



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria João de Sousa Sacramento

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Olga Cristina Correia Simões, da Dra. Maria Helena Costa Neves Correia Amado e da Professora Doutora Bárbara Silva Rocha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

1 2 9 0



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Maria João de Sousa Sacramento

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Olga Cristina Correia Simões, da Dra. Maria Helena Costa Neves

Correia Amado e da Professora Doutora Bárbara Silva Rocha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

Eu, Maria João de Sousa Sacramento, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015238399, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas” 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, 27 de outubro de 2020.

Maria João de Sousa Sacramento

(Maria João de Sousa Sacramento)

AGRADECIMENTOS

O meu percurso enquanto estudante da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra será para sempre recordado com inquietante saudade. Saudade de um tempo que passou. Saudade de todas as memórias que me deixou.

À minha distinta orientadora, a Professora Doutora Bárbara Rocha, por ser um verdadeiro exemplo de dedicação, excelência e simpatia. Sobretudo por ser a minha egéria inspiração.

A toda a equipa da Plural, por me terem acolhido de braços abertos. Foi um prazer conhecer-vos e desfrutar de cada minuto ao vosso lado.

Em especial à Dra. Olga Simões, por todas as oportunidades e ensinamentos. Sem esquecer a disponibilidade, a preocupação e a inconfundível amabilidade.

A toda a equipa da Farmácia Luciano & Matos, por terem sido a minha segunda família. Por todas as horas de entajuda e de amizade. Por tudo o que me transmitiram e por acreditarem em mim.

Em especial à Dra. Helena Amado, por ser um verdadeiro exemplo de garra, proatividade, sabedoria e simpatia. E por todas as histórias e ensinamentos inestimáveis.

Aos meus colegas de estágio, pelas mil e uma histórias que iremos para sempre recordar. Mas acima de tudo pelo companheirismo e pela incomensurável amizade.

À Phartuna - Tuna de Farmácia de Coimbra, por todas as memórias, sorrisos e conquistas. Guardarei cada um de vocês num lugar especial do meu coração.

Aos meus afilhados, por me proporcionaram a oportunidade de entrar nas vossas vidas. Ainda hoje não sei o que fiz para vos merecer.

Aos meus amigos, por estarem sempre presentes, tornando cada momento memorável. Sou verdadeiramente feliz ao vosso lado.

Aos meus pais, por acreditarem incondicionalmente em mim e por me incentivarem todos os dias a alcançar os meus sonhos. Serão eternamente o meu grande exemplo.

Ao meu namorado, por ser tudo o que eu sempre sonhei.

A todos vós, o meu profundo e sincero,

OBRIGADO!

ÍNDICE

Relatório de Estágio em Distribuição por Grosso de Medicamentos | Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL	8
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes	9
Versatilidade de Tarefas e Funções.....	9
Boas Práticas de Distribuição.....	10
Sistema de Gestão da Qualidade.....	11
Participação numa Doação.....	11
Elaboração de um Estudo de Risco.....	12
3.2. Pontos Fracos	12
Aplicação Limitada de Conhecimentos Científicos.....	12
Perceção do Medicamento.....	13
3.3. Oportunidades	13
Pandemia COVID-19.....	13
Alteração da Legislação sobre Dispositivos Médicos.....	14
3.4. Ameaças	14
Funções do Farmacêutico.....	14
4. Conclusão	15
Referências Bibliográficas	16
Anexos	17

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária | Farmácia Luciano & Matos

Lista de Abreviaturas	21
1. Introdução	22
2. Farmácia Luciano & Matos	22
3. Análise SWOT	23
3.1. Pontos Fortes	23
Estruturação do Plano de Estágio.....	23
Serviços Disponíveis.....	24
Medicamentos Manipulados.....	25
Metodologia KAIZEN™.....	26
Funcionalidades do SIFARMA 2000®.....	27
3.2. Pontos Fracos	27
Inexperiência no Atendimento.....	27
Nome Comercial e Denominação Comum Internacional dos Medicamentos.....	28
3.3. Oportunidades	28
Auditoria Externa.....	28
Webinar Ezfy Comemoração do Dia do Farmacêutico.....	28

3.4. Ameaças	29
Pandemia COVID-19	29
Medicamentos Esgotados.....	30
Entrada em Vigor da Portaria n.º 284-A/2016.....	30
4. Conclusão	31
Referências Bibliográficas	32
Anexos	33

Monografia | “A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas”

Abstract	42
Resumo	43
Lista de Abreviaturas	44
1. Introdução	46
2. Microbiota Intestinal	47
2.1. Funções da Microbiota Intestinal.....	47
2.2. Composição da Microbiota Intestinal.....	48
2.3. A Evolução da Microbiota Intestinal ao Longo da Vida.....	48
2.4. Fatores que Influenciam a Composição da Microbiota Intestinal	50
2.4.1. Dieta	51
2.4.2. Estilo de Vida	53
2.4.3. Antibióticos.....	54
2.5. Eubiose Disbiose.....	55
3. Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro	56
3.1. Vias de Comunicação Microbiota-Intestino-Cérebro.....	56
3.1.1. Via Neuronal.....	57
3.1.2. Via Endócrina.....	58
3.1.3. Via Imunológica	59
3.1.4. Via Metabólica	60
4. Doenças Neurodegenerativas	63
4.1. Doença de Alzheimer	64
4.2. Doença de Parkinson	66
5. Oportunidades Terapêuticas	69
5.1. Probióticos	69
5.2. Prebióticos.....	71
5.3. Simbióticos	72
5.4. Antibióticos	73
5.5. Dieta.....	75
5.6. Transplante de Microbiota Fecal	75
6. Conclusão e Perspetivas Futuras	77
Referências Bibliográficas	78

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM DISTRIBUIÇÃO POR GROSSO DE MEDICAMENTOS

Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL

Relatório de Estágio referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Olga Cristina Correia Simões, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lista de Abreviaturas

BPD	Boas Práticas de Distribuição
DIV	Dispositivos Médicos para Diagnóstico <i>In Vitro</i>
DM	Dispositivos Médicos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Francos, Oportunidades e Ameaças (do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>)

I. Introdução

O plano de estudos do último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, culmina com o estágio curricular, possibilitando a aplicação dos conhecimentos teóricos e das competências adquiridas durante o meu percurso académico num contexto prático real.

Para além da realização do estágio curricular em farmácia comunitária, a nossa instituição de ensino oferece-nos ainda a possibilidade de contactar com outras áreas profissionais inerentes ao circuito do medicamento, nas quais o farmacêutico possui um papel imprescindível na qualidade de especialista do medicamento.

A distribuição por grosso de medicamentos é um elo fundamental entre a indústria farmacêutica e as farmácias comunitárias, assegurando a continuidade do circuito dos medicamentos nas condições mais adequadas, de acordo com as Boas Práticas de Distribuição (BPD) ¹. Esta vertente da profissão farmacêutica sempre me suscitou muito interesse e alguma curiosidade, pelo facto de não ser uma área muito explorada no plano curricular do MICF.

Com o intuito de colmatar esta lacuna no meu conhecimento sobre as diversas vertentes em que o farmacêutico pode exercer a sua profissão, decidi aproveitar a oportunidade de realizar um estágio curricular na Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL, uma empresa sediada em Coimbra e com elevado prestígio neste setor de atividade a nível nacional.

O presente relatório visa descrever e fundamentar todas as atividades, tarefas e competências alcançadas durante a realização do meu estágio curricular na Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL, com início no dia 13 de janeiro de 2020 e término no dia 6 de março de 2020, perfazendo uma duração de 293 horas, sob orientação da Dra. Olga Simões. Este relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), abordando pontos fortes e pontos fracos, bem como, oportunidades e ameaças relacionadas com o meu percurso de estágio.

2. Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL

A Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL, doravante designada somente por Plural, resulta da fusão de três cooperativas da região centro, a Farbeira - Cooperativa dos Farmacêuticos do Centro, CRL, a Cofarbel - Cooperativa de Comercialização da Beira Litoral, CRL e a Farcentro - Cooperativa Farmacêutica do Centro de Portugal, CRL, adquirindo a atual designação em 2008 ².

A Plural incorpora sete plataformas logísticas estrategicamente distribuídas por todo o território nacional: Coimbra, Maia, Covilhã, Caldas da Rainha, Cacém, Faro e Madeira (Anexo I). Assumindo-se como uma referência no setor corporativo de distribuição farmacêutica em Portugal, a sua missão visa assegurar as mais adequadas condições de segurança, higiene e manutenção dos processos de aprovisionamento, armazenamento e distribuição de medicamentos, no menor espaço de tempo, em conformidade com as BPD³.

3. Análise SWOT

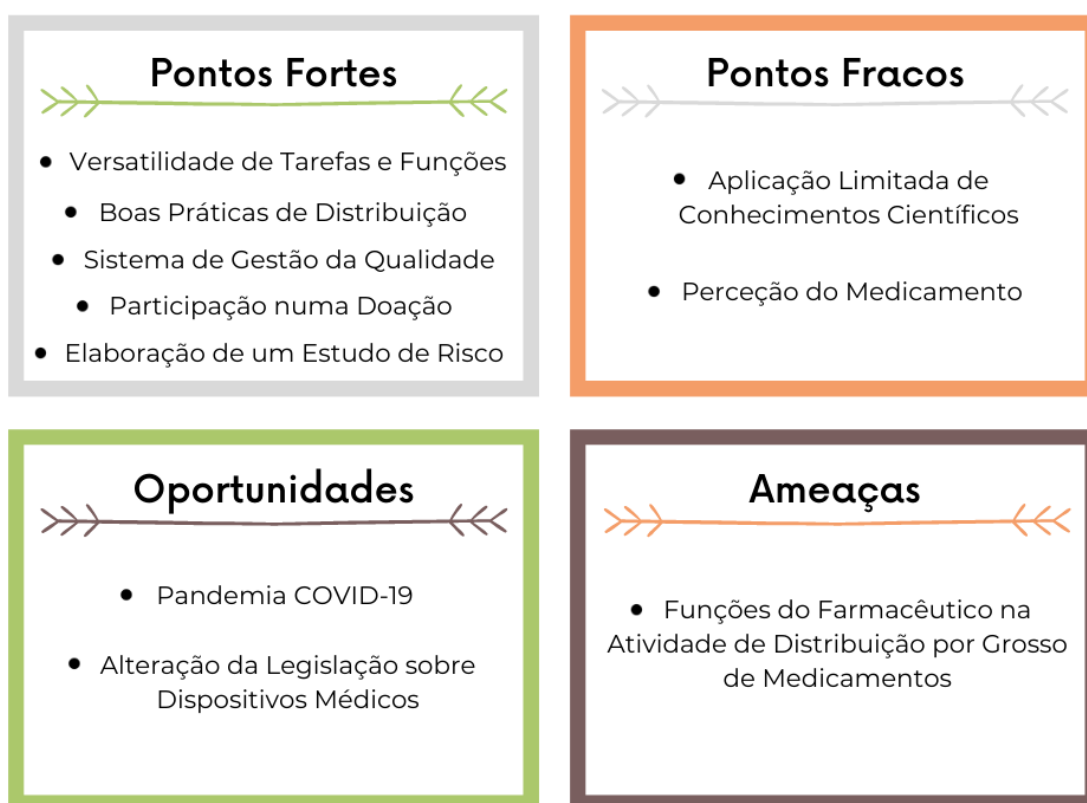


Figura I | Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao estágio na Plural.

3.1. Pontos Fortes

Versatilidade de Tarefas e Funções

O meu plano de estágio primou pela versatilidade de tarefas e funções, permitindo-me acompanhar e perceber o funcionamento de todas as áreas que compreendem o circuito do medicamento desde a saída da indústria farmacêutica até à chegada à farmácia comunitária, assim como o processo inverso.

No meu primeiro dia tive a oportunidade de contactar com o Gabinete de Atendimento Personalizado (GAP), local onde são atendidos os telefonemas relativos a pedidos de

encomendas e a reclamações provenientes das farmácias comunitárias, perfazendo uma média de 1500 chamadas telefónicas atendidas por dia.

Entretanto passei para o armazém, onde aprendi a executar tarefas de cariz logístico relacionadas com os processos de receção de mercadorias, de armazenamento (arrumação e reposição), de processamento de encomendas, de vendas diretas, de devoluções, de reclamações e de logística inversa. Em simultâneo também participei na realização de um inventário, cujo principal objetivo era a verificação de prazos de validade. Posteriormente tive ainda a possibilidade de acompanhar todo o processo de uma rota de expedição no concelho de Coimbra.

Para além da observação e realização de todas estas atividades de âmbito logístico, também tive o privilégio de acompanhar e desempenhar algumas funções da competência do farmacêutico, enquanto diretor técnico de um armazém de distribuição por grosso de medicamentos, entre as quais destaco a atualização da política de devoluções da Plural.

Considero que, o facto de ter passado por todos os setores que contactam diretamente com o medicamento, foi uma experiência extremamente enriquecedora para o meu crescimento pessoal e profissional, na medida em que aprendi a valorizar todas as etapas inerentes a esta fase do circuito do medicamento, bem como todos os profissionais que as executam diariamente. Além disso, adquiri novos conhecimentos e competências que considero muito úteis para o exercício da minha profissão e que me proporcionaram uma certa vantagem, habilitando-me para a execução de determinadas tarefas inerentes ao estágio em farmácia comunitária.

Boas Práticas de Distribuição

O farmacêutico, na qualidade de diretor técnico, é responsável pela implementação das BPD, assegurando a transmissão dos seus conhecimentos a todos os colaboradores através de programas de formação inicial e contínua. Perante uma fiscalização do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., a ausência de registos de formação dos colaboradores na área das BPD é considerada uma não conformidade.

No âmbito deste programa de formação, a Dra. Olga Simões propôs-me a elaboração de uma apresentação sobre as BPD de medicamentos, de acordo com a Deliberação n.º 047/CD/2015, e sobre as BPD de dispositivos médicos (DM), de acordo com a Portaria n.º 256/2016 (Anexo II) ^{4,5}.

A realização desta apresentação foi um desafio muito enriquecedor, na medida em que me permitiu conhecer todos os requisitos em matéria de BPD, nomeadamente a nível da gestão de qualidade, do pessoal, das instalações e equipamentos, da documentação, das

operações, das devoluções, das reclamações e falsificações, das atividades subcontractadas, das autoinspeções, do transporte e dos intermediários. Estes conhecimentos revelaram-se fundamentais para a execução de todas as atividades que realizei durante o meu estágio na Plural, proporcionando-me a aquisição de conceitos e competências fulcrais para a minha formação enquanto farmacêutica.

Sistema de Gestão da Qualidade

A Plural encontra-se certificada em Qualidade, sendo detentora de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) em conformidade com os requisitos da norma ISO 9001:2015. O SGQ abrange a estrutura organizativa, os procedimentos, os processos e os recursos, encontrando-se devidamente documentados sob a forma de um manual de qualidade.

No âmbito das BPD, compete ao diretor técnico assegurar a aplicação e a manutenção do SGQ. Neste sentido, foi-me delegada, pela diretora técnica, a tarefa de atualizar alguns documentos pertencentes ao SGQ, nomeadamente instruções de trabalho. Esta oportunidade possibilitou-me não só o contacto com os vários procedimentos adotados e com os respetivos responsáveis, mas também com o processo de gestão de riscos, que consiste na identificação, na avaliação e no controlo das fases críticas que podem comprometer a qualidade dos diversos processos, com o propósito de assegurar a melhoria contínua.

A atualização de determinados documentos pertencentes ao SGQ permitiu-me consolidar fundamentos teóricos adquiridos durante a unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade e obter novos conhecimentos e competências em contexto real.

Participação numa Doação

O trabalho da Logística Inversa reside na realização de três operações principais, a operação A é o crédito, a operação B a rejeição e a operação C a troca do produto. No processo de rejeição podem ser atribuídos dois fins aos produtos. No caso de medicamentos que não se encontrem em condições de reintegrar o inventário da Plural, estes são sempre encaminhados para o abate. No entanto, se estivermos perante outro tipo de produtos é avaliada a possibilidade de integrarem o inventário dos donativos ou de serem encaminhados para o abate, caso não se encontrem em condições favoráveis para a doação.

Durante a minha passagem pelo departamento da Logística Inversa tive a oportunidade e o privilégio de participar numa doação para três instituições de solidariedade social do concelho de Coimbra, contactando de perto com a política de responsabilidade social da Plural.

Considero que a possibilidade de participar num ato tão nobre como a cedência de donativos foi um ponto forte do meu estágio, na medida em que contribuiu para o meu crescimento enquanto pessoa e cidadã, ensinando-me que o reaproveitamento de recursos com a finalidade de ajudar o próximo é uma medida que devemos adotar no nosso dia-a-dia, contribuindo para a felicidade e para o bem-estar de alguém, ao mesmo tempo que combatemos o desperdício de recursos essenciais.

Elaboração de um Estudo de Risco

No âmbito da qualificação do equipamento de transporte dos medicamentos da cadeia de frio, foi-me proposta a realização de um estudo de risco para averiguar se as condições de transporte comprometem a qualidade e integridade destes medicamentos de acordo com as BPD. Os produtos sujeitos a condições especiais de transporte, especificamente ao controlo de temperatura entre 2°C e 8°C, são acondicionados em embalagens térmicas, providas de cuvetes e devidamente tapadas, e transportados em veículos com temperatura controlada.

Para o relatório do estudo de risco foram identificados e avaliados os possíveis perigos inerentes ao transporte dos medicamentos da cadeia de frio, bem como as ações preventivas e corretivas a adotar em cada situação de perigo. Em simultâneo foram realizados registos de temperatura durante 24 horas, em contexto de simulação, utilizando os dois tamanhos de caixas de esferovite existentes, dois sensores de monitorização da temperatura e as cuvetes.

A elaboração deste estudo de risco permitiu-me contactar com os procedimentos de controlo de temperatura e os critérios de qualidade exigidos durante o transporte de medicamentos da cadeia de frio e perceber a importância do mapeamento da temperatura em condições representativas, face às variações sazonais, adquirindo novos conhecimentos e competências que recaem sobre o farmacêutico, na qualidade de diretor técnico de um armazém de distribuição por grosso de medicamentos.

3.2. Pontos Fracos

Aplicação Limitada de Conhecimentos Científicos

Segundo a Deliberação n.º 047/CD/2015, as funções de diretor técnico tem de ser obrigatoriamente exercidas por um farmacêutico inscrito na Ordem dos Farmacêuticos ⁴. Ao longo do meu estágio tive o privilégio de poder contactar e realizar algumas dessas funções, o que me permitiu aplicar e consolidar conhecimentos teóricos que adquiri durante o MICEF, nomeadamente nas unidades curriculares de Gestão e Garantia de Qualidade e de Deontologia e Legislação Farmacêutica. No entanto, executei maioritariamente tarefas de cariz logístico, as

quais prescindiam da aplicação de conhecimentos científicos adquiridos ao longo do meu percurso académico, pelo que considero este um ponto fraco do meu estágio.

Perceção do Medicamento

No contexto de um armazém de distribuição por grosso de medicamentos, a perceção do medicamento enquanto bem essencial e imprescindível para a melhoria da qualidade de vida ou para o aumento da esperança de vida do indivíduo é ligeiramente deturpada. Nesta fase do circuito do medicamento, este é, por vezes, assumido como sendo apenas um objeto ou uma mercadoria. Esta perspetiva é despoletada pelo elevado número de embalagens que diariamente passam pelas mãos dos operadores de logística, que inevitavelmente passam a encarar cada medicamento como sendo apenas mais uma embalagem. Este facto, aliado à necessidade de executar as suas tarefas no mais curto espaço de tempo possível, contribui significativamente para o instigar desta perceção.

Considero que esta perspetiva relativizante do medicamento foi um ponto fraco do meu estágio, no entanto, sempre que tinha a possibilidade de despender algum tempo, mediante a tarefa que estivesse a executar, procurava observar e analisar todos os medicamentos que passavam pelas minhas mãos, familiarizando-me com os seus nomes e com o formato das suas embalagens. Esta atitude distinta perante o medicamento ajudou-me a colmatar este ponto fraco ao longo do estágio e, mais tarde, demonstrou ser uma mais-valia no decurso do meu estágio em farmácia comunitária.

3.3. Oportunidades

Pandemia COVID-19

O percurso final do meu estágio coincidiu com a altura em que foi decretada Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional, devido ao potencial impacto que os surtos pandémicos por COVID-19 teriam na propagação global do novo coronavírus SARS-CoV-2. Como tal, foi recomendado que cada empresa elaborasse o seu Plano de Contingência no âmbito da infeção por COVID-19, tendo como base a informação disponibilizada pela Direção-Geral da Saúde (DGS) ⁶.

A elaboração deste Plano de Contingência foi um dos desafios propostos pela Dra. Olga Simões, cujo intuito era prever os efeitos que a infeção de trabalhadores por SARS-CoV-2 poderia causar na Plural, delinear estratégias para o aparecimento de um possível caso confirmado na empresa e estabelecer quais os procedimentos a adotar caso surgisse um trabalhador com sintomas.

Considero que, durante o meu estágio na Plural, a pandemia COVID-19 se revelou uma oportunidade de adquirir informações e conhecimentos sobre este surto que algum tempo depois atingiu o nosso país, preparando-me para os desafios que iria encontrar posteriormente aquando do meu estágio em farmácia comunitária.

Alteração da Legislação sobre Dispositivos Médicos

Os Regulamentos dos DM e dos Dispositivos Médicos para Diagnóstico *In Vitro* (DIV) entraram em vigor a 26 de maio de 2017, com diferentes períodos de transição, 3 anos no caso dos DM, com término no dia 26 de maio de 2020, e 5 anos no caso dos DIV, com término no dia 26 de maio de 2022 ^{7,8}.

Neste contexto, foi-me proposta a realização de uma apresentação formativa sobre as principais alterações implícitas nestes regulamentos (Anexo III), cuja implementação visa a melhoria da vigilância, da fiscalização do mercado e da rastreabilidade dos DM e dos DIV ⁹.

Este desafio concedeu-me a oportunidade de me familiarizar com a nova legislação, adquirindo novos conhecimentos, nomeadamente a nível da marcação CE de conformidade, do sistema de identificação única dos dispositivos (UDI) e da base de dados EUDAMED.

3.4. Ameaças

Funções do Farmacêutico

Sendo a área da distribuição por grosso de medicamentos uma etapa do circuito do medicamento, é essencial a presença do farmacêutico, enquanto especialista do medicamento. Segundo a Deliberação n.º 047/CD/2015, a função de diretor técnico tem obrigatoriamente de ser assumida por um farmacêutico inscrito na Ordem dos Farmacêuticos ⁴. No caso concreto da Plural, os cargos de diretor geral, diretor de marketing, diretor de compras e de gestor de clientes são igualmente assumidos por farmacêuticos (Anexo I).

Maioritariamente estes cargos acarretam funções relacionadas com gestão, análise financeira, coordenação de recursos humanos e logística. Durante o meu estágio na Plural, constatei que a formação adquirida ao longo dos cinco anos do MICF se revelou escassa, no que diz respeito a estas áreas, pelo que seria uma mais-valia podermos contactar e adquirir estes conhecimentos durante o curso, possivelmente através de uma unidade curricular opcional. No entanto, ressalvo que, no âmbito da unidade curricular de Organização e Gestão Farmacêutica, tive a oportunidade de participar em duas visitas de estudo a diferentes empresas de distribuição por grosso de medicamentos e contactar de perto com a realidade

deste setor, adquirindo mais conhecimentos sobre o seu funcionamento e despoletando um crescente interesse pela área.

Considero que esta lacuna de conhecimento se traduziu numa ameaça não só para o meu estágio, mas também para a valorização da minha formação enquanto farmacêutica que pretenda ingressar na área da distribuição por grosso de medicamentos.

4. Conclusão

No decorrer do meu estágio curricular em distribuição por grosso de medicamentos apercebi-me do papel fundamental que o farmacêutico, enquanto especialista do medicamento e conhecedor das BPD, desempenha neste setor do circuito do medicamento.

O estágio na Plural revelou ser uma das etapas mais enriquecedoras da minha formação enquanto farmacêutica, na medida em que me permitiu adquirir uma perspetiva diferente das atividades que constituem o setor da distribuição por grosso de medicamentos, e possibilitou a aprendizagem e a aquisição de novos conhecimentos e competências que considero imprescindíveis para o meu crescimento pessoal e profissional.

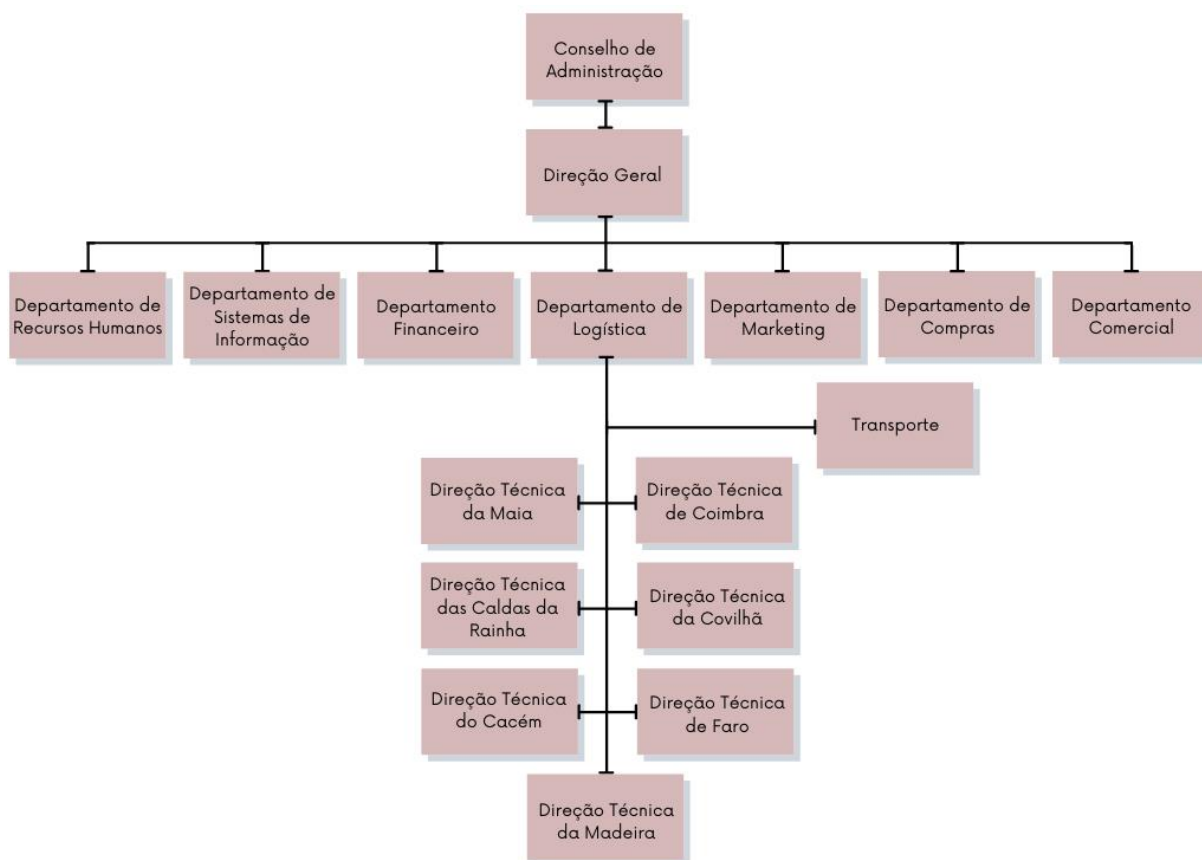
Resta-me agradecer a toda a equipa da Plural e em especial à Dra. Olga Simões, por todos os ensinamentos, competências e conhecimentos que me transmitiram e por todo o carinho, disponibilidade e amabilidade com que me receberam.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Distribuição Farmacêutica** [Acedido a 5 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/distribuicao-farmacautica/>
2. PLURAL - **Quem Somos: História** [Acedido a 6 de outubro de 2020]. Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/historia_16
3. PLURAL - **Quem Somos: Política e Missão** [Acedido a 6 de outubro de 2020]. Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/politica-e-missao_14
4. CONSELHO DIRETIVO DO INFARMED, I.P. - **Deliberação n.º 047/CD/2015**. Lisboa: INFARMED, I.P. (2015).
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 256/2016 de 28 de setembro**. Lisboa: Diário da República n.º 187/2016 - Série I. (2016).
6. FREITAS, G. - **Orientação: Procedimentos de Prevenção, Controlo e Vigilância em Empresas no Âmbito da Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)**. Lisboa: Direção-Geral da Saúde. (2020). [Acedido a 9 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0062020-de-26022020-pdf.aspx>
7. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 Relativo aos Dispositivos Médicos**. Bruxelas: Jornal Oficial da União Europeia. (2017).
8. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 Relativo aos Dispositivos Médicos para Diagnóstico *In Vitro***. Bruxelas: Jornal Oficial da União Europeia. (2017).
9. INFARMED, I.P. - **Implementação dos Novos Regulamentos dos Dispositivos Médicos (DM) e dos Dispositivos Médicos para Diagnóstico *In Vitro* (DIV)**. [Acedido a 9 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/implementacao-dos-novos-regulamentos-de-dm-e-div>


Anexos

Anexo I: Organograma da Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL.



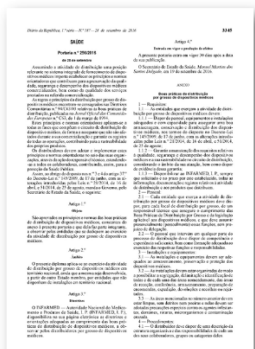
Anexo II: Apresentação sobre as Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos e Dispositivos Médicos.

Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos



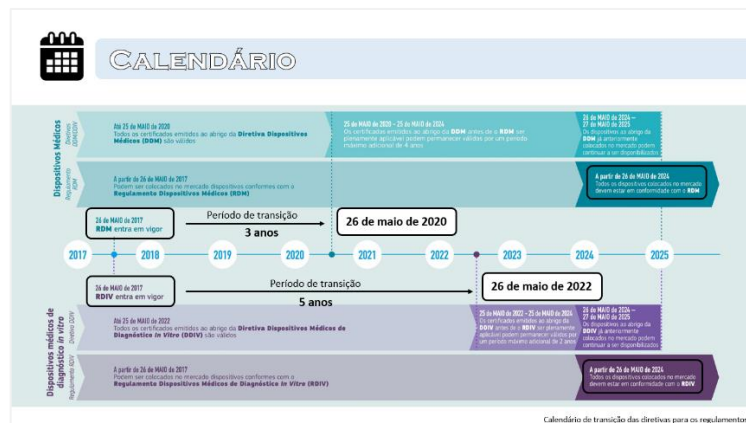
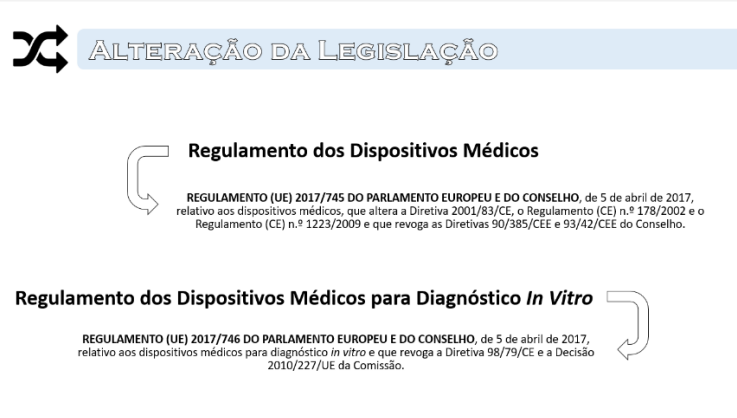
- 1 **Gestão da Qualidade**
- 2 **Pessoal**
- 3 **Instalações e Equipamento**
- 4 **Documentação**
- 5 **Operações**
- 6 **Medicamentos Devolvidos**
- 7 **Atividades Subcontratadas**
- 8 **Autoinspeções**
- 9 **Transporte**
- 10 **Intermediários**

Boas Práticas de Distribuição de Dispositivos Médicos



- 1 **Requisitos**
- 2 **Pessoal**
- 3 **Instalações e Equipamento**
- 4 **Procedimentos**
- 5 **Documentação e registos**
- 6 **Reclamações e falsificados**
- 7 **Receção e expedição**
- 8 **Armazenamento**
- 9 **Transporte**
- 10 **Devoluções**
- 11 **Recolha de mercado**
- 12 **Produtos rejeitados**

Anexo III: Apresentação no âmbito da Alteração da Legislação sobre Dispositivos Médicos.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Luciano & Matos

Relatório de Estágio referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria Helena Costa Neves Correia Amado, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lista de Abreviaturas

DCI	Denominação Comum Internacional
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Francos, Oportunidades e Ameaças (do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>)

I. Introdução

A farmácia comunitária é o local que privilegia e proporciona a “acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos, independentemente da sua localização geográfica”. O farmacêutico comunitário, enquanto agente de saúde pública, desempenha um importante papel junto da comunidade, quer pela dispensa e pelo aconselhamento sobre o uso correto dos medicamentos, quer pela gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a determinação de parâmetros, a identificação de pessoas em risco, a deteção precoce de doenças e a promoção de estilos de vida mais saudáveis ¹.

No estágio curricular em farmácia comunitária surge a oportunidade de consolidar e aplicar os conhecimentos e fundamentos teóricos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, em contexto de realidade profissional, permitindo a aquisição de competências necessárias à prática da atividade farmacêutica.

O presente relatório destina-se a descrever e fundamentar todas as atividades, tarefas e competências alcançadas no decorrer do meu estágio na Farmácia Luciano & Matos, iniciado no dia 9 de março de 2020 e concluído no dia 2 de outubro de 2020, perfazendo uma duração de 810 horas, sob orientação da Dra. Maria Helena Amado. Este relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), abordando pontos fortes e pontos fracos, bem como, oportunidades e ameaças relacionadas com o meu percurso de estágio.

2. Farmácia Luciano & Matos

A Farmácia Luciano & Matos iniciou a sua atividade em 1929, aquando da adjudicação do seu alvará pelo Ministério da Saúde. Anos mais tarde, em 1995, foi adquirida pela atual proprietária, a Dra. Maria Helena Costa Neves Correia Amado. No ano de 2008, assumiu a designação de CNCA Farmácias, Lda. - Farmácia Luciano & Matos, passando de empresa em nome individual para sociedade.

A sua localização privilegiada na Praça 8 de Maio, em plena baixa da cidade de Coimbra, proporciona uma variadíssima afluência populacional, desde residentes urbanos a utentes provenientes da periferia da cidade, bem como turistas e pessoas residentes noutras zonas do país, que se deslocam à cidade em busca de serviços médicos e hospitalares ².

Durante 10 anos integrou o Grupo Holon, uma marca de farmácias independentes e autónomas, cuja missão passa por otimizar a forma como as farmácias desenvolvem a sua atividade quotidiana, assegurando um serviço de elevada qualidade, focado no doente ³. Em outubro de 2019, passou a integrar o grupo de compras BIDS Circle e o grupo de serviços EZFY, cujo objetivo é facilitar e simplificar a vida de pessoas com doença crónica através de programas customizados capazes de promover a adesão, a efetividade e a segurança das terapêuticas farmacológicas instituídas, recorrendo à inovação e à tecnologia ⁴.

3. Análise SWOT



Figura I | Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao estágio na Farmácia Luciano & Matos.

3.1. Pontos Fortes

Estruturação do Plano de Estágio

O plano de estágio preparado pela Farmácia Luciano & Matos compreende uma gradual introdução dos estagiários nas diferentes tarefas, tendo sempre por base uma preparação prévia baseada numa abordagem teórica detalhada. Simultaneamente, é incentivada a realização de simulações de situações de contexto real com outros estagiários e colaboradores, o qual

considero um elemento fundamental que me permitiu adquirir experiência e confiança, consolidando os conhecimentos necessários à execução das tarefas na prática quotidiana.

O meu estágio iniciou-se na zona de receção e armazenamento, onde aprendi a executar os procedimentos de entrada de encomendas e de armazenamento de produtos no *robot*, nas prateleiras ou gavetas existentes na zona de atendimento e no frigorífico. Esta fase foi extremamente importante para a minha familiarização com os medicamentos e produtos disponíveis na farmácia e para a perceção dos locais onde os mesmos se encontravam armazenados, revelando-se uma mais-valia na fase de atendimento ao público.

O passo seguinte foi a aprendizagem dos fundamentos teóricos e das normas práticas essenciais para a medição de parâmetros bioquímicos no gabinete de utente. Passo fundamental para recordar e adquirir novos conhecimentos relativos aos procedimentos de medição de pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos e bioimpedância. Nesta altura, recebi também instruções sobre o receituário e a faturação, familiarizando-me com os vários tipos de receitas e com os diversos organismos de participação.

Seguiu-se a observação de atendimentos realizados por diferentes colaboradores, culminando, posteriormente, na iniciação da execução desta tarefa de forma livre e autónoma. Em concomitância, aprendi a realizar a gestão de psicotrópicos e benzodiazepinas, cujos registos de saída são de envio obrigatório ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., sendo este requisito realizado mensalmente, até ao dia 8 do mês seguinte.

A meu ver, a estruturação do meu plano de estágio foi um ponto muito positivo, na medida em que me permitiu adquirir conhecimentos e competências de forma gradual, preparando-me passo a passo para a realização das diversas tarefas inerentes a cada etapa de modo autónomo e confiante.

Serviços Disponíveis

A Farmácia Luciano & Matos assume diariamente o compromisso de satisfazer e superar as necessidades e expectativas dos utentes na prestação de serviços e cuidados de saúde ². Neste sentido, proporciona uma série de serviços internos e externos ao dispor da população.

Preparação Individualizada da Medicação

Este serviço farmacêutico foi instituído com o intuito de promover uma melhor adesão à terapêutica, assegurando a utilização correta e segura dos medicamentos. A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) consiste na organização das formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de acordo com a posologia prescrita, num dispositivo com diversos

compartimentos corretamente identificados com o momento da toma. No ato de dispensa, o farmacêutico deve assegurar oralmente a cedência de informação sobre a correta administração dos medicamentos, reforçando a informação escrita ou em formato de pictograma inscrita no dispositivo. Este serviço é uma mais-valia para utentes polimedicados, utentes com limitações físicas ou cognitivas ligeiras, utentes que reportem dificuldade no processo de toma de medicamentos ou utentes à responsabilidade de um cuidador⁵.

Da experiência que adquiri com a realização do serviço de PIM, saliento a oportunidade de contactar com as características organolépticas de diversos medicamentos, o que, por vezes, se revelou vantajoso durante o processo de atendimento, pelo facto de ser muito recorrente o utente não se recordar do nome comercial ou da Denominação Comum Internacional (DCI) dos seus medicamentos de uso crónico e referir apenas a cor, o tamanho ou o formato dos mesmos.

Consultas de Podologia, Pé Diabético e Nutrição

Estas consultas são serviços subcontratados realizados por profissionais externos, com o intuito de proporcionar uma melhoria da qualidade de vida dos utentes. O contacto com estes profissionais de saúde foi fundamental para alargar os meus conhecimentos nestas áreas, o que permitiu sentir-me mais à vontade e proporcionar um melhor aconselhamento aos utentes que apresentavam queixas neste âmbito.

Considero que, o contacto com estes serviços foi muito benéfico para a minha formação enquanto futura farmacêutica, permitindo-me adquirir novos conhecimentos e competências.

Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril)⁶. Atualmente, face à crescente evolução da indústria farmacêutica e à alargada oferta de produtos farmacêuticos disponíveis no mercado, tem sido observado um decréscimo da preparação de medicamentos manipulados nas farmácias comunitárias. No entanto, a Farmácia Luciano & Matos continua a preparar uma quantidade muito significativa de medicamentos manipulados, quer para uso humano quer para uso veterinário, possuindo uma equipa competente e experiente definida para esta função, sendo imprescindível a presença de, pelo menos, um dos membros a tempo integral no laboratório.

Na reta final do meu estágio, tive a oportunidade de preparar uma suspensão oral de Trimetoprim a 1% (m/V) indicada para o tratamento de gastroenterites, infeções do trato respiratório e, particularmente, para a profilaxia e tratamento de infeções urinárias.

Previamente à execução desta preparação, foram-me explicadas as especificações legais exigidas aos laboratórios de preparação de medicamentos manipulados (Anexo II). Ao longo do procedimento, foi essencial o preenchimento da ficha de preparação (Anexo III), onde constam informações acerca das matérias-primas utilizadas e do material de embalagem, a identificação das etapas de preparação, as condições de armazenamento, o prazo de utilização, os ensaios de controlo de qualidade, os dados do doente e do prescritor e o cálculo do preço de venda. O preço de venda dos medicamentos manipulados segue uma portaria própria, a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, e engloba o cálculo do valor das matérias-primas e dos materiais de embalagem e o cálculo dos honorários de preparação ⁷. A ficha de preparação deve conter sempre anexada uma cópia do rótulo da embalagem dispensada, devidamente rubricada e datada (Anexo IV).

Considero este um ponto forte do meu estágio pela possibilidade de aplicar em contexto real os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Farmácia Galénica e de Tecnologia Farmacêutica.

Metodologia KAIZEN™

A metodologia KAIZEN™ surgiu no Japão em 1985 e atualmente é “reconhecida mundialmente como um pilar importante da estratégia competitiva de longo prazo de uma organização”. A palavra KAIZEN™ significa “mudar para melhor”. Esta metodologia assenta no princípio da melhoria contínua através do aumento da produtividade, da rentabilização do tempo e da melhoria da qualidade final do serviço, sendo fundamental o envolvimento de todos os colaboradores ⁸.

A realização de pequenas reuniões, de aproximadamente 15 minutos de duração, permitia analisar as atividades e os projetos em curso, estipular o colaborador responsável por cada tarefa, comunicar sugestões de melhoria e ceder informações sobre campanhas, metas a atingir, formações e consultas de podologia, pé diabético e nutrição.

Considero que, a inclusão dos estagiários nestas reuniões foi crucial para a nossa integração na equipa, para fomentar o nosso espírito crítico e para melhorar a nossa perceção sobre a organização dos procedimentos da farmácia e sobre os objetivos que iam sendo estipulados a cada reunião. A meu ver, o contacto com esta metodologia foi extremamente benéfico e vantajoso, e decerto que irei adotar esta filosofia não só ao longo do meu percurso profissional, mas também nas pequenas coisas do quotidiano.

Funcionalidades do SIFARMA 2000®

O SIFARMA 2000® é a ferramenta de gestão e atendimento utilizada na Farmácia Luciano & Matos. Ao longo do meu estágio, usufruí das mais diversas funcionalidades deste sistema, nomeadamente na receção e gestão de encomendas, no controlo de prazos de validade, na consulta e gestão do inventário, no atendimento dos utentes, na criação e atualização das suas fichas e no acompanhamento do seu perfil farmacoterapêutico⁹.

Embora, inicialmente, o programa aparente ser confuso devido à multiplicidade de funcionalidades e de atalhos que possui, demonstrou ser uma mais-valia, na medida em que propicia que o foco do atendimento seja o bom aconselhamento do utente, facilitando o acesso à informação científica de cada medicamento, incluindo informação sobre posologia, precauções, contraindicações e interações medicamentosas.

Sendo o SIFARMA 2000® a ferramenta utilizada pela grande maioria das farmácias comunitárias, a experiência que adquiri ao longo do estágio permite-me estar apta para o utilizar em qualquer lugar.

3.2. Pontos Fracos

Inexperiência no Atendimento

Um dos principais entraves com que me deparei no início do atendimento ao público foi, naturalmente, a minha falta de experiência e a insegurança sentida em determinados procedimentos. Refiro-me, por exemplo, a situações em que era necessário introduzir um plano de comparticipação especial, ao procedimento de impressão no verso das receitas manuais e ao procedimento face aos cartões relativos a complementaridades adicionais ao Sistema Nacional de Saúde (SNS). Inerente a esta insegurança existia também a inexperiência relativa às multifuncionalidades do sistema SIFARMA 2000® que, apesar de se revelar uma ferramenta extremamente útil, requer uma atenção e um cuidado redobrado face à quantidade de funcionalidades e de atalhos que detém. Esta necessidade de atenção acrescida refletia-se, inevitavelmente, num aumento do tempo de atendimento e numa diminuição do foco principal de qualquer atendimento, o utente e as suas necessidades.

Contudo, ao longo do estágio adquiri experiência e destreza na execução destas tarefas, aumentando a minha autonomia e privilegiando a satisfação e a superação das necessidades e das expectativas dos utentes.

Nome Comercial e Denominação Comum Internacional dos Medicamentos

Face à incalculável diversidade de medicamentos presentes no mercado, um dos principais obstáculos com que me deparei quando iniciei o atendimento ao público foi a dificuldade em associar o nome comercial de determinados medicamentos à respetiva DCI, o que se repercutia na minha capacidade de perceção da terapêutica associada.

Nas unidades curriculares do MICE contactamos maioritariamente com a DCI dos medicamentos, o que se reflete na dificuldade de associação dos nomes comerciais ao princípio ativo, em contexto real da prática profissional em farmácia comunitária.

No entanto, esta situação foi sendo colmatada com a familiarização e com o crescente contacto com os medicamentos, quer durante a receção quer durante a cedência dos mesmos, recorrendo à utilização das funcionalidades do sistema SIFARMA 2000®.

3.3. Oportunidades

Auditoria Externa

A Farmácia Luciano & Matos encontra-se certificada pela APCER - Associação Portuguesa de Certificação, sendo detentora de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) em conformidade com os requisitos da norma ISO 9001:2015. Anualmente é realizada uma auditoria interna e, posteriormente, uma auditoria externa, que permite a obtenção do certificado de conformidade.

A adoção de um SGQ é uma estratégia que permite estabelecer políticas, objetivos e processos para atingir esses objetivos. As auditorias permitem avaliar a eficácia do SGQ e identificar oportunidades de melhoria contínua, com a finalidade de otimizar o desempenho da farmácia, conduzindo à satisfação das necessidades e das expectativas dos utentes.

Poder acompanhar de perto todo o processo de preparação e de realização da auditoria externa permitiu-me contactar com o Manual da Qualidade da Farmácia Luciano & Matos, observando em contexto prático a aplicação dos conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade. Deste modo, consegui perceber a importância e o impacto que o SGQ, bem como a implementação das ações corretivas, possui na melhoria da qualidade dos serviços prestados pela farmácia, repercutindo-se na satisfação do utente^{2,10}.

Webinar Ezfy | Comemoração do Dia do Farmacêutico

No âmbito das comemorações dos Dias Internacional e Nacional do Farmacêutico, assinalados nos dias 25 e 26 de setembro, e enquanto estagiária da Farmácia Luciano & Matos recebi um convite, ingressado pela Dra. Mariana Rosa, para participar no *webinar* organizado

pela EZFY, decorrido no dia 24 de setembro de 2020. Este *webinar* pretendia dar a conhecer testemunhos e experiências pessoais relacionados com a mais-valia do exercício da atividade profissional do farmacêutico para a sociedade, respondendo ao porquê de o farmacêutico não dever ficar em casa. Este desafio contou com a participação de doze convidados oradores, nomeadamente farmacêuticos, estudantes de ciências farmacêuticas, médicos, enfermeiros, criadores de conteúdos digitais e pessoas que vivem com doença.

Enquanto estudante de ciências farmacêuticas, prestes a finalizar o estágio curricular em farmácia comunitária, e como parte integrante da futura geração de farmacêuticos que irá ingressar brevemente no mercado de trabalho, o meu testemunho baseou-se neste primeiro contacto que tive com a atividade farmacêutica, abordando o papel que o farmacêutico tem vindo a desempenhar junto da comunidade, em especial durante o período de pandemia da COVID-19.

Considero que, esta foi uma excelente oportunidade para poder contactar com outros profissionais do ramo da saúde e não só, adquirindo novos conhecimentos através da partilha de perspetivas pessoais e de histórias de vida marcantes e inspiradoras, das quais retiro valores e ensinamentos fulcrais que decerto me acompanharão ao longo do meu percurso profissional. Foi, sem dúvida, muito gratificante ter recebido este convite e poder partilhar a minha experiência, numa altura em que iniciei o meu primeiro contacto com a realidade do exercício da profissão farmacêutica. Todos estes testemunhos evidenciaram o importantíssimo papel que o farmacêutico assume diariamente na saúde e na qualidade de vida da população, especialmente quando existe uma boa articulação e cooperação entre os diversos profissionais de saúde.

3.4. Ameaças

Pandemia COVID-19

No mês de março, Portugal foi atingido pelo surto pandémico da doença COVID-19 provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2. A implementação de determinadas medidas de contingência surtiu alguns efeitos negativos no decorrer do meu estágio em farmácia comunitária. Refiro-me, nomeadamente, ao uso obrigatório de máscaras e à aplicação de acrílicos nos balcões de atendimento, os quais conduziram a uma dificuldade acrescida de comunicação com os utentes durante o processo de atendimento, especialmente no caso de idosos ou de pessoas com dificuldades auditivas, sendo mais complicado assegurar a correta compreensão do aconselhamento por parte do utente. Outro aspeto que também ficou comprometido foi a relação de proximidade entre o utente e o farmacêutico, especialmente

pela falta de expressão facial decorrente do uso de máscaras. No entanto, estas barreiras comunicativas conseguem ser superadas com paciência, perseverança, simpatia e, por vezes, apenas com uma palavra de conforto.

Desde o início do meu estágio que a pandemia tem tido um impacto significativo no número de utentes que diariamente se deslocam à farmácia, devido ao medo de poder contrair o vírus e ao facto de a generalidade dos nossos utentes pertencerem a grupos de risco.

Não obstante de todos os aspetos negativos que esta pandemia acarretou ao meu estágio, considero que foi também uma oportunidade de crescimento pessoal e profissional, acreditando que enquanto farmacêuticos é extremamente importante conseguirmos adaptar-nos a diferentes situações e superar novos desafios e adversidades.

Medicamentos Esgotados

Uma das maiores ameaças, que presencie no decurso do meu estágio, foi a constante falta de medicamentos necessários para a continuidade da terapêutica de doentes com doenças crónicas. Destaco o caso do Victan[®], no qual a empresa detentora de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) comunicou ao INFARMED uma incapacidade temporária de abastecimento do mercado ¹¹. Ora, face à inexistência de um medicamento equivalente no mercado, a solução implica a revisão da terapêutica instituída, por parte do médico, com o intuito de substituir o medicamento em questão. Noutros casos, em que existe a possibilidade de substituir por um medicamento equivalente, verifica-se por vezes que os utentes demonstram alguma recetividade à mudança, quer por receio de não surtirem o mesmo efeito quer pela possibilidade de ocorrerem efeitos secundários. Nestas situações, incumbe ao farmacêutico explicar que a troca por um medicamento de outro laboratório será sempre mais benéfica do que a cessação da terapêutica, enfatizando a importância da continuidade da terapêutica instituída.

Considero que os medicamentos esgotados para além de comprometerem a continuidade da terapêutica, suscitando o descontentamento e a insatisfação do utente, interferem também na relação que este possui com o farmacêutico, descredibilizando a nossa posição enquanto agente de saúde pública.

Entrada em Vigor da Portaria n.º 284-A/2016

Em agosto do presente ano, entrou em vigor a Portaria n.º 284-A/2016 que delibera que “as farmácias apenas podem dispensar um máximo de 2 embalagens, por linha de prescrição, ou de 4 embalagens, no caso das embalagens em dose unitária, por mês”. No

entanto, é permitido dispensar uma quantidade superior mediante a apresentação de uma destas justificações: posologia superior a 2 embalagens por mês, extravio, perda ou roubo de medicamentos, dificuldade de deslocação à farmácia ou ausência prolongada do país ¹². O objetivo desta medida prende-se com a melhoria da gestão das quantidades de medicamentos disponíveis no mercado e o combate ao desperdício de medicamentos, evitando situações de falta dos mesmos.

Considero esta uma ameaça ao meu estágio, na medida em que suscitou descontentamento e insatisfação por parte de alguns utentes, que buscam a praticidade de aviar a receita na sua totalidade, evitando repetidas deslocações à farmácia e eventuais esquecimentos, que culminam no vencimento do prazo de validade. O que conduz a um sentimento de desconforto e de impotência por parte do farmacêutico.

4. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária foi, sem dúvida, uma etapa imprescindível e extremamente enriquecedora do meu percurso académico. Esta experiência concedeu-me a oportunidade de consolidar e aplicar, em contexto de realidade profissional, as competências e os conhecimentos teóricos adquiridos durante os cinco anos do MICF.

Com o decurso do estágio, apercebi-me do papel essencial que o farmacêutico desempenha na sociedade e na vida de todos aqueles que diariamente nos procuram em busca de um serviço de confiança e de excelência, orientado para satisfazer as suas necessidades e superar as suas expectativas, através de um aconselhamento individualizado e de qualidade.

Resta-me adereçar um especial agradecimento a toda a equipa da Farmácia Luciano & Matos. Desde o primeiro dia que me fizeram sentir em casa, transmitindo-me ferramentas, ensinamentos e valores que certamente me acompanharão ao longo do meu percurso profissional e pessoal. Não há palavras para descrever todo o carinho, compreensão e apoio que me deram. Foi um privilégio partilhar esta fase tão importante de aprendizagem e descoberta convosco.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária**. [Acedido a 10 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. FARMÁCIA LUCIANO & MATOS - **Manual da Qualidade** (2020).
3. FARMÁCIAS HOLON - **Missão**. [Acedido a 11 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos/missao>
4. EZFY - **Quem Somos**. [Acedido a 11 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.ezfy.eu/quem-somos>
5. COSTA, F.; PINHEIRO, L. - **Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. Ordem dos Farmacêuticos, 2018. [Acedido a 12 de outubro de 2020]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril**. Lisboa: Diário da República n.º 95/2004 - Série I-A. (2004).
7. MINISTÉRIOS DA ECONOMIA E DA SAÚDE - **Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho**. Lisboa: Diário da República n.º 153/2004 - Série I-B. (2004).
8. KAIZEN INSTITUTE - **Definição de KAIZEN™**. [Acedido a 13 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html>
9. GLINTT - **SIFARMA**. [Acedido a 13 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
10. APCER - ASSOCIAÇÃO DE CERTIFICAÇÃO PORTUGUESA - **Certificação de Sistemas de Gestão de Qualidade segundo a ISO 9001**. [Acedido a 14 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.apcergroup.com/pt/certificacao/pesquisa-de-normas/81/iso-9001>
11. IVO, R. - **Indisponibilidade do medicamento Victan 2mg (Circular informativa n.º 134/CD/100.20.200 de 21/07/2020)**. Lisboa: INFARMED, I.P. (2020). [Acedido a 15 de outubro de 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/3753383
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro**. Lisboa: Diário da República n.º 212/2016 - Série I. (2016).

Anexos

Anexo I: Casos Clínicos.

Caso I

Uma criança de 9 anos do sexo masculino deslocou-se à farmácia acompanhado pela mãe, queixando-se de “pequenas bolhas brancas” na mucosa da face interna do lábio inferior, que lhe causavam desconforto e dor. No seguimento da conversa, confidenciou-me que ainda usava chupeta todas as noites para dormir. Expliquei-lhe que, para não voltarem a aparecer aquelas “pequenas bolhas”, era muito importante que aos poucos e poucos ele começasse a largar a chupeta. Ele comprometeu-se, garantindo-me que noite sim, noite não a deixaria de parte e que até completar os 10 anos deixaria totalmente de precisar dela.

Perante esta situação aconselhei a toma de uma suspensão oral de nistatina, o Mycostatin[®], um antifúngico indicado para o tratamento de candidíases da cavidade oral. Expliquei que o tratamento deve ser realizado 4 vezes por dia, aplicando 3 ml da suspensão oral na boca e deixando atuar durante cerca de 5 minutos antes de engolir. Alertei ainda para a necessidade de continuar o tratamento durante mais 2 dias após cura aparente e para consultar um médico, caso não se observasse qualquer melhoria após 2 semanas.

Caso II

Uma senhora de 76 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se de prurido na zona íntima que persistia há algumas semanas. Ao questioná-la sobre a presença de corrimento, obtive uma resposta negativa, levando-me a crer que estava perante um possível caso de secura vulvar. Para tal, aconselhei-a a utilizar o hidratante vulvar Woman ISDIN[®], um produto concebido para o cuidado, proteção e hidratação do epitélio vulvar, recomendado especialmente para o alívio do prurido.

No seguimento da conversa, aproveitei para questionar como é que a senhora realizava a sua higiene íntima diária, percebendo que a mesma era realizada com sabão azul e branco. Expliquei-lhe que o sabão azul e branco possui surfactantes capazes de remover a barreira gordurosa da pele, sendo muito possivelmente o fator desencadeador da sua secura vulvar. Como tal, aconselhei-a a evitar a lavagem com sabão azul e branco, optando preferencialmente por uma solução de lavagem íntima adequada ao pH característico da zona vulvar. O meu aconselhamento recaiu sobre a solução de lavagem ultra-hidratante Saforelle[®], especialmente formulada para mulheres na pós-menopausa ou com tendência a secura íntima. Recomendei a aplicação do hidratante vulvar Woman ISDIN[®] duas vezes por dia, preferencialmente de manhã e à noite antes de deitar, e a lavagem diária da região íntima com a solução de lavagem ultra-hidratante Saforelle[®].

Anexo II: Resumo das Especificações Legais do Laboratório.



CHECKLIST AUDITAR ESPECIFICAÇÕES LEGAIS DO LAB



Nº DESCRIÇÃO

LIVROS OBRIGATÓRIOS:

- 1 Farmacopeia Portuguesa – 9ª Edição, em CD-ROM, e respetivos suplementos (FP 9.0 - Edição Base; FP 9.4 - 4 Primeiros Suplementos; FP 9.5 - 5.º Suplemento; FP 9.6 - 6.º Suplemento; FP 9.7 - 7.º Suplemento; FP 9.8 - 8.º Suplemento)
- 2 Prontuário Terapêutico - 11.ª edição (2013), em papel ou formato eletrónico, acessível através do site do INFARMED (versões html, pdf e WebMobile)
- 3 Fichas de Preparação de Manipulados

IDENTIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS:

- 1 Carimbos: com identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e contactos
- 2 Rótulos: com identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e informações requisitos constantes das boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar
- 3 Impressos - papel timbrado e envelopes: com identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e contactos (conveniente)

MATERIAL DE LABORATÓRIO OBRIGATÓRIO

- 1 Sistema de exaustão, câmara de evaporação ou nicho para a eliminação de fumos e gases
- 2 Local de lavagem de material com água corrente, por cima da bancada de manipulação
- 3 Balança de precisão sensível ao mg (marcação "CE")
- 4 Evidência de calibração anual da balança de precisão
- 5 Evidência de verificação metrológica da balança de precisão
- 6 Almofarizes de vidro e de porcelana
- 7 Banho de água termostatzado
- 8 Alcoómetro
- 9 Cápsulas de porcelana
- 10 Pipetas graduadas (sugestão: 1 a 5 cc)
- 11 Copos de várias capacidades

1/2

- 12 Tamises FP VIII (com fundo e tampa): com a.m. 180 μ m e 355 μ m
- 13 Espátulas metálicas e não metálicas
- 14 Funis de vidros
- 15 Papel de filtro
- 16 Papel indicador do pH universal
- 17 Matrizes de várias capacidades
- 18 Pedra para a preparação de pomadas
- 19 Provetas graduadas de várias capacidades (25, 100, 250 cc)
- 20 Termómetro (escala mínima até 100°C)
- 21 Vidros de relógio

Sistemas de Conservação:

- 1 Local de preparação de medicamentos manipulados com sistema de registo de temperatura e humidade (termohigrómetros)
- 2 Evidência de calibração do termohigrómetro
- 3 Evidência de controlo semanal do termohigrómetro

Matérias Primas:

- 1 Fichas de dados de segurança (FDS)
- 2 Boletins analíticos das MP armazenadas (validados pelo DT - data, carimbo e rúbrica)
- 3 Fichas de movimentação de MP (conveniente)
- 4 Zona segregada para colocação de MP de prazo de validade expirado (obrigatório) ou a expirar (facultativo)
- 5 Fichas de preparação de manipulados e rotulagem - manutenção durante 3 anos

Anexo III: Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado.



FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Medicamento: Suspensão oral de Trimetoprim a 10 mg/ml

Teor em substância(s) activa(s); 100g (ml ou unidades) contém 1 g (ml) de trimetoprim.

Forma farmacêutica: suspensão

Data de preparação: 23/09/2020

Número de lote: 16620

Quantidade a preparar: 60 ml

Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor
Trimetoprim	170582-J-2	Acofarma	Ph. Eur. 9.1	1g	0,6g	0,603g	ES	M
SyrSpend® SF pH4 (cereja)	20000326	Fagron	SPC	q.b.p. 100ml	q.b.p. 60ml	61g	ES	M

Preparação

1. Verificar o estado de limpeza do material.	ES
2. Pesar o trimetoprim e transferir para almofariz de porcelana.	ES
3. Adicionar uma pequena quantidade de SyrSpend® SF pH4, de modo a formar uma pasta homogénea. (Não esquecer de agitar o frasco de SyrSpend® SF pH4 antes de usar!)	ES
4. Adicionar pequenas quantidades de SyrSpend® SF pH4 em porções geométricas, agitando após cada adição de forma de obter uma suspensão homogénea.	ES
5. Transferir a suspensão para proveta rolhada.	ES
6. Lavar o almofariz com pequenas quantidades de SyrSpend® SF pH4 com e juntar à proveta, até perfazer o volume de 60 ml.	ES
7. Transferir para um frasco de vidro âmbar (100 ml).	ES
8. Fechar o frasco e rotular.	ES
9. Lavar e secar o material utilizado.	ES

Aparelhagem usada: Balança BL.01; proveta rolhada 100 ml

Embalagem

Tipo de embalagem: Frasco de Vidro Âmbar

Material de embalagem	Nº de lote	Origem
Frasco de vidro âmbar	410420	Acofarma
Tampa com abertura para seringa	4611-19	José Mestre

Capacidade do recipiente: 100 ml

Operador: LS

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Conservar em local seco e fresco, no recipiente bem fechado e ao abrigo da luz.

Operador: LS

Prazo de utilização: 90 dias

Operador: LS

Rotulagem





1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo


Identificação da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor
Identificação do Director Técnico	Identificação do doente
Endereço e telefone da Farmácia	
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	
Teor em substância(s) activa(s)	Data de preparação
Quantidade dispensada	Prazo de utilização
Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento	Condições de conservação
Posologia	Nº de lote
Via de administração	Manter fora do alcance das crianças
	Advertências (precauções de manuseamento, etc.)
	Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)

Operador: LS

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do operador
Cor	Branca	CONFORME	
Odor	Característico a cereja	CONFORME	
Aspecto	Homogéneo	CONFORME	
Quantidade	60 ml \pm 5%	CONFORME (60 ml)	

Aprovado Rejeitado

Supervisor:  23/09/2020

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Continuação de tratamento.
O medicamento foi preparado a pedido da farmácia, que posteriormente entregará a receita médica.

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sem IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	preço			
Trimetoprim	100g	7,72 €	1g	0,0772 €	x 0,6g	x 2,5	= 0,12 €
SyrSpend® SF pH4	510g	24,34 €	1g	0,0477 €	x 61g	x 1,9	= 5,53 €
Total Matéria-Prima (A)							= 5,65 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	Forma Farmacêutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Suspensão obtida por incorporação de subst. ativa em sist. pre-prep. industrial/	60 ml	5,05€	x 3	= 15,15 €
Valor adicional				x 5,05€	x 0,005
Total da Manipulação (B)					= 15,15 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Materiais de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
Frasco vidro âmbar 100 ml	1,16 €	x 1	x 1,2	= 1,39 €
Tampa com orifício para seringa	0,15 €	x 1	x 1,2	= 0,18 €
Total de Material de Embalagem (C)				= 1,57 €


P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

Soma de (A) + (B) + (C)	Factor multiplicativo	Valor
22,37 €	x 1,3	= 29,08 €
	I. V. A.	+ 1,74 €
	(D)	= 30,82 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor
(E)			=

PREÇO FINAL: (D) + (E) = 30,82 €

Operador: 

Supervisor: 

Anexo IV: Rótulo do Medicamento Manipulado.

 farmácia Luciano & Matos <i>Direção Técnica de</i> Márcia Helena Costa Neves Correia Amado Praça 8 de Maio, 40 - 42 • 3000-300 Coimbra Telef. 239 822147/8 - Fax 239 824112		
<u>Lote:</u> 16620	<u>Data:</u> 23/09/2020	<u>Preço:</u> 30,82€
<u>Utente:</u>	<u>Médico:</u>	
60 ml de SUSPENSÃO ORAL DE TRIMETROPRIM A 1% (m/V) (100 ml de suspensão contém 1 g de trimetoprim)		
<u>Posologia:</u> Administrar 0,2 ml/kg por dia.		
<u>Medicamento para administração oral.</u>		Manter fora do alcance das crianças.
Conservar a uma temperatura entre os 2 e os 25°C, no frasco bem fechado e ao abrigo da luz.		
<u>Agitar bem antes de usar.</u>		<u>Pode utilizar até:</u> 23/12/2020

☺

23/09/2020

A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Monografia intitulada de “A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Professora Doutora Bárbara Silva Rocha, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Abstract

The gastrointestinal tract harbours a complex and dynamic community of microorganisms, collectively called the gut microbiota. The gut microbiota coexists on a symbiotic relationship with the human host and is responsible for a wide range of physiological functions that ensure individual health and homeostasis.

The gut microbiota is a living ecosystem whose composition may be perturbed, resulting in a misplaced and eventually pathogenic profile, known as dysbiosis. This dysregulation is associated with the development and progression of many diseases, including neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

In the last few years, several mechanisms have been proposed to explain the implications of the gut microbiota in the central nervous system. The microbiota-gut-brain axis is a bidirectional system between the central nervous system and the gastrointestinal tract. This communication system is mainly composed by four dynamic communication pathways: nervous, endocrine, immune and metabolic.

Based on this interaction some alternative therapeutics with potential impact on the prevention of neurodegenerative diseases have been proposed, including probiotics, prebiotics, symbiotics, antibiotics, diet and fecal microbiota transplantation.

The main purpose of this dissertation is to debate the role of the intestinal microbiota as a possible conditioning factor in the pathophysiology of neurodegenerative diseases, in particular Alzheimer's and Parkinson's diseases.

Keywords: Intestinal Microbiota, Dysbiosis, Microbiota-Gut-Brain Axis, Neurodegenerative Diseases, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease.

Resumo

O trato gastrointestinal alberga uma complexa e dinâmica comunidade de microorganismos, denominada por microbiota intestinal. A microbiota intestinal coexiste numa relação simbiótica com o hospedeiro humano e é responsável por exercer uma série de funções essenciais para a saúde e homeostase do indivíduo.

A microbiota intestinal é um ecossistema vivo capaz de sofrer perturbações na sua composição, o que poderá resultar num perfil desajustado e eventualmente patogénico, designado por disbiose. Esta desregulação da microbiota intestinal contribui para o desenvolvimento e progressão de diversas doenças, nomeadamente doenças neurodegenerativas, das quais se destacam a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson.

Nos últimos anos, têm sido propostos vários mecanismos com o intuito de explicar as implicações que a microbiota intestinal pode ter no sistema nervoso central. Surge assim, o conceito do eixo microbiota-intestino-cérebro, que é um sistema de comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal. A comunicação entre a microbiota, o intestino e o cérebro é assegurada por quatro vias de comunicação dinâmicas, as vias neuronal, endócrina, imunológica e metabólica.

Com base nesta interação, têm sido propostas alternativas terapêuticas com potencial impacto na prevenção das doenças neurodegenerativas, nomeadamente probióticos, prebióticos, simbióticos, antibióticos, dieta e transplante de microbiota fecal.

O principal objetivo desta monografia é discutir o papel da microbiota intestinal como um possível fator condicionante na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, em particular nas doenças de Alzheimer e de Parkinson.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal, Disbiose, Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro, Doenças Neurodegenerativas, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson.

Lista de Abreviaturas

5-HTP	5-Hidroxitriptofano
Aβ	Peptídeo β Amilóide
ACTH	Hormona Adrenocorticotrópica ou Adrenocorticotropina
AGCC	Ácido Gordo de Cadeia Curta
AGCL	Ácido Gordo de Cadeia Longa
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BHE	Barreira Hematoencefálica
CCK	Colecistocinina
CEE	Célula Enteroendócrina
CRH	Hormona de Libertação de Corticotropina
DA	Doença de Alzheimer
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DN	Doença Neurodegenerativa
DP	Doença de Parkinson
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
FFAR	Recetor de Ácidos Gordos Livres
FOS	Frutooligossacarídeo
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GIP	Peptídeo Inibidor Gástrico
GLP-1	Peptídeo I Semelhante ao Glucagon
GOS	Galactooligossacarídeo
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal
IDO	Indoleamina-2,3-dioxigenase
LPS	Lipopolissacarídeo
NMDA	Ácido N-metil-D-aspartato
NOX2	NADPH Oxidase 2
OMO	Oligossacarídeo de <i>Morinda officinalis</i>

PPA	Proteína Percursora Amilóide
PYY	Peptídeo YY ou Peptídeo Tirosina-Tirosina
ROS	Espécie Reativa de Oxigénio
SIRT1	Sirtuína I
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sistema Nervoso Entérico
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TDO	Triptofano-2,3-dioxigenase
TGF-β	Fator de Transformação do Crescimento
TMF	Transplante de Microbiota Fecal
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

I. Introdução

O trato gastrointestinal alberga cerca de 100 bilhões (10^{14}) de microorganismos que coexistem numa relação simbiótica com o organismo humano ^{1,2,3}. Este conjunto de bactérias, fungos, vírus, protozoários e archaea é denominado por microbiota intestinal ⁴. Nos últimos anos, a microbiota intestinal tem sido alvo de destaque na comunidade científica, observando-se um crescente número de estudos com o intuito de compreender a sua influência em diversos tipos de doenças. Destacam-se, neste âmbito, as doenças gastrointestinais, tais como a doença inflamatória intestinal (DII) e a síndrome do intestino irritável, a obesidade e as doenças neurológicas, particularmente as perturbações do espectro do autismo e as doenças neurodegenerativas (DN) ⁵.

A microbiota intestinal possui um papel essencial no desenvolvimento e função cerebrais, bem como no desenvolvimento cognitivo através da produção de hormonas, mediadores imunológicos e metabolitos ⁴.

Assim, as alterações na microbiota intestinal podem afetar as funções fisiológicas, comportamentais e cognitivas do cérebro ⁴, propiciando diversas doenças que afetam o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central (SNC), tais como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP) ^{6,7}. O termo disbiose, explanado adiante neste trabalho, define as perturbações na composição da microbiota intestinal adquirindo, nestes casos, um perfil desajustado e patogénico ^{8,9}.

A composição da microbiota intestinal é influenciada por fatores extrínsecos, como os hábitos alimentares, o estilo de vida, as infeções e a exposição microbiótica nos primeiros anos de vida, e por fatores intrínsecos, incluindo fatores genéticos, metabólicos, imunológicos e hormonais ¹⁰. No que ao SNC diz respeito, a disbiose da microbiota intestinal pode contribuir para um estado de neuroinflamação levando ao aumento do risco de DN ⁹. Curiosamente, as DN, como a DP, a DA e a esclerose lateral amiotrófica (ELA) estão frequentemente associadas a sintomas gastrointestinais ¹¹. Surge assim, no passado recente, o conceito do eixo microbiota-intestino-cérebro que não mais é do que um sistema de comunicação bidirecional entre o SNC e o trato gastrointestinal ³ que inclui várias vias de interação, tais como a via neuronal, a endócrina, a imunológica e a metabólica ^{6,10}.

Deste modo, com base na interação intestino-cérebro, na dependência direta da microbiota intestinal, têm sido propostas alternativas terapêuticas para as doenças neurodegenerativas mais prevalentes, nomeadamente probióticos, prebióticos, simbióticos, antibióticos, dieta e transplante de microbiota fecal ³.

2. Microbiota Intestinal

O corpo humano alberga uma complexa comunidade de microorganismos ⁶, incluindo bactérias, fungos, vírus, protozoários e archaea ^{11,12}, que se encontram maioritariamente na superfície da pele e nos tratos gastrointestinal, respiratório, urinário e reprodutivo ³.

O trato gastrointestinal possui o maior reservatório de microorganismos ¹³ organizados numa complexa e dinâmica população, denominada por microbiota intestinal ².

Assim, a microbiota intestinal e o hospedeiro humano coexistem numa relação dinâmica e mutualista, na qual o hospedeiro fornece o ambiente favorável ao crescimento e proliferação dos microorganismos ³, e estes exercem uma série de funções de extrema importância para a saúde e homeostase do indivíduo que, na sua ausência, seriam impossíveis de realizar ^{2,14}.

2.1. Funções da Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal possui diversas funções que lhe conferem um papel fundamental.

Destaca-se, em primeiro lugar, a manutenção da integridade da barreira intestinal, devido à indução da expressão de proteínas constituintes das junções de oclusão (*tight junctions*), como a claudina e a ocludina, responsáveis pela união das células epiteliais ^{6,12}.

Adicionalmente, é notável a proteção que a microbiota intestinal confere ao hospedeiro contra a colonização por patógenos ^{7,15}, dado que, através da dupla camada de muco (constituído por glicoproteínas sintetizadas pelas células caliciformes) é possível manter os microorganismos patogénicos longe do contacto com as células epiteliais; já no intestino delgado, é induzida a síntese de proteínas antimicrobianas, como as catelicidinas e as lectinas tipo-C, que ajudam na estabilização da microbiota; para além destes mecanismos, as espécies de *Lactobacillus* produzem ácido láctico, capaz de aumentar a atividade antimicrobiana lisossomal do hospedeiro através da disrupção da membrana externa da parede bacteriana ¹⁶.

Acrescentando às suas funções, a microbiota intestinal participa também na regulação e maturação do sistema imunológico ¹⁴, tanto a nível da imunidade inata como da adaptativa, através de múltiplos mecanismos que integram as células T efetoras e reguladoras, o tecido linfóide associado ao intestino (GALT), as imunoglobulinas A, as células linfóides inatas do grupo 3 e os macrófagos residentes e células dendríticas da lâmina própria ¹⁶.

Por fim, a função metabólica beneficia também da ação da microbiota intestinal, que contribui para a digestão através da fermentação de hidratos de carbono e de oligossacarídeos indigestíveis, realizada por organismos como *Bacteroides* e *Bifidobacterium*. Participa ainda na síntese de metabolitos, nomeadamente de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) e de

vitaminas K, B₁₂ e B₈^{6,7,16}, e induz a expressão da lipase nos adipócitos, participando assim no metabolismo dos lípidos¹⁶.

2.2. Composição da Microbiota Intestinal

O número de microorganismos que colonizam o corpo humano é aproximadamente 1,3 vezes superior ao número de células somáticas⁵, sendo as bactérias dominantes¹⁷.

Cada estirpe bacteriana contém um genoma constituído por milhares de genes, verificando-se uma grande diversidade genética e variação da microbiota intestinal entre indivíduos¹².

Cerca de um terço da microbiota intestinal é comum entre a população humana, enquanto os restantes dois terços são específicos de cada indivíduo, dependendo dos já mencionados fatores intrínsecos e ambientais¹⁸.

A microbiota intestinal é maioritariamente constituída por bactérias anaeróbias^{4,13} pertencentes a dois filos dominantes *Bacteroidetes* e *Firmicutes*¹¹, enquanto os filos *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* e *Spirochetes* são menos abundantes^{6,8,13}.

2.3. A Evolução da Microbiota Intestinal ao Longo da Vida

A grande maioria da colonização microbiana ocorre nos primeiros anos de vida⁵.

No período que medeia a gestação e o pós-parto, os recém-nascidos são expostos a uma série de fatores, tais como o tempo de gestação¹⁹, o tipo de parto (parto vaginal ou cesariana)^{20,21}, o local do nascimento (hospital ou casa)²², o tipo de aleitamento (leite materno ou leite de fórmula)²³, a dieta materna durante a gestação¹³, o uso de antibióticos^{24,25} e o stress materno^{26,27,28}, que influenciam a microbiota e podem ter implicações clínicas que serão descritas de seguida¹².

As perturbações durante os primeiros anos de vida podem ser particularmente importantes, uma vez que é nesta altura que se desenvolvem as funções imunológicas, metabólicas e cognitivas, o que poderá ter implicações a longo prazo na saúde física e mental do indivíduo^{29,30}. Alguns estudos revelam que estas perturbações e a falta de exposição a agentes patogénicos, bem como uma insuficiente presença de microorganismos simbióticos, estão associadas a um aumento da incidência de doenças alérgicas e autoimunes particularmente nas crianças^{9,31}.

Estudos recentes revelam a existência de uma microbiota placentária, sugerindo que o processo de colonização do hospedeiro se inicia no útero materno^{9,13}. Contudo, a microbiota

inicial do recém-nascido é amplamente determinada pelo tipo de parto ³. Durante o parto vaginal o bebê passa pelo canal vaginal, adquirindo *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Sneathia*, um perfil semelhante à microbiota vaginal ^{32,33}. Por outro lado, no parto por cesariana, o bebê entra em contacto com a pele da mãe e com o ar, adquirindo *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*, um microbiota similar ao da pele ^{3,33}, o que tem sido implicado no desenvolvimento de doenças como asma, alergias, diabetes *mellitus* tipo I e obesidade ³⁰.

A idade gestacional é outro fator que condiciona a composição da microbiota intestinal. No caso dos bebês de termo verifica-se a presença de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus*, em contrapartida nos bebês prematuros encontram-se *Enterobacteriaceae*, *Clostridium* e *Klebsiella pneumoniae*, uma observação que se associa ao desenvolvimento de doenças inflamatórias e de infeções, tais como enterocolite necrotizante e sépsis ^{30,34}.

Destaca-se ainda o tipo de aleitamento como fator crucial no desenvolvimento inicial da microbiota intestinal das crianças. O leite materno contém oligossacarídeos, nomeadamente galactooligossacarídeos (GOS), que são, aliás, os seus principais componentes e desempenham um papel de prebióticos, promovendo assim a colonização do intestino por *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, uma microbiota intestinal menos diversificada mas mais estável ^{3,33}. As *Bifidobacterium* estão associadas ao desenvolvimento do sistema imunitário da criança, sendo que estimulam o aumento de imunoglobulinas A (IgAs) e possuem efeitos anti-inflamatórios relacionados ³³. Já o leite de fórmula, apesar de a sua constituição estar em constante desenvolvimento e aperfeiçoamento, possui uma expressão acima do normal de *Clostridium difficile* e *Clostridium perfringens* (bactérias patogénicas), sendo que a restante microbiota é rica em organismos anaeróbios e pobre em *Bifidobacterium*, aumentando assim o risco de desenvolvimento de doença celíaca e de infeções, como a enterocolite necrotizante ³⁵.

Nos três primeiros anos de vida, a microbiota da criança diversifica-se, aproximando-se daquela que será a sua composição quando atingir a idade adulta (Figura 1)⁹. Durante a idade escolar, a adolescência e a vida adulta, a microbiota intestinal mantém-se relativamente estável ao longo do tempo e a sua composição é única e característica de cada indivíduo ^{5,12}.

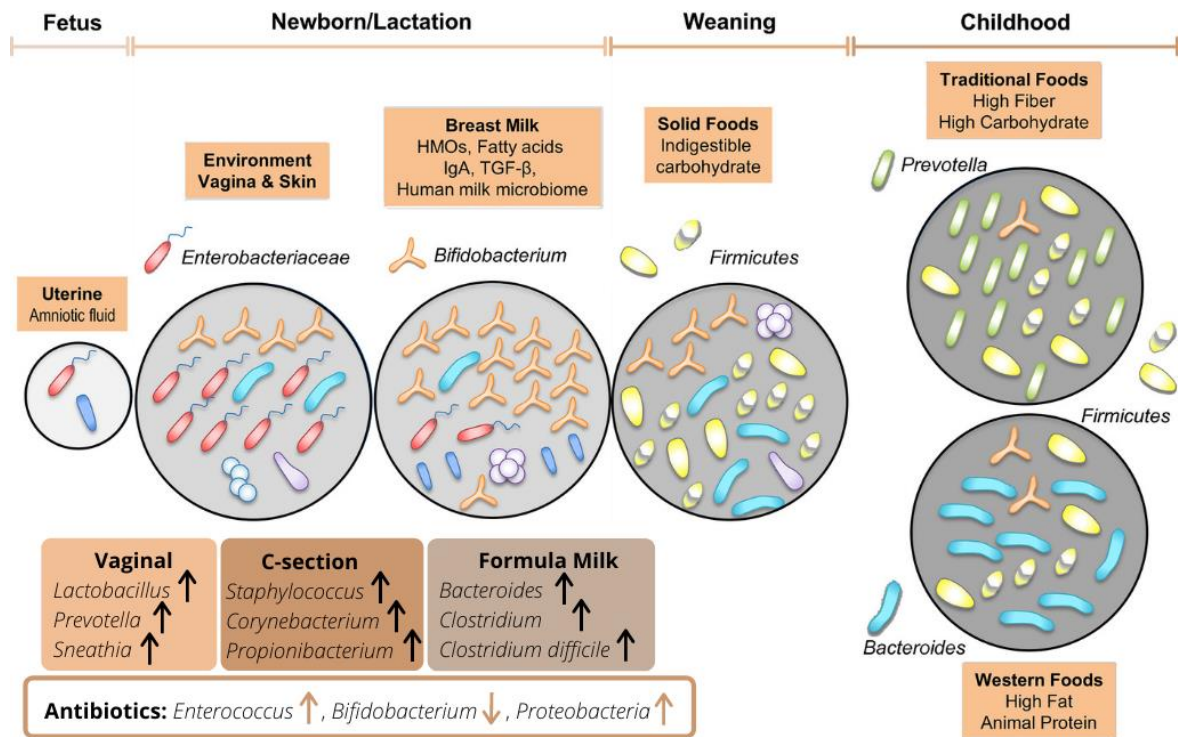


Figura 1 | Colonização da microbiota intestinal nos primeiros anos de vida. [Adaptado de ³⁴]

Nos idosos, a microbiota é menos rica e diversa devido a alterações fisiológicas, tais como a diminuição da imunidade, uma dieta menos variada e o estilo de vida, observando-se um declínio em *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e um aumento de *Akkermansia* ¹³. Em simultâneo, surgem patogêneos oportunistas, como é o caso de algumas espécies de *Clostridium* ³. Em indivíduos envelhecidos, devido à presença de diversas comorbilidades que implicam muitas vezes polimedicação, não é de excluir que alguns desses medicamentos interfiram com a composição da microbiota intestinal, destacando-se os antibióticos, os inibidores da bomba de prótons, os laxantes e a metformina ^{12,13}. Todas estas classes de fármacos interferem, de forma direta ou indireta, com as bactérias comensais da microbiota intestinal, contribuindo por mecanismos próprios e diferentes entre si, para o desenvolvimento de suscetibilidades ao nível da mucosa que a tornam propícia a lesões, quer pela ação de outros medicamentos, quer pela infecção por outros microorganismos ³⁶.

2.4. Fatores que Influenciam a Composição da Microbiota Intestinal

A microbiota é um ecossistema vivo e cada um dos seus constituintes pode sofrer alterações, ocorrendo conseqüentemente flutuações na taxa de crescimento e na capacidade de sobrevivência dos microorganismos ⁵.

Em ambas as idades extremas da vida, a microbiota possui uma constituição diferente daquela que é conhecida na idade adulta, tanto a nível da sua diversidade como da representação proporcional de cada filo ¹³. Como já mencionado, esta é influenciada quer por fatores extrínsecos, como os hábitos alimentares, o estilo de vida, as infeções e a exposição a microorganismos nos primeiros anos de vida, quer por fatores intrínsecos, incluindo fatores genéticos, metabólicos, imunitários e hormonais ¹⁰.

2.4.1. Dieta

Um dos principais fatores capazes de alterar rapidamente a microbiota intestinal ao longo da vida é a dieta ^{2,10}. As escolhas dietéticas influenciam a microbiota não só pelo número total de calorias ingeridas, mas também pelo tipo de dieta e seus componentes individuais, tais como hidratos de carbono, proteínas, gorduras, fibras e vitaminas. Embora seja mais provável que estas alterações ocorram ao longo do tempo, é possível que também se verifiquem num curto período de tempo, desde que a mudança do regime alimentar seja significativamente drástica. Por exemplo, trocar uma dieta com baixo teor de gordura ou rica em fibras e vegetais por uma dieta com alto teor de gordura ou rica em açúcares pode provocar uma alteração na microbiota intestinal em apenas um dia ¹².

A mudança do regime alimentar pode inclusivamente afetar condições psiquiátricas, como depressão ou ansiedade, sugerindo uma comunicação intestino-cérebro suscetível à influência da microbiota intestinal. Com efeito, a dieta mediterrânica rica em frutas, cereais integrais, vegetais e peixe é benéfica para a função cerebral, contribuindo para a diminuição do risco de demência, através da redução da inflamação intestinal e da neurodegeneração, demonstrando possuir efeitos neuroprotetores. O peixe fresco da dieta mediterrânica é rico em ácidos gordos de cadeia longa (AGCL), que apesar de serem sintetizados pelo corpo humano, são-no em reduzidas quantidades, tornando essencial a suplementação alimentar com substâncias ricas nestas moléculas orgânicas. Particularmente, um destes ácidos gordos, o ácido docosahexaenóico, encontra-se em maior concentração no cérebro e na retina, sendo crítico para o desenvolvimento e maturação da retina e do córtex visual, assim como do restante cérebro. Alguns estudos sugerem que, no cérebro, o ácido docosahexaenóico regula as vias sinalizadoras que têm origem nas células da glia dirigidas para os neurónios. Segundo Román *et al.* (2019), existem estudos clínicos que apontam para um benefício deste tipo de dieta em doentes com casos de demência ligeira, mas não em casos avançados de demência ou de DA, o que leva a crer que este tipo de alimentos poderá ser útil para a prevenção do declínio cognitivo associado à idade ³⁷.

Por outro lado, a dieta ocidental (dieta padrão Americana ou dieta “Western”), caracterizada pelo consumo de ácidos gordos saturados, proteínas animais e açúcares, tem demonstrado um aumento do risco de doenças inflamatórias do sistema nervoso, tais como a DA, a DP, a esclerose múltipla, a ELA e as perturbações no espectro do autismo³⁸. O consumo excessivo de altos teores de gordura está associado ao aumento de *Firmicutes* e *Proteobacteria* e à diminuição de *Bacteroidetes*¹⁰.

Dietas à base de vegetais aumentam a produção de AGCC e estão associadas ao aumento de *Prevotella* e de *Firmicutes*¹⁰. Esta observação é particularmente relevante em termos de saúde individual pois as fibras alimentares são polissacarídeos não digeríveis (arabinoxilano, amido resistente, β -glucano)³ degradados por bactérias, como *Fusobacterium*, *Bacteroides* e *Prevotella*⁷. Deste processo metabólico resulta a produção de AGCL e de AGCC. Os principais AGCC são o acetato (40-60%), o propionato (20-25%) e o butirato (15-20%). O acetato e o propionato são produzidos por *Bacteroidetes*, enquanto o butirato é preferencialmente produzido por *Firmicutes*¹⁰. Os AGCC, especialmente o butirato, regulam a função da barreira intestinal, fornecendo energia e reduzindo a pressão osmótica. Para além disto, o butirato reduz a inflamação intestinal ao inibir o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B). Este fator é essencial para a ativação do conjunto de processos envolvidos no desenvolvimento do feedback negativo que regula a inflamação intestinal³⁹. Indiretamente, o butirato pode melhorar o sistema imunológico, regular a função metabólica e a função do SNC⁷. A grande maioria dos casos de neuroinflamação não surgem espontaneamente no SNC, mas sim como consequência de um estado crónico de inflamação sistémica. Existem alguns estudos que colocam a inflamação intestinal como o cerne da questão e como o evento inicial que, sem a devida atenção de cuidados de saúde, pode conduzir ao estado de neuroinflamação. Os mecanismos que levam a que a inflamação se dirija para o cérebro e não para outros órgãos não são completamente conhecidos, mas é colocada a hipótese que as citocinas pró-inflamatórias consigam ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE) e desencadear processos pró-inflamatórios que degeneram nas doenças já referidas anteriormente³⁸.

O consumo de alimentos frescos e fermentados tem vindo a diminuir face ao aumento do consumo de alimentos processados e industrializados. Os aditivos alimentares e os resíduos de pesticidas e de medicamentos veterinários podem perturbar significativamente a microbiota intestinal. A título de exemplo, os adoçantes artificiais, nomeadamente a sacarina, o aspartamo e a sucralose, alteram a microbiota intestinal e a função intestino-cérebro, induzindo intolerância à glucose³.

Uma dieta inadequada pode levar a uma redução na diversidade da microbiota intestinal, fenómeno esse que tem vindo a ser associado com o processo de inflamação nos idosos, daí

ser considerado um dos principais fatores de alteração da microbiota associada ao envelhecimento ^{40,41}. Doentes que padecem de doenças neurodegenerativas estão sujeitos a um elevado risco de carência nutricional devido à frequente ocorrência de disfagia e de outros problemas gastrointestinais ¹².

Apesar de a dieta ser capaz de provocar um impacto profundo na estrutura da comunidade da microbiota intestinal, assim que sejam repostas as condições originais, a microbiota readquire a sua estrutura e composição normal, sugerindo que as alterações induzidas pela dieta poderão ser temporárias ⁵.

2.4.2. Estilo de Vida

O estilo de vida tem demonstrado modular a composição da microbiota intestinal ⁵, através de fatores como o meio ambiente, a convivência com animais de estimação, a prática de exercício físico, o ritmo circadiano e o *stress*. Todas estas condições podem determinar a diversidade de espécies e o número de bactérias de cada indivíduo ³.

O exercício físico aparenta influenciar a estrutura da microbiota intestinal através de vários mecanismos até então apenas estabelecidos em modelos animais, sendo necessária ainda mais alguma fundamentação a nível humano. É, no entanto, já constatado por alguns estudos que o exercício físico aumenta a biodiversidade da microbiota intestinal, privilegiando as espécies produtoras de AGCC e possuindo um papel na regulação da inflamação, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias ^{5,42}. Tal como se verifica com a dieta, também o exercício físico é um fator que geralmente sofre um declínio com o envelhecimento, pelo que ambos podem afetar consideravelmente o bem-estar, a performance cognitiva e a microbiota intestinal ¹³.

O ritmo circadiano é frequentemente perturbado com a diminuição da duração média das horas de sono e com a inversão do dia e da noite ³, o que influencia a composição da microbiota intestinal ⁵. Estudos revelam a existência de taxas mais elevadas de cancro da mama e da próstata, de doenças cardiovasculares, psiquiátricas e neurodegenerativas e de obesidade em pessoas que trabalham por turnos ⁴³. A privação do sono provoca um aumento da proporção de *Firmicutes* relativamente a *Bacteroidetes* e um aumento da abundância de *Coriobacteriaceae* e *Erysipelotrichaceae* ⁵. Curiosamente, algumas bactérias também exibem ritmos circadianos, como é o caso da *Enterobacter aerogenes* que demonstrou ser suscetível à melatonina, a hormona que regula o ciclo sono-vigília, apresentando um ritmo diário endógeno

⁴³.

O ritmo circadiano do intestino é regulado pelo horário de consumo das refeições e pela composição das mesmas. De notar, uma dieta rica em gorduras e o consumo de álcool podem provocar disbiose da microbiota intestinal, induzindo um aumento da permeabilidade intestinal que pode conduzir ao aumento de mediadores pró-inflamatórios capazes de exacerbar a função imunológica ⁴³.

Finalmente, também o stress aumenta a permeabilidade intestinal e está correlacionado com alterações ao nível da composição em *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*, bem como mudanças na concentração de metabolitos e de marcadores inflamatórios, tais como a interleucina 6 (IL-6) e a proteína C reativa ^{5,44}.

2.4.3. Antibióticos

A administração de antibióticos nos primeiros anos de vida afeta profundamente a composição da microbiota intestinal e aumenta o risco de desenvolver doenças inflamatórias e metabólicas anos mais tarde. Estudos revelam que estas alterações aumentam o risco de obesidade ^{45,46} e podem provocar alterações neurológicas do espectro do autismo em crianças ⁴⁷.

A utilização aguda de antibióticos resulta numa significativa redução da diversidade da microbiota intestinal ¹³, diminuindo a abundância de *Bifidobacterium* e *Bacteroidetes* ³. Alguns estudos sugerem que, dependendo do antibiótico, o perfil da microbiota pode demorar quatro anos até voltar ao estadio inicial ⁴⁸. Além disso, o tratamento crónico com antibióticos, por exemplo durante a puberdade, pode afetar a função cognitiva, o comportamento social e episódios de ansiedade na idade adulta do indivíduo, observando-se uma diminuição dos níveis centrais do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), de oxitocina, de vasopressina e uma alteração no metabolismo do triptofano, sugerindo uma particular suscetibilidade em determinados períodos da vida relativamente à toma destes fármacos. Importa destacar o BDNF como proteína de enorme relevância, devido à sua participação nos processos de sinaptogénese e neurogénese. Tendo já sido demonstrado, em estudos com modelos animais, que a microbiota intestinal modula a expressão desta proteína a nível do tronco cerebral e do hipotálamo ¹³.

A administração de diversos antibióticos de largo espectro, nomeadamente ampicilina/sulbactam, vancomicina ou imipenem/cilastatina/metronidazol, modifica severamente a microbiota intestinal e está associada a défices de memória (danos na memória de trabalho e na memória espacial) ³ e à diminuição da neurogénese na região do hipocampo ⁹.

2.5. Eubiose | Disbiose

A microbiota intestinal e o organismo humano coexistem numa relação simbiótica de mútuo benefício ⁴⁹. Quando esta relação é ótima para ambas as partes e está associada a um estado de saúde individual, diz-se que estamos perante uma situação de eubiose. O termo disbiose, por sua vez, define as perturbações na composição da microbiota intestinal ⁸, que adquire assim um perfil desajustado e eventualmente patogénico ⁹.

A disbiose da microbiota intestinal desencadeia disfunções na barreira intestinal, tais como alterações nas junções de oclusão, nas membranas mucosas e na secreção de imunoglobulina A e de linfócitos intraepiteliais ¹⁰, permitindo assim um desequilíbrio no rácio de substâncias benéficas e tóxicas em favor das últimas. A título de exemplo, o excesso ou a toma crónica de antibióticos provoca uma depleção de espécies abundantes e benéficas da microbiota intestinal e permite a proliferação de fungos como *Candida albicans* e de bactérias como *Proteus*, *Staphylococcus* e *Clostridium difficile* que existem normalmente em quantidades diminutas ⁴⁸. Esta desregulação da microbiota intestinal contribui para o desenvolvimento e progressão de diversas doenças, entre as quais a DII, a diabetes *mellitus* tipo 2, a obesidade, as doenças cardiovasculares, as perturbações do espectro do autismo, a depressão, a esclerose múltipla, a DP, a DA e a ELA ⁶. Importa salientar que a disbiose pode contribuir para um estado adverso de neuroinflamação levando ao aumento do risco de doenças neurodegenerativas ⁹. São vários os mecanismos que têm sido propostos na tentativa de explicar como é que a microbiota, ao modular a função intestinal, pode ter implicações no SNC, evidenciando o termo eixo microbiota-intestino-cérebro, que de seguida se explanará ³.

3. Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro

O eixo microbiota-intestino-cérebro é um sistema de comunicação bidirecional entre o SNC e o trato gastrointestinal³. Apesar de os mecanismos ainda não serem integralmente conhecidos^{4,50}, várias evidências sugerem que esta interação bidirecional assenta em quatro vias de comunicação, incluindo as vias neuronal, imunológica, endócrina e metabólica^{6,10,51}.

Apesar de o sistema gastrointestinal possuir um conjunto de terminações nervosas intrínsecas que lhe proporciona um certo grau de autonomia para realizar as suas funções, o Sistema Nervoso Entérico (SNE), ele permanece em constante interação com o SNC⁵⁰, que regula a motilidade, as secreções e a imunidade da mucosa intestinal¹⁰.

A microbiota intestinal assume um papel fulcral na relação entre o intestino e o cérebro, sendo capaz de influenciar a capacidade cognitiva, a memória, a aprendizagem, o humor e o comportamento dos seres humanos⁵⁰. Em situações de disbiose, com proliferação de microorganismos patogénicos, estes conseguem atravessar a barreira do epitélio intestinal e eventualmente, numa segunda instância, a BHE, devido à diminuição da expressão de proteínas das junções de oclusão, nomeadamente da ocludina e da claudina-5. Estas são responsáveis pela união das células epiteliais, pelo que a sua reduzida expressão induz o aumento da permeabilidade da BHE⁵². Deste modo, a microbiota intestinal consegue influenciar o CNS, através da sua capacidade de sintetizar neurotransmissores, como acetilcolina (ACh), catecolaminas, ácido gama-aminobutírico (GABA), histamina, melatonina e serotonina, capazes de atravessar a BHE e atingir o cérebro^{4,52}. Assim, vários estudos recentes sugerem que a microbiota intestinal assume um papel importante na fisiopatologia das doenças neurológicas^{6,52}.

3.1. Vias de Comunicação Microbiota-Intestino-Cérebro

A comunicação entre a microbiota, o intestino e o cérebro pode ser assegurada por quatro vias de comunicação: neuronal, endócrina, imunológica e metabólica - que interagem de forma dinâmica entre si (Figura 2)³.

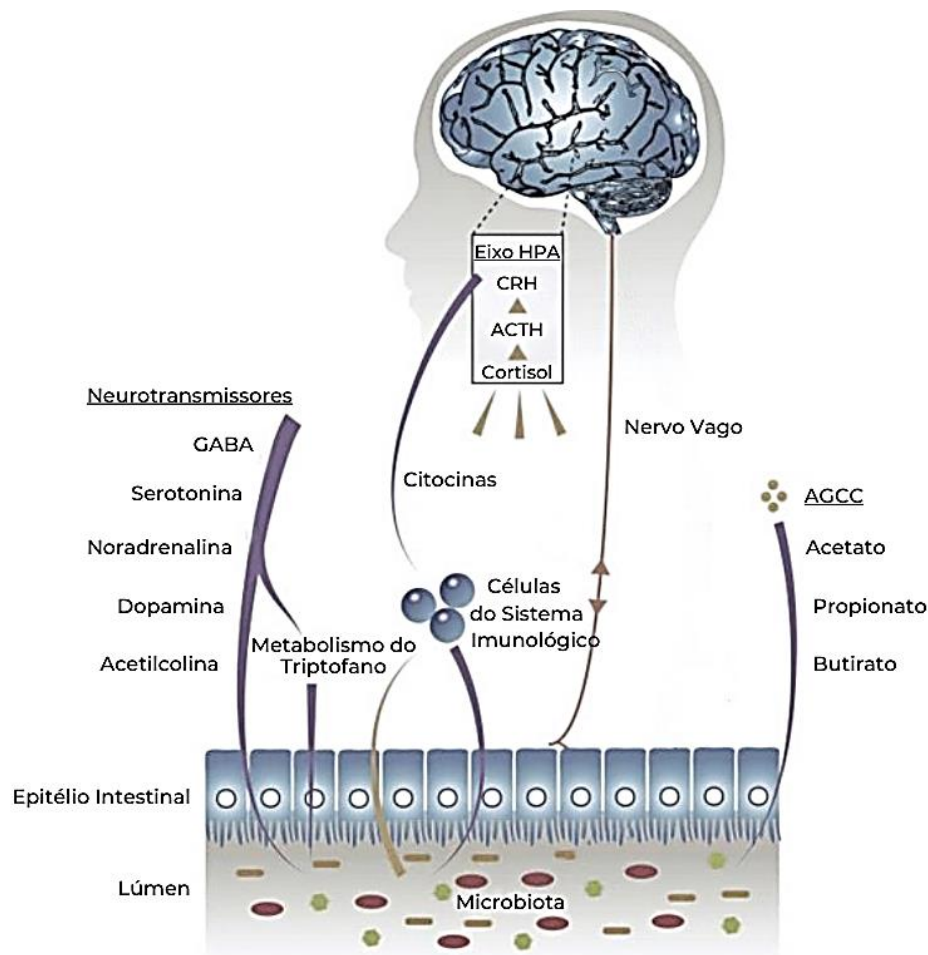


Figura 2| Vias de comunicação entre a microbiota, o intestino e o cérebro.
Abreviaturas: ACTH, Hormona Adrenocorticotrópica; AGCC, Ácidos Gordos de Cadeia Curta; CRH, Hormona de Libertação de Corticotropina; GABA, Ácido Gama-Aminobutírico; HPA, Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal. [Adaptado de ⁵⁵]

3.1.1. Via Neuronal

Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) é um conjunto complexo de neurónios e de vias nervosas que regulam processos fisiológicos, nomeadamente a pressão arterial, a frequência cardíaca, a temperatura corporal, o peso, o metabolismo e o equilíbrio hidroeletrólítico. De notar, o SNA regula a homeostasia fisiológica do organismo de forma involuntária. O SNA é constituído pelo sistema nervoso simpático (SNS), responsável pela diminuição dos movimentos peristálticos intestinais, pela estimulação da produção de adrenalina e noradrenalina pelas glândulas suprarrenais e pela intensificação da libertação de glicose armazenada no fígado, e pelo sistema nervoso parassimpático, que atua antagonicamente ao SNS ¹³.

Nervo Vago

O nervo vago é o principal componente do sistema nervoso parassimpático, constituído por 80% de fibras aferentes e 20% de fibras eferentes^{13,54}. As fibras aferentes encontram-se distribuídas por todas as camadas da parede intestinal, no entanto não atravessam a camada epitelial, não entrando em contacto direto com a microbiota intestinal. Como tal, estas fibras apenas conseguem transmitir sinais indiretos através de metabolitos sintetizados pela microbiota intestinal ou através de células localizadas no epitélio, as células enteroendócrinas (CEE), abordadas no próximo subcapítulo. As CEE são células fundamentais na deteção do conteúdo luminal bacteriano e dos metabolitos bacterianos, regulando a motilidade gastrointestinal, as secreções e a ingestão de alimentos, através do seu efeito indireto sobre as fibras aferentes do nervo vago⁵⁶.

O nervo vago representa a principal via aferente entre a cavidade abdominal e o cérebro, existindo evidências suficientes que apontam para a capacidade da microbiota intestinal ativar esta via, provocando efeitos comportamentais e fisiológicos no cérebro. A título de exemplo, o nervo vago é responsável por mediar o efeito do probiótico *Lactobacillus reuteri* no processo de cicatrização de feridas em murganhos, aumentando a libertação de ocitocina do hipotálamo, efeito este que foi efetivamente bloqueado após vagotomia⁵⁷.

3.1.2. Via Endócrina

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

As citocinas produzidas na mucosa intestinal chegam ao cérebro através da corrente sanguínea. Em circunstâncias fisiológicas normais elas não são capazes de atravessar a BHE. No entanto, estudos revelam que quando a permeabilidade da BHE se encontra aumentada, as citocinas conseguem atravessá-la e atingir o hipotálamo. Neste contexto, as citocinas IL-1 e IL-6 ativam o mecanismo de *stress* do núcleo (*core stress system*), o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), resultando na ativação do núcleo paraventricular do hipotálamo que liberta a hormona de libertação de corticotropina (CRH), responsável por estimular a secreção da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) pela hipófise anterior. A ACTH é secretada para a circulação sistémica e atua no córtex das glândulas suprarrenais, induzindo a libertação de glucocorticoides, nomeadamente o cortisol nos humanos e a corticosterona nos roedores

^{13,57}.

Células Enteroendócrinas

As CEE são células especializadas que se encontram distribuídas ao longo da mucosa intestinal, representando aproximadamente 1% das células epiteliais. Estas células interagem com as fibras aferentes do nervo vago através da libertação de serotonina, ativando os recetores 5-HT₃ presentes nestas fibras, ou através da libertação de hormonas intestinais, como a colecistocinina (CCK), o peptídeo I semelhante ao glucagon (GLP-I) e o peptídeo YY (PYY) (hormonas anorexigénicas, capazes de inibir o apetite), bem como a grelina e a orexina (hormonas orexigénicas, capazes de induzir o apetite) ⁵⁷.

Após as refeições, as CEE libertam GLP-I, CCK e PYY, especialmente após a ingestão de hidratos de carbono ou lípidos. Estes peptídeos ligam-se aos respetivos recetores (recetores de GLP-I, de CCK e aos recetores Y) presentes no núcleo do trato solitário e no hipotálamo, inibindo o esvaziamento gástrico, induzindo saciedade e reduzindo a ingestão alimentar. No entanto, a GLP-I é rapidamente metabolizada pela dipeptidil peptidase IV, sendo improvável que atinja o SNC para ativar os seus recetores ⁵⁷.

Estudos realizados em murganhos *germ free* indicam que estes animais expressam menos PYY, GLP-I e CCK, o que sugere que a microbiota intestinal pode estimular a produção destes peptídeos. Com efeito, as proteínas secretadas pela bactéria *Escherichia coli* são capazes de estimular a libertação de PYY e GLP-I. Em particular, a peptidase caseinolítica B (ClpB), um antígeno mimético da hormona estimuladora de α -melanócitos (α -MSH), pode estimular a libertação destes peptídeos através da ligação ao recetor de melanocortina 4 (MCR4) presente nas CEE. Também os AGCC, como é o caso do propionato (agonista dos recetores de ácidos gordos livres - FFAR1 e FFAR3), aumentam a secreção de CCK, PYY e GLP-I através da ligação aos recetores FFAR1 e FFAR3 expressos nas CEE ⁵⁷.

3.1.3. Via Imunológica

O sistema imunológico também exerce uma comunicação bidirecional com o SNC. A microbiota intestinal pode conduzir a efeitos indiretos no sistema imunológico inato, resultando na alteração dos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias em circulação, que podem afetar diretamente a função cerebral ⁵⁸.

Citocinas

Os mediadores de sinalização do sistema imunológico são as citocinas, conseguindo atingir o cérebro através do nervo vago ou acedendo diretamente através dos órgãos circunventriculares, cujos capilares são relativamente permeáveis face às restantes regiões da

BHE. As bactérias Gram-negativas estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas IL-6 e IL-1 β , ligando os lipopolissacarídeos (LPS) presentes nas suas paredes celulares a recetores TLR (ex. TLR-4) expressos em monócitos, macrófagos e na microglia. Em situações de disbiose, o aumento da permeabilidade da barreira intestinal permite a translocação de bactérias do lúmen intestinal para a circulação sistémica, onde podem provocar uma resposta inflamatória através da ligação aos recetores TLR-4 presentes nas células do sistema imunológico em circulação ⁵⁷.

A resposta inflamatória intestinal pode também modular as funções cerebrais através do nervo vago. Prova disso é um estudo que demonstra que a inflamação intestinal em murganhos, induzida por uma infeção com *Campylobacter jejuni*, está associada à ativação neuronal nos gânglios sensoriais do nervo vago e no núcleo do trato solitário ⁵⁷.

3.1.4. Via Metabólica

As bactérias intestinais conseguem sintetizar diversos neurotransmissores e neuromoduladores (Tabela I) ⁵⁸, que atuam maioritariamente ao nível do SNE ⁵⁶.

Tabela I | Neurometabolitos sintetizados por microorganismos. [Adaptado de ⁵⁸]

Microorganismo	Metabolito
<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp.	GABA
<i>Escherichia</i> spp. <i>Bacillus</i> spp. <i>Saccharomyces</i> spp.	Noradrenalina
<i>Candida</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Escherichia</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp.	Serotonina
<i>Bacillus</i> spp.	Dopamina
<i>Lactobacillus</i> spp.	Acetilcolina

GABA

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso. Para além do organismo humano também as bactérias (ex. *Lactobacillus brevis* e *Bifidobacterium dentium*) têm a capacidade de converter o glutamato (principal neurotransmissor excitatório do SNC) em

GABA, utilizando a enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD) e a forma ativa da vitamina B6 (fosfato piridoxal) como coenzima, processo designado por descarboxilação ¹³.

Apesar de ainda não se conhecer a verdadeira importância da produção de GABA pelas bactérias no lúmen intestinal do organismo humano, estudos demonstram níveis muito baixos de GABA em murganhos *germ free* em comparação com os convencionais. Outro estudo revelou que a bactéria probiótica *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) consegue produzir um lipopeptídeo com propriedades analgésicas, o C12AsnGABAOH. Este lipopeptídeo permite a difusão facilitada do GABA através da barreira epitelial, ativando os recetores GABA_B nos neurónios sensoriais ¹³, inibindo o potencial excitatório pós-sináptico ⁵⁹.

A capacidade do GABA produzido periféricamente conseguir atravessar a BHE por difusão facilitada ou por transporte ativo é um assunto que permanece em debate ⁵⁷. No entanto, um estudo sugere a existência de um transportador para o GABA na BHE, podendo representar o meio de regulação da neurotransmissão GABAérgica pelas bactérias comensais da microbiota intestinal ⁶⁰.

Metabolismo do Triptofano

O triptofano é um aminoácido essencial precursor da serotonina e da quinurenina ¹⁷. O triptofano não é produzido pelo organismo, sendo fundamental a sua ingestão através de alimentos ricos em proteína. Uma vez absorvido no intestino passa para a circulação sanguínea, onde circula quer na fração livre quer ligado à albumina, sendo capaz de atravessar a BHE através do transportador de aminoácidos para participar na síntese de serotonina no SNC. No entanto, a grande maioria da serotonina encontra-se no intestino, onde é sintetizada pelas células enterocromafins presentes na mucosa gastrointestinal ⁶¹.

Independentemente da localização no eixo microbiota-intestino-cérebro, a cascata de síntese é similar. Inicialmente, o triptofano é hidroxilado em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela enzima triptofano hidroxilase (TPH). O 5-HTP é o produto intermediário da serotonina após descarboxilação pela enzima aminoácido aromático descarboxilase (AADC) ⁶¹. No entanto, cerca de 90% do triptofano é metabolizado pela via da quinurenina ⁶². O triptofano origina quinurenina através da ação da enzima hepática triptofano-2,3-dioxigenase (TDO) ou da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO1) presente na maioria dos tecidos, incluindo o intestino ¹³. A expressão de TDO pode ser induzida por glucocorticoides ou pelo triptofano, enquanto a expressão de IDO1 pode ser induzida pela ação de citocinas inflamatórias, em particular pelo interferão gama (IFN- γ). Uma vez produzida, a quinurenina é posteriormente metabolizada por duas vias distintas, uma leva à produção de ácido quinurénico (antagonista do recetor $\alpha 7$ nicotínico e antagonista do recetor N-metil-D-aspartato, NMDA) que possui

um efeito neuroprotetor, e a outra leva à produção de ácido quinolínico (agonista do recetor NMDA) que possui um efeito neurotóxico (Figura 3) ⁶¹.

Estudos apontam para a desregulação da via da quinurenina, a via metabólica dominante do triptofano ⁶³, em diversas doenças do SNC e do trato gastrointestinal ⁵⁸. Alguns estudos realizados em murganhos *germ free* apontam para um reduzido metabolismo do triptofano através da via da quinurenina, o que pode ser responsável pela elevada biodisponibilidade de triptofano em circulação ^{59,60}. Outro estudo relaciona a redução de *Lactobacillus reuteri* seguida de stress crónico com o aumento da concentração de quinurenina, o que é consistente com o facto de as enzimas presentes na via da quinurenina, nomeadamente a IDO, serem sensíveis a ambientes de oxidação-redução ¹³.

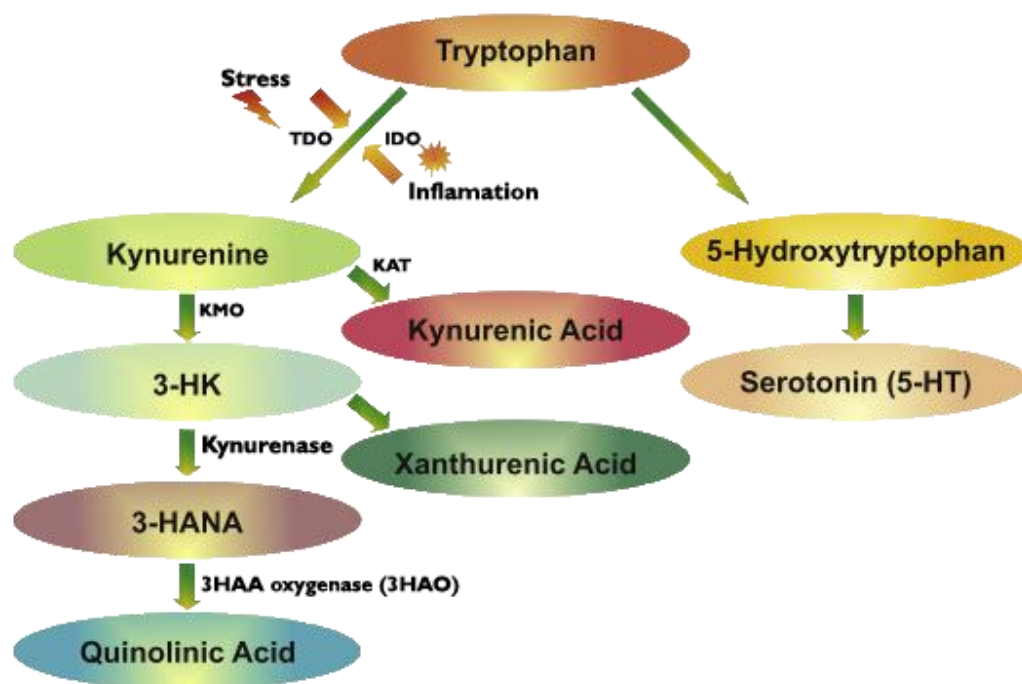


Figura 3| Metabolismo do triptofano. Abreviaturas: KAT, Quinurenina Aminotransferase; KMO, Quinurenina-3-Monoxigenase; 3HAA, Ácido 3-Hidroxi-antranílico; 3-HANA, Ácido 3-Hidroxi-antranílico; 3-HK, 3-Hidroxi-quinurenina. [Adaptado de ⁶²]

Serotonina

A microbiota intestinal regula os níveis periféricos de serotonina. A serotonina é uma hormona e um neurotransmissor excitatório produzido em elevada quantidade no trato gastrointestinal, conhecida pelo seu envolvimento nos estados de ansiedade e depressão ⁶⁴.

A serotonina tem demonstrado um papel na modulação da mobilidade bacteriana e na indução da expressão de genes virulentos em bactérias. A forma inativa da serotonina - forma conjugada - foi encontrada numa percentagem superior nos murganhos *germ free*, enquanto a forma biologicamente ativa - forma não conjugada - foi encontrada em maior concentração nos murganhos com microbiota intestinal ¹³.

4. Doenças Neurodegenerativas

As DN são uma causa comum e crescente de mortalidade e morbidade em todo o mundo, especialmente na população idosa ⁶⁵. Estima-se que atualmente cerca de 50 milhões de pessoas sofrem de demência e, devido ao envelhecimento da população a nível mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que em 2050 afete aproximadamente 152 milhões de pessoas ⁹.

Curiosamente, apesar da extensa investigação realizada no âmbito das DN, tem permanecido praticamente esquecido o facto de estas patologias estarem frequentemente associadas a sintomas gastrointestinais. A diminuição da frequência dos movimentos intestinais, a distensão abdominal e a obstipação são achados frequentes e têm um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes ¹¹. A presença destes sintomas gastrointestinais sugere que o trato gastrointestinal poderá estar envolvido na fisiopatologia destas doenças ⁵⁴.

Os doentes que padecem de DN possuem uma composição diferente da microbiota intestinal ⁵⁴. A disbiose da microbiota intestinal tem sido associada a diversas patologias cerebrais, como é o caso das perturbações do espectro do autismo, da epilepsia, da esclerose múltipla, da ELA, da DA e da DP, o que sugere uma comunicação direta ou indireta entre a microbiota intestinal e o SNC ⁹.

As DN como a DA, a DP e a ELA são caracterizadas pela progressiva perda de neurónios, declínio das funções cognitivas e comprometimento das funções motoras, bem como alterações comportamentais e demência. Apesar de cada uma destas doenças ser desencadeada por mecanismos patogénéticos distintos, todas são caracterizadas por neuroinflamação crónica ⁹.

Estudos recentes revelam o papel da microbiota intestinal na neuroinflamação, enaltecendo em particular o papel dos LPS, derivados de bactérias Gram-negativas, no desenvolvimento de DN através do aumento do *stress* oxidativo e da inflamação. Existem cada vez mais evidências do papel essencial que o *stress* oxidativo possui na génese e na progressão destas doenças ¹⁵. Evidências revelam que a disbiose está associada a um aumento da permeabilidade intestinal neste tipo de doenças, propiciando a translocação bacteriana para a mucosa intestinal e o conseqüente aumento dos níveis de LPS na circulação sanguínea ⁶⁶. O LPS é uma importante molécula pró-inflamatória mas também o *stress* oxidativo, gerado pela ativação de NADPH oxidase 2 (NOX2), promove a ativação, a proliferação e a diferenciação das células T, que podem contribuir para a inflamação e para o processo neurodegenerativo ⁶⁷. De facto, doentes com DN possuem uma elevada ativação de NOX2, que pode estar potencialmente implicada no processo neuroinflamatório ¹⁵.

4.1. Doença de Alzheimer

Epidemiologia

A DA é uma DN progressiva e irreversível⁵⁰, sendo a forma mais comum de demência na população idosa^{7,10,59}. Afeta cerca de uma em cada quatro pessoas com idades acima dos 85 anos, sendo mais frequente em indivíduos do sexo feminino⁶⁵. Estima-se que, em 2050, o número de doentes com Alzheimer atinja os 115 milhões de pessoas em todo o mundo⁶⁹.

Evidências sugerem que os fatores exógenos críticos para o desenvolvimento da DA são o estilo de vida, a dieta e a obesidade⁷. No entanto, existem outros fatores de risco associados, incluindo doenças cerebrovasculares, traumatismos cranianos, hiperlipidemia, diabetes, tabaco e a presença do alelo $\epsilon 4$ no gene ApoE (apolipoproteína E). Por outro lado, o exercício físico regular, o consumo de uma dieta mediterrânica e uma elevada reserva cognitiva, são fatores com ação protetora⁶⁵.

Sintomas Clínicos

Os sintomas e sinais típicos da doença são a perda de memória, o declínio cognitivo e a dificuldade de realizar as atividades normais do quotidiano⁵⁰. A amnésia típica desta neuropatologia compromete a memória declarativa episódica, referente a memórias autobiográficas associadas a eventos, tempos, espaços e emoções específicas. Os doentes podem perder a noção dos locais adequados dos objetos, repetir conversas ou questões e apresentar dificuldades no domínio de datas e cumprimento de compromissos⁶⁵.

Caracterização Patológica

Patologicamente, a DA é caracterizada por vários eventos: (1) pela deposição extracelular de peptídeos β -amilóides ($A\beta$) fibrilares em placas senis, (2) pela acumulação intracelular de proteínas tau hiperfosforiladas em células nervosas formando tranças neurofibrilares, (3) pela ativação da microglia, (4) por perda de neurónios e (5) pela disfunção sináptica, que em conjunto conduzem à progressiva lesão neuronal^{6,7}.

Os peptídeos $A\beta$ são produtos resultantes da clivagem da proteína precursora amilóide (PPA) e polimerizam-se em fibrilhas por auto-agregação, formando as placas senis, o que estimula a inflamação e a neurotoxicidade¹⁰.

A proteína tau é uma proteína solúvel que faz parte do conjunto de proteínas associadas aos microtúbulos (MAP), cujo papel é essencial para a normal configuração da extensão do neurónio, a polarização celular e o transporte axonal⁷.

A acumulação destes dois marcadores patológicos induz disfunção mitocondrial, ocorrendo danos no genoma da mitocôndria, aumento do *stress* oxidativo, alterações na permeabilidade da membrana mitocondrial e consequente diminuição da produção de ATP. Isto leva a que ocorra disfunção sináptica, apoptose neuronal e, em última instância, défices cognitivos ⁷⁰. Vários estudos têm demonstrado o aumento em circulação de marcadores neuroinflamatórios, como as interleucinas IL-1 β e IL-6 e os fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α) em pessoas com diagnóstico clínico de DA ¹⁰.

Existe uma crescente evidência experimental de que as espécies reativas de oxigénio (ROS), em especial o radical superóxido, derivadas do NOX2 são importantes nas vias apoptóticas e na mediação da resposta inflamatória que ocorre ao nível do SNC. A produção de ROS dependente de NOX2 pode ser detetada na microglia, nos astrócitos, nos neurónios, nas plaquetas e nas células endoteliais, relacionando-se com o declínio cognitivo. Verifica-se também uma relação próxima entre a atividade da NOX2, os níveis de A β e a degeneração de neurónios dopaminérgicos ⁷¹.

A Inflamação na Doença de Alzheimer

Em circunstâncias normais, a resposta imune cerebral é iniciada pela microglia e termina com a eliminação dos agentes patogénicos, morte celular e restauração tecidual. No entanto, sob certas condições patológicas, em que o insulto permanece ou a resposta imune está alterada ou comprometida, desenvolve-se um processo de inflamação crónica que, com o passar do tempo, é lesivo para os neurónios, contribuindo para a sua progressiva destruição. O termo neuroinflamação refere-se à libertação de elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas IL-1 e IL-6, o TNF- α e o fator de transformação do crescimento (TGF- β), que prolongam o processo inflamatório e a resposta imune por parte dos neurónios ⁷².

Microbiota Intestinal

Estudos recentes sugerem uma correlação entre o risco de desenvolver a DA e o estado de inflamação crónica no intestino, motivo pelo qual a disbiose é apontada como o principal elo de ligação entre a microbiota intestinal e a progressão da DA ⁷².

Doentes que sofrem de Alzheimer possuem uma diferença significativa na composição e na diversidade da microbiota intestinal ⁶⁸, em particular uma reduzida abundância de *Eubacterium rectale* e *Bacteroides fragilis*, que possuem atividade anti-inflamatória, sendo espécies produtoras de AGCC, como o butirato e o propionato ^{7,69}. O butirato ativa a

expressão de genes que estão relacionados com a gluconeogénese intestinal através de mecanismos dependentes de adenosina monofosfato (AMP), enquanto o propionato (substrato da gluconeogénese intestinal) ativa o GPR41 (receptor de AGCC) na veia porta, estimulando ainda mais a gluconeogénese intestinal. Assim, o butirato e propionato podem inibir as interações entre os peptídeos A β , reduzindo a acumulação de oligómeros neurotóxicos no cérebro ⁷.

Em contrapartida, verifica-se uma elevada abundância de *Escherichia* e *Shigella*, que possuem atividade pró-inflamatória e estão associadas à produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas IL-6 e IL-1 β , a quimiocina 2 (CXCL2) e o inflamassoma NLRP3, e à deposição de peptídeos A β no cérebro ^{73,69}. Estas bactérias são também responsáveis por libertar LPS que, quando associadas a um estado de disbiose, conseguem ultrapassar a BHE e chegar ao cérebro. Prova disso, são estudos que encontraram a presença de LPS junto a placas senis e em redor de vasos sanguíneos ¹⁵. Além disso, alguns estudos reportam que a infeção crónica por *Helicobacter pylori* em doentes com DA pode estimular a libertação de mediadores inflamatórios e a deposição de peptídeos A β ¹⁰.

4.2. Doença de Parkinson

Epidemiologia

A DP é uma DN que afeta mais de 1% da população acima dos 65 anos ¹⁰ e 0,3% da população em geral. A prevalência e a incidência da doença é 1,5 a 2 vezes superior nos homens em relação às mulheres ⁶⁵.

Existem diversos fatores epidemiológicos que contribuem para o surgimento desta patologia, como fatores ambientais (toxinas e pesticidas) e fatores genéticos; no entanto a maioria dos casos são esporádicos, sem história familiar da doença ¹⁰.

Sintomas Clínicos

A DP é uma doença progressiva e debilitante, caracterizada por distúrbios motores, incluindo bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular, instabilidade postural e dificuldade na marcha ⁷⁴.

Esta neuropatologia é também caracterizada por distúrbios não-motores, típicos de disfunção autonómica (obstipação, náuseas, disfagia, sialorreia, hipotensão ortostática, disfunção do esfíncter esofágico superior), perturbações do sono (insónia, parassónias comportamentais do sono REM, sonolência diurna excessiva), depressão, ansiedade, transtornos de humor, perturbações cognitivas, dor, anosmia, hipomímia, hipofonia e

alterações visuais^{57,66}, sintomas que afetam negativamente a qualidade de vida dos doentes¹⁰. Por vezes, os sintomas não-motores aparecem décadas antes dos sintomas motores^{50,67}.

A obstipação é a manifestação clínica não-motora mais comum na DP, reportada em 80% a 90% dos doentes⁷⁷. Para além da obstipação também a sialorreia (70%), a disfagia (52%), as náuseas (24%) e o tempo prolongado de trânsito intestinal (66%) constituem os principais sintomas intestinais associados à DP e que têm sido alvo de atenção por parte da comunidade científica^{50,69}. As perturbações gastrointestinais representam um dos sinais primordiais da DP, o que sugere que a etiologia desta DN pode ter origem no trato gastrointestinal¹¹.

Várias alterações moleculares têm sido apontadas como responsáveis pelo aparecimento destes sintomas, tais como o aumento da permeabilidade da barreira intestinal devido a uma reduzida expressão de proteínas das junções de oclusão, a disbiose, a inflamação intestinal e o aumento dos níveis entéricos de α -sinucleína⁵⁰.

Caracterização Patológica

A DP é caracterizada patologicamente pela perda de neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta*⁶⁵ e pela agregação de α -sinucleína (proteína insolúvel), um dos principais componentes dos corpos de Lewy e dos neuritos de Lewy⁵⁰. Assim, o biomarcador patológico é a presença de corpos de Lewy que incluem α -sinucleína e ubiquitina. Nesta neuropatologia a α -sinucleína é também encontrada nos astrócitos e células oligodendrogliais⁶⁵.

Estudos revelam que os agregados da proteína α -sinucleína são frequentemente encontrados nos neurónios do Sistema Nervoso Periférico, incluindo os neurónios do SNE presentes no intestino⁹.

Microbiota Intestinal

Estudos recentes têm incidido na presença de disbiose e de alterações da microbiota fecal em doentes com DP. O aumento da permeabilidade intestinal devido à disrupção da integridade da barreira intestinal tem sido associados à agregação de α -sinucleína⁷⁷ e à acumulação de *Escherichia coli* na mucosa do cólon sigmóide¹⁰. A α -sinucleína pode ativar a microglia no cérebro de indivíduos com DP, o que coincide com um significativo aumento dos marcadores de neuroinflamação⁹.

Evidências clínicas baseadas na análise da microbiota fecal indicam que os doentes com Parkinson apresentam alterações muito relevantes na composição das bactérias entéricas¹¹.

A abundância de *Prevotellaceae* tem sido validada como um biomarcador extremamente sensível para o diagnóstico da DP, apresentando-se significativamente reduzida nestes doentes ¹⁰. Dentro da família de *Prevotellaceae*, destaca-se a *Prevotella*, um género de bactérias Gram-negativas benéficas associadas ao metabolismo de diversos polissacarídeos de origem vegetal e de vitaminas em metabolitos bioativos e à produção de AGCC. Baixos níveis de *Prevotella* estão associados a uma diminuição da produção de mucina e a um aumento da permeabilidade intestinal, dois achados associados à disbiose da microbiota intestinal e à DP ⁹. Para além da supressão de *Prevotellaceae* também se verifica a redução de microorganismos com capacidade de produzir moléculas anti-inflamatórias, tais como os AGCC, nomeadamente *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia* e *Faecalibacterium*, e o aumento daqueles que produzem mediadores pró-inflamatórios, tais como o LPS, sendo a *Proteobacteria*, a *Enterococcaceae* e a *Enterobacteriaceae* os principais exemplos ^{10,11,12}.

Além disso, nos doentes com Parkinson verifica-se ainda uma diminuição significativa nos níveis de AGCC, incluindo butirato, propionato e acetato, devido à diminuição da espécie *Faecalibacterium prausnitzii* ¹¹.

Curiosamente, à semelhança do que já foi referido para a DA, também na DP a bactéria *Helicobacter pylori* parece ter um papel na etiologia da doença. Esta bactéria pode encontrar-se na camada mucosa do estômago humano, causando uma infeção que pode ser sintomática ou assintomática ¹².

Na comunidade científica existe a hipótese de que a infeção crónica por *Helicobacter pylori* possa estar na origem da DP, pois inibe a absorção de levodopa ⁷⁹. A levodopa é um fármaco que permite compensar a diminuição dos níveis de dopamina conduzidos pela DP, ao ser transformada em análogos de dopamina pela enzima DOPA descarboxilase e é crucial na terapêutica da doença, uma vez que a dopamina não ultrapassa a BHE, não podendo por isso ser administrada ⁸. Além disso, está também associada ao aumento da severidade e rapidez de progressão da doença ⁸⁰. Estudos revelam que a incidência de infeção por *Helicobacter pylori* é significativamente maior em doentes com Parkinson do que na generalidade da população ⁹. Por outro lado, a erradicação da infeção de *Helicobacter pylori* em doentes com DP melhora significativamente os sintomas da doença ^{73,74}, nomeadamente o aumento do comprimento da passada e a diminuição da rigidez, independentemente do uso de medicação anti-parkinsonica ⁹.

5. Oportunidades Terapêuticas

Existem seis estratégias de intervenção que têm suscitado interesse na regulação da microbiota intestinal, com potencial impacto na prevenção de DN, nomeadamente probióticos, prebióticos, simbióticos, antibióticos, dieta e transplante de microbiota fecal ³.

5.1. Probióticos

Os probióticos são microorganismos vivos, nomeadamente bactérias, que, uma vez ingeridos em quantidades adequadas, beneficiam a saúde do hospedeiro. As bactérias produtoras de ácido láctico, nomeadamente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, representam a grande maioria dos probióticos ¹⁷ presentes nos alimentos (iogurtes, queijos, pickles) e nos suplementos alimentares ⁸³.

Estudos demonstram que o uso de probióticos reduz a inflamação, modula fatores neurotróficos (ex. BDNF), restabelece a permeabilidade intestinal e restitui a composição da microbiota intestinal em termos de riqueza e diversidade ¹⁷.

No caso de intervenções nos primeiros anos de vida, verifica-se que o uso de probióticos atenua os impactos que advêm do uso de antibióticos, de partos por cesariana, de stress intrauterino e perinatal, de uma dieta materna rica em gorduras e de ativação imunológica materna ¹³.

A administração de substâncias contendo probióticos como suplementos alimentares possui efeitos benéficos na atividade sináptica e na função cognitiva. Por sinal, a administração de probióticos (*Lactobacillus fermentum*) reverte as alterações fisiológicas e psicológicas provocadas pela administração de ampicilina ⁷².

Em 2018, BONFILI *et al.* demonstraram que uma formulação de probióticos (SLAB51) reduziu significativamente o stress oxidativo no cérebro de murganhos com DA, representando uma promissora terapêutica adjuvante no tratamento desta doença. Mais concretamente, a formulação SLAB51, constituída por *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* e *Lactobacillus brevis*, proporcionou a alteração da composição da microbiota intestinal e os seus metabolitos, favorecendo a proliferação de espécies anti-inflamatórias e interferindo positivamente na concentração de hormonas e peptídeos fundamentais para a regulação da homeostasia e da digestão dos alimentos ⁸⁴.

No cérebro de murganhos com DA verifica-se uma diminuição da funcionalidade e da expressão de sirtuína I (SIRT1), uma proteína pertencente à família das histonas desacetilases

NAD⁺ dependentes e que possui potencial neuroprotetor e antioxidante. Esta proteína está concomitantemente envolvida quer na sobrevivência celular, quer na regulação da expressão de genes antioxidantes, como os que codificam a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e as peroxirredoxinas 3 e 5. Por sua vez, a diminuição de SIRT1 está relacionada com a acumulação de peptídeos A β e com a hiperfosforilação de proteínas tau no córtex cerebral de doentes com DA. Segundo este estudo, a administração de SLAB51 demonstrou um aumento significativo de SIRT1 ocorrendo desacetilação e consequente ativação do recetor de ácido retinóico beta (RAR β), estimulando a transcrição do gene ADAM10 (metaloproteinase de matriz 10) e consequentemente a via não amiloidogénica do processo da PPA, com efeito na prevenção da deposição de peptídeos A β no cérebro dos murganhos com DA ⁸⁴.

Por outro lado, a atividade de SIRT1 regula a acetilação do gene supressor tumoral p53, relacionado com a atividade apoptótica. Neste estudo foi demonstrado que a ativação de SIRT1 através do resveratrol reduz a acetilação do gene p53, promovendo a sobrevivência celular em detrimento da apoptose, corroborando, assim, a ação protetora de SLAB51 ⁸⁴.

Em 2016, BONFILI *et al.* já tinham levado a cabo um estudo no qual procederam a um tratamento de quatro meses com SLAB51. Após a administração de SLAB51, verificaram uma redução na concentração de citocinas pró-inflamatórias no plasma, bem como um aumento dos níveis de G-CSF, um fator estimulante de colónias de granulócitos. De notar que este modulador da resposta imune sistémica atua através da inibição de citocinas pró-inflamatórias, já tendo sido demonstrada a sua capacidade de diminuir a deposição de peptídeos A β e de reverter a função cognitiva associada à DA. A melhoria da função cognitiva é suportada pelo aumento da concentração plasmática de hormonas que atuam ao nível do intestino, nomeadamente a grelina, a leptina, o GLP-1 e o peptídeo inibidor gástrico (GIP). No respeito às suas funções, a grelina tem demonstrado contrariar os défices de memória e a degeneração sináptica, a leptina tem atuado como fator neurotróficos e exercido efeito neuroprotetores contra a toxicidade induzida pelos peptídeos A β e, por fim, as incretinas GLP-1 e GIP têm demonstrado um efeito neuroprotetor através da redução da acumulação de peptídeos A β . Verificou-se ainda um aumento da concentração de AGCC com ação anti-inflamatória, capazes de atuar diretamente no intestino e no cérebro devido à sua capacidade de ultrapassar a BHE ⁸⁵.

Adicionalmente ao descrito, a mistura de probióticos restaurou parcialmente a atividade enzimática da unidade catalítica proteossomal 20S e do proteossoma 26S, o que se demonstrou pela diminuição da acumulação de substratos específicos, como a ubiquitina conjugada e as proteínas p27 e p53. De salientar que, à medida que a atividade do proteossoma

é restaurada, os níveis de p53 diminuem e conseqüentemente os níveis de apoptose das células cerebrais também. Além disso, a administração de SLAB5I desencadeou a autofagia celular demonstrada pela diminuição da atividade da catepsina B e pelo aumento da atividade da catepsina L. Estas enzimas lisossomais estão envolvidas no desenvolvimento da DA. Por um lado, a catepsina B está associada à acumulação de placas peptídicas A β no cérebro e tem sido sugerida como a responsável pelo aumento da produção de peptídeos A β , por outro lado, a catepsina L aumenta a α -secretase, que por sua vez medeia a clivagem sequencial da PPA na via não amiloidogênica, não ocorrendo a formação de peptídeos A β associados à toxicidade neuronal ⁸⁵.

De acordo com o exposto, este estudo os autores conseguiram evidenciar que a modulação da microbiota intestinal através da administração de probióticos consegue retardar a progressão da DA, atuando ao nível da inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias, do aumento da concentração de hormonas intestinais, da restauração da atividade enzimática do proteossoma, da diminuição da acumulação de peptídeos A β e da melhoria da função cognitiva. Comprovaram, assim, que os probióticos possuem um papel importante na prevenção e num possível tratamento da DA ⁸⁵.

Apesar de existirem alguns estudos que demonstram resultados positivos em modelos animais com DN, é fundamental proceder a mais estudos capazes de estabelecer e corroborar os possíveis benefícios dos probióticos na prevenção e no tratamento destas doenças ⁸⁶.

5.2. Prebióticos

Os prebióticos são compostos por nutrientes não digeríveis que promovem seletivamente o crescimento de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e a atividade da microbiota intestinal ¹⁷. Os principais tipos de prebióticos são os oligossacarídeos, os ácidos gordos insaturados, os polifenóis e as fibras alimentares, nomeadamente inulina, frutooligossacarídeos (FOS), GOS e amido resistente ³. As fontes típicas de prebióticos são as frutas, os vegetais e os cereais, em especial bananas, peras, espargos, alho-francês (oligossacarídeos), chicórias (inulina), aveia e trigo (amido) ¹³.

Uma dieta rica em fibras alimentares aumenta a diversidade da microbiota intestinal, aumenta a resistência da barreira intestinal, regula o metabolismo dos glúcidos melhorando o controlo da glucose e aumentando a sensibilidade à insulina, modula o metabolismo lipídico reduzindo os valores séricos das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e o colesterol total, por fim promovendo a saúde do eixo microbiota-intestino-cérebro ³.

Em 2017, CHEN *et al.* reportaram que a administração de FOS provenientes de *Morinda officinalis* (OMO) em modelos roedores com DA pode reduzir o stress oxidativo e reduzir a inflamação, regular a síntese e secreção de neurotransmissores e a apoptose neuronal. Os resultados deste estudo sugerem que os FOS promovem a abundância de *Lactobacillus* e melhoram os défices de memória, através da indução da expressão do fator de transcrição dependente de fosforilação (p-CREB) e do BDNF ⁸⁷.

A administração de OMO apresenta, então, diversas ações benéficas. Destaca-se, em primeiro lugar, a sua capacidade de reduzir os níveis de LPS e de citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas IL-5, IL-10 e IL-17. Pode, também, reverter a diminuição dos níveis de neurotransmissores no tecido cerebral, nomeadamente de norepinefrina, dopamina e serotonina, influenciando bactérias produtoras destes neurotransmissores. Concretamente, as espécies de *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces* são produtoras de norepinefrina, as espécies de *Bacillus* são produtoras de dopamina e as bactérias formadoras de esporos são produtoras de serotonina (Tabela 1) ⁸⁷.

Como evidenciado, este estudo demonstrou o potencial terapêutico dos prebióticos, em particular dos FOS, na DA. No entanto, são necessários mais estudos que comprovem o possível papel dos prebióticos na modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro e que avaliem os benefícios que poderão advir da sua utilização nesta e noutras DN ⁸⁷.

5.3. Simbióticos

Os simbióticos são constituídos tanto por probióticos como por prebióticos, com o intuito de beneficiar da combinação das propriedades complementares de ambos ⁸³.

Os prebióticos não são digeridos no trato gastrointestinal e funcionam como substratos essenciais para o metabolismo bacteriano, possuindo um papel importante na modulação do crescimento e da atividade da microbiota ⁷⁷. No caso dos simbióticos, os probióticos beneficiam de uma maior eficácia desta associação, uma vez que os prebióticos aumentam a sua capacidade de sobrevivência enquanto atravessam o trato gastrointestinal superior e favorecem a sua colonização e o seu crescimento no intestino, verificando-se simultaneamente um crescimento de microorganismos residentes benéficos ⁸³.

Com o uso de simbióticos verifica-se o aumento da massa fecal e a alteração da regularidade dos hábitos intestinais. No entanto, a produção de certos metabolitos, em particular de AGCC, pela microbiota intestinal contribui também para a redução da estimulação do sistema imunológico na inflamação local, para a diminuição da permeabilidade do epitélio intestinal e para a modulação de disfunções neuromotoras e sensoriais ⁷⁷.

Em 2018, WESTFALL *et al.* realizaram um estudo em que administraram uma formulação simbiótica constituída por *Lactobacillus plantarum* NCIMB 8826 (Lp8826), *Lactobacillus fermentum* NCIMB 5221 (Lf5221), *Bifidobacterium longum* spp. *infantis* NCIMB 702255 (Bi702255) e Triphala (TFLA) num modelo da espécie *Drosophila melanogaster* com DA. De entre os constituintes desta formulação, a TLFA contém uma elevada concentração de ácido gálico, de ácido chebulínico e de epicatequina. O ácido gálico inibe a agregação de peptídeos A β e aumenta a eliminação de radicais livres. O Lf5221, por sua vez, é um potente produtor de ácido ferúlico, que possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. A atividade do ácido ferúlico é dependente da produção de esterases por Lp8826, capazes de converter este ácido em 4-vinilguaiacol e ácido hidroferúlico e, posteriormente, nos seus produtos metabólicos bioativos, o ácido cafeico e o ácido vanílico. Por fim, o ácido ferúlico e os seus metabolitos possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-apoptóticas e inibem a formação de fibrilhas A β ⁸⁸.

Com este estudo verificou-se uma diminuição da mortalidade prematura, bem como uma redução da acumulação de peptídeos A β , da atividade da acetilcolinesterase e da formação de ROS (atividade antioxidante) ⁸⁸.

Futuros ensaios clínicos deveriam incluir, para além de uma avaliação da microbiota intestinal após as intervenções com probióticos, prebióticos e simbióticos, uma avaliação passadas algumas semanas após a descontinuação da terapêutica, com o intuito de investigar os efeitos a longo prazo destas intervenções ⁷⁷.

5.4. Antibióticos

Os antibióticos podem afetar positiva ou negativamente o estado de disbiose da microbiota intestinal. Normalmente, são utilizados com o intuito de remover ou prevenir a colonização bacteriana no organismo humano. O uso de antibióticos de largo espectro de ação pode afetar significativamente a composição da microbiota intestinal, reduzir a sua biodiversidade e retardar a recolonização por longos períodos de tempo após a administração ⁷².

A eliminação de bactérias patogénicas, como é o caso da bactéria *Helicobacter pylori*, recorrendo a um regime antibiótico de erradicação triplo (omeprazol, claritromicina e amoxicilina) tem obtido resultados positivos nos parâmetros cognitivos e funcionais de doentes com Alzheimer. Alguns antibióticos capazes de reduzir a neuroinflamação associada ao estado de disbiose da microbiota intestinal possuem efeitos benéficos na DA, nomeadamente efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios, anti-tau e anti-amilóides ⁷².

Concretizando, de um ponto de vista mecanístico, um estudo sobre o papel da rifampicina na DA revela, primeiramente, que os seus efeitos neuroprotetores têm por base a sua atividade antioxidante, isto é, a inibição da síntese ou rápida eliminação de radicais de oxigênio livres, responsável pela diminuição da neuroinflamação. Também a regulação positiva da proteína transportadora de efluxo P-gp (glicoproteína P) permite a eliminação de peptídeos A β presentes no cérebro através da BHE, contribuindo para a diminuição da neurotoxicidade. O papel anti-inflamatório da rifampicina, por sua vez, é potenciado pela diminuição dos recetores TLR2 e das proteínas quinase ativadas por mitógenos (MAPK), através da supressão do NF-kB. Adicionalmente, a rifampicina possui também uma significativa atividade inibitória na acumulação de proteínas tau e amilóides, na hiperfosforilação das proteínas tau, na ativação microglial e nas cascatas apoptóticas, o que sugere que este antibiótico apresenta um potencial efeito neuropreventivo no desenvolvimento de DN ⁸⁹. Com efeito, em modelos animais DA, a administração de rifampicina reduz os níveis cerebrais de A β e de citocinas inflamatórias, tais como as interleucinas IL-1 e IL-6, o TNF- α e o TGF- β . Não obstante, a administração de minociclina revela-se também importante, possuindo efeitos semelhantes nos níveis de A β e reduzindo a ativação da microglia, enquanto a administração de rapamicina, para além de diminuir os níveis de A β e a ativação da microglia também reduz a fosforilação da proteína tau ⁷².

O uso de antibióticos também é um método de investigação muito útil para avaliar o impacto das perturbações da microbiota intestinal nas funções cerebrais e no comportamento. Um dos aspetos a ter em consideração na escolha dos antibióticos é a sua capacidade de absorção no trato gastrointestinal. Os antibióticos que não são absorvidos (vancomicina, neomicina e bacitracina) possuem a vantagem de combater a microbiota no intestino sem atingir a circulação sistémica, evitando assim potenciais efeitos sistémicos ou efeitos no SNC, permitindo avaliar diretamente o efeito da disrupção da microbiota no cérebro. Por outro lado, outros antibióticos, como o metronidazol e a minociclina, podem atingir o SNC e afetar diretamente o cérebro e o comportamento ¹³.

A possibilidade de uma intervenção terapêutica ou preventiva recorrendo à administração de antibióticos é aliciante devido à relação custo-benefício, uma vez que é um tratamento de baixo custo e que pode ser combinado com um regime alimentar específico contendo probióticos, de modo a que ambos atuem sinergicamente ⁷².

Esta opção terapêutica deverá, no entanto, ser cuidadosamente avaliada em humanos para o tratamento de DN, nomeadamente da DA e da DP, dado que os possíveis benefícios desta intervenção terapêutica poderão retorquir-se com a possibilidade do aparecimento de

resistências aos antibióticos. Atualmente, ainda existem poucas evidências científicas que corroborem a eficácia do uso de antibióticos no tratamento de DN ⁷².

5.5. Dieta

A prolongada alteração de hábitos alimentares pode ter consequências benéficas ou prejudiciais para a saúde, possibilitando o surgimento de novas alternativas terapêuticas através da alimentação ⁹⁰.

O recurso a padrões alimentares saudáveis caracterizados por um elevado consumo de comida à base de plantas, soja, nozes, antioxidantes, ácidos gordos ómega-3, probióticos e prebióticos, e por um baixo consumo de gorduras saturadas, proteínas de origem animal e açúcares refinados em associação com outros nutrientes, nomeadamente vitaminas B8 (colina), B9 (folato), B12 (cobalamina), C (ácido ascórbico) e E (tocoferol) e outros minerais (ferro, magnésio, cobre, lítio, iodo e manganésio) ⁹⁰, atrasa o declínio da função neurocognitiva e reduz o risco de DN ⁷².

Optar por um bom regime alimentar é uma maneira eficiente de prevenir ou retardar a progressão da DA. Estudos revelam que a dieta pode afetar a produção de peptídeos A β e o processamento de proteínas tau, podendo também regular a inflamação, o metabolismo e o stress oxidativo associado à DA ⁷.

5.6. Transplante de Microbiota Fecal

O transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na introdução de fezes humanas de um indivíduo saudável no trato gastrointestinal do paciente com suspeita de disbiose intestinal, com o intuito de regular a sua microbiota intestinal. Este processo restaura a microbiota normal do paciente e aumenta a sua diversidade bacteriana, permitindo alcançar o adequado funcionamento do sistema gastrointestinal ¹⁷.

O procedimento inicia-se com a seleção do dador recorrendo a critérios de exclusão, tais como, o uso de antibióticos nos últimos três meses, o uso de medicamentos intravenosos, um historial de relações sexuais de elevado risco, a presença de tatuagens ou *piercings* e o facto de possuir doenças infecciosas, neoplásicas, metabólicas, alérgicas ou autoimunes ¹⁷. O dador é sujeito à toma de um laxante na noite anterior ao procedimento e uma hora antes do mesmo é necessária a toma de loperamida, de modo a garantir que as fezes transplantadas permanecem pelo menos 4 horas nos intestinos ⁵⁷. As fezes são diluídas e filtradas para poderem ser posteriormente administradas no recetor. A via de administração das fezes difere

de acordo com a situação, podendo ocorrer por colonoscopia, enema, endoscopia, sonda nasojejunal, sonda nasogástrica ou ingestão de cápsulas gastrorresistentes ¹⁷.

Quando a microbiota intestinal é alterada devido ao uso de antibióticos de largo espectro, propiciando a proliferação de *Clostridium difficile* que provoca uma colite pseudomembranosa, o resultado do TMF é notável. Este procedimento permite o restabelecimento da normal composição da microbiota, curando cerca de 90% dos casos ¹⁷. O TMF também pode ser um tratamento efetivo para a DII, existindo uma taxa de remissão de 38-89% após o tratamento ⁹¹. Os resultados de estudos clínicos demonstram que o TMF pode ser potencialmente benéfico para uma vasta gama de doenças agudas e crônicas, em especial doenças que envolvem distúrbios da microbiota intestinal, como é o caso das doenças neurodegenerativas ⁹¹.

O TMF é fácil de executar, barato e seguro. Sendo o método de tratamento mais eficaz de infecção por *Clostridium difficile*, existem também estudos que demonstram a sua eficácia noutras doenças, nomeadamente em doenças associadas a distúrbios da microbiota intestinal ⁹¹. Um estudo realizado em 2019 demonstrou que após o TMF, se verificou uma redução do tremor nos membros inferiores, bem como uma melhoria dos sintomas de obstipação (maior facilidade e rapidez de defecação) característicos da DP ^{85,86}. Constatou-se ainda um aumento da abundância de *Firmicutes* e uma diminuição de *Proteobacteria* e *Bacteroidetes*, observando-se uma comunidade bacteriana muito similar entre o paciente e o dador após o TMF ⁹³. Este estudo ilustra a eficácia do TMF na DP associada à obstipação neste paciente, no entanto é essencial proceder a ensaios alargados para comprovar a possível eficácia deste método de tratamento nesta e noutras DN ⁹¹.

6. Conclusão e Perspetivas Futuras

Nos últimos anos, a microbiota intestinal tem sido alvo de inúmeros estudos na comunidade científica, com o intuito de compreender a sua influência no eixo microbiota-intestino-cérebro e no desenvolvimento de diversas doenças, nomeadamente na DA, na DP, na ELA e nas perturbações do espectro do autismo ¹².

O eixo microbiota-intestino-cérebro é um sistema de comunicação bidirecional entre o SNC e o trato gastrointestinal ³. Apesar de os mecanismos inerentes a este sistema de comunicação ainda não serem integralmente conhecidos, diversas evidências sugerem que esta interação assenta em quatro vias de comunicação, incluindo as vias neuronal, imunológica, endócrina e metabólica ^{6,10}. No entanto, é imprescindível que sejam elaborados mais estudos que evidenciem com clareza a influência que a microbiota intestinal tem vindo a demonstrar no desenvolvimento e na manutenção das normais funções cerebrais, bem como no surgimento e na fisiopatologia de inúmeras doenças que afetam o SNC, nomeadamente as DN ⁷⁵.

A disbiose da microbiota intestinal tem sido associada às DN que, apesar de serem desencadeadas por mecanismos patogénicos distintos, são na sua maioria caracterizadas por neuroinflamação crónica. Surgem cada vez mais evidências de que este processo de neuroinflamação pode ser agravado ou mesmo induzido por algumas espécies de bactérias comensais e, por conseguinte, futuros estudos deverão incidir em estratégias de modulação da população da microbiota intestinal, com o objetivo de diminuir o processo neuroinflamatório e retardar o desenvolvimento das DN ⁹.

Para já, têm sido conduzidos diversos estudos com intuito de perceber se as intervenções terapêuticas capazes de alterar a microbiota intestinal, nomeadamente o uso de antibióticos, probióticos, prebióticos, simbióticos e o TMF, têm potencial para retardar a progressão das DN, para tratar a sintomatologia associada ou porventura para descobrir a promissora cura para estas doenças que assolam o século XXI. Prevê-se que surjam cada vez mais estudos sobre esta temática, sendo fundamental a abordagem quer em modelos animais quer em humanos com DN ⁵⁴.

Referências Bibliográficas

1. FUNG, T.; OLSON, C.; HSIAO, E. - **Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease.** *Nature Neuroscience.* 20:2 (2017) 145–155.
2. THURSBY, E.; JUGE, N. - **Introduction to the human gut microbiota.** *Biochemical Journal.* 474:11 (2017) 1823–1836.
3. LIANG, S.; WU, X.; JIN, F. - **Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota–Gut–Brain Axis.** *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 12:33 (2018) 1–24.
4. WANG, H.; WANG, Y. - **Gut microbiota-brain axis.** *Chinese Medical Journal.* 129:19 (2016) 2373–2380.
5. GILBERT, J.; BLASER, M.; CAPORASO, J.; JANSSON, J.; LYNCH, S.; KNIGHT, R. - **Current understanding of the human microbiome.** *Nature Medicine.* 24:4 (2018) 392–400.
6. JIANG, C.; LI, G.; HUANG, P.; LIU, Z.; ZHAO, B. - **The Gut Microbiota and Alzheimer’s Disease.** *Journal of Alzheimer’s Disease.* 58:1 (2017) 1–15.
7. ZHANG, M.; ZHAO, D.; ZHOU, G.; LI, C. - **Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer’s Disease.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* (2020) 1–37.
8. KESHAVARZIAN, A.; ENGEN, P.; BONVEGNA, S.; CILIA, R. - **The gut microbiome in Parkinson’s disease: A culprit or a bystander?** In: BJÖRKLUND, A.; CENCI, M., *Progress in Brain Research*, Elsevier B.V., 2020, ISBN: 978-0-444-64260-8. p. 357–450.
9. SPIELMAN, L.; GIBSON, D.; KLEGERIS, A. - **Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases.** *Neurochemistry International.* 120 (2018) 149–163.
10. ZHU, S.; JIANG, Y.; XU, K.; CUI, M.; YE, W.; ZHAO, G.; JIN, L.; CHEN, X. - **The progress of gut microbiome research related to brain disorders.** *Journal of Neuroinflammation.* 17:25 (2020) 1–20.
11. PELLEGRINI, C.; ANTONIOLI, L.; COLUCCI, R.; BLANDIZZI, C.; FORNAI, M. - **Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases?** *Acta Neuropathologica.* 136:3 (2018) 345–361.
12. QUIGLEY, E. - **Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases.**

Current Neurology and Neuroscience Reports. 17:94 (2017) 1–9.

13. CRYAN, J.; O'RIORDAN, K.; COWAN, C.; SANDHU, K.; BASTIAANSEN, T.; BOEHME, M.; CODAGNONE, M.; CUSSOTTO, S.; FULLING, C.; GOLUBEVA, A.; GUZZETTA, K.; JAGGAR, M.; LONG-SMITH, C.; LYTE, J.; MARTIN, J.; MOLINERO-PEREZ, A.; MOLONEY, G.; MORELLI, E.; MORILLAS, E.; O'CONNOR, R.; CRUZ-PEREIRA, J.; PETERSON, V.; REA, K.; RITZ, N.; SHERWIN, E.; SPICHAK, S.; TEICHMAN, E.; WOUW, M.; VENTURA-SILVA, A.; WALLACE-FITZSIMONS, S.; HYLAND, N.; CLARKE, G.; DINAN, T. - **The Microbiota-Gut-Brain Axis**. *Physiological Reviews*. 99:4 (2019) 1877–2013.

14. KARL, J.; BERRYMAN, C.; YOUNG, A.; RADCLIFFE, P.; BRANCK, T.; PANTOJA-FELICIANO, I.; ROOD, J.; PASIAKOS, S. - **Associations between the gut microbiota and host responses to high altitude**. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 315:6 (2018) G1003–G1015.

15. LOFFREDO, L.; ETTORRE, E.; ZICARI, A.; INGHILLERI, M.; NOCELLA, C.; PERRI, L.; SPALICE, A.; FOSSATI, C.; LUCIA, M.; PIGOZZI, F.; CACCIAFESTA, M.; VIOLI, F.; CARNEVALE, R. - **Oxidative Stress and Gut-Derived Lipopolysaccharides in Neurodegenerative Disease: Role of NOX2**. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020:8630275 (2020) 1–7.

16. JANDHYALA, S.; TALUKDAR, R.; SUBRAMANYAM, C.; VUYYURU, H.; SASIKALA, M.; REDDY, D. - **Role of the normal gut microbiota**. *World Journal of Gastroenterology*. 21:29 (2015) 8787–8803.

17. KIM, Y.; SHIN, C. - **The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments**. *Current Neuropharmacology*. 16:5 (2018) 559–573.

18. YANG, D.; ZHAO, D.; ALI SHAH, S.; WU, W.; LAI, M.; ZHANG, X.; LI, J.; GUAN, Z.; ZHAO, H.; LI, W.; GAO, H.; ZHOU, X.; YANG, L. - **The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease**. *Frontiers in Neurology*. 10:1155 (2019) 1–13.

19. FOUHY, F.; WATKINS, C.; HILL, C.; O'SHEA, C.; NAGLE, B.; DEMPSEY, E.; O'TOOLE, P.; ROSS, R.; RYAN, C.; STANTON, C. - **Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth**. *Nature Communications*. 10:1517 (2019) 1–10.

20. BIASUCCI, G.; RUBINI, M.; RIBONI, S.; MORELLI, L.; BESSI, E.; RETETANGOS, C. - **Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut**. *Early Human Development*. 86:1 (2010) 13–15.

21. DOMINGUEZ-BELLO, M.; COSTELLO, E.; CONTRERAS, M.; MAGRIS, M.; HIDALGO, G.; FIERER, N.; KNIGHT, R. - **Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 107:26 (2010) 11971–11975.
22. COMBELICK, J.; SHIN, H.; SHIN, D.; CAI, Y.; HAGAN, H.; LACHER, C.; LIN, D.; MCCAULEY, K.; LYNCH, S.; DOMINGUEZ-BELLO, M. - **Differences in the fecal microbiota of neonates born at home or in the hospital.** Scientific Reports. 8:15660 (2018) 1–9.
23. HO, N.; LI, F.; LEE-SARWAR, K.; TUN, H.; BROWN, B.; PANNARAJ, P.; BENDER, J.; AZAD, M.; THOMPSON, A.; WEISS, S.; AZCARATE-PERIL, M.; LITONJUA, A.; KOZYRSKYJ, A.; JASPAN, H.; ALDROVANDI, G.; KUHN, L. - **Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations.** Nature Communications. 9:4169 (2018) 1–13.
24. KORPELA, K.; SALONEN, A.; VIRTA, L.; KEKKONEN, R.; FORSLUND, K.; BORK, P.; VOS, W. - **Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children.** Nature Communications. 7:10410 (2016) 1–8.
25. YASSOUR, M.; VATANEN, T.; SILJANDER, H.; HÄMÄLÄINEN, A.; HÄRKÖNEN, T.; RYHÄNEN, S.; FRANZOSA, E.; VLAMAKIS, H.; HUTTENHOWER, C.; GEVERS, D.; LANDER, E.; KNIP, M.; XAVIER, R. - **Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on strain-level diversity and stability.** Science Translational Medicine. 8:343 (2016) 1–22.
26. CALLAGHAN, B.; FIELDS, A.; GEE, D.; GABARD-DURNAM, L.; CALDERA, C.; HUMPHREYS, K.; GOFF, B.; FLANNERY, J.; TELZER, E.; SHAPIRO, M.; TOTTENHAM, N. - **Mind and gut: Associations between mood and gastrointestinal distress in children exposed to adversity.** Development and Psychopathology. 32:1 (2019) 309–328.
27. GUR, T.; WORLY, B.; BAILEY, M. - **Stress and the commensal microbiota: Importance in parturition and infant neurodevelopment.** Frontiers in Psychiatry. 6:5 (2015) 1–6.
28. ZIJLMANS, M.; KORPELA, K.; RIKSEN-WALRAVEN, J.; VOS, W.; WEERTH, C. - **Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota.** Psychoneuroendocrinology. 53 (2015) 233–245.
29. GENSOLLEN, T.; IYER, S.; KASPER, D.; BLUMBERG, R. - **How colonization by**

microbiota in early life shapes the immune system. *Science* (New York, N.Y.). 352:6285 (2016) 539–544.

30. MILANI, C.; DURANTI, S.; BOTTACINI, F.; CASEY, E.; TURRONI, F.; MAHONY, J.; BELZER, C.; PALACIO, S.; MONTES, S.; MANCABELLI, L.; LUGLI, GABRIELE A.; RODRIGUEZ, J.; BODE, L.; VOS, W.; GUEIMONDE, M.; MARGOLLES, A.; SINDEREN, D.; VENTURA, M. - **The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota.** *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 81:4 (2017) 1–67.

31. ARRIETA, M.; STIEMSMA, L.; DIMITRIU, P.; THORSON, L.; RUSSELL, S.; YURIST-DOUTSCH, S.; KUZELJEVIC, B.; GOLD, M.; BRITTON, H.; LEFEBVRE, D.; SUBBARAO, P.; MANDHANE, P.; BECKER, A.; MCNAGNY, K.; SEARS, M.; KOLLMANN, T.; MOHN, W.; TURVEY, S.; FINLAY, B. - **Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma.** *Science Translational Medicine.* 7:307 (2015) 1–14.

32. BAQUERO, F.; NOMBELA, C. - **The microbiome as a human organ.** *Clinical Microbiology and Infection.* 18:4 (2012) 2–4.

33. TANAKA, M.; NAKAYAMA, J. - **Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life.** *Allergology International.* 66:4 (2017) 515–522.

34. LU, J.; CLAUD, E. - **Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants.** *Dev Psychobiol.* 61:5 (2019) 739–751.

35. OLIVARES, M.; BENÍTEZ-PÁEZ, A.; PALMA, G.; CAPILLA, A.; NOVA, E.; CASTILLEJO, G.; VAREA, V.; MARCOS, A.; GARROTE, J.; POLANCO, I.; DONAT, E.; RIBES-KONINCKX, C.; CALVO, C.; ORTIGOSA, L.; PALAU, F.; SANZ, Y. - **Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study.** *Gut Microbes.* 9:6 (2018) 551–558.

36. TICINESI, A.; MILANI, C.; LAURETANI, F.; NOUVENNE, A.; MANCABELLI, L.; LUGLI, G.; TURRONI, F.; DURANTI, S.; MANGIFESTA, M.; VIAPPANI, A.; FERRARIO, C.; MAGGIO, M.; VENTURA, M.; MESCHI, T. - **Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients.** *Scientific Reports.* 7:11102 (2017) 1–11.

37. ROMÁN, G.; JACKSON, R.; GADHIA, R.; ROMÁN, A.; REIS, J. - **Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease.** *Revue Neurologique.*

175:10 (2019) 724–741.

38. RICCIO, P.; ROSSANO, R. - **Undigested food and gut microbiota may cooperate in the pathogenesis of neuroinflammatory diseases: A matter of barriers and a proposal on the origin of organ specificity.** *Nutrients.* 11:11 (2019) 1–21.
39. KNUDSEN, K.; LÆRKE, H.; HEDEMANN, M.; NIELSEN, T.; INGERSLEV, A.; NIELSEN, D.; THEIL, P.; PURUP, S.; HALD, S.; SCHIOLDAN, A.; MARCO, M.; GREGERSEN, S.; HERMANSEN, K. - **Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation.** *Nutrients.* 10:10 (2018) 1–19.
40. CLAEISSON, M.; JEFFERY, I.; CONDE, S.; POWER, S.; O'CONNOR, E.; CUSACK, S.; HARRIS, H.; COAKLEY, M.; LAKSHMINARAYANAN, B.; O'SULLIVAN, O.; FITZGERALD, G.; DEANE, J.; O'CONNOR, M.; HARNEDY, N.; O'CONNOR, K.; O'MAHONY, D.; SINDEREN, D.; WALLACE, M.; BRENNAN, L.; STANTON, C.; MARCHESI, J.; FITZGERALD, A.; SHANAHAN, F.; HILL, C.; ROSS, R.; O'TOOLE, P. - **Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.** *Nature.* 488:7410 (2012) 178–184.
41. ODAMAKI, T.; KATO, K.; SUGAHARA, H.; HASHIKURA, N.; TAKAHASHI, S.; XIAO, J.; ABE, F.; OSAWA, R. - **Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study.** *BMC Microbiology.* 16:90 (2016) 1–12.
42. PEDERSINI, P.; TURRONI, S.; VILLAFANE, J. - **Gut microbiota and physical activity: Is there an evidence-based link?** *Science of the Total Environment.* 727:138648 (2020) 1–3.
43. VOIGT, R.; FORSYTH, C.; GREEN, S.; ENGEN, P.; KESHAVARZIAN, A. - **Circadian Rhythm and the Gut Microbiome.** In: CRYAN, J.; CLARKE, G., *International Review of Neurobiology*, Elsevier Inc., 2016, ISBN: 978-0-12-803949-6. p. 193–205.
44. KARL, J.; MARGOLIS, L.; MADSLIEN, E.; MURPHY, N.; CASTELLANI, J.; GUNDERSEN, Y.; HOKE, A.; LEVANGIE, M.; KUMAR, R.; CHAKRABORTY, N.; GAUTAM, A.; HAMMAMIEH, R.; MARTINI, S.; MONTAIN, S.; PASIAKOS, S. - **Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress.** *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.* 312:6 (2017) G559–G571.
45. CHO, I.; YAMANISHI, S.; COX, L.; METHÉ, B.; ZAVADIL, J.; LI, K.; GAO, Z.; MAHANA, D.; RAJU, K.; TEITLER, I.; LI, H.; ALEKSEYENKO, A.; BLASER, M. - **Antibiotics in early life**

- alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 488:7413 (2012) 621–626.
46. COX, L.; YAMANISHI, S.; SOHN, J.; ALEKSEYENKO, A.; LEUNG, J.; CHO, I.; KIM, S.; LI, H.; GAO, Z.; MAHANA, D.; RODRIGUEZ, J.; ROGERS, A.; ROBINE, N.; LOKE, P.; BLASER, M. - **Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences.** *Cell*. 158:4 (2014) 705–721.
47. KUMAR, M.; BABAEI, P.; JI, B.; NIELSEN, J. - **Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective.** *Nutrition and Healthy Aging*. 4:1 (2016) 3–16.
48. YOON, M.; YOON, S. - **Disruption of the Gut Ecosystem by Antibiotics.** *Yonsei Medical Journal*. 59:1 (2018) 4–12.
49. ZHU, X.; HAN, Y.; DU, J.; LIU, R.; JIN, K.; YI, W. - **Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system.** *Oncotarget*. 8:32 (2017) 53829–53838.
50. SERRA, D.; ALMEIDA, L.; DINIS, T. - **Polyphenols in the management of brain disorders: Modulation of the microbiota-gut-brain axis.** In: TOLDRÁ, F., *Advances in Food and Nutrition Research*, Elsevier Inc., 2020, ISBN: 978-0-12-820470-2. p. 1–27.
51. DINAN, T.; CRYAN, J. - **Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health.** *Psychosomatic Medicine*. 79:8 (2017) 920–926.
52. BRANISTE, V.; AL-ASMAKH, M.; KOWAL, C.; ANUAR, F.; ABBASPOUR, A.; TÓTH, M.; KORECKA, A.; BAKOCEVIC, N.; NG, L.; KUNDU, P.; GULYÁS, B.; HALLDIN, C.; HULTENBY, K.; NILSSON, H.; HEBERT, H.; VOLPE, B.; DIAMOND, B.; PETTERSSON, S. - **The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice.** *Science of the Total Environment*. 6:263 (2014) 1–24.
53. PETRA, A.; PANAGIOTIDOU, S.; HATZIAGELAKI, E.; STEWART, J.; THEOHARIDES, T. - **Gut-microbiota-brain axis and effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation.** *Clinical Therapeutics*. 37:5 (2016) 984–995.
54. VENDRIK, K.; OOIJEVAAR, R.; JONG, P.; LAMAN, J.; OOSTEN, B.; HILTEN, J.; DUCARMON, Q.; KELLER, J.; KUIJPER, E.; CONTARINO, M. - **Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 10:98 (2020) 1–33.
55. DINAN, T.; CRYAN, J. - **The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease.** *Gastroenterology Clinics of North America*. 46:1 (2017) 77–89.

56. BONAZ, B.; BAZIN, T.; PELLISSIER, S. - **The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis.** *Frontiers in Neuroscience.* 12:49 (2018) 1–9.
57. SHERWIN, E.; SANDHU, K.; DINAN, T.; CRYAN, J. - **May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry.** *CNS Drugs.* 30:11 (2016) 1019–1041.
58. CRYAN, J.; DINAN, T. - **Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour.** *Nature Reviews Neuroscience.* 13:10 (2012) 701–712.
59. PÉREZ-BEREZO, T.; PUJO, J.; MARTIN, P.; FAOUDER, P.; GALANO, J.; GUY, A.; KNAUF, C.; TABEL, J.; TRONNET, S.; BARREAU, F.; HEUILLET, M.; DIETRICH, G.; BERTRAND-MICHEL, J.; DURAND, T.; OSWALD, E.; CENAC, N. - **Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917.** *Nature Communications.* 8:1314 (2017) 1–12.
60. BOONSTRA, E.; KLEIJN, R.; COLZATO, L.; ALKEMADE, A.; FORSTMANN, B.; NIEUWENHUIS, S. - **Neurotransmitters as food supplements: The effects of GABA on brain and behavior.** *Frontiers in Psychology.* 6:1520 (2015) 1–6.
61. O'MAHONY, S.; CLARKE, G.; BORRE, Y.; DINAN, T.; CRYAN, J. - **Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis.** *Behavioural Brain Research.* 277 (2015) 32–48.
62. KENNEDY, P.; CRYAN, J.; DINAN, T.; CLARKE, G. - **Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis.** *Neuropharmacology.* 112 (2017) 399–412.
63. CLARKE, G.; GRENHAM, S.; SCULLY, P.; FITZGERALD, P.; MOLONEY, R. D.; SHANAHAN, F.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. - **The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner.** *Molecular Psychiatry.* 18:6 (2012) 666–673.
64. JAMESON, K.; HSIAO, E. - **Linking the gut microbiota to a brain neurotransmitter.** *Trends in Neurosciences.* 41:7 (2018) 413–414.
65. ERKKINEN, M.; KIM, M.; GESCHWIND, M. - **Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* 10:4 (2018) 1–44.
66. CHOI, S.; AID, S.; KIM, H.; JACKSON, S.; BOSETTI, F. - **Inhibition of NADPH oxidase**

promotes alternative and anti-inflammatory microglial activation during neuroinflammation. *Journal of Neurochemistry.* 120:2 (2012) 292–301.

67. SOLLEIRO-VILLAVICENCIO, H.; RIVAS-ARANCIBIA, S. - **Effect of chronic oxidative stress on neuroinflammatory response mediated by CD4⁺T cells in neurodegenerative diseases.** *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 12:114 (2018) 1–13.

68. SUN, Z.; LI, X.; WANG, S.; SHEN, L.; JI, H. - **Bidirectional interactions between curcumin and gut microbiota in transgenic mice with Alzheimer's disease.** *Applied Microbiology and Biotechnology.* 104:8 (2020) 3507–3515.

69. MANCUSO, C.; SANTANGELO, R. - **Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence.** *Pharmacological Research.* 129 (2018) 329–336.

70. PANTIYA, P.; THONUSIN, C.; CHATTIPAKORN, N.; CHATTIPAKORN, S. - **Mitochondrial Abnormalities in Neurodegenerative Models and Possible Interventions: Focus on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease.** *Mitochondrion.* 55 (2020) 14–47.

71. CAHILL-SMITH, S.; LI, J. - **Oxidative stress, redox signalling and endothelial dysfunction in ageing-related neurodegenerative diseases: A role of NADPH oxidase 2.** *British Journal of Clinical Pharmacology.* 78:3 (2014) 441–453.

72. ANGELUCCI, F.; CECHOVA, K.; AMLEROVA, J.; HORT, J. - **Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease.** *Journal of Neuroinflammation.* 16:108 (2019) 1–10.

73. CATTANEO, A.; CATTANE, N.; GALLUZZI, S.; PROVASI, S.; LOPIZZO, N.; FESTARI, C.; FERRARI, C.; GUERRA, U.; PAGHERA, B.; MUSCIO, C.; BIANCHETTI, A.; VOLTA, G.; TURLA, M.; COTELLI, M.; GENNUSO, M.; PRELLE, A.; ZANETTI, O.; LUSSIGNOLI, G.; MIRABILE, D.; BELLANDI, D.; GENTILE, S.; BELOTTI, G.; VILLANI, D.; HARACH, T.; BOLMONT, T.; PADOVANI, A.; BOCCARDI, M.; FRISONI, G. - **Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly.** *Neurobiology of Aging.* 49 (2017) 60–68.

74. PISA, D.; ALONSO, R.; CARRASCO, L. - **Parkinson's Disease: A Comprehensive Analysis of Fungi and Bacteria in Brain Tissue.** *International Journal of Biological Sciences.* 16:7 (2020) 1135–1152.

75. SARKAR, S.; BANERJEE, S. - **Gut microbiota in neurodegenerative disorders.** *Journal of Neuroimmunology.* 328 (2019) 98–104.
76. HOUSER, M.; TANSEY, M. - **The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis?** *npj Parkinson's Disease.* 3:3 (2017) 1–9.
77. BARICHELLA, M.; PACCHETTI, C.; BOLLIRI, C.; CASSANI, E.; IORIO, L.; PUSANI, C.; PINELLI, G.; PRIVITERA, G.; CESARI, I.; FAIERMAN, S.; CACCIALANZA, R.; PEZZOLI, G.; CEREDA, E. - **Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease.** *Neurology.* 87:12 (2016) 1274–1280.
78. MULAK, A.; BONAZ, BRUNO - **Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease.** *World Journal of Gastroenterology.* 21:37 (2015) 10609–10620.
79. PIERANTOZZI, M.; PIETROIUSTI, A.; SANCESARIO, G.; LUNARDI, G.; FEDELE, E.; GIACOMINI, P.; FRASCA, S.; GALANTE, A.; MARCIANI, M.; STANZIONE, P. - **Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in Helicobacter pylori-infected Parkinson's disease patients.** *Neurological Sciences.* 22:1 (2001) 89–91.
80. ÇAMCI, G.; OĞUZ, S. - **Association between Parkinson's disease and Helicobacter pylori.** *Journal of Clinical Neurology.* 12:2 (2016) 147–150.
81. HASHIM, H.; AZMIN, S.; RAZLAN, H.; YAHYA, N.; TAN, H.; MANAF, M.; IBRAHIM, N. - **Eradication of Helicobacter pylori infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of life in patients with parkinson's disease.** *PLOS ONE.* 9:11 (2014) 1–7.
82. DOBBS, S.; DOBBS, R.; WELLER, C.; CHARLETT, A.; AUGUSTIN, A.; TAYLOR, D.; IBRAHIM, M.; BJARNASON, I. - **Peripheral aetiopathogenic drivers and mediators of Parkinson's disease and co-morbidities: role of gastrointestinal microbiota.** *Journal of NeuroVirology.* 22:1 (2016) 22–32.
83. CERESOLA, E.; FERRARESE, R.; PRETI, A.; CANDUCCI, F. - **Targeting patients' microbiota with probiotics and natural fibers in adults and children with constipation.** *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 22:20 (2018) 7045–7057.
84. BONFILI, L.; CECARINI, V.; CUCCIOLONI, M.; ANGELETTI, M.; BERARDI, S.; SCARPONA, S.; ROSSI, G.; ELEUTERI, A. - **SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model.** *Molecular Neurobiology.* 55:10 (2018) 7987–8000.

85. BONFILI, L.; CECARINI, V.; BERARDI, S.; SCARPONA, S.; SUCHODOLSKI, J.; NASUTI, C.; FIORINI, D.; BOARELLI, M.; ROSSI, G.; ELEUTERI, A. - **Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels.** Scientific Reports. 7:2426 (2017) 1–21.
86. FUJII, Y.; KHASNOBISH, A.; MORITA, H. - **Relationship between Alzheimer's Disease and the Human Microbiome.** In: WISNIEWSKI, T., Alzheimer's Disease, Brisbane: Codon Publications, 2019, ISBN: 978-0-646-80968-7. p. 147–158.
87. CHEN, D.; YANG, X.; YANG, J.; LAI, G.; YONG, T.; TANG, X.; SHUAI, O.; ZHOU, G.; XIE, Y.; WU, Q. - **Prebiotic effect of Fructooligosaccharides from Morinda officinalis on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis.** Frontiers in Aging Neuroscience. 9:403 (2017) 1–28.
88. WESTFALL, S.; LOMIS, N.; PRAKASH, S. - **A novel synbiotic delays Alzheimer's disease onset via combinatorial gut-brain-axis signaling in Drosophila melanogaster.** PLoS ONE. 14:4 (2019) 1–24.
89. YULUG, B.; HANOGLU, L.; OZANSOY, M.; ISIK, D.; KILIC, U.; KILIC, E.; SCHABITZ, W. - **Therapeutic role of rifampicin in Alzheimer's disease.** Psychiatry and Clinical Neurosciences. 72:3 (2018) 152–159.
90. PISTOLLATO, F.; IGLESIAS, R.; RUIZ, R.; APARICIO, S.; CRESPO, J.; LOPEZ, L.; MANNA, P.; GIAMPIERI, F.; BATTINO, M. - **Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies.** Pharmacological Research. 131 (2018) 32–43.
91. EVRENSEL, A.; CEYLAN, M. - **Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders.** Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 14:3 (2016) 231–237.
92. LAAR, T.; BOERTIEN, J.; HERRANZ, A. - **Faecal Transplantation, Pro- And Prebiotics in Parkinson's Disease; Hope or Hype?** Journal of Parkinson's Disease. 9:2 (2019) S371–S379.
93. HUANG, H.; XU, H.; LUO, Q.; HE, J.; LI, M.; CHEN, H.; TANG, W.; NIE, Y.; ZHOU, Y. - **Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: A case report.** Medicine. 98:26 (2019) 1–4.