunidade, poderá ser uma boa aposta, pois melhora não só o serviço que a farmácia presta aos seus doentes como também a relação entre os doentes e o seu farmacêutico.

Quanto à preparação da terapêutica semanal, na Farmácia Medeiros apenas se aplica esta prática a uma senhora, que é visita habitual. Penso que o alargamento de serviços até esta área poderá ser também uma mais valia não só para os doentes, mas também para a farmácia. Apesar de ser apenas uma preparação por semana, consegui perceber a dinâmica desta atividade e, além disso, perceber a importância para o doente, pois faz a diferença entre tomar ou não tomar os medicamentos e a toma do medicamento certo na hora certa.

#### **c. Produtos de uso veterinário**

Durante o período que estive na farmácia, muitas vezes foi-me solicitado um ou outro produto de uso veterinário. Apesar da existência de uma unidade curricular que nos alerta para esta temática, penso que o nosso conhecimento é escasso, principalmente no que diz respeito a doses e formas de administração.

#### **d. Preparação de manipulados**

Na Farmácia Medeiros a preparação de manipulados não é muito frequente, existindo apenas a preparação de manipulados mais pequenos, como por exemplo vaselina salicilada. Os manipulados que requerem materiais ou instrumentação mais complexa são pedidos a outra farmácia, que é especializada na preparação dos mesmos.

### **e. Balcões de Atendimento**

Na Farmácia Medeiros existem quatro balcões de atendimento, o que considero pouco face ao volume de pessoas que entram na farmácia por dia. Penso que mais um balcão de atendimento ou um balcão de aconselhamento para produtos de bebé/dermocosmética/cuidados capilares poderia ser uma mais-valia não só para a farmácia, mas também para o público que procura este tipo de produtos.

## **2.3. Oportunidades**

### **a. Contacto com os doentes**

A farmácia comunitária é a área das Ciências Farmacêuticas que mais tem contacto com o doente e, enquanto profissionais de saúde, é uma mais valia pois conseguimos perceber quais os seus problemas, necessidades e a melhor forma dos os ajudar.

Assim, penso que o estágio em farmácia comunitária nos dá várias oportunidades de aprendizagem sobre diversos temas, quer patologias quer da área de dermocosmética, pois a cada doente que atendemos é uma forma de aprendermos, quer com o doente e a sua terapêutica, quer com a nossa procura e curiosidade de conhecimento científico.

### **b. Formações**

Durante o período de estágio tive oportunidade de assistir a várias formações, quer proporcionadas pelos delegados de informação médica na farmácia (Panadol<sup>®</sup>, Voltaren<sup>®</sup> e Fresubin<sup>®</sup>), quer por formações exteriores proporcionadas pelos laboratórios (La Roche Posay<sup>®</sup>). Estas formações são uma das maiores fontes de conhecimento dos produtos específicos de cada marca e, além de nos serem dados a conhecer os produtos, é-nos explicada a melhor forma de se aconselhar determinado produto a determinado doente. Além destas formações presenciais, tive também oportunidade de realizar formações *online* proporcionadas por alguns laboratórios e que são também uma ótima ferramenta de aprendizagem (cujos temas eram doença hemorroidária e doença venosa crónica).

### **c. Preparação de campanhas promocionais**

As campanhas promocionais visam uma maior rotação de *stock* dos produtos e podem partir quer dos laboratórios quer das farmácias, tendo como alvo uma maior adesão do público aos produtos visados nessas mesmas campanhas. Quando se faz uma devida

divulgação, as campanhas promocionais podem tornar-se um fator de forte competitividade entre farmácias e locais de venda de MNSRM. Esta divulgação pode fazer-se quer nas montras, como também na página de *Facebook*, como é o caso da Farmácia Medeiros, entre outras formas. Assim, tive a oportunidade criar montras e alterar lineares de forma a conseguir chamar a atenção do público para os produtos, o que me levou a um maior espírito crítico e a ter em atenção todas as regras de *merchandising* aprendidas durante a minha formação teórica.

#### **d. Pessoas diferentes, escolhas diferentes**

O aconselhamento farmacêutico, nomeadamente o aconselhamento na área da dermocosmética, requer um elevado conhecimento não só da marca, algo em que me senti muitas vezes “perdida”, mas também das características da pessoa a quem estamos a aconselhar. Apesar da in experiência visível em dermocosmética, não considero que este tenha sido um ponto fraco do meu estágio, mas sim uma oportunidade de aprender novas marcas, novas gamas e o que aconselhar em cada caso e, além disto, que alternativas existem e podemos oferecer.

### **2.4. Ameaças**

#### **a. Elevado número de genéricos e rutura de stock**

Hoje em dia, quando cai a patente de uma marca, no dia seguinte existem já vários genéricos prontos a serem comercializados. Para alguns princípios ativos, o número de genéricos existente é muito grande e é quase impossível para uma farmácia conseguir ter todos os genéricos de um mesmo princípio ativo, quer por razões logísticas, quer por razões financeiras. As farmácias tentam ter em *stock* vários laboratórios, o que leva a que haja número de embalagens reduzidas de cada um.

O que acaba por acontecer frequentemente é a rutura de *stocks*, o que não é bom para a farmácia, que em último caso pode perder clientes, nem para o doente, que pode falhar uma toma caso não consigamos solucionar a situação atempadamente.

Penso que esta foi uma das maiores ameaças ao meu estágio, pois os doentes queriam laboratórios específicos, indicando-me cores e formas das caixas (que eu não conhecia), e porque algumas vezes faltaram produtos e nem todos os doentes vêem essa situação como algo normal que pode acontecer devido ao número elevado de genéricos no mercado.

## **b. Aquisição de MSRM**

Durante o período em que estive a realizar estágio na farmácia, deparei-me várias vezes com pedidos de MSRM sem receita. Isto é uma situação bastante complicada de gerir, porque os doentes efetivamente precisam da terapêutica, mas não têm a receita e, muitas vezes, o custo de pedir a receita ao médico não justifica esse ato, devido ao baixo preço do medicamento.

Apesar das situações com que fui confrontada, na maioria dos casos não fiz a cedência do medicamento em questão, exceto em situações comprovadas em que os doentes realmente estavam a ser seguidos pelo médico, mas, por alguma razão, a receita não tinha o número de caixas suficientes até à próxima consulta. Nestes casos e em medicação crónica (como estatinas ou antiagregantes plaquetares) fiz o que se chama de uma “Venda Suspensa” de modo a que mais tarde o doente pudesse trazer a receita e ser feita a devida comparticipação.

## **c. Locais de venda de MNSRM**

Os locais de venda de MNSRM são pontos de venda de produtos que são vendidos também por farmácias. Estes pontos de venda conseguem, na maioria das vezes, ter um preço mais acessível que as Farmácias. Esta situação decorre, penso eu, do facto de estes locais comprarem um elevado número de unidades das várias referências, conseguindo preços mais acessíveis e, conseqüentemente, conseguirem vender aos seus clientes mais barato que na farmácia.

No decorrer do meu estágio tive por parte de doentes perguntas do porquê de os produtos serem mais caros na farmácia do que no hipermercado X e Y. Apesar da minha explicação, algumas pessoas não ficaram convencidas, sendo esta uma ameaça real para as farmácias.

### **3. Conclusões Finais**

Decorrido o meu estágio em farmácia comunitária sinto que aprendi muito, mas que ainda há muito para aprender. Uma profissão na qual somos confrontados diariamente com diferentes pessoas e diferentes patologias requer de nós, profissionais de saúde, uma grande disponibilidade de aprendizagem e de saber ouvir o que o outro nos tem para ensinar. Considero que o meu desempenho foi positivo, pois evolui não só no que diz respeito ao medicamento e à saúde, mas também aprendi que por vezes problemas que para nós nos parecem pequenos e insignificantes, para quem vive com eles fazem toda a diferença e podem gerar muito sofrimento. Assim, o farmacêutico na farmácia comunitária não é um mero dispensador de medicamentos, mas sim alguém em quem as pessoas confiam a sua saúde, pelo que nós temos de garantir o melhor para o nosso doente.

Para concluir, gostaria de agradecer ao Dr. António Julião Silva e a toda a equipa da Farmácia Medeiros a paciência, atenção, disponibilidade e colaboração comigo e por terem tornado o meu estágio curricular útil e agradável.

### **4. Referências Bibliográficas**

[1] **Facebook- Farmácia Medeiros** [em linha] [Consult.: 10 de agosto de 2017]. Disponível em <https://www.facebook.com/farmaciamedeiros/>

# **Parte C**

## Monografia

“Probióticos na prevenção da evolução de pré diabetes para Diabetes *Mellitus* tipo 2”

## **Resumo**

A Diabetes *Mellitus* tipo 2 é uma das patologias que mais afeta a população em geral e que pode ter consequências muito graves caso não se faça um controle adequado da mesma. Estudos recentes apontam que esta patologia pode ser causada por uma desregulação do microbiota intestinal. O microbiota intestinal é constituído por milhares de milhões de micro-organismos de diversas espécies. Durante o nascimento, inicia-se a colonização intestinal por estes micro-organismos que, posteriormente, irão influenciar a saúde do indivíduo.

Os probióticos são micro-organismos vivos que, quando administrados corretamente, podem conferir benefícios ao indivíduo. Como tal, o consumo de probióticos e regulação do microbiota intestinal são, hoje em dia, uma das áreas com maior potencial para prevenir que uma situação de pré-diabetes já instalada evolua para Diabetes *Mellitus* tipo 2.

## **Palavras-Chave**

Pré-diabetes; Diabetes *Mellitus* tipo 2; Probióticos; Microbiota Intestinal; Estilo de vida saudável

## **Abstract**

Diabetes Mellitus type 2 is one of the pathologies that most affects the general population and can have very serious consequences. Recent studies indicate this pathology can be caused by a dysregulation of the intestinal microbiota. The intestinal microbiota consists of billions of microorganisms of various species. During the birth, intestinal colonization begins by these microorganisms that, later, will influence the health of the individual.

Probiotics are live microorganisms and, when administered correctly, confer health benefits to the individual. As such, the consumption of probiotics and regulation of the intestinal microbiota are nowadays one of the areas with the most potential to prevent an already installed pre-diabetes situation from evolving into Type 2 Diabetes Mellitus.

## **Key words**

Pre-diabetes; Type 2 Diabetes Mellitus; Probiotics; Gut Microbiota; Healthy Lifestyle.

## **Lista de Abreviaturas**

CAT – enzima *Catalase*

DM – *Diabetes Mellitus*

DMT2 – *Diabetes Mellitus* tipo 2

DCV – Doença Cardiovascular

LPS – Lipopolissacarídeo

OMS – Organização Mundial de Saúde

ROS (*Reactive Oxygen Species*) – Espécies reativas de oxigénio

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SOD – enzima *Super Óxido Dismutase*

TGI – Trato Gastrointestinal

TLR – recetor *Toll Like Receptor*

UFC – Unidade Formadora de Colónias

## I. Introdução

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crónica cada vez mais prevalente na sociedade atual. Em 2015, 415 milhões de pessoas no mundo entre os 20 e os 79 anos tinham Diabetes *Mellitus* e em Portugal 13,3% da população tinha a doença (um milhão de portugueses), traduzindo-se em 12% da despesa em saúde nesse ano, que correspondeu a cerca de 1936 milhões de euros gastos pelo Estado Português com esta patologia [1].

Uma boa parte destes números dizem respeito à Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DMT2), uma doença que se desenvolve devido a vários fatores, entre eles alguns evitáveis com um estilo de vida saudável, nomeadamente obesidade, má alimentação e sedentarismo [1]. Assim, torna-se importante controlar e travar esta doença.

O microbiota intestinal tem-se mostrado como uma das ferramentas com maior potencial para ser explorada, não só para o tratamento da DMT2, mas também para o tratamento de outras patologias que não estejam diretamente relacionadas com o sistema digestivo, como é o caso da doença de Alzheimer [2].

Esta monografia tem como seu principal objetivo reunir a informação existente na comunidade científica sobre a utilização de probióticos na prevenção da DMT2, quando já está instalada uma condição de pré-diabetes.

## **2. Diabetes Mellitus tipo 2**

Segundo a OMS, a DM define-se como “uma doença crónica causada pela deficiência hereditária e/ou adquirida na produção de insulina pelo pâncreas, ou pela ineficácia de ação da insulina produzida. Tal deficiência resulta em concentrações aumentadas de glicose no sangue, o que, por sua vez, prejudica vários órgãos do organismo, em particular os vasos sanguíneos e os nervos”.

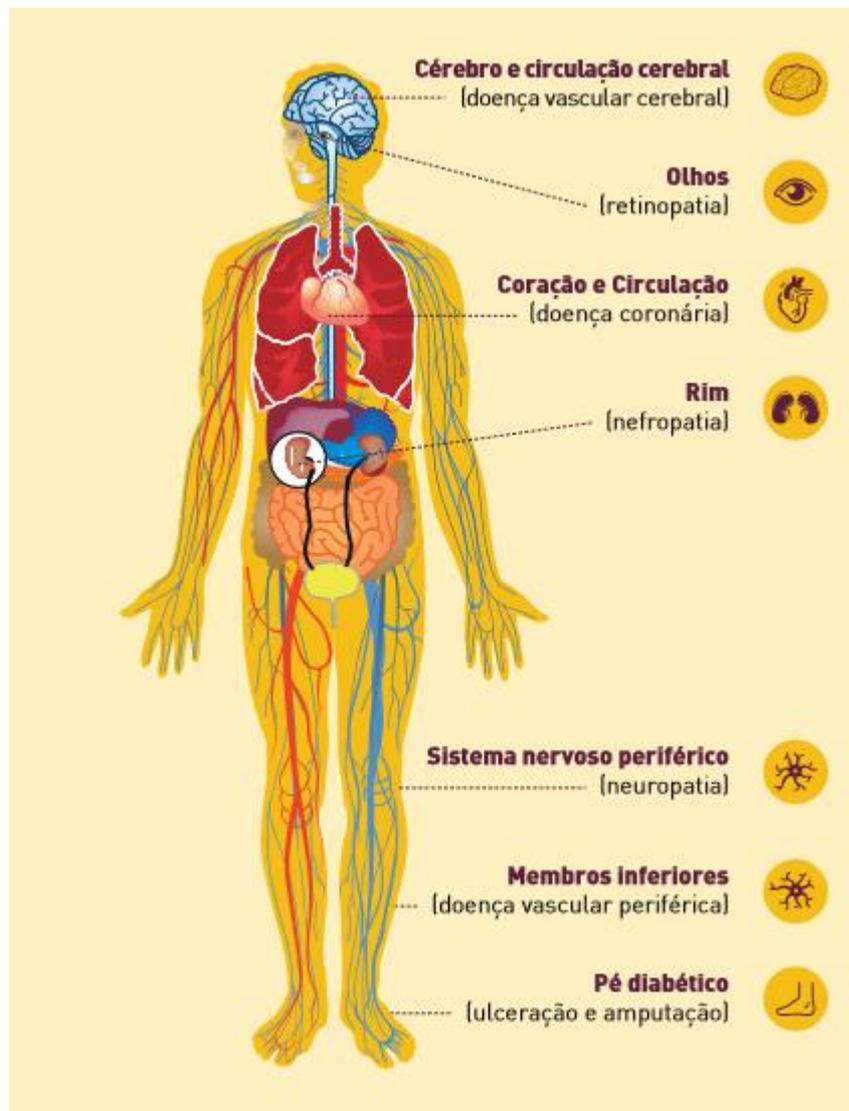
Existem várias formas de DM, sendo que esta monografia incide essencialmente na DM tipo 2. A DMT2 caracteriza-se por não ocorrer uma resposta eficaz à ação da insulina por parte das células de vários órgãos humanos (como o tecido adiposo ou tecido muscular) [3] ou ainda por uma deficiência relativa de secreção de insulina [4].

### **2.1. Desenvolvimento da patologia**

A DMT2 é uma patologia com forte componente familiar, com consequências graves a longo prazo para a saúde humana, mas que pode existir e persistir alguns anos sem ser diagnosticada, uma vez que a hiperglicémia que se instala não é elevada o suficiente para provocar sintomas significativos para o doente. Apesar de assintomática, a hiperglicémia constante leva a um risco futuro de desenvolver complicações, quer microvasculares, quer macrovasculares [4].

Esta doença está associada a um estilo de vida sedentário, com uma alimentação hipercalórica e pobre em fibras, que potencia o desenvolvimento da doença e o seu agravamento, pois provoca e agrava a insulinoresistência que estes doentes apresentam [5]. Doentes hipertensos e com quadro de dislipidémia, concomitantemente com os indicadores anteriormente mencionados, têm um maior risco de desenvolvimento da doença [4].

Quando a DMT2 não é controlada, podem ocorrer situações graves em vários órgãos e tecidos humanos, como exemplifica a Figura 1. Apesar de ocorrerem lesões em vários órgãos, é nos olhos, rins, nervos periféricos e sistema vascular que se manifestam as mais importantes, e frequentemente fatais, complicações da DM, levando a cegueira, insuficiência renal (nefropatia), neuropatia (e, conseqüente, amputação de membros inferiores) e ainda doença cardiovascular (DCV) [1].



**Figura 1** - Complicações da Diabetes Mellitus Tipo 2. Imagem retirada de "Diabetes: Factos e Números – O ano de 2015" da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, disponível em <http://www.spd.pt/>.

## 2.2. Terapêutica atual

Após um diagnóstico de pré-diabetes ou DMT2, a primeira medida que se implementa a um doente é alterações no estilo de vida, promovendo uma alimentação mais saudável e a prática de exercício físico adequado ao doente em questão. Caso estas medidas não sejam suficientes, inicia-se então a terapêutica. A terapêutica atual de primeira linha baseia-se na administração oral de um insulinossecretor pertencente ao grupo das biguanidas: a metformina. Se aquando do seguimento do doente o valor de hemoglobina glicosilada não atinge o objetivo previamente definido, pode ser então adicionado um segundo fármaco, de acordo com o quadro específico do doente, os objetivos do clínico e os objetivos do próprio doente, como demonstra a Tabela I [6].

**Tabela I** - Recomendações Gerais para a Terapêutica Antidiabética na Diabetes *Mellitus* Tipo 2.

**Alimentação Saudável, Controlo do Peso Corporal, Prática de  
Atividade Física**

<b>Monoterapia Farmacológica Inicial</b>	Metformina				
<b>Associação de Dois Fármacos</b>	Metformina + Sulfonilureia	Metformina + Glitazona	Metformina + I-DPP4	Metformina + GLP-IRA	Metformina + Insulina
<b>Associação de três fármacos</b>	+ Glitazona ou I-DPP4 ou GLP-IRA ou Insulina	+ Sulfonilureia ou I-DPP4 ou GLP-IRA ou Insulina	+ Sulfonilureia ou Glitazona ou Insulina	+ Sulfonilureia ou Glitazona ou Insulina	+ Glitazona ou I-DPP4 ou GLP-IRA
<b>Insulinoterapia complexa</b>	Insulina (doses basais)				

**Legenda:** I-DPP-4: inibidor da dipeptidilpeptidase-4; GLP-IRA: agonista do recetor do *Glucagon-Like Peptide I*. Adaptado de “Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicémia na Diabetes *Mellitus* Tipo 2 - Versão Resumida” de 2013.

### 2.3. Pré-diabetes

Pré-diabetes é o estado fisiológico de hiperglicémia intermédia que antecede o diagnóstico de DMT2 e em que a glicémia se encontra superior aos valores normais, sendo estes valores insuficientes para a classificação de DM. Caracteriza-se por na presença de insulinoresistência, a insulina produzida pelo pâncreas ser ainda suficiente para evitar DM mas originando níveis de glicémia em jejum alterados entre 111 e 126 mg/dL, sendo muitas vezes denominado pela comunidade médica como tolerância diminuída à glicose se os níveis de glicemia pós-prandial se encontrarem entre 140 e 199 mg/dL. A pré-diabetes pode ser revertida ou atrasar-se o desenvolvimento de DM com uma alimentação adequada e com um estilo de vida saudável [7]. Estudos recentes sugerem ainda que o consumo de probióticos em quantidades adequadas pode ser uma nova abordagem para a prevenção do desenvolvimento de DMT2.

### 3. Microbiota intestinal

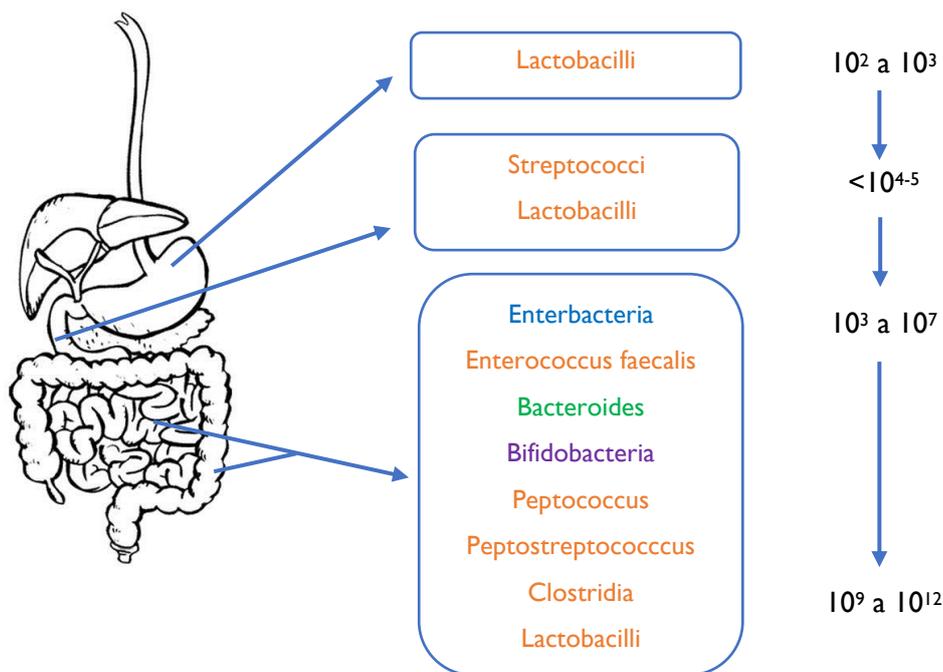
O microbiota humano é definido como o conjunto de microrganismos que habitam no nosso organismo e que estabelecem com ele uma clara relação de simbiose [8]. O microbiota varia de pessoa para pessoa e assiste-se a uma diferença entre pessoas de continentes diferente: como exemplo, temos as crianças do Burkina Faso, que têm um perfil aumentado de Bacteroidetes e diminuído de Firmicutes, ao contrário das crianças europeias [9].

No trato gastrointestinal (TGI) humano encontra-se um elevado número de microrganismos benéficos à saúde, não só à saúde digestiva, mas também à saúde de todo o organismo. O lúmen intestinal contém, em média,  $10^{14}$  microrganismos/mL, entre os quais mais de 5000 espécies bacterianas. Alterações no equilíbrio do microbiota levam não só a alterações intestinais, mas também alterações não relacionadas diretamente com o intestino, nomeadamente alergias, DM, cancro, dislipidémia, doença de Alzheimer, entre outros [10].

Nos adultos, os filós Bacteroidetes, Firmicutes (ex.: *Lactobacillus*), Actinobacteria (ex.: *Bifidobacterium*), Proteobacteria (ex.: *Pseudomonas*, *Proteus*) e Verrucomicrobia encontram-se em maior percentagem no microbiota intestinal humano [8].

A composição do intestino humano não é igual ao longo do seu trato (Figura 2). O duodeno, zona mais alta do intestino, tem uma composição semelhante à do estômago, com uma acidez semelhante. À medida que se progride para a zona do íleo, a alcalinidade aumenta e, conseqüentemente, aumentam o número de microrganismos presentes. É na zona mais distal do intestino, o cólon, que encontramos a maior diversidade e quantidade de microrganismos, pois este é o local de eleição para a fermentação [11].

O intestino é constituído por micro-organismos anaeróbios facultativos (*Proteus spp*, *Lactobacillus spp.*), aeróbios estritos (*Pseudomonas spp.*) e anaeróbios estritos (*Bifidobacterium spp.*). As proporções são bastante díspares, representando os anaeróbios facultativos e aeróbios estritos cerca de 1-4% da flora intestinal, enquanto que os anaeróbios estritos representam 96 a 99%. Isto acontece porque há um consumo do oxigénio por parte dos aeróbios, que leva a um maior desenvolvimento dos anaeróbios [11].



**Figura 2** - Microbiota intestinal humano ao longo do sistema digestivo.

**Legenda:** Firmicutes; Proteobacteria; Bacteroidetes; Actinobacteria. Adaptado de Journal of Physiology and Pharmacology. [http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/08\\_15/articles/02\\_article.html](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/08_15/articles/02_article.html)

### 3.1. Desenvolvimento do microbiota ao longo da vida do ser humano

O desenvolvimento do microbiota intestinal começa logo após o nascimento, quando o bebê entra em contacto com o ambiente e com as bactérias presentes na mãe. No caso de um parto de forma natural, há a exposição direta a microrganismos presentes no trato vaginal materno que irão conferir a primeira forma de colonização do bebê. Bebês que nascem de parto natural demonstram uma colonização mais diversificada que bebês que nascem de cesariana [9].

Após o parto, a colonização continua quer com o contacto com outros profissionais de saúde e familiares, mas também com a introdução da alimentação. Também na forma como os bebês são alimentados se verificam diferenças: bebês amamentados demonstram uma maior percentagem de *Bifidobacterium* no trato gastrointestinal do que os bebês que têm a sua alimentação baseada em fórmulas já preparadas, verificando-se, por isso, uma maior proteção dos primeiros contra algum tipo de bactérias patogénica intestinal que possa existir [9].

Com a introdução da alimentação sólida e com a exposição da criança ao meio ambiente e microrganismos que dele fazem parte, o microbiota tende a sofrer alterações; a composição do microbiota intestinal numa criança influencia, mais tarde, a saúde enquanto

indivíduo adulto, sendo que nesta fase já se verifica uma estabilização na composição do microbiota intestinal [9].

### **3.2. Fatores que afetam a composição do microbiota**

O microbiota intestinal é afetado por vários fatores, como a idade, o tipo de alimentação, fatores ambientais, terapêutica antibiótica, entre outros. Indivíduos mais jovens têm uma flora mais rica no filo Firmicutes enquanto que os indivíduos idosos têm uma flora mais rica no filo Bacteroidetes [12]. Assim conclui-se, como já referido anteriormente, que a idade do indivíduo e a maturação do seu sistema digestivo estão diretamente ligados à composição do microbiota intestinal, pelo que este é um fator com elevada importância.

A dieta é outro dos fatores que causa maior alteração do microbiota intestinal e, consequentemente, mais pode ser utilizado para a regulação do mesmo. Estudos realizados demonstram que o microbiota intestinal sofre significativas alterações em populações que têm uma dieta rica em gorduras e hidratos de carbono, ocorrendo uma desregulação do rácio Bacteroidetes : Firmicutes [9].

A terapêutica com antibióticos é também um fator muito importante que leva à destruição quer de bactérias patogénicas como de bactérias benéficas, levando também a uma desregulação do microbiota intestinal [9].

Outro aspeto que também tem sido sugerido por alguns autores é o “excesso de higiene”: certos autores defendem que o “excesso de higiene” leva a uma exposição escassa a microrganismos que influenciam o desenvolvimento do sistema imunitário; consequentemente, este poderá reconhecer o microbiota intestinal como estranho e desenvolver respostas contra ele, chamadas respostas autoimunes [2].

Pesquisas recentes sugerem que os probióticos são muito eficazes na modulação do microbiota intestinal, aumentando não só a sensibilidade à insulina e o controlo da glicémia, como também prevenindo o desenvolvimento de DM2 [13].

## **4. Probióticos: história e definição**

Foi no início do século XX que surgiu pela primeira vez o uso de bactérias não patogénicas, pela mão do cientista russo Elie Metchnikoff, que afirmava que as bactérias ácido-lácticas conferiam efeitos benéficos à saúde humana. Este Prémio Nobel sugeriu que o

“auto envelhecimento” intestinal era resultado de alterações na flora intestinal e que esta situação poderia ser contornada utilizando “micróbios úteis” para substituir os “micróbios proteolíticos”, produtores substâncias mais danosas [14].

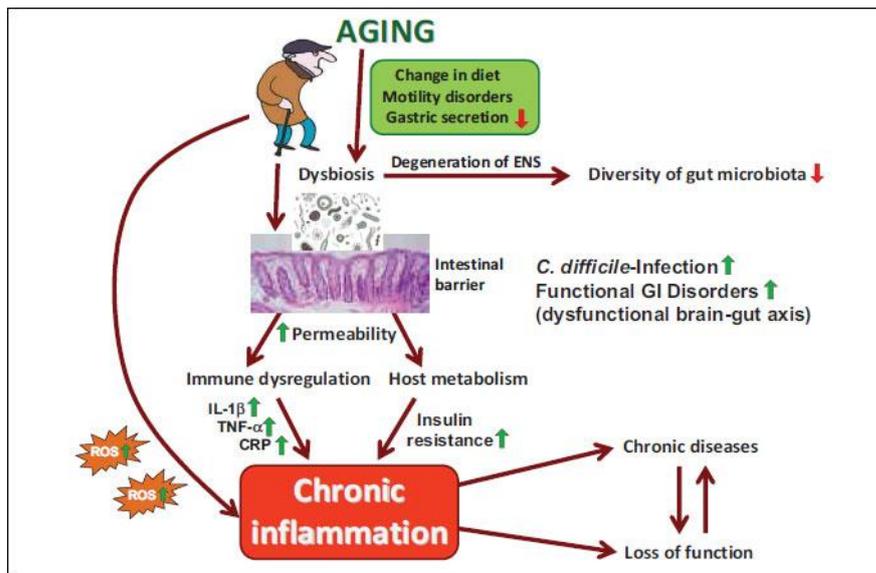
Mais tarde, o professor alemão Alfred Nissle tratou transtornos gastrointestinais com uma cepa não patogénica de *Escherichia coli* das fezes de um soldado da Primeira Guerra Mundial que não desenvolveu enterocolite durante um surto de shigellose. À época, os transtornos gastrointestinais eram frequentemente tratados com bactérias não patogénicas viáveis, de forma a promover uma alteração na microflora intestinal. Só em 1965 é que surgiu o termo probiótico, que foi introduzido por Lilly e Stillwell [14].

À luz dos conhecimentos atuais, a OMS define um probiótico como “um microrganismo vivo que, quando administrado em doses adequadas, confere benefícios ao hospedeiro”. Estes benefícios não estão só relacionados com a saúde intestinal, havendo estudos que relacionam os probióticos com patologias como a obesidade, processos tumorais, doença de Alzheimer, DM, dislipidémia, entre outras. O desenvolvimento de DMT2 está fortemente relacionado com o microbiota intestinal e este pode ser um alvo quando o foco é a prevenção e a terapêutica desta patologia [10].

#### **4.1. Probióticos como uma nova realidade na prevenção de DMT2**

Alterações no microbiota intestinal (Disbiose) levam a uma alteração na proporção de probióticos presentes no lúmen intestinal, principalmente de Firmicutes e Bifidobacteria. As gorduras ingeridas numa dieta hiperlipídica são oxidadas no fígado e tecido adiposo, levando à produção de espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*, ROS). As ROS vão reduzir a produção de muco pelo epitélio intestinal, fragilizando esta barreira e permitindo a passagem de bactérias intestinais. O lipopolissacarídeo (LPS) presente na parede das bactérias Gram negativas, que estão em maior quantidade no lúmen intestinal, vai ativar recetores específicos denominados *Toll Like Receptors* (TLRs), que desempenham um papel fundamental na ativação da imunidade inata. Posteriormente ocorre a estimulação da imunidade adaptativa, havendo a produção de citocinas inflamatórias [10], gerando um estado de inflamação crónica.

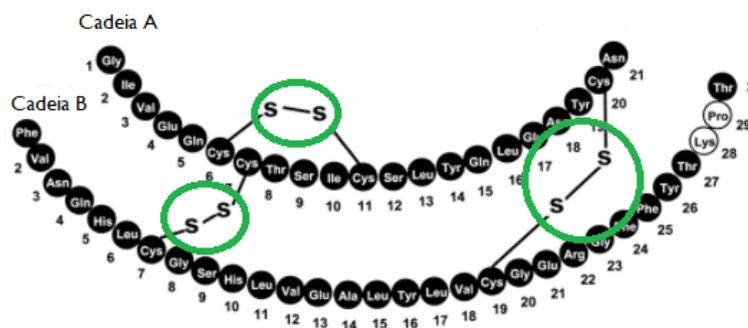
A figura 3 mostra como alguns dos fatores já mencionados, como alterações na dieta resultantes do envelhecimento natural do indivíduo, podem levar a uma situação de disbiose e, conseqüentemente, a uma situação de inflamação crónica.



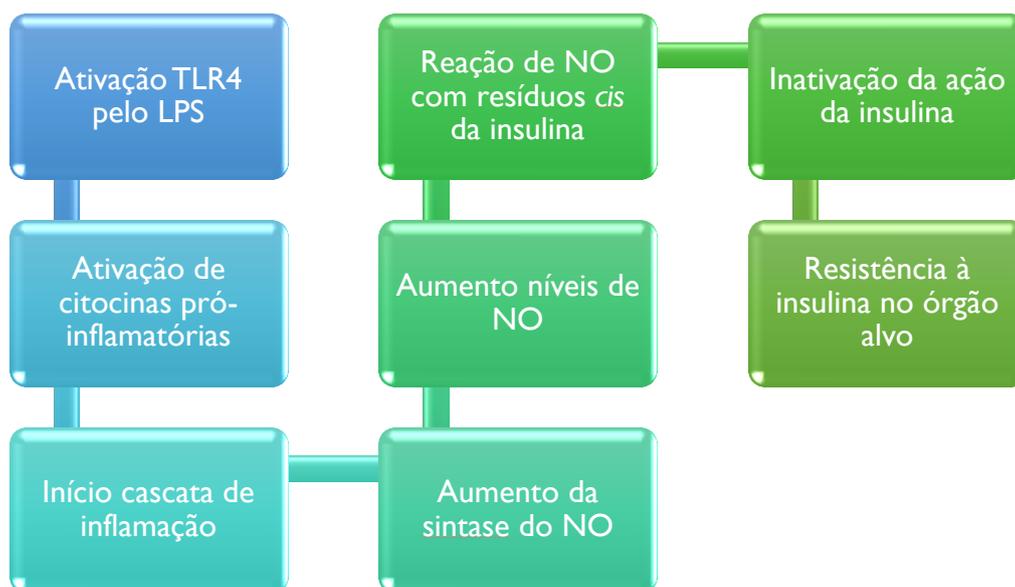
**Figura 3** - Disbiose. Retirado de *Journal of Physiology and Pharmacology*. Disponível em: [http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/08\\_15/articles/02\\_article.html](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/08_15/articles/02_article.html)

Tecidos alvo da insulina são ricos em recetores TLR4, pelo que haverá nestes locais níveis elevados de citocinas pro-inflamatórias, ativando uma cascata de eventos inflamatórios que culminam com o aumento da expressão da sintase do óxido nítrico e, conseqüentemente, de óxido nítrico. O óxido nítrico gerado reage com os resíduos de cisteína da insulina (Figura 4), formando adutos s-nitrosotióis, inibindo a sua via de sinalização, levando a resistência à insulina no fígado, tecido muscular e tecido adiposo (Figura 5) [10].

#### ESTRUTURA DA INSULINA



**Figura 4** - Estrutura da insulina, com destaque das ligações dissulfeto. Adaptado de <http://pharmafactz.com/pharmacology-of-insulin-analogues/>



**Figura 5** - Resistência à insulina no órgão alvo.

Numa situação de pré-diabetes, em que existe uma ligeira hiperglicémia que, com o decorrer do tempo, evoluirá para um quadro de DMT2, a toma de probióticos pode ser bastante favorável.

Em primeiro lugar, e pelo já descrito anteriormente, a ingestão de probióticos previne um desequilíbrio da flora benéfica intestinal e um aumento da permeabilidade, levando à prevenção de um estado inflamatório crónico, ocorrendo, por isso, uma diminuição da resistência à insulina que se verifica na DMT2 [10].

Por outro lado, estudos recentes revelam que os probióticos têm um efeito hipoglicémico marcado, quer na glicémia em jejum, quer na glicémia pós-prandial. Este mecanismo hipoglicémico continua por desvendar, mas alguns investigadores descrevem-no como resultante da diminuição da inflamação sistémica e do stress oxidativo [15].

Além das vantagens descritas, o consumo de probióticos está também ligado ao aumento da atividade de enzimas antioxidantes (ex.: Super Óxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT)), que convertem rapidamente as ROS, reduzindo o stress oxidativo presente no organismo de indivíduos com DMT2 [15].

## 4.2. Evidências

Vários estudos realizados até hoje demonstram aspectos positivos no uso de probióticos para a manutenção e prevenção do desenvolvimento de um quadro de DMT2 [15]. Algumas evidências demonstram que a administração destes probióticos levam a uma diminuição da glicemia em jejum, diminuição de fatores pro-inflamatórios e ainda a um aumento de enzimas catalisadoras, como é o caso da SOD [10], mas ainda são necessários mais estudos e com maior rigor científico, pois existem resultados não concordantes.

Investigadores que usaram leite ou iogurte fermentado com 2 ou mais cepas de probióticos referem uma redução da hemoglobina glicosilada após 6 ou 8 semanas. Os probióticos utilizados nestes estudos pertencem a vários gêneros, como *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*) e *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*, *B. lactis Bb12*) [16].

No entanto, contrastando com os resultados referidos anteriormente, dois ensaios clínicos com apenas uma cepa de probióticos (*Lactobacillus reuteri* durante 4 semanas e *L. Helveticus* durante 12 semanas) não demonstraram redução da hemoglobina glicosilada, havendo num dos estudos (no que utilizou *Lactobacillus reuteri*) um aumento da secreção da insulina, mas não um aumento da sensibilidade à mesma em indivíduos obesos [16] [17].

Há ainda estudos que demonstram um aumento significativo da sensibilidade à insulina após 12 semanas de suplementação com elevadas doses de *L. reuteri* e após 4 semanas de suplementação com *L. acidophilus*, em indivíduos com DMT2 [16].

Por outro lado, vários estudos referem que uma maior diversidade na microbiota intestinal traz um maior benefício ao indivíduo, no entanto são requeridos mais estudos de modo a determinar qual a melhor composição do probiótico e se efetivamente o microbiota intrínseco a um indivíduo pode ou não influenciar a resposta metabólica após a toma de um probiótico [16].

Os gêneros mais estudados e com resultados mais evidentes são os gêneros *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.*, nomeadamente *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* e *Bifidobacterium lactis* [15].

Apesar dos vários estudos publicados até à data, é ainda necessária uma maior pesquisa e um maior foco em aspetos importantes como [15]:

- Dose de probiótico ( $<10^9$  UFC vs  $\geq 10^9$  UFC): os vários estudos que existem não são coerentes com as doses a administrar, pelo que será necessária uma uniformização;
- Duração ideal da ingestão de probióticos: existem estudos que vão desde as 4 semanas até 12 ou mais semanas;
- Formas de ingestão de probióticos: a formulação do probiótico não está ainda padronizada, havendo estudos que utilizam cápsulas, saquetas, kefir e iogurte fermentado;
- Ingestão de uma cepa de probióticos ou de uma mistura de cepas.

## 5. Conclusão

Sendo a DMT2 uma das doenças mais prevalentes na Europa e no Mundo, e sendo também uma das maiores causas para a despesa em saúde dos sistemas nacionais de saúde (e famílias, quando estas não têm acesso a estes sistemas de saúde), é crucial e necessário tratar os doentes e prevenir que indivíduos em risco desenvolvam a doença.

O uso de probióticos é, efetivamente, um tema que deve ser estudado com rigor e focado no tratamento da pré-diabetes, de modo a que seja possível evitar um quadro futuro de DMT2 num indivíduo que já apresente anteriormente o primeiro. Existem vários resultados obtidos em indivíduos com a doença instalada, mas nada ou muito pouco foi feito em doentes com pré-diabetes. Apesar do que ainda há para ser feito nesta área e do estudo que ainda é requerido, parece-me que os probióticos são uma potencial ferramenta terapêutica para esta patologia, não só para a sua prevenção, mas também, quem sabe num futuro mais distante, na regressão de quadros mais severos de DMT2.

Por fim, penso que o uso de probióticos isolado não seja o caminho a seguir, assim como a terapêutica isoladamente não é a melhor ferramenta. É necessário fazer-se uma educação do doente para a saúde, tanto no que diz respeito à alimentação como no que diz respeito à atividade física, analisando todos os parâmetros bioquímicos envolvidos. Assim, poder-se-á fazer um plano de alimentação e atividade física adequado a cada doente, traçando objetivos e envolvendo ativamente o indivíduo na promoção da sua própria saúde e prevenção da doença.

## 6. Referências Bibliográficas

- [1] Sociedade Portuguesa de Diabetologia - **Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015** [Em linha]. [Consult. 22 de abril de 2017]. Disponível em: <http://www.spd.pt>
- [2] PERLMUTTER, David - **Cérebro de Fibra**. 2016. Lisboa : Lua de Papel, 2015. ISBN 978-989-23-3515-5.
- [3] World Health Organization - **Global Report on Diabetes**. [Em linha]. (2016) ISSN 1098-6596. ISBN 978-92-4-156525-7. [Consult. 8 de junho 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>
- [4] **Sociedade Portuguesa de Diabetologia** [Em linha] [Consult. 9 de junho de 2017]. Disponível em: <http://www.spd.pt>
- [5] SIMON, Marie Christine *et al.* - Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in Glucose-Tolerant humans: A proof of concept. **Diabetes Care**. ISSN 19355548. 38:10 (2015) 1827–1834.
- [6] DUARTE, R. *et al.* - Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicémia na Diabetes Tipo 2 – Versão Resumida. **Revista Portuguesa de Diabetes**. 8:1 (2013) 30–41.
- [7] **American Diabetes Association** - [Em linha] [Consult. 15 de junho de 2017]. Disponível em: <http://www.diabetes.org>
- [8] LOZUPONE, Catherine A. *et al.* - Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**. ISSN 0028-0836. 489:7415 (2012) 220–230.
- [9] XU, Zhenjiang; KNIGHT, Rob - Dietary effects on human gut microbiome diversity. **British Journal of Nutrition**. (2015) 1–5.
- [10] GOMES, Aline Corado *et al.* - Gut microbiota, probiotics and diabetes. **Nutrition Journal**. ISSN 1475-2891. 13:1 (2014) 60.
- [11] MADIGAN, T. H. *et al.* - **Brock Biology of Microorganisms**. 13th. ed. Boston: Pearson, 2012. ISBN 9780321735515.
- [12] MARIAT, D. *et al.* - The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. **BMC Microbiology** (2009).
- [13] PALACIOS, Talia *et al.* - The effect of a novel probiotic on metabolic biomarkers in adults with prediabetes and recently diagnosed type 2 diabetes mellitus: study protocol for a

randomized controlled trial. **Trials**. ISSN 1745-6215. 18:1 (2017) 7.

[14] OMG - **Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: Probióticos e prebióticos** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 14 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org>

[15] SAMAH, Syamimi *et al.* - Probiotics for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 0168-8227. (2016).

[16] MOBINI, Reza *et al.* - Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. ISSN 14631326. 19:4 (2017) 579–589.

[17] HOVE, K. D. *et al.* - Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure , glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study. **European Journal of Endocrinology**. 172 11–20 ( 2015).