



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bárbara Alves Costa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Papel da Microbiota Intestinal no Desenvolvimento das Doenças Cardiovasculares” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Márcia Loureiro, da Dra. Ana Maria Brandão Tadeu e da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bárbara Alves Costa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Papel da Microbiota Intestinal no Desenvolvimento das Doenças Cardiovasculares" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Márcia Loureiro, da Dra. Ana Maria Brandão Tadeu e da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Bárbara Alves Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016244624, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Papel da Microbiota Intestinal no Desenvolvimento das Doenças Cardiovasculares” 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, 2 de julho de 2021.

Bárbara Alves Costa

(Bárbara Alves Costa)

Agradecimentos

Aos meus pais, por todo o amor, apoio incondicional e pela força que me transmitiram não só durante o percurso académico, mas ao longo de toda a vida.

Aos meus avós e restantes familiares, por terem sempre acreditado em mim e por me apoiarem durante todo este percurso.

Ao meu amigo de quatro patas, pela serenidade e amor que transmite, ajudando-me a superar os momentos mais difíceis desta jornada.

Ao Vasco, por toda a paciência, compreensão, apoio, por ser uma presença constante na minha vida e por me encorajar todos os dias a lutar por aquilo em que acredito.

Às pessoas que me acompanharam, às que conheci em Coimbra e à minha família de praxe por todas as memórias que levarei comigo para toda a vida.

À Professora Doutora Teresa do Carmo Pimenta Dinis, pela constante disponibilidade e por toda a ajuda e conselhos dados.

A toda a equipa da Farmácia dos Olivais, por tudo o que me ensinaram e principalmente pelo espírito de equipa e amizade.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São Sebastião por terem confiado no meu trabalho e pela oportunidade de vivenciar o dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por estes 5 anos de excelente formação.

A Coimbra.

A todos vocês, o meu sincero obrigada.

Índice

Parte A - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas.....	9
1. Introdução.....	10
2. Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga E.P.E.....	10
3. Análise SWOT	11
3.1 Pontos Fortes.....	11
3.1.1 Instalações.....	11
3.1.2 Plano de estágio.....	13
3.2 Pontos Fracos.....	16
3.2.1 Ensaios clínicos	16
3.3 Oportunidades.....	16
3.3.1 Visita às urgências e às enfermarias	16
3.3.2 Denominação LASA	17
3.3.3 Pedidos de autorização de medicamentos	17
3.4 Ameaças	18
3.4.1 Rupturas de <i>stock</i>	18
3.4.2 Serviço de oncologia exterior ao hospital.....	19
4. Considerações Finais	19
5. Referências Bibliográficas.....	21
Anexos	22

Parte B - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	25
1. Introdução.....	26
2. A Farmácia dos Olivais.....	26
3. Análise SWOT	27
3.1 Pontos Fortes	28
3.1.1 Equipa que constitui a farmácia.....	28
3.1.2 Diversidade de tarefas realizadas	29
3.1.3 Única estagiária durante o período de estágio.....	29
3.2 Pontos Fracos.....	29
3.2.1 <i>Software</i> SIFARMA 2000® vs. Módulo de Atendimento	29
3.3 Oportunidades	30
3.3.1 Organização dos medicamentos por ordem alfabética tendo em conta o princípio ativo e não a marca	30

3.3.2	Formações	31
3.4	Ameaças	31
3.4.1	Situação pandémica vivida durante o período de estágio	31
3.4.2	Receitas manuais	32
3.4.3	Medicamentos esgotados	33
4.	Casos Clínicos	33
4.1	Caso Clínico 1	33
4.2	Caso Clínico 2	34
4.3	Caso Clínico 3	35
5.	Considerações Finais	36
6.	Referências Bibliográficas	37

Parte C - Monografia: “Papel da Microbiota Intestinal no Desenvolvimento das Doenças Cardiovasculares”

	Abreviaturas	39
	Resumo	40
	Abstract	41
1.	Introdução	42
2.	Microbiota intestinal	43
2.1	Constituição da microbiota intestinal	43
2.2	Fatores que influenciam a microbiota intestinal	45
2.3	Recém-nascidos	45
2.4	Idade adulta	46
2.5	Idosos	46
2.6	Genética	46
2.7	Dieta e estilo de vida	47
2.8	Fármacos	48
3.	Doenças cardiovasculares	48
3.1	Fatores de risco	49
4.	Relação entre a microbiota intestinal e as DCV	50
4.1	Toxinas urémicas	51
4.1.1	N-Óxido de Trimetilamina	51
4.1.2	Sulfato de indoxilo e sulfato de <i>p</i> -cresilo	53
4.2	Lipopolissacarídeo	55
4.3	Ácidos biliares secundários	56
4.4	Ácidos gordos de cadeia curta	57
4.5	Compostos derivados dos fitoestrogénios	58

4.6	Compostos derivados das antocianinas.....	59
4.7	Coprostanol.....	60
5.	Terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas.....	60
5.1	Intervenção dietética	61
5.2	Intervenção Probiótica, Prebiótica e Antibiótica.....	61
5.3	Transplante de microbiota fecal.....	63
5.4	Abordagens terapêuticas baseadas em nanomedicina.....	63
6.	Perspetivas Futuras	64
7.	Conclusão.....	65
8.	Referências Bibliográficas.....	66

Parte A - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar



Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga E.P.E - Hospital de São Sebastião

Sob orientação da Dra. Márcia Loureiro

Abreviaturas

AUE – Autorização de Utilização Excepcional

CA – Conselho de Administração

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização do Lote

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHEDV – Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga E.P.E.

EC – Ensaio Clínicos

FH – Farmacêutico Hospitalar

FHNM – Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento

GHAF[®] – Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

HD – Hospital de Dia

HSJM – Hospital de São João da Madeira

HSM – Hospital de São Miguel

HSS – Hospital de São Sebastião

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LASA – *Look-Alike* – *Sound-Alike*

ME – Medicamento Experimental

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SC – Serviço de Compras

SF – Serviços Farmacêuticos

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), que está de acordo com a legislação europeia em vigor, inclui a realização de um estágio de seis meses em farmácia comunitária e num hospital, sob orientação do respetivo serviço farmacêutico, no decurso ou no fim de uma formação teórica e prática a tempo inteiro, ministrado numa universidade. Como estudante de ciências farmacêuticas, considero o estágio curricular essencial para se colocar em prática todo o conhecimento adquirido ao longo do curso, enriquecendo a nossa experiência profissional como futuros agentes de saúde pública.

Neste sentido, realizei um estágio com uma duração de 280 horas nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital de São Sebastião, que integra o Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga (CHEDV) E.P.E., sob orientação da Dra. Márcia Loureiro, durante o qual pude contactar com os diferentes serviços e funções a cargo do Farmacêutico Hospitalar (FH), e o qual me permitiu consolidar e adquirir novos conhecimentos específicos deste ramo da profissão farmacêutica.

2. Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga E.P.E.

O CHEDV surgiu em 2009 e é a fusão entre o Hospital de São Sebastião (HSS) situado em Santa Maria da Feira, o Hospital de São João da Madeira (HSJM) e o Hospital de São Miguel (HSM), situado em Oliveira de Azeméis, tornando-se assim o principal responsável pela prestação de cuidados de saúde na zona norte do distrito de Aveiro. Os SF estão sediados no 3º piso do HSS e também funcionam no HSM, sendo este último o responsável pelo aprovisionamento do HSJM.¹

Os serviços farmacêuticos são constituídos pela diretora técnica, Dra. Márcia Loureiro, por 10 FH, 10 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), 6 Assistentes Operacionais e 3 Assistentes Técnicas, que coordenam todo o circuito do medicamento dentro do hospital, para além do aprovisionamento, receção, armazenamento e gestão do *stock*, assegurando a distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos a todos os serviços hospitalares, tal como a cedência de terapêutica em regime de ambulatório. Os SF estão envolvidos na produção estéril e não estéril, garantem a distribuição e validação de prescrições, intervêm nos processos que envolvem os ensaios clínicos, na preparação da terapêutica oncológica, no controlo das requisições de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados, e integram ainda comissões técnicas, como

são exemplos a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas. Os SF apresentam autonomia técnica e científica, estando sujeitos às orientações dadas pelos órgãos administrativos do hospital e às normas da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.).

Os SF funcionam todos os dias da semana das 9h às 24h, estando em pleno funcionamento das 9h às 17h, sendo que até às 24h o serviço é assegurado por um FH e por um TSDT. Das 24h às 9h, os SF encontram-se encerrados, ficando um farmacêutico contactável por telefone em caso de urgência.

3. Análise SWOT

No presente relatório farei uma análise crítica do estágio realizado, sob a forma de análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*), avaliando os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do mesmo.

Tabela I – Esquema síntese da análise SWOT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Instalações ✚ Plano de estágio 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Ensaio clínicos
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Visita às urgências e às enfermarias ✚ Denominação LASA ✚ Pedidos de autorização de medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Serviço de oncologia exterior ao hospital ✚ Ruturas de stock

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Instalações

O SF do HSS compreende áreas de serviço amplas situadas no mesmo piso, onde estão asseguradas todas as condições de segurança, de temperatura e humidade, garantido as condições necessárias ao armazenamento de produtos farmacêuticos.

A área dos SF é constituída por:

- Área de atendimento aos utentes que vêm levantar a sua medicação em regime de ambulatório e aos profissionais de saúde do hospital, que vêm aviar as requisições dos respetivos serviços, tal como uma zona administrativa;
- Área de receção de encomendas, onde são rececionadas e conferidas as encomendas que chegam ao serviço;
- Áreas de armazenamento, entre elas, o armazém central, o de grandes volumes e o de produtos inflamáveis, o cofre onde estão armazenados os psicotrónicos, estupefacientes e hemoderivados, a sala dos citostáticos e imunomoduladores, os frigoríficos/câmaras de refrigeração e a sala onde está guardada a medicação envolvida em ensaios clínicos;
- Sala de distribuição de dose unitária, onde se prepararam os módulos para distribuição em dose unitária, e que dispõe de um equipamento semiautomático de armazenamento e dispensa denominado Kardex®;
- Sala de distribuição tradicional/clássica, que se destina à distribuição de produtos farmacêuticos em grandes quantidades para restituir o *stock* dos serviços requisitantes;
- Sala de arquivos respetivos aos ensaios clínicos, onde se encontra toda informação relativa aos mesmos;
- Laboratório não estéril, destinado à produção de produtos farmacêuticos sujeitos a manipulação;
- Laboratório estéril, que se baseia numa câmara de fluxo laminar horizontal, com a atmosfera controlada;
- Reembalagem, um laboratório com equipamento apropriado para a reembalar formas farmacêuticas sólidas para administração oral;
- Sala de tratamento de águas;
- Gabinetes da direção do SF e gabinetes farmacêuticos;
- Sala de reuniões e arquivos;
- Vestiários e casas-de-banho;
- Sala de lavagens e higienização;
- Copa de refeições.

Na minha opinião, as instalações dos SF do HSS são um ponto forte, no sentido em que fornecem as condições necessárias para um bom desempenho de todas as funções da responsabilidade farmacêutica, assim como para o correto armazenamento e circuito dos

medicamentos, o que me proporcionou uma fácil adaptação de deslocação dentro das respetivas áreas, o que me permitiu cumprir eficazmente as tarefas que me iam sendo propostas pela equipa.

3.1.2 Plano de estágio

Os SF do HSS elaboraram um manual do estagiário que foi bastante útil e uma mais-valia para a minha aprendizagem, pois permitiu-me gerir o estágio de forma a conseguir passar pelos diferentes setores da responsabilidade farmacêutica, tal como experienciar as funções associadas aos respetivos setores, sendo semanalmente acompanhada pela FH responsável por cada um deles. Entre os diferentes serviços experienciados destaco:

Serviço de ambulatório

No serviço de ambulatório dos SF do HSS é dispensada medicação que é totalmente comparticipada aos doentes em regime de ambulatório que sofrem de determinadas patologias, como são exemplo a doença oncológica, HIV/SIDA, hepatite B, esclerose múltipla, artrite reumatoide, doença de Crohn, entre outras. Quando o doente entrega a receita, o FH verifica se a prescrição está conforme e dispensa a medicação para um prazo de 30 dias. O processo de dispensa é formalizado no sistema informático de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF[®]), sendo neste registada a quantidade de medicação fornecida ao utente e os respetivos lotes e validade. É sempre necessário que o utente ou o respetivo cuidador se façam acompanhar do cartão de cidadão ou bilhete de identidade para o levantamento da medicação, e quando os doentes iniciam uma medicação pela primeira vez é necessária a assinatura de um termo de responsabilidade, que comprova que foi fornecida toda a informação respetiva à toma correta da medicação.

Validação

A validação da prescrição de medicação dos doentes internados no hospital é outra das responsabilidades do FH, e é realizada através de um programa interno denominado MedTrix[®], que permite uma articulação entre os vários profissionais de saúde do CHEDV, pois dispõe de toda a informação clínica de cada doente. Para validar a prescrição, o FH verifica a inexistência de duplicações e/ou interações terapêuticas, alergias ou contraindicações, garantido que a terapêutica está correta e é segura para cada doente. Quando o farmacêutico encontra algum problema na prescrição entra em contacto com o médico prescriptor para reavaliarem a terapêutica a instituir. Após o processo de validação,

os TSDT preparam a medicação que será posteriormente distribuída pelos vários setores do hospital, onde os doentes se encontram internados.

Oncologia

Nas instalações dos SF existe um gabinete dedicado à realização de todas as tarefas inerentes ao serviço de oncologia, onde são armazenados os medicamentos citostáticos e a restante medicação utilizada em tratamentos de quimioterapia.

Cada doente oncológico tem o seu processo associado ao protocolo de tratamento decidido pelo médico, onde está descrita a medicação que o doente faz, respetivas dosagens e posologia. A FH responsável organiza os protocolos e prepara um saco específico com toda a medicação necessária para as sessões de quimioterapia do dia seguinte, sendo que até à 13h30 do próprio dia, um motorista vem buscar a medicação e transporta-a até ao local onde vai ser preparada e administrada, que, na atualidade, é numa clínica exterior ao hospital (Lenitudes), para proteger os doentes de uma possível infeção com o vírus COVID-19.

Controlo e distribuição de medicação sujeita a legislação especial

Dentro dos SF, os FH são os únicos responsáveis pelo controlo e distribuição da medicação sujeita a legislação especial, especificamente, os hemoderivados, psicotrópicos e estupefacientes. Após conferirem a receção de qualquer encomenda relativa a esta medicação, os FH são responsáveis pela sua arrumação no cofre. Além disso, sempre que chegam requisições desta medicação proveniente dos diversos serviços hospitalares, são os FH que a enviam conforme a requisição para os respetivos serviços.

Hemoderivados

Relativamente aos hemoderivados, os médicos preenchem as requisições (Anexo I) que seguem para os SF. O FH preenche a informação sobre o hemoderivado a ceder, como a quantidade fornecida, o lote, o laboratório fornecedor e o número do Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL) emitido pelo INFARMED.^{2,3}

Psicotrópicos/Estupefacientes

No caso dos psicotrópicos e estupefacientes, as requisições (Anexo II) que chegam aos SF têm discriminadas as unidades que foram previamente administradas ou que irão ser necessárias para cada doente, também identificado na requisição, sendo que o FH envia para cada serviço a medicação à unidade, de acordo com o que vem discriminado na requisição, controlando desta forma a quantidade que existe em cada serviço deste tipo de medicamentos. Todas as requisições possuem duas vias: a original, que fica nos SF, e o

duplicado que segue para o respetivo serviço para ser arquivado pelos enfermeiros. Para além da distribuição de estupefacientes para os diversos serviços hospitalares, procedi ainda à reposição de *stock* de estupefacientes nas máquinas do serviço de urgência Supply Point®, acompanhada pela FH responsável.^{4,5}

Ensaio clínico

O papel do FH em relação aos ensaios clínicos baseia-se na supervisão do circuito do Medicamento Experimental (ME), que após ser rececionado, é acondicionado e dispensado de acordo com as diretrizes do ensaio clínico em questão. Este processo requer o registo de todos os procedimentos relativos a cada estudo nos respetivos *dossiers* e plataformas *online*, disponibilizados pelos promotores dos ensaios, de forma a assegurar que são realizados de acordo com os objetivos de cada ensaio.

Produção

Durante o estágio apenas contactei com a produção de manipulados estéreis, especificamente com a preparação de bolsas de nutrição parentérica. O FH tem um papel ativo na produção estéril, integrando uma equipa de três elementos, constituída por um TSDT, por um AO e pelo próprio. Primeiramente, o FH produz uma ficha de preparação da bolsa de acordo com a prescrição médica, os rótulos das bolsas e um relatório que assegura a sua estabilidade, necessitando de uma dupla confirmação por parte de outro FH. Após devida desinfeção e esterilização, o FH entra na câmara de fluxo laminar juntamente com um TSDT para procederem à preparação das bolsas.

Reembalagem

A reembalagem é outro processo da responsabilidade farmacêutica que apoia o serviço de distribuição individual em dose unitária. Este processo é exclusivamente feito para medicamentos sólidos e consiste na retirada dos medicamentos da embalagem original, que são posteriormente separados à unidade e fragmentados, se necessário, sendo de seguida colocados numa embalagem própria do hospital, devidamente identificada com o nome do princípio ativo, quantidade, validade e lote. Antes da reembalagem propriamente dita a cargo do AO, o FH dá entrada do lote interno, registando a informação respetiva a cada medicamento (Anexo III) – princípio ativo, lote interno e validade, caso esteja tudo conforme.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Ensaio clínicos

O FH desempenha um papel crucial no desenvolvimento de Ensaio Clínicos (EC), sendo que no caso dos SF do HSS, o FH intervém nos processos de avaliação de protocolos, é responsável pelo armazenamento, preparação e dispensa dos ME.

Durante o meu estágio observei a conferência de encomendas, avaliação do aspeto dos medicamentos recebidos, registo do lote e prazo de validade, controlo das temperaturas a que os ME estão sujeitos, e ainda a sua dispensa aos enfermeiros para os poderem administrar aos utentes participantes nos EC. Contudo, considero que existem falhas relacionadas com o circuito dos EC, nomeadamente o facto de na dispensa do ME não haver um contacto direto do farmacêutico com o doente, tal como a ausência do respetivo follow-up por parte do FH. Neste sentido, a falta do acompanhamento aos doentes pelos farmacêuticos aliada ao facto do próprio estagiário ser pouco envolvido nestes procedimentos, afetaram a total compreensão de todo o processo envolto nos EC e a consolidação de conhecimentos relativos a esta área.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Visita às urgências e às enfermarias

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de acompanhar a FH responsável pela reposição de *stock* de estupefacientes e psicotrópicos nas máquinas Supply Point® do serviço de urgência, o que me permitiu ter uma melhor perceção de todo o percurso deste tipo de medicação dentro do hospital. Ao sair do cofre dos SF, os estupefacientes/psicotrópicos são diretamente colocados nas máquinas da urgência pela farmacêutica responsável. Aquando da sua administração aos doentes pelos enfermeiros, estes registam as unidades utilizadas nas requisições que são entregues nos SF, para serem retiradas do *stock* da farmácia. As quantidades que ficaram em falta nas máquinas são posteriormente repostas pelos SF.

Tive ainda a oportunidade de acompanhar a referida farmacêutica numa visita ao piso de cirurgia geral, onde estivemos a avaliar o *stock* de medicamentos necessários para os doentes internados naquele piso em conjunto com a enfermeira responsável.

Considero de elevada pertinência a visita do farmacêutico aos serviços hospitalares, no sentido em que diferentes serviços implicam necessidades medicamentosas diferentes, favorecendo desta forma a comunicação entre o FH e os restantes profissionais de saúde, tendo como objetivo final melhorar o tratamento fornecido aos doentes do HSS.

3.3.2 Denominação LASA

No início do estágio, foi-me dada a oportunidade de auxiliar na correta identificação dos fármacos LASA (*Look-Alike – Sound-Alike*) nas etiquetas de identificação dos medicamentos no armazém e no programa informático GHAF®. O INFARMED exigiu a aplicação da denominação LASA aos medicamentos que se incluem nesta classificação. Os medicamentos LASA possuem um nome ortográfico semelhante (*Look-Alike*) ou um nome fonético semelhante (*Sound-Alike*), havendo uma elevada suscetibilidade de serem confundidos ou trocados entre eles. Neste sentido a denominação LASA foi desenvolvida e aplica-se introduzindo letras maiúsculas (*Tall Man Lettering*) no meio das denominações do fármaco, alertando para as diferenças e evitando erros e trocas entre os mesmos. Esta tarefa alertou-me para as peculiaridades desta caracterização e permitiu-me familiarizar com os referidos de medicamentos.⁶

3.3.3 Pedidos de autorização de medicamentos

A aquisição de medicamentos para o HSS implica um conjunto de procedimentos da responsabilidade dos respetivos SF, Serviço de Compras (SC) e Conselho de Administração (CA), permitindo assegurar as necessidades do hospital e evitar ruturas de *stock*. A medicação disponível no hospital é selecionada tendo por base o Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM), as necessidades terapêuticas dos doentes e os critérios de avaliação benefício-risco. Contudo, existem medicamentos que não integram o FHNM e que podem ser necessários para integrar um determinado plano terapêutico. Neste caso, o médico prescriptor tem de enviar um Pedido de Medicamento de Autorização aos SF, anexando a respetiva justificação clínica.

Durante o estágio, tive a oportunidade de acompanhar a receção e o preenchimento de toda a informação pelos SF sobre os medicamento correspondentes a cada pedido, inclusive verificar se a indicação terapêutica em questão estava aprovada no Resumo das Características do Medicamento ou no Formulário Nacional de Medicamentos, avaliar a posologia e perspetivar o custo mensal e anual do medicamento. Após avaliação de todos estes critérios e preenchimento de toda a informação, os SF enviam o pedido à CFT, que analisa os casos individualmente e decide se autoriza ou não o início da terapêutica, sendo que qualquer autorização tem que ser posteriormente avaliada pelo CA. Alguns pedidos são ainda submetidos na plataforma *online* SIATS do INFARMED e o doente só pode iniciar a terapêutica após deferimento do pedido. Para além do referido anteriormente, pude também assistir a um pedido de Autorização de Utilização Excepcional (AUE), que é feito

quando há necessidade de adquirir medicamentos com benefício clínico reconhecido, mas que não possuem Autorização de Introdução no Mercado em Portugal ou ainda não foram previamente avaliados em âmbito hospitalar. Esta autorização é requisitada ao INFARMED, que concede ou não a autorização para importar o medicamento do estrangeiro. As AUE têm um caráter temporário de 3 anos, sendo que o hospital tem que solicitar a quantidade que prevê ser necessária para esse período, contudo, se posteriormente for necessária uma nova aquisição, é feito um pedido deste tipo que requer uma justificação fundamentada.^{7,8}

Considero uma grande oportunidade poder acompanhar todo o processo que envolve estes pedidos, devido à sua especificidade e por avaliarem planos terapêuticos de medicamentos muito inovadores com os quais não estava familiarizada por não serem tão abordados durante o percurso letivo.

3.4 Ameaças

3.4.1 Rupturas de stock

Ao longo do estágio, os SF passaram por uma ruptura de *stock* de alguns medicamentos, sendo evidente que é uma situação que acontece com alguma regularidade e devido à demora dos processos de aquisição. Tratamentos crónicos em ambulatório como etanercept ou dexametasona, albumina humana para administração em Hospital de Dia (HD) e até mesmo terapêutica oncológica necessária para a realização das sessões de quimioterapia, foram afetados pela falta de medicamentos, tornando-se preocupante no sentido em que tanto o tratamento, como a saúde dos doentes, podem ficar postos em causa. Considero esta situação uma ameaça ao meu estágio pois, quando estava responsável pelo atendimento ao ambulatório e tinha que informar os utentes que a sua medicação estava em falta, havia uma reação negativa e de preocupação com a qual tive que aprender a lidar. Afetou de igual forma os tratamentos no HD, pois na falta de medicação não conseguíamos enviar a medicação necessária, levando ao descontentamento por parte dos enfermeiros responsáveis pelo serviço. Em relação à oncologia, tive que colaborar com as FH no sentido de encontrar uma alternativa à escassez de medicação, contactando com outros hospitais e farmácias comunitárias para pedir empréstimos ou falar com o médico prescritor para alterar temporariamente a terapêutica. Contudo, apesar de considerar este problema uma ameaça ao meu estágio, sinto que desenvolvi a capacidade de lidar e resolver problemas, muitas vezes de caráter urgente.

3.4.2 Serviço de oncologia exterior ao hospital

Anteriormente à evolução da pandemia por COVID-19, o serviço de oncologia do HSS onde são realizadas as sessões de quimioterapia era separado dos SF mas funcionava dentro do próprio hospital. Com o crescimento do número de casos de infetados com COVID-19 e para diminuir a exposição dos doentes oncológicos ao ambiente hospitalar, onde podia haver um maior risco de infeção, o serviço de oncologia passou para uma clínica exterior ao HSS, Lenitudes, para onde foram destacadas farmacêuticas e técnicas dos SF do hospital para gerir os tratamentos oncológicos. Neste sentido, para haver uma correta gestão de *stock* dos antineoplásicos e um controlo restrito das terapêuticas, específicas para cada doente, os SF do hospital recebem diariamente os pedidos de reposição de *stock* de medicação oncológica, o registo do que foi administrado a cada doente no dia anterior, novos protocolos de tratamento e devoluções de medicamentos que não foram administrados, tudo enviado pelos FH que estão na Lenitudes. No dia anterior às sessões de quimioterapia, é então colocada toda a medicação necessária em sacos específicos para ser transportada até à clínica.

Durante o estágio, tive a oportunidade de colaborar com as FH na preparação da medicação a enviar para a clínica, tal como observar o preenchimento dos pedidos de medicação de autorização oncológica e analisar os protocolos relativos a cada doente. No entanto, sinto que o facto de o serviço de oncologia ser exterior ao hospital me impediu de acompanhar o processo até ao fim, ou seja, a validação dos protocolos oncológicos em sistema informático previamente à administração, a preparação na câmara de fluxo laminar da medicação oncológica a administrar e a posterior avaliação dos possíveis efeitos da terapêutica nos doente, processos estes que se realizam exclusivamente na clínica, considerando assim esta situação uma ameaça ao meu estágio.

4. Considerações Finais

Após concluir o estágio nos SF do HSS posso afirmar que este teve uma importante influência na minha formação académica, permitindo-me crescer a nível profissional e pessoal, melhorando a minha autonomia na execução de tarefas e capacidade de gestão de problemas. Esta experiência realçou a importância das funções do FH, que considero ser uma profissão de extrema responsabilidade, requerendo um conhecimento abrangente de diversas áreas, sendo crucial como parte integrante de um grupo clínico.

Ao longo de duzentas e oitenta horas de estágio, tive a oportunidade de trabalhar com a excelente equipa dos SF do HSS, a quem agradeço todos os ensinamentos comigo partilhados, assim como a sua disponibilidade e profissionalismo.

Termino desta forma o meu percurso académico, com a certeza de que adquiri várias ferramentas fulcrais para iniciar a minha carreira profissional, enquanto farmacêutica.


5. Referências Bibliográficas

1. CENTRO HOSPITALAR ENTRE DOURO E VOUGA E.P.E. – **Apresentação CHEVD**. [Consultado a 19 de junho de 2021]. Disponível em: http://www.chedv.minsaude.pt/?option=com_content&view=article&id=190&Itemid=322
2. INFARMED I.P. – **Despacho conjunto n.º1051/2000, de 14 de Setembro**. Legislação Farmacêutica Compilada. 251 (2000) 1-4.
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Medicamentos Derivados do Plasma Humano**. Boletim do CIM/Revista da Ordem dos Farmacêuticos. 107 (2013) 1-4.
4. INFARMED I.P. – **Psicotrópicos e Estupefacientes**. 22 (2010) 1-2.
5. DIÁRIO DA REPÚBLICA – **Portaria n.º981/98, de 8 de junho**. Legislação Farmacêutica Compilada 216 (1998) 1-12.
6. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE – **Norma n.º020/2014 - Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes**. (2014) 1-8.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Manual da Farmácia Hospitalar**. (2005) 1-69.
8. INFARMED I.P. – **Pedidos de Autorização de Utilização Excecional (AUE)**. Circular informativa. N.º174 (2018) 1-2.

Anexos

Anexo I - Requisição modelo 1804 de Hemoderivados da Imprensa Nacional – Casa da Moeda.

Número de série 0757511 VIA FARMÁCIA



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISICÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^(*))

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, B. I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)

QUADRO A

Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISICÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

QUADRO B

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos) **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação: **QUADRO D**

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.)

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000.

Anexo II - Anexo X⁵ da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho – Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO N.º

Serviços Farmacêuticos do

Código
SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituo Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___ Recebido por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___
---	--	--

Anexo III - Ficha de reembalagem em dose unitária.

REPUBLICA PORTUGUESA SNS Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E. FICHA DE REEMBALAGEM EM DOSE UNITÁRIA Serviços Farmacêuticos

DCI	NOME COMERCIAL *	FORMA FARMAC.	PRODUTO DE ORIGEM		PRODUTO REEMBALADO			N.º UNID. A REEMB.	RESPONSÁVEL	OPERADOR	LIBERTAÇÃO LOTE	N.º UNID. REEMB.	DATA REGISTO	DATA REEMB.	ASS/MEC DATA CONFER.	N.º UNID. (em vez de)
	LABORATÓRIO		DOSAGEM	LOTE	VALIDADE	DOSAGEM	LOTE	VALIDADE **	ASS/MEC	ASS/MEC	ASS/MEC					
						HSS_ ___/___	___/___									1
						HSS_ ___/___	___/___									2
						HSS_ ___/___	___/___									3
						HSS_ ___/___	___/___									4
						HSS_ ___/___	___/___									5
						HSS_ ___/___	___/___									6
						HSS_ ___/___	___/___									7
						HSS_ ___/___	___/___									8
						HSS_ ___/___	___/___									9
						HSS_ ___/___	___/___									10

Mod. PAD. CHEDV. FARM. 34.2 06/11/2017 Página 1 de 2

Parte B - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia dos Olivais

Sob orientação da Dra. Ana Maria Brandão Tadeu

Abreviaturas

IMC – Índice de Massa Corporal

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OTC's – Medicamentos “*Over The Counter*”

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O farmacêutico comunitário é um agente de saúde pública que desempenha um papel de extrema responsabilidade, atuando ao nível da prevenção da doença e contribuindo de forma positiva na literacia em saúde da população. É em geral, o primeiro e o último profissional de saúde a contactar diretamente com o utente: o primeiro, no sentido em que a farmácia comunitária é o local primordial onde os utentes se dirigem quando sentem alguma alteração ao seu estado normal de saúde, procurando um aconselhamento em alternativa à consulta médica; e o último, após decisão médica em relação à terapêutica farmacológica a adotar.

O aconselhamento farmacêutico deve ser claro e adequado face aos problemas apresentados ao balcão, e como último contacto do doente antes da toma de medicamentos, é essencial que seja cedida a informação necessária para que o utente o faça de forma eficaz, segura e racional, evitando a ocorrência de eventos adversos ou interações indesejadas que possam decorrer da administração indevida da medicação.

A realização de um estágio em farmácia comunitária está incluída no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), sob orientação do respetivo diretor técnico e da restante equipa.¹ Sendo 40% da ocupação profissional dos farmacêuticos o trabalho em farmácia comunitária, considero imprescindível a realização deste estágio, permitindo-nos, a nós estudantes, pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos durante os cinco anos estudante e prepararmo-nos da melhor forma possível para a realidade profissional.

Neste sentido, realizei 4 meses de estágio em Farmácia Comunitária, na Farmácia dos Olivais, em Coimbra, sob a tutela do Diretor Técnico, Dr. Diogo Dias e sob orientação da Dra. Ana Tadeu Brandão, durante o qual desempenhei diversas tarefas de *back-office* e, principalmente, atendimento ao público.

2. A Farmácia dos Olivais

A Farmácia dos Olivais localiza-se em Santo António dos Olivais, no Concelho e Distrito de Coimbra, cuja instalação foi autorizada no ano de 1970, e que é desde 2016 propriedade da sociedade comercial “Cristina Almiro e Castro - Farmácia, Unipessoal Lda”. A farmácia pertence a um grupo de três farmácias e uma parafarmácia, distribuídas pela cidade do Fundão, distrito de Castelo Branco.

Devido à sua acessibilidade, ao facto de existir local para os utentes estacionarem os seus veículos e à localização próxima dos hospitais, clínicas e centro-de-saúde, há um grande fluxo de utentes, sendo o público da farmácia bastante variado.

A equipa da Farmácia dos Olivais é composta pelo Diretor Técnico Dr. Diogo Dias, pelas farmacêuticas Dra. Catarina Cruz, Dra. Ana Brandão, Dra. Margarida Batista e Dra. Mariana Duarte, pelos técnicos de farmácia Pedro Silva, Rafael Manuel e Sara Martins, e, por fim, pelo Dr. Ricardo Parreira, que sendo o proprietário, para além da atividade farmacêutica, é ainda responsável pela gestão da farmácia.

O horário de funcionamento é bastante alargado – de segunda-feira a sexta-feira, das 8:30h à 00:00h, ao sábado das 9:00h à 00:00h, e ao domingo e feriados, das 10:30h à 00:00h. Durante o período de estágio, o meu horário semanal era das 9:00h até as 18:00h, com pausa de uma hora para almoço.

A Farmácia dos Olivais apresenta vários serviços especiais, entre eles: administração de vacinas e injetáveis; medição da pressão arterial, da glicémia, do colesterol e triglicéridos; acompanhamento farmacoterapêutico; cessação tabágica; medição do peso, perímetro abdominal; Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Apresenta ainda os serviços de nutrição e podologia, realizando também entregas ao domicílio.



Figura I – Logótipo da Farmácia dos Olivais.

3. Análise SWOT

No presente relatório, irei avaliar de forma crítica os aspetos positivos e negativos relativos ao referido estágio, recorrendo a uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

Tabela I – Esquema síntese da análise SWOT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">✚ Equipa que constitui a farmácia✚ Diversidade de tarefas realizadas✚ Única estagiária durante o período de estágio	<ul style="list-style-type: none">✚ <i>Software</i> SIFARMA 2000® vs. Módulo de atendimento
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">✚ Organização dos medicamentos por ordem alfabética tendo em conta o princípio ativo e não a marca✚ Formações	<ul style="list-style-type: none">✚ Situação pandémica vivida durante o período de estágio✚ Receitas manuais✚ Medicamentos esgotados

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Equipa que constitui a farmácia

A equipa da Farmácia dos Olivais caracteriza-se pela boa disposição, companheirismo, empatia e pela enorme disponibilidade para ajudar e esclarecer as minhas dúvidas, o que me levou a sentir totalmente integrada desde o primeiro dia de estágio. Acredito que o bom ambiente de trabalho criado pela equipa é um dos fatores cruciais para o sucesso da farmácia, realçando que o espírito de ajuda entre os colaboradores facilita a superação de contratempos que decorrem do exercício da profissão.

Desta forma, penso que foi criado o ambiente ideal para poder aprender e ganhar mais confiança a cada tarefa realizada, para além de me sentir constantemente desafiada para saber mais sobre cada medicamento e produto de saúde, ao nível da respetiva indicação terapêutica, classificação farmacológica, indicação terapêutica, grupo farmacológico, via de administração, contraindicações e posologia, principalmente nos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

Em suma, sinto que o período de estágio durante o qual fui acompanhada por estes excelentes profissionais contribuiu positivamente para o meu crescimento pessoal e profissional, na área de farmácia comunitária.

3.1.2 Diversidade de tarefas realizadas

Previamente à realização do estágio curricular, estagiei por dois períodos diferentes em farmácia comunitária, o que justifica ter começado a desempenhar tarefas logo a partir do primeiro dia de estágio. Contactei com todo o percurso dos medicamentos dentro da farmácia, realizei encomendas, dando respetiva entrada no sistema, realizei transferências de produtos entre farmácias, verifiquei validades, regularizei devoluções, intervimos na gestão do *stock*, arrumei os medicamentos no respetivo lugar, organizei lineares, controlei temperaturas, medi a glicémia e pressão arterial a vários utentes, aprendi a colocar dispositivos de controlo de glicémia em diabéticos tipo I, intervimos no processo de PIM e no processo de preparação de manipulados, ajudei na caracterização das montras da farmácia e comecei desde o início a atender ao público acompanhada pelos colaboradores da farmácia, ficando ao longo do estágio cada vez mais capaz de o fazer autonomamente.

Perante o referido anteriormente, penso que a realização de todas estas tarefas ao longo do estágio foi um fator relevante para desenvolver auto-confiança e autonomia, marcando positivamente o estágio.

3.1.3 Única estagiária durante o período de estágio

Nos últimos anos, a Farmácia dos Olivais tem recebido apenas um estagiário em cada período de estágio, sendo que fui a única estagiária na farmácia entre os meses de janeiro ao final de abril. Posto isto, acredito que usufruí de um melhor acompanhamento por parte da equipa e de um aproveitamento completo em relação ao estágio, pois sempre realizei as tarefas sozinha e raramente tive tempos parados, permitindo-me ganhar autonomia, aprender de forma rápida e manter-me motivada.

Considero, portanto, que ser a única estagiária na farmácia, me possibilitou evoluir de uma forma que não seria tão eficiente, se estivessem mais colegas em estágio simultaneamente.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Software SIFARMA 2000® vs. Módulo de Atendimento

Existem atualmente dois *softwares* em vigor na Farmácia dos Olivais, sendo eles o SIFARMA 2000® e o Módulo de Atendimento. São de igual forma utilizados para realizar as tarefas correspondentes ao exercício da profissão, desde a parte do atendimento (criar ou abrir a ficha do utente na farmácia, realizar vendas suspensas e vendas com ou sem

comparticipação), até à realização e receção de encomendas, consulta da informação científica do medicamento, verificação de validades e *stock*, gestão das devoluções e créditos, consulta das vendas, entre outros. Os dois sistemas são simples, versáteis e bastante intuitivos, no entanto, parte da informação do programa novo não passa para o antigo, o que por vezes faz com que durante o atendimento tenhamos que trabalhar com os dois softwares, mas como um apenas funciona se o outro tiver fechado, o atendimento torna-se mais demorado, fazendo com que os clientes fiquem mais impacientes e descontentes com o atendimento, e mais confuso, favorecendo a ocorrência de erros, o que para os estagiários que se encontram num processo de adaptação faça com que isto de torne num ponto fraco em relação ao estágio.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Organização dos medicamentos por ordem alfabética tendo em conta o princípio ativo e não a marca

Todo o interior da Farmácia dos Olivais se encontra extremamente organizado, tanto os lineares dos produtos, que estão expostos logo atrás e à frente do balcão, como as gavetas e as prateleiras onde são armazenados todos os MSRM (Medicamentos Sujeitos a Receita Médica), OTC's, saquetas, ampolas, xaropes, soluções, pomadas, colutórios, ortopedia, medicamentos armazenados no frigorífico, entre outros.

Nas duas farmácias em que estagiei anteriormente, os medicamentos organizavam-se por ordem alfabética tendo em conta a marca, contrariamente ao que é feito na Farmácia dos Olivais, que dispõe os medicamentos igualmente por ordem alfabética, mas tendo em conta o princípio ativo de cada medicamento.

Esta organização possibilitou-me começar a associar o nome do princípio ativo com as respetivas marcas dos medicamentos, salientando que durante o atendimento, quando tinha de ir buscar medicamentos de marca, tinha de associar automaticamente ao princípio ativo correspondente para conseguir encontrar o medicamento pedido.

Para além do referido anteriormente, é de realçar que no plano de estudos de MICF, todos os fármacos são apresentados pela sua substância ativa, e conhecê-las, facilita o nosso raciocínio durante o aconselhamento, permitindo-nos responder adequadamente às questões dos utentes.

3.3.2 Formações

Durante o meu estágio na Farmácia dos Olivais, tive a oportunidade de assistir a várias formações presenciais e *online* (justificadas pela situação pandémica), realizadas por delegados representantes das diversas marcas, tanto de cosmética, como de MNSRM, tal como de suplementos alimentares.

As formações diferenciam-se em relação aos temas e à abordagem, sendo que algumas consistem na apresentação de novos produtos ou gamas e outras na apresentação de uma nova imagem, indicação ou dosagem de produtos que já existem no mercado.

Assisti a formações de MNSRM tais como o Emoflon[®] e o Sargenor[®], de suplementação, dada por uma das profissionais da empresa de acompanhamento nutricional e dietética associada à farmácia (Vitaceutics[®]), e assisti ainda a apresentações de gamas das marcas cosméticas, de que é exemplo a Bioderma.

Considero estas formações importantes porque nos permitem adquirir informações específicas sobre os respetivos produtos, o que vai facilitar e melhorar o aconselhamento ao balcão, e para além disso, permite-nos manter atualizados em relação aos produtos que estão ou que serão introduzidos no mercado.

3.4 Ameaças

3.4.1 Situação pandémica vivida durante o período de estágio

O aconselhamento farmacêutico é o ponto crucial do exercício da profissão farmacêutica, permitindo-nos aplicar o conhecimento adquirido ao longo do curso para ajudar, orientar e esclarecer os nossos utentes sobre qualquer questão relacionada com a sua saúde, o que torna este trabalho bastante gratificante para nós farmacêuticos.

Devido á situação pandémica que afetou o período de estágio, parte dos aconselhamentos ocorreram por via telefónica como consequência do confinamento, do facto das pessoas infetadas com COVID-19 continuarem a precisar de medicação e não poderem sair de casa e pelo medo evidente da população em sair de casa e frequentar lugares que exigem contacto com outras pessoas. É de salientar que é extremamente difícil e arriscado aconselhar os utentes à distância devido à escassez de informação necessária para avaliarmos a situação, como por exemplo: no caso de um problema a nível cutâneo, há uma necessidade de observar a zona afetada no sentido de aconselharmos o utente devidamente. Assim sendo, nestes casos tínhamos de explicar aos utentes que teriam de se deslocar à farmácia gerando algum descontentamento por parte dos mesmos.

3.4.2 Receitas manuais

As receitas prescritas manualmente diferem das eletrônicas em diversos fatores, sendo que exigem maior capacidade de compreensão por parte do farmacêutico. Apesar de já não serem tão comuns, durante o estágio deparei-me com muitas receitas deste tipo, maioria das vezes prescritas pelos próprios utentes que eram médicos.

Aceitar uma receita manual, implica avaliar os seus critérios de aceitação obrigatórios e conseguir interpretar o que foi prescrito pelos médicos, o que nem todas as vezes é facilmente legível.

Entre os critérios de aceitação das receitas manuais, destacam-se: a identificação, o número de beneficiário e o regime de comparticipação do utente; a assinalação da justificação da prescrição manual; a assinatura e a vinheta do médico prescriptor; a data válida da dispensa (com uma validade de trinta dias após prescrição); a identificação dos medicamentos, da respetiva dosagem e do número permitido de unidades prescritas.

A análise de todos estes critérios requer bastante atenção, especialmente para quem é inexperiente na avaliação destas receitas, para além de outros fatores que dificultam a dispensa destas receitas como o facto de só poderem ser utilizadas uma única vez, ou seja, se o utente não quiser levar todos os medicamentos prescritos, não poderá levar noutra ocasião porque deixa de ser aceite, ficando esta na posse da farmácia. A introdução da receita no sistema requer também especial atenção, em relação aos medicamentos e ao regime de comparticipação selecionados.

No fim do atendimento é requerida uma impressão no verso da receita das informações a ela correspondentes e é pedida uma assinatura por parte do utente, processos igualmente sujeitos a dificuldades técnicas (tomando o exemplo de utentes que já não têm capacidade para assinar, e que nesta altura de situação pandémica, se torna é desaconselhado, pois maioria das vezes os utentes não têm uma caneta na sua posse, tendo nós que disponibilizar as canetas da farmácia).

Dados todos os fatores referidos anteriormente, o receituário manual é analisado diariamente e diversas vezes, por diferentes colaboradores da farmácia, de modo a evitar que ocorram erros de verificação que possam prejudicar o processo de faturação. No final do mês, estas receitas são enviadas para a autoridade responsável pela comparticipação e o envio de receitas com erros implica a não comparticipação destas, com conseqüente prejuízo para a farmácia.

Como tive a oportunidade de participar neste processo, posso concluir que as prescrições manuais se estão a tornar obsoletas, dificultando o atendimento e ameaçando a

segurança dos utentes, pois estão sujeitas a um maior número de erros, seja por parte dos prescritores como no momento da dispensa.

3.4.3 Medicamentos esgotados

Para o funcionamento ideal da farmácia é necessário ter em *stock* os medicamentos necessários para satisfazer as necessidades dos utentes, que na maior parte dos casos são tomados diariamente e muitas vezes mais do que uma vez por dia, para o tratamento das suas doenças, maioritariamente crónicas.

Durante o período de estágio deparei-me com uma rutura de *stock* de alguns medicamentos nos armazenistas, a nível nacional. Sendo estes medicamentos muito usados pela população, era expectável que estes não faltassem no mercado, mas tal não se verificou. Como maioria eram medicamentos de uso contínuo e como muitas vezes os utentes só os vinham comprar no fim da embalagem era gerado algum descontentamento quanto os informava que tinham de esperar que o medicamento voltasse a estar disponível.

Apesar da situação, na maioria das vezes, a farmácia conseguiu resolver o problema, conseguindo obter os medicamentos requisitados recorrendo ao *stock* das outras duas farmácias, geridas pelos mesmos proprietários e devido a fazer parte de um grupo de farmácias, o grupo maisfarmácia, que nos permitia obter os medicamentos em causa, quando estes se encontravam em quantidade limitada, ao contactar por via telefónica com os nossos armazenistas.

4. Casos Clínicos

4.1 Caso Clínico I

Uma senhora na casa dos 60 anos dirige-se à farmácia e refere que é a cuidadora da sua mãe de 93 anos, e que esta se tem vindo a queixar de prurido, vermelhidão e da pele extremamente seca na zona do pescoço, peito e braços, sendo estes sinais indicativos do desenvolvimento de eczema. Comecei por perguntar há quanto tempo é que a senhora se encontrava naquela situação e se conseguia identificar alguma causa para o problema, fazendo referência ao material da roupa que está em contacto com a zona, à qual me responde que o problema já durava à cerca de uma semana e que normalmente a senhora costuma cobrir as zonas afetadas com roupa muito quente.

Tendo em conta a informação apresentada, comecei por indicar o Bepanthene® Eczema, que tem na sua composição uma combinação de ingredientes essenciais para o alívio dos sintomas do eczema, entre eles: o dexpanthenol (provitamina B5), que aumenta a

hidratação da pele, diminui perda de água e contribui ainda para a suavidade e elasticidade da pele; a glicerina (humectante fisiológico) que se acumula na pele assegurando uma hidratação prolongada, ligando e retendo a água na barreira cutânea; lípidos lamelares, incluídos na formulação a partir de uma tecnologia especial de lípidos capaz de “imitar” a pele, onde os lípidos se integram na barreira cutânea, melhorando a pele seca e a comichão.² Aconselhei a sua aplicação várias vezes ao dia na zona afetada até ao alívio do eczema.

A respetiva utente referiu também que a pele da sua mãe se encontrava muito seca em redor da zona afetada pelo eczema, pelo que indiquei também a utilização do creme relipidante da gama Xémose da marca Uriage® (embalagem grande, devido à aplicação diária), uma a duas vezes por dia na pele limpa. Este creme é muito nutritivo e protetor, apresentando um fácil espalhamento, devido à sua textura fluida, para além de que diminui o prurido, proporcionando um conforto duradouro.³

A formulação do creme inclui as seguintes substâncias: a chronoxina, que tem uma função apaziguante; o cerasterol-2F, que reestrutura e reforça a barreira cutânea; o complexo TLR2, que modula a barreira de defesa inata; água termal, que reequilibra a barreira microbiana.³

4.2 Caso Clínico 2

Uma senhora na casa dos 40 anos, dirige-se à farmácia e descreve muita comichão e incomodo na zona íntima, questionando-me o que aconselho para ajudar a aliviar o desconforto.

Comecei por perguntar se para além do prurido, sentia dor ao urinar, desconforto durante as relações sexuais e se o seu corrimento vaginal estava branco e com um aspeto de requeijão, questões às quais a senhora respondeu afirmativamente.

Identifiquei, desta forma, uma situação de candidíase e aconselhei de imediato o Gino-Canesten® creme, que contém a substância ativa clotrimazol na sua formulação, pertencente ao grupo dos antifúngicos, sendo indicado para tratar a infeção e acalmar o prurido. Expliquei à senhora que a embalagem contém o creme, que deve ser aplicado na parte externa da vagina, e um aplicador, que deve ser introduzido cheio de creme, o mais profundamente possível na vagina, antes deitar, uma vez por dia, durante seis dias consecutivos.⁴

Para prevenir recidivas, aconselhei a utente a mudar com frequência os tampões ou pensos higiénicos, durante o período da menstruação, tal como a realizar a limpeza da frente para trás nas idas à casa de banho, e aconselhei também a utilização de um produto de

lavagem específico para a zona íntima, porque os produtos banais de lavagem corporal podem conter componentes que podem irritar a zona íntima.

Na nossa farmácia dispomos de vários produtos de lavagem específicos para a zona íntima, pelo que optei por aconselhar o Lactacyd® Suavizante, devido às suas propriedades calmantes e suavizantes do desconforto vaginal, associado ao prurido e ao ardor.⁵

4.3 Caso Clínico 3

Ao vir buscar a medicação para a sua mãe, a utente aproveitou para apresentar o seu problema. Referiu que decidiu interromper a manicure de gel porque começou a sentir as suas unhas muito quebradiças, fracas e finas como uma folha de papel, e que consequentemente estavam sempre a partir.

Depois do referido, pedi à senhora para observar as suas unhas, que de facto se encontravam muito fragilizadas.

Para tratar a situação aconselhei a utente que mantivesse as unhas com um tamanho pequeno e que fosse aplicando o produto ISDIN SI-NAILS®, que é um fortalecedor de unhas em forma de caneta, de absorção imediata e sem cor e que promete resultados em quatorze dias.⁶

ISDIN SI-NAILS® apresenta na sua composição: ácido hialurónico catiónico, que adere às unhas, permitindo manter a sua capacidade de hidratação durante mais tempo; óleo de *Pistacia lentiscus L.*, que estimula a síntese de queratina e de proteínas associadas, aumentando a espessura das unhas e fortalecendo-as; ilício orgânico, que penetra facilmente nas unhas e favorece o crescimento e a qualidade das unhas.⁶

Expliquei à utente o modo de utilização do produto, devendo este ser aplicado todos os dias nas unhas limpas, secas e sem verniz, e para além disso, que o produto deve ser ativado por cada unha, devendo passar o pincel por toda a superfície da unha, de dentro para fora, e se possível também debaixo da unha.⁶

Para além do produto anteriormente referido, aconselhei também a senhora a iniciar a toma de um suplemento alimentar específico para ajudar na regeneração das suas unhas, especificamente o suplemento Hairlox®, que apresenta na sua composição ferro (estimulante da divisão celular), zinco (que contribui para a manutenção das unhas saudáveis, protege as células contra oxidações indesejáveis e estimula o processo de divisão celular), vitamina B5 ou ácido pantoténico, vitamina B6 (que contribui para a síntese de cisteína, recomendada no tratamento das unhas quebradiças) e biotina, sendo recomendada a toma diária de uma a duas cápsulas por dia, necessárias à produção dos efeitos benéficos referido.⁷

5. Considerações Finais

Terminado o estágio na Farmácia dos Olivais e refletindo sobre esta experiência enriquecedora de quatro meses, posso concluir que foi, sem dúvida, um período muito importante a nível profissional e pessoal.

Durante o MICEF, sempre foi destacada a relevância de consolidar os conhecimentos e de investirmos no nosso percurso profissional, realizando estágios nas áreas ligadas ao nosso curso, como incentivo à integração na realidade do mundo do trabalho. No entanto, após passar por esta experiência, posso concluir que a profissão farmacêutica não se baseia apenas na aplicação de conhecimentos científicos adquiridos ao longo do curso e à dispensa de medicamentos.

A profissão farmacêutica é o culminar de um conjunto de aprendizagens e aptidões que se vão adquirindo ao longo do tempo, através do contacto com o ambiente de farmácia comunitária, entre elas: o desenvolvimento da comunicação e da capacidade de ouvir o outro; a capacidade de organização; a criatividade; a habilidade de gestão comercial e do marketing; a estimulação da nossa criatividade, compreensão e empatia, entre outras igualmente importantes.

O estágio curricular fez-me olhar de maneira diferente para a profissão farmacêutica, tendo cada vez mais a perceção da importância desta na sociedade, ao representar um elo especial de ligação entre o utente e o Sistema Nacional de Saúde, acabando por fortalecer a relação a nossa relação com quem nos procura todos os dias, seja para esclarecer as suas dúvidas, para procurar um aconselhamento confiável ou simplesmente um ouvido amigo.

Por fim, quero destacar que todos os desafios superados ao longo destes quatro meses contribuíram para a minha evolução enquanto futura farmacêutica, ficando assim com total certeza de que é esta a profissão que vou querer desempenhar no futuro que se avizinha.

6. Referências Bibliográficas

1. PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA – **Diretiva 2005/36/CE de 7 de Setembro de 2005 relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais.** [Consultado a 28 março de 2021]. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0036&from=PT>
2. BEPANTHENE® – **Bepanthe® Eczema.** [Consultado a 28 março de 2021]. Disponível em <https://www.bepanthe.pt/gama-bepanthe/cremes-eczema/bepanthe-eczema>
3. URIAGE® – **XÉMOSE - CREME EMOLIENTE.** [Consultado a 28 março de 2021]. Disponível em <https://www.uriage.pt/produtos/xemose-creme-emoliente>
4. CANESTEN® – **Gino-Canesten® creme vaginal.** [Consultado a 28 março de 2021]. Disponível em <https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos/saude-intima-feminina/gino-canesten-creme-vaginal>
5. LACTACYD® – **Lactacyd® Pharma Suavizante.** [Consultado a 29 março de 2021]. Disponível em <https://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-pharma-suavizante>
6. ISDIN® – **ISDIN SI-NAILS® Fortalecedor de unhas.** [Consultado a 29 março de 2021]. Disponível em <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/si-nails/fortalecedor-de-unhas>
7. EDOL® – **Hairlox®.** [Consultado a 29 março de 2021]. Disponível em <https://edol.pt/produto/hairlox-suplemento-alimentar-120-capsulas>

Parte C – Monografia: “Papel da Microbiota Intestinal no Desenvolvimento das Doenças Cardiovasculares”

Sob orientação da Professora Doutora Teresa do Carmo Pimenta Dinis

Abreviaturas

ABP – Ácidos Biliares Primários

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BSH – Hidrolase dos Sais Biliares, do inglês “Bile Salt Hydrolase”

DCC – Doença Coronária Cardíaca

DCV – Doenças Cardiovasculares

DMII – Diabetes *Mellitus* tipo II

DRC – Doença Renal Crónica

FFAR3 – Recetor 3 de Ácidos Gordos Livres, do inglês “Free Fatty Acid Receptor 3”

FMT – Transplante de Microbiota Fecal, do inglês “Fecal Microbiota Transplantation”

FXR – Recetor de Farnesóide X, do inglês “Farnesoid X Receptor”

GLP-I – Peptídeo I Semelhante ao Glucagon, do inglês “Glucagon-like peptide I”

HMP – Projeto do Microbioma Humano, do inglês “Human Microbiome Project”

ICAM-I – Molécula de Adesão Intercelular I, do inglês “Intercellular Adhesion Molecule-I”

IMC – Índice de Massa Corporal

LBP – Proteína de Ligação do LPS, do inglês “Lipopolysaccharide Binding Protein”

LPS – Lipopolissacarídeo

MAPK – Proteína Cinase Ativada por Mitogénio, do inglês “Mitogen-Activated Protein Kinase”

MCP-I – Proteína Quimiotática de Monócitos I, do inglês “Monocyte Chemoattractant Protein-I”

NF-κB – Fator Nuclear-κB, do inglês “Nuclear Factor-κB”

Olf78 – Recetor Olfativo 78, do inglês “Olfactory Receptor 78”

SCFAs – Ácidos Gordos de Cadeia Curta, do inglês “Short-Chain Fatty Acid”

SI – Sulfato de Indoxilo

SPC – Sulfato de *p*-Cresilo

TGR5 – Recetor 5 de proteína G Takeda, do inglês “Takeda G protein-coupled membrane Receptor 5”

TLR4 – Recetor de Tolerância tipo 4, do inglês “Toll-Like Receptor 4”

TMA – Trimetilamina

TMAO – N-Óxido de Trimetilamina, do inglês “Trimethylamine N-oxide”

TNF-α – Fator de Necrose Tumoral α, do inglês “Tumor Necrosis Factor alfa”

VCAM – Molécula de Adesão Celular Vascular, do inglês “Vascular Cell Adhesion Molecule”

Resumo

Triliões de microorganismos habitam o intestino humano e constituem a microbiota intestinal, cuja composição é muito diversa e variável ao longo do trato gastrointestinal. As bactérias intestinais fornecem não só nutrientes e energia ao hospedeiro, a partir da alimentação, mas conferem também proteção ao organismo contra potenciais patógenos, asseguram a manutenção da barreira intestinal e regulam o sistema imunológico.

Sabe-se que o conteúdo bacteriano intestinal pode ser influenciado por diversos fatores, internos e externos, que têm uma grande influência tanto na composição da microbiota intestinal, como nas funções por esta desempenhadas.

Há cada vez mais evidências de que alterações na composição da microbiota podem conduzir a um estado de disbiose, que aumenta a suscetibilidade para o desenvolvimento de várias doenças, entre as quais se destacam as Doenças Cardiovasculares (DCV), uma das principais causas de morte no mundo, que podem ser influenciadas por vários fatores.

Diversos estudos revelaram que, para além das alterações na composição da microbiota intestinal, que podem modificar a permeabilidade da barreira intestinal, permitindo a entrada de bactérias intestinais, ou de componentes destas, como os lipopolissacarídeos, o potencial metabólico da microbiota é igualmente determinante no desenvolvimento das DCV, podendo ser originados metabólitos bioativos como as toxinas urémicas e os ácidos biliares secundários, que podem ser promotores da sua ocorrência. A microbiota intestinal pode ainda originar metabólitos que influenciam positivamente as DCV, como os ácidos gordos de cadeia curta, o coprostanol e os derivados da metabolização dos fitoestrogénios e das antocianinas, entre outros.

Uma melhor compreensão da função e dinâmica dos referidos compostos, pode contribuir para a descoberta de biomarcadores preditivos das DCV e de intervenções terapêuticas e preventivas, baseadas no conhecimento dos microorganismos intestinais. Neste último caso é necessária uma abordagem interdisciplinar no sentido de esclarecer os mecanismos mediados pelas bactérias intestinais, de modo a aumentar a eficácia e precisão das referidas estratégias.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; doenças cardiovasculares; metabólitos produzidos pelas bactérias intestinais; associação entre a microbiota intestinal e doenças cardiovasculares.

Abstract

Trillions of microorganisms inhabit the human intestine and constitute the intestinal microbiota, the composition of which is very diverse and variable throughout the gastrointestinal tract. Intestinal bacteria not only provide the host with nutrients and energy from food, but also confer protection to the body against potential pathogens, ensure the maintenance of the intestinal barrier and regulate the immune system.

It is known that gut bacterial content can be influenced by a number of factors, both internal and external, which have a major influence on both the composition of the gut microbiota and the functions it performs.

There is increasing evidence that alterations in the composition of the microbiota can lead to a state of dysbiosis, which increases susceptibility to the development of various diseases, including Cardiovascular Disease (CVD), one of the main causes of death worldwide, which can be influenced by various factors.

Several studies have revealed that, besides alterations in the composition of the intestinal microbiota, which may modify the permeability of the intestinal barrier, allowing the entry of intestinal bacteria, or components thereof, such as lipopolysaccharides, the metabolic potential of the microbiota is also a determining factor in the development of CVD, with bioactive metabolites such as uremic toxins and secondary bile acids, which may be promoters of their occurrence. The intestinal microbiota may also originate metabolites that positively influence CVD, such as short-chain fatty acids, coprostanol, metabolised phytoestrogens and anthocyanins, among others.

A better understanding of the function and dynamics of these compounds may contribute to the discovery of predictive biomarkers of CVD and of therapeutic and preventive interventions, based on the knowledge of intestinal microorganisms. In the latter case, an interdisciplinary approach is needed to clarify the mechanisms mediated by gut bacteria, in order to increase the efficacy and precision of these strategies.

Keywords: Gut microbiota; cardiovascular diseases; metabolites produced by gut bacteria; association between gut microbiota and cardiovascular diseases.

I. Introdução

O intestino humano é habitado por cerca de 100 trilhões de microorganismos, sendo a grande maioria bactérias e arqueobactérias, fungos e outros microorganismos eucariotas.¹ Embora, no passado, se tenha pensado que estes microorganismos eram meros inquilinos da pele, intestino e superfícies mucosas, tem-se tornado cada vez mais evidente o seu impacto na saúde e bem-estar de cada um de nós.²

Até aos dias de hoje, já foram descobertos cerca de 10 milhões de genes codificadores da microbiota, sendo este conjunto de genes conhecido como microbioma.¹ O microbioma humano tem evoluído com o homem ao longo do tempo, com o desenvolvimento de comunidades específicas de microorganismos, que ocupam nichos anatómicos específicos do corpo humano.²

A microbiota intestinal mantém uma relação de simbiose com a mucosa intestinal, e desempenha funções metabólicas, imunológicas e protetoras do intestino, evitando o crescimento de microorganismos patogênicos, o que permite manter a sua homeostase em indivíduos saudáveis.^{1,3} Os microorganismos intestinais contribuem ainda para a biossíntese de diversos compostos bioativos, que intervêm na manutenção das funções fisiológicas humanas, mas que, perante uma condição de disbiose, podem desencadear o aparecimento de doenças.¹ Entre as causas que provocam disbiose destacam-se a predisposição genética, as infecções, as alterações da dieta e do estado nutricional, o uso de antibióticos, de agentes que diminuem a acidez gástrica e de anticancerígenos.⁴ O estado de disbiose corresponde a uma alteração da composição microbiana, e, conseqüentemente, a uma alteração da homeostase, o que pode contribuir para o aparecimento de diversas doenças, entre as quais as doenças cardiovasculares (DCV).^{2,5}

As DCV são um dos problemas de saúde mais comuns em todo o mundo, sendo estas uma importante causa de morbidade e mortalidade. Nos últimos anos, tornou-se claro que a microbiota intestinal desempenha um papel essencial no nosso organismo, e têm sido demonstradas relações causais entre o estado da microbiota e as DCV. Esta descoberta da relação causal entre a microbiota intestinal e o aparecimento de DCV pode promover o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas e preventivas baseadas no microbioma.⁶

A presente monografia tem como objetivo fornecer uma análise geral e atualizada da relação entre a microbiota intestinal e as DCV, procurando realçar o seu impacto na saúde e na doença.

2. Microbiota intestinal

Em cada indivíduo existem cerca de 150 a 170 espécies bacterianas que constituem a microbiota intestinal, tornando-a dinâmica e de fácil adaptação. O conjunto de genes constituintes da microbiota intestinal é conhecido como microbioma, sendo este 150 vezes maior que o genoma humano. Estas bactérias, ao colonizarem o trato gastrointestinal, beneficiam de um ambiente quente e rico em nutrientes e desempenham funções protetoras, metabólicas, estruturais, imunológicas e neurológicas, nomeadamente, manutenção da barreira epitelial, inibição da adesão dos patógenos às superfícies intestinais, modulação e maturação do sistema imunológico, degradação de fontes de carbono não digeríveis, como polissacarídeos vegetais, e a produção de diferentes metabolitos.^{7, 8} Entre o hospedeiro e estes microorganismos existem relações de comensalismo, em que um parceiro beneficia e o outro não é afetado, e de mutualismo, onde ambos os parceiros beneficiam um do outro.⁷

O primeiro passo para entender a relação simbiótica entre os microorganismos intestinais e o seu hospedeiro é caracterizar uma microbiota saudável “base”, o que permitirá perceber as diferenças associadas à doença. Neste sentido, foram desenvolvidos projetos de grande escala, que têm contribuído para a nossa compreensão sobre a microbiota intestinal, como a “Metagenômica do Trato Intestinal Humano” (MetaHIT) e o “Projeto do Microbioma Humano” (HMP), na Europa e nos Estados Unidos, respetivamente.⁹ As pesquisas realizadas no âmbito destes projetos, evidenciaram a importância qualitativa dos microorganismos que colonizam o intestino, principalmente através da caracterização das comunidades microbianas que estão associadas a diferentes doenças humanas, à definição de fatores ambientais que afetam a sua dinâmica e também pela criação de um “catálogo genético”, compilando todos os genes de referência com origem microbiana.⁸

2.1 Constituição da microbiota intestinal

A microbiota intestinal humana é constituída por vários tipos de microorganismos, incluindo bactérias, arqueas, eucariontes, vírus, entre outros.

O microambiente intestinal favorece o crescimento de bactérias de sete filos predominantes (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Cyanobacteria*). Entre os filos referidos, *Bacteroidetes* e *Firmicutes* constituem mais de 90% da população total.

A maioria das espécies do filo *Bacteroidetes* pertencem aos gêneros *Bacteroides* e *Prevotella*. As espécies bacterianas do filo *Firmicutes*, incluem os gêneros *Clostridium*, *Eubacterium* e *Ruminococcus*, sendo estes predominantes no intestino.⁷

O trato gastrointestinal divide-se funcional e anatomicamente em estômago, intestino delgado e intestino grosso, sendo que a barreira microambiental e físico-química característica de cada compartimento, é que influencia o crescimento de uma microbiota específica.⁷ O número e a diversidade de bactérias aumentam exponencialmente do estômago para o intestino grosso, sendo o cólon a reserva da maior parte da microbiota intestinal², tal como esquematizado na Figura 1.

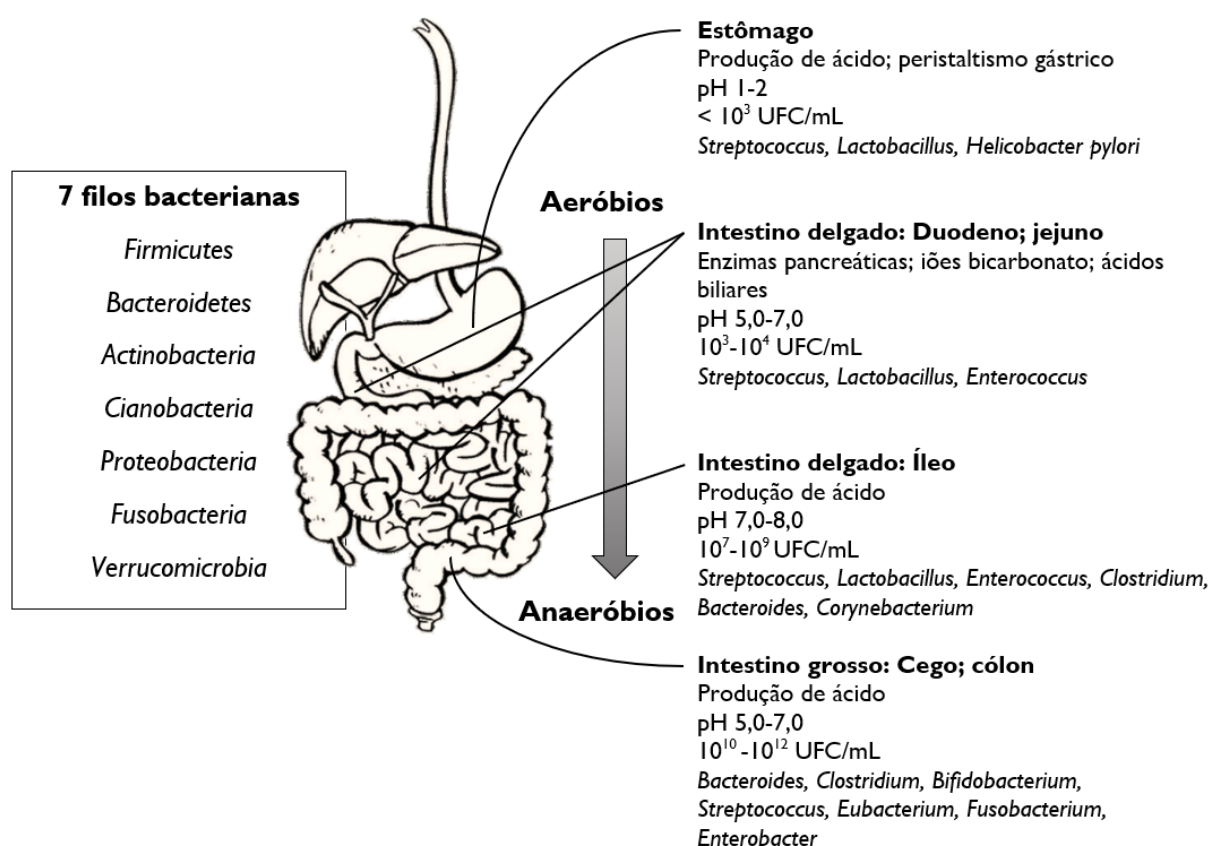


Figura 1 – Distribuição da flora intestinal normal nas diferentes partes do trato gastrointestinal. Adaptado de ^{7, 10}.

Anteriormente acreditava-se que o estômago era estéril e não receptivo ao crescimento bacteriano devido à sua barreira bactericida, ao refluxo de ácidos biliares, à espessura da mucosa e ao peristaltismo gástrico. No entanto, foram posteriormente identificadas estirpes bacterianas resistentes a ácidos, tais como *Streptococcus* e *Lactobacillus* e *Helicobacter pylori*.

O intestino delgado intervém na digestão e absorção dos alimentos e nutrientes, estando dividido em três partes: duodeno, jejuno e íleo. O microambiente do duodeno é caracterizado pela secreção dos ácidos biliares, secreções pancreáticas e agentes antimicrobianos, onde o trânsito rápido dos alimentos e a presença de oxigênio limitam a densidade e a diversidade bacteriana, sendo *Firmicutes* e *Actinobacteria* os filos predominantes. O duodeno e o jejuno favorecem principalmente o crescimento de microorganismos aeróbios e anaeróbios facultativos incluindo *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*.

Na transição para o íleo, a densidade bacteriana atinge até 10^9 UFC/ml com predominância das espécies aeróbias na parte proximal, e de espécies anaeróbias, semelhantes às presentes no cólon, na parte distal.

O intestino grosso é o local onde predomina a absorção de água e a fermentação de alimentos não digeridos, devido ao trânsito mais lento dos alimentos e ao seu estado anaeróbio. Neste local, o número de anaeróbios ultrapassa os aeróbios e a densidade bacteriana atinge 10^{12} UFC/ml. Os gêneros bacterianos presentes no intestino grosso são *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Enterobacter*, entre outros, podendo ainda estar presentes alguns agentes patogênicos como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Cólera Vibrio* ou *Escherichia coli*, mas em menor abundância.^{1, 10}

2.2 Fatores que influenciam a microbiota intestinal

A microbiota intestinal, como parte integrante do corpo humano, evoluiu com o seu hospedeiro ao longo da vida, sendo formada no nascimento e desenvolvendo-se com o passar dos anos.

Inicialmente, a sua composição é influenciada pela duração gestacional, pelo tipo de parto, pelo tipo de leite usado na amamentação e pelo período de desmame. Esta microbiota nativa permanece relativamente estável na idade adulta, mas difere entre os indivíduos devido à influência de vários fatores como a genética característica de cada um, fatores ambientais, hábitos dietéticos e culturais, Índice de Massa Corporal (IMC), prática de exercício físico e pelo uso de fármacos, como por exemplo os antibióticos.^{1, 8, 11}

2.3 Recém-nascidos

A duração da gestação é uma das principais determinantes da colonização da microbiota intestinal. A composição da microbiota dos bebês prematuros é influenciada pela imaturidade dos órgãos, pelo internamento hospitalar e pela alimentação via entérica,

podendo afetar gravemente a maturação intestinal pós-natal e a imunidade sistêmica do bebê.

Diversos estudos mostraram que o tipo de parto é igualmente decisivo na formação da microbiota intestinal dos bebês, sendo que quando nasce por parto vaginal, o bebê adquire os microorganismos que colonizam a vagina da mãe, e quando nasce por cesariana, adquire os microorganismos da pele da mãe. Sabe-se também que dependendo do tipo de amamentação, a microflora intestinal dos bebês vai diferir entre os que são amamentados com leite materno e os que são alimentados por fórmula.

A introdução de alimentos sólidos e o término da amamentação coincidem com grandes mudanças na microbiota intestinal, sendo que a microbiota das crianças amamentadas com leite materno e a das crianças previamente alimentadas com leite artificial tornam-se mais próximas nesta fase.¹¹

2.4 Idade adulta

Durante o período dos 3 aos 5 anos, a estrutura e composição da microbiota começa a diferenciar-se e a adquirir semelhança com a dos adultos, isto se não houver alterações significativas dos hábitos alimentares a longo prazo, uso recorrente de fármacos, mudanças geográficas e alterações fisiopatológicas. A microbiota de um indivíduo adulto é, desta forma, dominada por duas filos bacterianas: *Firmicutes* e *Bacteroidetes*.^{7, 11}

2.5 Idosos

Nos idosos, a composição da microbiota intestinal pode ser afetada por alterações na digestão e absorção dos nutrientes e pela fraca atividade imunológica. As mudanças nos hábitos alimentares, que se tornam mais monótonos, podem também diminuir a diversidade da microbiota intestinal. Verificou-se uma diminuição nas bactérias do gênero *Bifidobacterium*, que dado o seu importante papel na estimulação do sistema imunológico e no metabolismo, pode estar associada à alteração do estado inflamatório sistêmico e à desnutrição nos idosos.¹¹

2.6 Genética

Alguns estudos têm associado o perfil genético do hospedeiro às diferenças na composição do microbioma, sugerindo que a genética característica de cada um pode moldar o microbioma intestinal. No entanto, os mecanismos que justificam essa ligação ainda não

são claros, sendo que o impacto considerável de outros fatores pode compensar o efeito genético de cada indivíduo.

São necessários mais estudos para a compreensão da relação entre o perfil genético do hospedeiro e a composição do microbioma intestinal, associados à saúde do hospedeiro.¹²

2.7 Dieta e estilo de vida

Uma das maiores preocupações da atualidade são as alterações no estilo de vida, nomeadamente as mudanças na nossa dieta, que passou a ter um maior teor de gordura e açúcar, influenciando a estrutura e atividade dos microrganismos intestinais. Essas alterações contribuem para o desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo as doenças cardiovasculares e a obesidade.¹³ Há estudos que relatam uma alteração na composição da microbiota humana em indivíduos obesos, com uma diminuição acentuada da diversidade bacteriana e com uma maior proporção do filo *Firmicutes*, relativamente a *Bacteroidetes*, estando estes fatores relacionados com uma maior resistência à insulina, adiposidade, e inflamação¹⁴, enquanto que outros autores demonstraram que um nível de IMC abaixo do normal também provoca variações profundas da microbiota intestinal.¹⁵

Sabe-se ainda, que a manutenção de uma dieta a longo prazo influencia a estrutura e a atividade dos microrganismos que habitam o intestino humano. No entanto, estudos recentes têm vindo a confirmar que a curto prazo, qualquer alteração na nossa alimentação, seja pelo consumo de produtos de origem animal ou vegetal, pode de igual forma alterar a estrutura da comunidade microbiana.¹³ Diversos estudos demonstraram que a geografia também tem uma forte influência na composição das populações microbianas intestinais, devido às diferenças dietéticas características de cada local.^{16, 17}

A prática regular de exercício físico tem demonstrado um impacto benéfico sobre a diversidade microbiana intestinal, mas a relação exercício físico/diversidade microbiana está também associada à adoção de hábitos alimentares saudáveis.¹¹

Em relação ao tabaco e à poluição ambiental, estes podem influenciar negativamente a composição da microbiota intestinal devido às alterações induzidas pelo fumo e pelo ar contaminado nas populações microbianas, sendo que as partículas tóxicas transportadas pelo ar podem atingir o trato gastrointestinal, através da depuração mucociliar dos pulmões.¹⁸

O stress pode também causar uma alteração dos microrganismos da microbiota intestinal, contribuindo para a diminuição da quantidade de *Lactobacillus*, potencialmente benéficos.¹⁹

A alteração do ritmo circadiano, consequência de viagens frequentes ou prolongadas, podem afetar de igual forma o microambiente intestinal. Viajar para diferentes destinos aumenta o risco de contrair doenças infecciosas, que podem provocar problemas gastrointestinais a longo prazo.¹⁸

2.8 Fármacos

O impacto dos antibióticos na composição da microbiota intestinal já é conhecido há algum tempo, e vários grupos de fármacos têm sido associados a alterações dos microorganismos intestinais. O uso de Inibidores da Bomba de Prótons, que inibem a produção do ácido gástrico, têm sido associados a um aumento de bactérias tipicamente orais no intestino. A metformina, usada no tratamento da Diabetes Mellitus tipo II (DMII), tem sido associada a alterações na composição da microbiota intestinal, com um aumento de bactérias produtoras de Ácidos Gordos de Cadeia Curta (SCFAs). Para além do referido anteriormente, uma análise *in vitro* de mais de 1000 medicamentos comercializados mostrou que os medicamentos não antibióticos também podem inibir o crescimento de várias estirpes de bactérias intestinais.²⁰

Relativamente aos antibióticos, dependendo dos seus diferentes modos de ação, verificou-se que estes modificam a composição da microbiota intestinal, com o favorecimento de certas espécies e com o desfavorecimento de outras, podendo variar de indivíduo para indivíduo.¹¹

Com o passar dos anos tem-se tornado evidente que a ocorrência de alterações ao nível da composição da microbiota intestinal, pode aumentar a suscetibilidade, a longo prazo, para o desenvolvimento de doenças várias, nomeadamente as doenças cardiovasculares. Neste sentido, uma reflexão sobre esta associação pode permitir uma melhor compreensão sobre a patogenia das DCV, tal como explorar novas abordagens terapêuticas, sendo a microbiota intestinal um alvo cada vez mais relevante.

3. Doenças cardiovasculares

As DCV são um conjunto de patologias que causam danos no coração e nos vasos sanguíneos, e incluem:

- Doença cardíaca coronária (DCC), que afeta os vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco;
- Doença cerebrovascular, que afeta os vasos sanguíneos que irrigam o cérebro;

- Doença arterial periférica, que afeta os vasos sanguíneos que irrigam os braços e as pernas;
- Doença cardíaca reumática, que causa danos no músculo cardíaco e nas válvulas cardíacas causados pela febre reumática, provocada por bactérias estreptocócicas;
- Doença cardíaca congénita, resultante de malformações na estrutura cardíaca;
- Trombose venosa profunda e embolia pulmonar, que resultam da formação de coágulos sanguíneos nas veias das pernas, que se podem deslocar para o coração ou para os pulmões.

Estas doenças são geralmente assintomáticas e manifestam-se maioritariamente por eventos agudos súbitos, que se caracterizam pela sua gravidade, podendo ser fatais. Estes eventos incluem enfarte agudo do miocárdio, Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou morte súbita.^{21,22}

As DCV são a principal causa de morte em todo o mundo, sendo que anualmente, morrem mais pessoas destas doenças do que por qualquer outra causa. Estima-se que anualmente morram cerca de 18 milhões de pessoas por DCV, representando 31% de todas as mortes a nível global.²¹

Os dados do *European Heart Network* revelam que as DCV são a principal causa de mortalidade na Europa, sendo responsáveis por mais de 4 milhões de mortes anuais, ou seja, 45% de todas as mortes. Nos homens, as DCV são responsáveis por 1,8 milhões de mortes (40% de todas as mortes), e nas mulheres provocam cerca de 2,1 milhões de mortes (49% de todas as mortes).²³

À semelhança dos dados internacionais, Portugal também regista como principal causa de morte as DCV, ainda que se tenha vindo a registar nos últimos anos um decréscimo no número de óbitos por causas cardiovasculares.²⁴⁻²⁶

3.1 Fatores de risco

O *Framingham Heart Study* definiu o conceito de fator de risco como sendo uma característica individual inata ou adquirida, associada ao aumento da probabilidade de o indivíduo poder sofrer ou morrer de determinada doença. Os fatores de risco cardiovasculares, são então, comportamentos, circunstâncias ou condições específicas que aumentam a probabilidade de cada indivíduo desenvolver DCV.²⁷

Os fatores de risco que cada indivíduo apresenta podem ser identificados por profissionais de saúde, com o objetivo de reduzir a incidência, a morbidade e a mortalidade.^{21, 22}

Na Figura 2 estão representados os principais fatores de risco cardiovascular, que podem ser não modificáveis - relacionados com características individuais, ou modificáveis - quando podem sofrer uma intervenção, visando alterar o curso da doença e a redução da mortalidade.²⁷

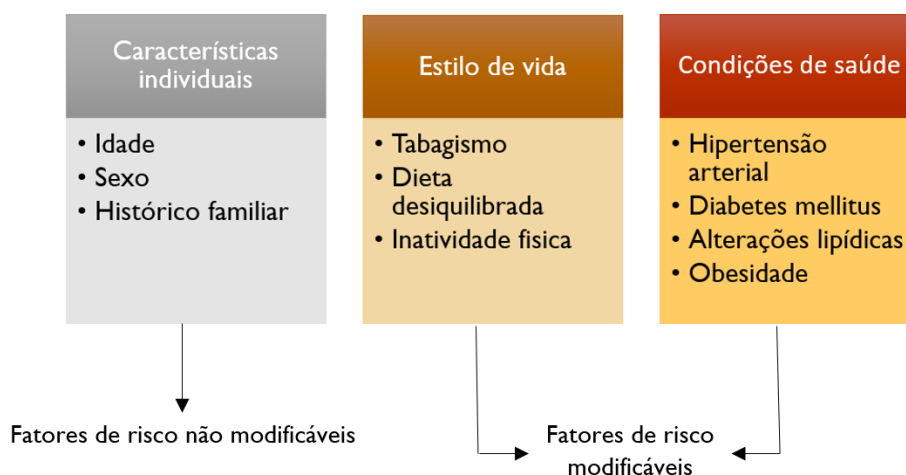


Figura 2 – Fatores de risco para o desenvolvimento de DCV. Adaptado de ²⁷.

4. Relação entre a microbiota intestinal e as DCV

Os microorganismos intestinais estão envolvidos na biossíntese de diversos compostos bioativos, que contribuem para as funções fisiológicas humanas normais, mas que podem desencadear o desenvolvimento de doenças. A associação das DCV com a microbiota intestinal foi estabelecida nos últimos anos, sendo a microbiota intestinal responsável por uma variedade de processos que podem por um lado desencadear efeitos benéficos e preventivos no desenvolvimento das DCV, e por outro lado, efeitos prejudiciais que podem contribuir para a progressão destas.¹

Entre os principais responsáveis pelo desenvolvimento das DCV destacam-se as toxinas urémicas – N-Óxido de Trimetilamina (TMAO), Sulfato de Indoxilo (SI) e Sulfato de *p*-Cresilo (SPC), os Lipopolissacarídeos (LPS) – componentes estruturais dos microorganismos que constituem a microbiota intestinal e os ácidos biliares secundários, que resultam da metabolização dos ácidos biliares primários a partir da microbiota intestinal.

Os ácidos gordos de cadeia curta, o coprostanol e os compostos que derivam da metabolização dos fitoestrogénios e das antocianinas pelos microorganismos intestinais, apresentam efeitos benéficos e preventivos no desenvolvimento das DCV.

4.1 Toxinas urémicas

A microbiota está ativamente envolvida na biossíntese de toxinas urémicas, que são metabolitos de aminoácidos derivados da microbiota intestinal, destacando-se o sulfato de indoxilo, o sulfato de *p*-cresilo e o N-óxido de trimetilamina.²⁸⁻³⁰

4.1.1 N-Óxido de Trimetilamina

O N-óxido de trimetilamina é um composto orgânico resultante da oxidação da Trimetilamina (TMA), por sua vez proveniente da metabolização pela microbiota intestinal de alguns compostos abundantes na dieta de origem animal, incluindo a colina, fosfatidilcolina, carnitina, γ -butirotetamina, betaina, crotonobetaina, glicerofosfocolina e o próprio TMAO. Entre as enzimas envolvidas na formação de TMA destacam-se a colina-TMA liase (cutC/D), a carnitina mono-oxigenase (cntA/B) e a sua homóloga yeaW/X, a betaina redutase e a TMAO redutase. A oxidação da TMA em TMAO ocorre no fígado do hospedeiro, por ação da enzima hepática Flavina Monooxigenase-3 (FMO₃), tal como representado na Figura 3. O TMAO é posteriormente libertado para a circulação sanguínea, podendo ser absorvido pelos tecidos extra-hepáticos ou excretado na urina.^{1, 31, 32}

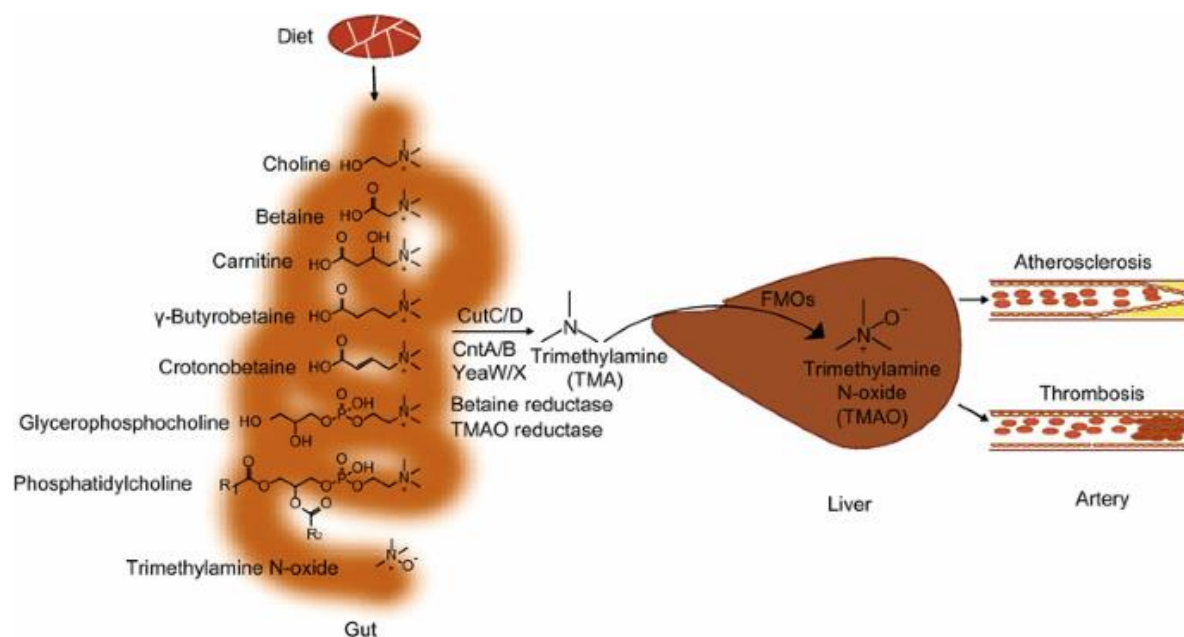


Figura 3 – Representação da biossíntese de TMAO e a sua relação com as DCV. Retirado de ¹.

Entre as bactérias produtoras de trimetilamina destacam-se *Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, e *Edwardsiella tarda*.³²

O N-óxido de trimetilamina tem ganho uma atenção considerável por ser considerado um potencial promotor de aterosclerose, e, conseqüentemente de doenças cardiometabólicas. Os mecanismos através dos quais TMAO pode promover o desenvolvimento de DCV foram estudados a nível molecular, e incluem:

- Ativação da expressão dos recetores SR-AI e CD36 em macrófagos, que captam as LDL oxidadas, contribuindo para a formação de placa aterosclerótica;
- Ativação do inflamassoma NLRP3, um complexo proteico oligomérico, responsável por desencadear respostas inflamatórias, estando associado a distúrbios inflamatórios como a aterosclerose;
- Aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e diminuição da expressão de citocinas anti-inflamatórias;
- Inibição da síntese de ácidos biliares e, conseqüentemente, do transporte reverso de colesterol, contribuindo para o desenvolvimento de aterosclerose, favorecendo o risco de trombose;
- Ativação da Proteína Cinase Ativada por Mitogénio (MAPK) da célula endotelial e ativação do Fator Nuclear- κ B (NF- κ B), levando à expressão de genes inflamatórios e adesão de leucócitos às células endoteliais aórticas e células musculares lisas;
- Aumento da libertação de cálcio das plaquetas, e conseqüentemente agregação plaquetar, com risco de trombose.^{1, 33, 34}

Estes mecanismos estão esquematicamente representados na Figura 4.

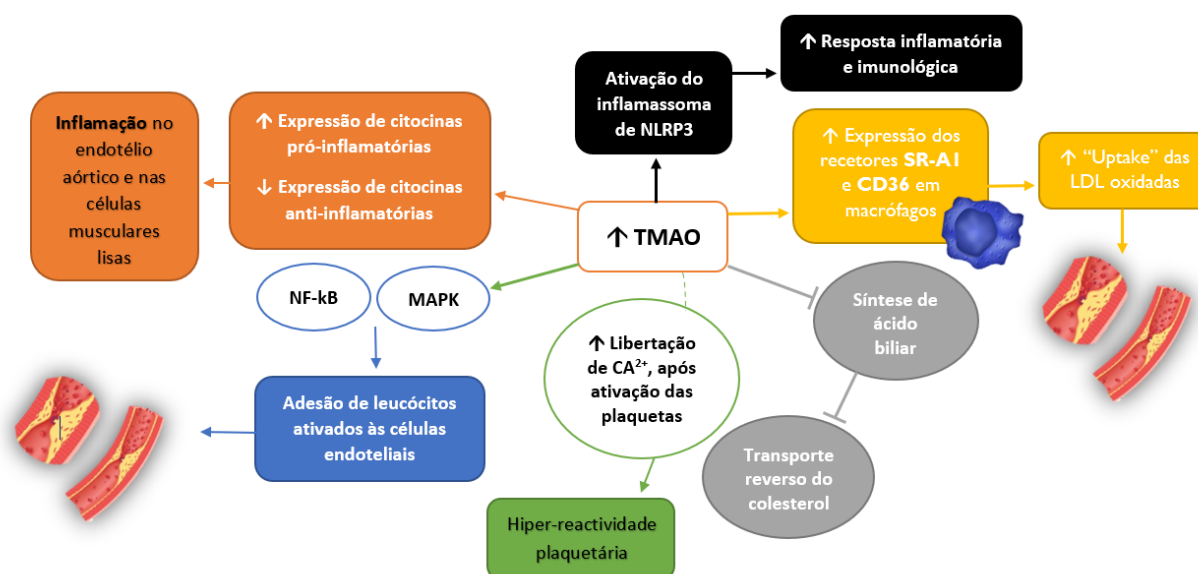


Figura 4 – Representação esquemática dos processos consequentes do aumento da TMAO no organismo humano. Adaptado de ^{34, 35}.

A quantidade de TMAO circulante está associada à prevalência de DCV e permite prever, de forma independente, o risco de ocorrerem eventos cardíacos maiores, incluindo enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e risco de morte.^{1, 31} Estudos realizados por diversos autores revelam que há potencial para intervenção nos níveis circulantes de TMAO, no sentido de controlar o desenvolvimento das DCV, especialmente atuando ao nível da sua biossíntese, podendo ser feitas intervenções em algumas etapas principais, quer controlando a ingestão de alimentos ricos em precursores de TMA, quer inibindo a sua formação ou ainda inibindo a oxidação de TMA a TMAO. Foi descoberto um análogo da colina, o 3,3-dimetilbutanol que possui um efeito inibitório na atividade da colina TMA-liase, diminuindo o TMAO circulante e, portanto, atenuando o papel da colina na promoção da aterosclerose. O 3,3-dimetilbutanol é um composto natural, presente no vinagre balsâmico, vinho tinto, azeite virgem extra prensado a frio e no óleo da semente de uva. Recentemente foram descobertos outros análogos da colina que se mostraram mais potentes na inibição da atividade da colina TMA-liase, mas ainda é necessário descobrir outros inibidores para as restantes enzimas que clivam os outros substratos, precursores de TMA.¹

4.1.2 Sulfato de indoxilo e sulfato de *p*-cresilo

A desaminação de aminoácidos aromáticos, como a tirosina e o triptofano (Figura 5), resulta na produção de compostos fenólicos, como o *p*-cresol e o indol, respetivamente, que

são posteriormente metabolizados no fígado. O *p*-cresol é convertido em sulfato de *p*-cresilo e o indol em sulfato de indoxilo, sendo depois libertados na circulação.

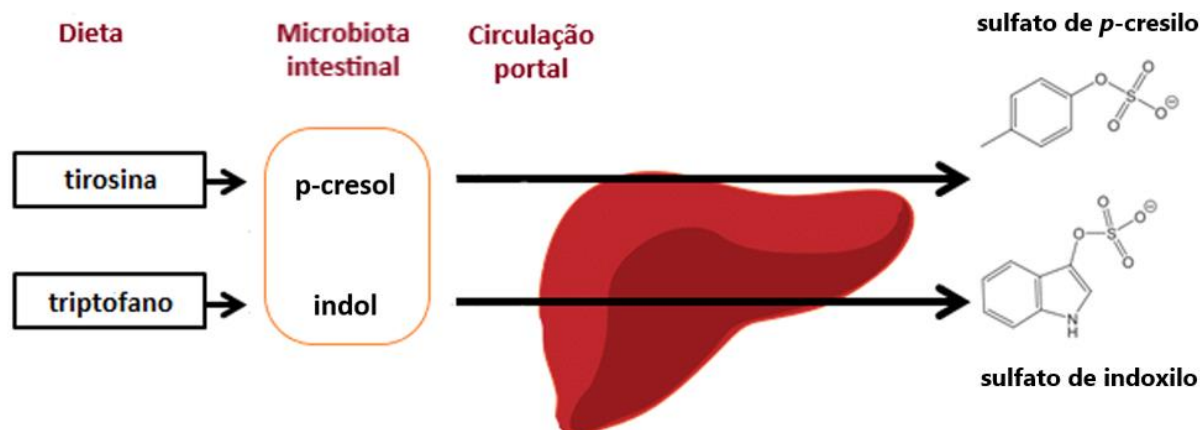


Figura 5 – Esquema da produção das toxinas urêmicas, sulfato de *p*-cresilo e sulfato de indoxilo, no organismo humano. Adaptado de ²⁹.

As DCV e a Doença Renal Crônica (DRC) estão estreitamente inter-relacionadas, sendo que os indivíduos que sofrem de DRC, apresentam um maior risco de mortalidade relacionada com as DCV.³¹ A diminuição da função renal na DRC resulta na retenção de compostos normalmente excretados na urina, mas enquanto alguns destes compostos são removidos por hemodiálise, outros não o são, como é o caso do SI e do SPC, que são toxinas urêmicas que se ligam a proteínas, como a albumina, e não são eliminados, o que provoca um aumento das suas concentrações no plasma. Lin *et al.* (2015) relataram um aumento da mortalidade relacionada com eventos cardiovasculares em doentes com concentrações séricas elevadas de SPC e SI.²⁹

Em relação ao SI, este é destacado como um promotor da aterosclerose por induzir alguns eventos com grande impacto na patogénese das DCV, podendo ser considerado um biomarcador preditivo da gravidade da doença coronária cardíaca. Diversos estudos mostraram que o SI contribui para o agravamento da fibrose cardíaca, da hipertrofia cardíaca e da fibrilhação auricular (arritmia clínica mais comum), contribuindo para a morbidade e mortalidade cardiovasculares.³⁶⁻⁴⁰

Em termos de mecanismo, o SI ativa a via de sinalização do NF- κ B, levando ao aumento da Molécula de Adesão Intercelular I (ICAM-I) nas células endoteliais e à expressão da Proteína Quimiotática de Monócitos I (MCP-I) nas células do sistema imunológico, que contribuem para a formação da placa aterosclerótica.^{41, 42} Para além disso, o SI sérico aumenta a reatividade das plaquetas, contribuindo para a ocorrência de trombose;

promove a calcificação das células musculares lisas vasculares, inibe a produção de óxido nítrico e induz a produção de espécies reativas de oxigênio, danificando gradualmente a camada celular endotelial.⁴³⁻⁴⁵

O sulfato de *p*-cresilo é um biomarcador preditivo do evento cardiovascular e da progressão da função renal em doentes com DCV.^{46, 47} O SPC pode induzir a produção de espécies reativas de oxigênio, levando à apoptose dos cardiomiócitos e subsequente disfunção diastólica. Para além disso, aumenta a expressão do Factor de Necrose Tumoral α (TNF- α) das células endoteliais, MCP-I ICAM-I e a expressão da Molécula de Adesão Celular Vascular (VCAM), todos promotores da aterogénese.^{48, 49}

Relativamente ao SPC e ao SI, sabe-se que estas toxinas urémicas são dificilmente eliminadas por diálise, sendo a intervenção na sua via de biossíntese uma potencial alternativa para atenuar os seus efeitos tóxicos.⁵⁰

4.2 Lipopolissacarídeo

O lipopolissacarídeo é um componente estrutural da membrana externa das bactérias gram-negativas, com funções de manutenção da integridade estrutural e proteção contra agentes químicos. O LPS tem uma fórmula estrutural complexa, composta por um lípido e um polissacarídeo ligados através de uma ligação covalente. Quando as bactérias são destruídas o LPS liberta-se da membrana bacteriana e fica na corrente sanguínea, tendo a capacidade de induzir inflamação sistémica e sepsia. Em indivíduos saudáveis, a barreira entre o intestino e a circulação sanguínea evita que o LPS entre para a corrente sanguínea, no entanto, quando estamos perante um estado de disbiose, a barreira fica comprometida, resultando na entrada de bactérias na corrente sanguínea, e consequentemente de LPS.⁵¹⁻⁵⁵

Os LPS induzem a expressão dos recetores CD14 e SR-AI em macrófagos, levando à absorção e acumulação de LDL, e consequente formação de ésteres de colesterol e de células esponjosas, revelando o carácter pró-aterogénico dos LPS. Para além disso, quando o LPS se liga ao seu recetor de membrana, o Recetor de Tolerância tipo 4 (TLR4), desencadeia a via de sinalização do NF- κ B, produzindo citocinas pró-inflamatórias, que contribuem positivamente para o desenvolvimento de DCV. O LPS, quando na corrente sanguínea, pode ligar-se à Proteína de Ligação do LPS (LBP), que após ser sintetizada no fígado é secretada para a corrente sanguínea. Os níveis séricos de LBP em pacientes com DCC, são significativamente superiores aos dos indivíduos que não sofrem desta doença, sendo esta

proteína considerada um biomarcador preditivo independente para mortalidade cardiovascular. Além disso, o complexo de ligação de alta afinidade LPS-LBP liga-se a monócitos e macrófagos, desencadeando a secreção do TNF- α , que pode desencadear uma vasta gama de ações pró-inflamatórias.^{1, 56-58}

4.3 Ácidos biliares secundários

Os Ácidos Biliares Primários (ABP), ácido cólico e ácido quenodesoxicólico, são sintetizados no fígado a partir do colesterol, sendo de seguida conjugados com a glicina (via principal) e com a taurina (via secundária), tal como representado na Figura 6. Após conjugação os ácidos biliares são armazenados na vesícula biliar.

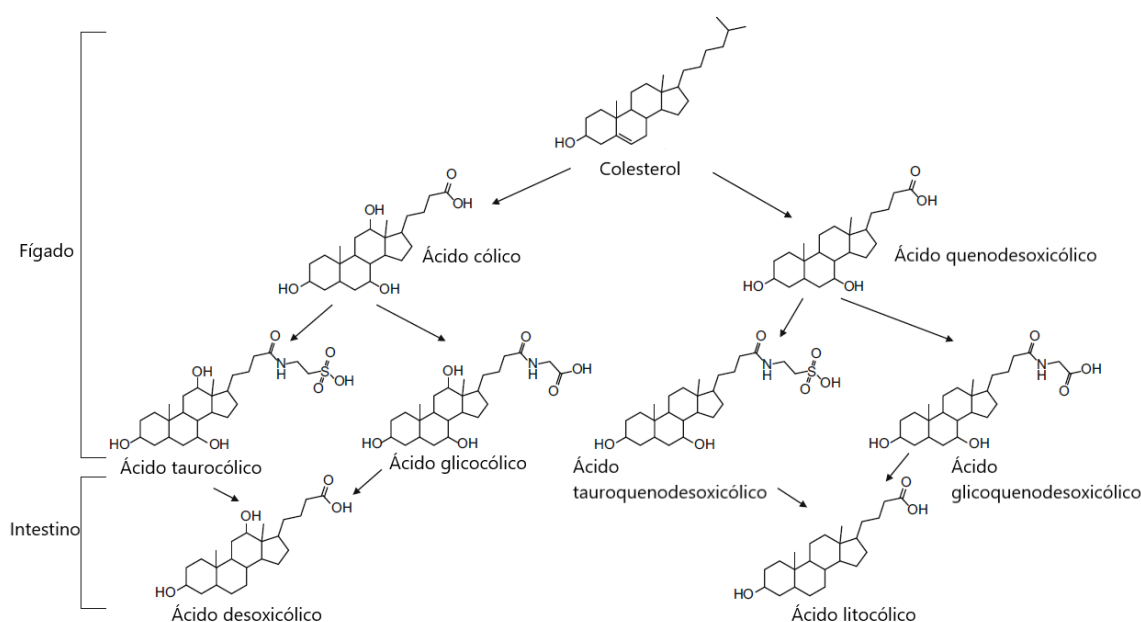


Figura 6 – Representação esquemática da formação dos principais ácidos biliares no organismo humano. Retirado de ¹.

No intestino, os ácidos biliares conjugados são hidrolisados para remover as moléculas de glicina e de taurina, por ação da enzima Hidrolase dos Sais Biliares (BSH), sintetizada por um largo espetro de bactérias aeróbias e anaeróbias pertencentes aos géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Bacteroides*.^{1,59} Posteriormente à hidrólise ocorre a desidroxilação, mediada por enzimas produzidas por bactérias intestinais dos géneros *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* e *Escherichia*, sendo originados os ácidos biliares secundários, ácido desoxicólico e ácido litocólico.

Os ácidos biliares primários são considerados cardioprotetores, funcionando como hormonas e ligando-se ao Recetor de Farnesóide X (FXR) e ao Recetor 5 de proteína G Takeda (TGR5), diminuindo a acumulação de triglicéridos, a oxidação de ácidos gordos e a

expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias na aorta através da inativação do NF- κ B. Contrariamente aos ABP, os ácidos biliares secundários sintetizados a nível intestinal, são considerados cardioprotetores. O ácido desoxicólico e o ácido litocólico são os ligantes principais do TGR5 e também se ligam ao FXR, tendo esta ligação efeitos opostos na saúde cardíaca, em relação à ligação dos ABP. Li *et al.* (2017) associaram concentrações plasmáticas elevadas de ácido litocólico a um maior risco de doenças cardíacas coronárias, e foi ainda demonstrado que indivíduos que sofrem de DCC apresentam uma excreção reduzida de ácido desoxicólico e ácido litocólico. Charach *et al.* (2020) consideraram a excreção mais baixa de ácidos biliares secundários um factor de risco independente de AVC e mortalidade. Os ácidos biliares secundários foram ainda associados ao desenvolvimento da aterosclerose através da regulação da atividade da BSH, ao aumento da formação de células esponjosas e do tamanho da placa aterosclerótica.^{1,59}

4.4 Ácidos gordos de cadeia curta

Os SCFAs são ácidos gordos com um número de carbonos igual ou inferior a 6, destacando-se três SCFAs principais: ácido acético, ácido propiónico e ácido butírico.¹ São produzidos através da fermentação dos hidratos de carbono que não foram digeridos e a partir da fermentação de polissacarídeos e oligossacarídeos, provenientes da metabolização da fibra dietética pelos microorganismos intestinais.^{60, 61}

Tal como já foi referido, a permeabilidade intestinal está associada à passagem de bactérias e/ou de componentes da parede celular destas, o que pode desencadear uma cascata inflamatória associada à obesidade e à resistência à insulina. O ácido butírico contribui para a manutenção de um intestino saudável, ao atuar na manutenção da integridade da barreira intestinal e participando na regulação da resposta pró-inflamatória das células imunológicas estimuladas por antígenos, protegendo desta forma o organismo contra os referidos acontecimentos.

Em relação ao ácido acético, uma parte é convertida em ácido butírico pelas bactérias intestinais e a outra parte, ou é usada na lipogénese nos hepatócitos e nos adipócitos, ou sofre oxidação nos músculos periféricos. Este ácido atua na regulação central do apetite, promove a oxidação de gordura e melhora a homeostase da glucose e do estado inflamatório.

O ácido propiónico atua a nível intestinal, especificamente nas células L enteroendócrinas, estimulando a libertação das hormonas intestinais Peptídeo YY (PYY) e Peptídeo-I Semelhante ao Glucagon (GLP-1), que atuam na diminuição do apetite e no

aumento da saciedade, protegendo o organismo contra um possível estado de obesidade induzido pela dieta, um dos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento das DCV. O ácido propiónico atua ainda na redução da insulina pós-prandial e melhora a homeostase da glicose, aprimorando a função das células β pancreáticas, tendo um efeito preventivo no desenvolvimento da DMII, um outro fator de risco das DCV. Sabe-se ainda que o ácido acético e o ácido butírico podem também contribuir para a manutenção da função das células β pancreáticas.⁶²

Os três SCFAs são potenciais reguladores da pressão arterial (o ácido acético e o ácido propiónico podem ativar o Recetor Olfativo 78 (Olf78), que medeia a produção de renina ou ligar-se ao Recetor-3 de Ácidos Gordos Livres (FFAR3), que atua na contra-regulação da pressão arterial; o ácido butírico atenua a expressão de recetores renais de renina, induzida pela angiotensina II, e para além disso, a abundância em bactérias produtoras de butirato, constituintes da microbiota intestinal, foi inversamente associada à pressão arterial. O contributo dos SCFAs na regulação da pressão arterial é muito benéfico, no sentido de que a hipertensão arterial é possivelmente o fator de risco que mais diretamente se relaciona com o desenvolvimento das DCV.⁶²

4.5 Compostos derivados dos fitoestrogénios

Os fitoestrógenios são compostos naturais presentes em plantas e em alimentos à base de plantas, sendo estruturalmente idênticos aos estrogénios humanos.

Após serem ingeridos, quando chegam ao intestino, os fitoestrogénios podem ser metabolizados por ação das bactérias intestinais, originando moléculas mais ativas, entre as quais o equol, o *O*-desmetilangolensina, a enterolactona e o enterodiol.

Foi destacada uma ação protetora dos fitoestrogénios nas DCV, no sentido em que a enterolactona produzida na presença da microbiota intestinal, apresenta uma ação antioxidante. Vanharanta *et al.* (2003) relataram que níveis elevados de enterolactona sérica estão associados à redução da mortalidade por DCV. Sabe-se também que a enterolactona e o enterodiol podem diminuir o efeito dos linfócitos ativados por LPS. Estes linfócitos ativam o NF- κ B, resultando assim na produção de TNF- α , com uma intensa ação pró-inflamatória. Além disso, os fitoestrogénios totais e individuais na urina, foram inversamente associados à proteína C reativa no soro, um biomarcador de inflamação. Mais ainda, os fitoestrogénios aumentam a vasodilatação e o metabolismo do óxido nítrico, com um impacto favorável na saúde vascular. Apesar do referido anteriormente, os efeitos dos fitoestrogénios podem ser

contraditórios, podendo ter alguns efeitos pró-trombóticos ou pró-inflamatórios que podem neutralizar os benefícios referidos.¹

4.6 Compostos derivados das antocianinas

As antocianinas são pigmentos solúveis, presentes nos vacúolos das plantas, responsáveis por uma grande variedade de cores observadas em frutos, flores, folhas, caules e raízes de plantas. Foram relatados efeitos benéficos das antocianinas no controlo da obesidade, da diabetes e na prevenção de doenças cardiovasculares.

Parte das antocianinas ingeridas através da dieta são absorvidas e as restantes degradadas pelas bactérias do cólon, sendo formadas antocianidinas livres e ácido protocatecuico (Figura 7), que apresentam um efeito benéfico na aterosclerose.

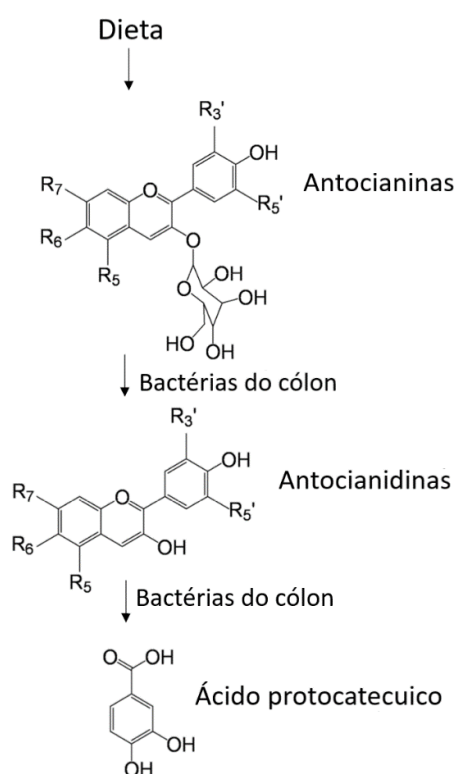


Figura 7 – Contribuição dos microorganismos do cólon para biossíntese de antocianidinas e do ácido protocatecuico a partir das antocianinas da dieta. Adaptado de ¹.

Sabe-se que a antocianidina-3-glucósido promove o transporte reverso do colesterol mediado pelo seu metabolito, o Ácido Protocatecuico, que pode reduzir a expressão de macrófagos com miRNA do tipo miR-10b, aumentando desta forma a expressão de ABCA1 e ABCG1, proteínas reguladoras do efluxo de colesterol. Os miRNAs são pequenos RNAs

não codificadores de proteína, tendo alguns sido descritos como reguladores críticos do metabolismo das lipoproteínas.

Outro metabolito das antocianinas formado por ação da microbiota intestinal, é o ácido gálico, responsável pelo aumento dos níveis de óxido nítrico e pela inibição da enzima de conversão da angiotensina-I, que contribui para a redução da pressão arterial, contribuindo desta forma para a prevenção do desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares.^{1, 63, 64}

4.7 Coprostanol

Determinados microorganismos intestinais possuem a capacidade de converter colesterol absorvível em coprostanol, um esterol não absorvível, excretado nas fezes. A produção de coprostanol no organismo humano começa durante a segunda metade do primeiro ano de vida e é dependente do sexo, sendo produzido em maior quantidade nas mulheres jovens em comparação com os homens da mesma idade.

Até aos dias de hoje, as estirpes isoladas que convertem o colesterol em coprostanol estão limitadas aos gêneros *Eubacterium* e *Bacteroides*, mas, provavelmente, ainda nem todas foram descobertas. Têm sido feitos estudos em modelos humanos sobre o metabolismo do colesterol no intestino e tem sido sugerida uma relação inversa entre o colesterol sérico humano e a relação coprostanol/colesterol nas fezes humanas. Contudo, estes estudos baseiam-se em amostras muito pequenas, com variação limitada das populações das amostras, e incluíram tentativas mal sucedidas de isolar estirpes microbianas específicas responsáveis pela conversão coprostanol/colesterol. Além disso, os genes ou enzimas intestinais envolvidos na conversão permanecem desconhecidos.⁶

5. Terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas

A relação entre uma comunidade microbiana intestinal alterada, os metabolitos, e a suscetibilidade às DCV identificaram a microbiota intestinal como um potencial alvo terapêutico. Atualmente, a modulação da dieta é a principal ferramenta terapêutica usada na prática clínica, com grande impacto nas doenças metabólicas crônicas. Abordagens adicionais para moldar a microbiota intestinal têm-se revelado promissoras e incluem o uso de probióticos, prebióticos e antibióticos, o transplante de microbiota fecal e terapêuticas baseadas em nanomedicina.³¹

5.1 Intervenção dietética

Estudos realizados por diversos autores destacam a intervenção ao nível da dieta como uma estratégia eficaz na prevenção das DCV. Embora a composição microbiana intestinal seja resiliente durante toda a vida, intervenções dietéticas induzem mudanças rápidas em certos nutrientes e podem modificar tanto a composição da microbiota intestinal, como a sua atividade funcional. Diversas pesquisas revelaram que a adoção da dieta mediterrânea, rica em fibras, diminui a disbiose intestinal ao promover o crescimento de bactérias intestinais benéficas, limitando o crescimento de agentes patogénicos oportunistas e aumentando o número de bactérias produtoras de ácido acético, resultando numa diminuição da pressão arterial, da hipertrofia e fibrose cardíaca, na melhoria da sensibilidade à insulina e do perfil lipídico.

A dieta mediterrânica baseia-se no consumo de hidratos de carbono complexos e fibras, de uma elevada proporção de gordura monoinsaturada em comparação com a saturada, pelo consumo moderado de vinho tinto e de peixe, pelo consumo elevado de leguminosas, cereais, vegetais, frutas e frutos secos e pelo baixo consumo de leite, produtos lácteos e carne. Ensaio de intervenção com a adoção desta dieta revelaram ainda uma diminuição nos valores de parâmetros inflamatórios circulantes, de marcadores de disfunção endotelial, e da ocorrência da síndrome metabólica, evitando desta forma o desenvolvimento de DCV.^{31, 65, 66}

5.2 Intervenção Probiótica, Prebiótica e Antibiótica

Os probióticos são bactérias "benéficas" vivas administrados para restabelecer um equilíbrio intestinal adequado, podendo atuar através de diferentes mecanismos, incluindo a manutenção do pH intestinal, a produção de compostos antibacterianos, a supressão de agentes patogénicos e pro-inflamatórios, a remodelação das comunidades bacterianas e a promoção da barreira intestinal.^{31, 67}

Os probióticos mais comuns pertencem ao género *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, residentes no intestino humano. Estas bactérias estimulam a atividade da enzima BSH, que atua no metabolismo biliar e na diminuição dos níveis de colesterol. A desconjugação dos ácidos biliares faz com que eles não sejam bem reabsorvidos, o que leva à excreção dos ácidos biliares livres, diminuindo a absorção de lípidos pelo intestino, reduzindo-se desta forma os níveis séricos de colesterol, pois um nível elevado de colesterol no sangue é considerado um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento de DCV. Embora

exista uma terapêutica farmacológica disponível e que trata eficazmente esta condição, esta acarreta alguns efeitos adversos indesejados principalmente quando usada por doentes crónicos. Neste caso, a administração oral de probióticos, pode ajudar a diminuir os níveis de colesterol, evitando os efeitos adversos da terapêutica convencional. Para além disso, alguns estudos já revelaram um efeito igualmente positivo na diminuição da resistência à insulina.^{31, 68-70}

Evidências diversas sugerem a utilização de bactérias probióticas juntamente com antibióticos, no sentido em que os antibióticos podem controlar o crescimento excessivo de bactérias e, os probióticos para além de suprimirem os patogénios gastrointestinais, potenciam a eficácia antibiótica através da produção de fatores antibacterianos, o que pode contribuir para controlar o desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular, relacionados com a microbiota intestinal.

A atividade probiótica pode ser melhorada com a microencapsulação de probióticos, que é um método de entrega dirigido que fornece às células vivas uma barreira de proteção física e é utilizada para melhorar a atividade probiótica durante o trânsito gastrointestinal, ao mesmo tempo que permite a difusão de metabolitos e substratos para dentro e para fora da cápsula. Para além disso, constitui um sistema de entrega de bactérias a uma zona específica do trato gastrointestinal. A microencapsulação impede ainda que o sistema imunológico do hospedeiro interaja com as células bacterianas probióticas aprisionadas, no sentido de alcançar os melhores benefícios clínicos.⁶⁷

Outra estratégia de modulação da microbiota intestinal é a utilização de prebióticos, que são componentes alimentares não digeríveis, como oligossacarídeos ou sacarídeos complexos, que após sofrerem fermentação bacteriana, estimulam o crescimento e/ou atividade de bactérias benéficas para o hospedeiro. Diversos estudos demonstraram que a administração de prebióticos está associada tanto a um melhor controlo glicémico como à melhoria de perfis lipídicos plasmáticos.

Foi colocada ainda a hipótese de que ao combinar o uso de probióticos e prebióticos, não só se obteria os efeitos combinados dos dois componentes, mas também um efeito sinérgico.

Neste sentido, existem fortes evidências de que os probióticos, prebióticos e antibióticos podem explorar com sucesso a composição microbiana natural do intestino, no sentido de tratar e/ou prevenir as DCV.^{31, 67}

5.3 Transplante de microbiota fecal

A regulação da microbiota intestinal por Transplante de Microbiota Fecal (FMT) é uma possível intervenção terapêutica concebida para remover patógenos intestinais, que se baseia na introdução de conteúdos fecais de indivíduos saudáveis no trato gastrointestinal dos pacientes alvo.

O FMT tem sido testado como uma terapia emergente no controle de doenças cardiometabólicas. Doentes com peso excessivo e com síndrome metabólica foram sujeitos ao FMT e após seis semanas de seguimento, verificou-se que a sensibilidade hepática e periférica à insulina melhorou consideravelmente. A transferência fecal induziu um aumento da riqueza microbiana intestinal, e especificamente, aumentou o número de bactérias produtoras de ácido butírico, confirmando resultados anteriores que associam estas bactérias à homeostase da glucose. No entanto, o FMT é atualmente limitado devido aos efeitos associados, entre eles, a possível transferência de endotoxinas ou agentes infecciosos que podem provocar outras complicações, sendo então necessários mais estudos para testar a eficácia do FMT no tratamento e prevenção das doenças cardiometabólicas. Em alternativa ao conteúdo fecal, o transplante de um grupo definido de bactérias pode ser uma abordagem mais racional.³¹

5.4 Abordagens terapêuticas baseadas em nanomedicina

A nanomedicina é um ramo da medicina centrado no desenvolvimento de nano-objetos de diagnóstico e terapêutica que se encontram dentro da gama de 0,1-100 nm. Ultimamente tem sido demonstrada a sua capacidade crescente no diagnóstico e tratamento de DCV, no entanto a sua aplicação na modulação da microbiota intestinal com o objetivo de controlar o seu desenvolvimento ainda está em investigação. Recentemente têm sido propostas várias estratégias nanotecnológicas para regular a composição da microbiota intestinal, no sentido de se atingir um estado saudável, podendo-se atuar diretamente, intervindo ao nível dos metabolitos produzidos pelas bactérias intestinais, ou indiretamente, através da estimulação do sistema imunológico. Neste sentido, as nanopartículas podem ser utilizadas para o desenvolvimento de uma microbiota intestinal específica associada ao aumento de HDL, de SCFA, à redução de LPS e à diminuição das citocinas pró-inflamatórias. Para além disso, as nanopartículas também podem ser otimizadas para a absorção e circulação do c-LDL, LPS, citocinas pró-inflamatórias e TMAO. As nanopartículas têm um potencial enorme para auxiliar na prevenção, diagnóstico e tratamento de DCV, podendo

num futuro ser utilizados para substituir produtos farmacêuticos já existentes e agentes clínicos que apresentam efeitos colaterais negativos.⁶

6. Perspetivas Futuras

A microbiota intestinal é um alvo com um grande potencial para a investigação científica, com aplicações bioterapêuticas significativas, no entanto, permanece em grande parte inexplorada devido à sua complexidade e às dificuldades na recolha e análise de dados, sendo necessária a otimização dos métodos para a sua caracterização e compreensão.

Durante os últimos anos, chegou-se à conclusão de que quando ocorre uma alteração desfavorável ao nível da microbiota intestinal são produzidos metabolitos que se têm revelado um fator crucial para o desenvolvimento das DCV. Assim, para se poderem explorar novas abordagens terapêuticas, é necessária uma melhor compreensão das vias envolvidas na biossíntese dos metabolitos relacionados com as DCV, identificando o seu papel causal, facilitando desta forma a gestão da saúde cardíaca e especialmente a prevenção das DCV.

Nos estudos que envolvem a microbiota intestinal são muitas vezes utilizados os modelos *in vitro*, que são essenciais para o rastreio, caracterização, desenvolvimento e para estudar mecanismos com parâmetros controlados, no entanto, para testar eficazmente potenciais terapias, tem de se dar especial atenção ao desenvolvimento e otimização de modelos *in vivo* da microbiota intestinal, pois mimetizam todo o trato gastrointestinal e os seus compartimentos. Além do referido anteriormente, é sabido que a falta de compreensão do papel das células microbianas na saúde humana e a falta de ensaios clínicos bem definidos dificultam muito o avanço nesta promissora área científica.

Em relação à terapêutica, sabe-se que a dieta é um dos fatores mais importante na modulação da dinâmica microbiana intestinal, sendo que o desenvolvimento de estudos focados nas interações microbiota-hospedeiro relacionados com a dieta têm potencial para oferecerem uma nova visão sobre os mecanismos das DCV. Para além disso, prevê-se a descoberta de outros biomarcadores mecanicistas preditivos de DCV e também se sabe que a exploração da terapêutica probiótica e prebiótica continua a ser uma prioridade.

Sendo a microencapsulação de bactérias probióticas um método de entrega viável e seletivo, é fácil prever que num futuro próximo, os probióticos microencapsulados irão estar disponíveis no mercado, e que a investigação a longo prazo se concentre no desenvolvimento de formulações que combinem probióticos microencapsulados, prebióticos e/ou antibióticos.^{1, 67}

7. Conclusão

A microbiota intestinal humana definida como o conjunto de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal, juntamente com os seus genes, assume um papel fundamental na saúde do hospedeiro humano, durante todo o seu ciclo de vida, sendo seriamente influenciada pela genética, dieta, estilo de vida e pelo uso de fármacos.

Em indivíduos saudáveis os microrganismos intestinais contribuem para a homeostase do organismo, no entanto, quando ocorre uma alteração nesta homeostasia, podem desencadear-se situações patológicas, como o desenvolvimento de aterosclerose, DMII, hipertensão, estados inflamatórios, entre outros, que podem culminar no desenvolvimento de DCV. Assim sendo, a caracterização da comunidade bacteriana nos diferentes locais do trato gastrointestinal é essencial para se fazer uma associação com os estados patológicos, especificamente os ligados às DCV.

Apesar de serem necessários mais estudos que impliquem técnicas validadas no sentido de se obterem provas conclusivas fiáveis, parece claro que as diferentes estirpes bacterianas intestinais contribuem ativamente para aumentar a concentração de metabolitos como o N-óxido de trimetilamina, o sulfato de indoxilo e o sulfato de *p*-cresilo, e para a metabolização de ácidos biliares primários em ácidos biliares secundários, todos responsáveis pelo aumento do risco de desenvolvimento de doenças isquémicas e trombóticas. Para além disso, é evidente que um estado de disbiose intestinal pode alterar a permeabilidade da barreira intestinal, e favorecer a entrada de constituintes das bactérias intestinais, como é exemplo o LPS, que podem desencadear mecanismos que favorecem a formação de DCV. Ainda assim, é importante realçar que nem todos os metabolitos produzidos pelas bactérias intestinais são prejudiciais, pois são igualmente produzidos SCFAs, metabolitos provenientes de fitoestrogénios e de antocianinas e coprostanol, que têm efeitos benéficos no organismo e atuam no combate ao desenvolvimento das DCV.

Neste sentido têm sido estudadas diferentes estratégias de diagnóstico, de prevenção e de terapêutica com atuação ao nível da microbiota intestinal, que se têm demonstrado eficazes no tratamento das DCV. Desta forma, a modulação da microbiota através de intervenções na dieta, do uso de probióticos, prebióticos e antibióticos, do transplante de microbiota fecal e do uso da nanomedicina, é capaz de prevenir o aparecimento e a progressão das patologias cardiovasculares, apesar de haver ainda muito para descobrir. É, então, esperado que investigações futuras possam ampliar o leque de terapêuticas disponíveis, no sentido de melhorar a qualidade de vida do ser humano e reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular.

8. Referências Bibliográficas

1. WANG, Z., ZHAO, Y. – **Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease.** Protein & Cell. 9 (2018) 416-431.
2. KHANNA, S., TOSH, P. K. – **A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease.** Mayo Clinic Proceedings. 89 (2014) 107-114.
3. JANDHYALA, S. M., TALUKDAR, R., SUBRAMANYAM, C., VUYYURU, H., SASIKALA, M., NAGESHWAR REDDY, D. – **Role of the normal gut microbiota.** World journal of gastroenterology. 21 (2015) 8787-8803.
4. HONDA, K., LITTMAN, DR. – **The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease.** Nature. 535 (2016) 75-84.
5. THURSBY E., JUGE, N. – **Introduction to the human gut microbiota.** Biochem Journal. 474 (2017) 1823-1836.
6. KAZEMIAN, N., MAHMOUDI, M., HALPERIN, F., WU, C. J., PAKPOUR S. – **Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges.** Microbiome. 8 (2020) 36.
7. ADAK, A., MOJIBUR, R. K. – **An insight into gut microbiota and its functionalities.** Cellular and molecular life sciences. 76 (2018) 473-493
8. SÁNCHEZ, B., DELGADO, S., BLANCO-MÍGUEZ, A., LOURENÇO, A., GUEIMONDE, M., MARGOLLES, A. – **Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease.** Molecular Nutrition & Food Research. 61 (2016) 1600240.
9. LOZUPONE, C. A., STOMBAUGH, J. I., GORDON, J. I., JANSSON, J. K., KNIGHT, R. – **Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota.** Nature. 489 (2012) 220-230.
10. SINGH, S., VERMA, N., TANEJA, N. – **The human gut resistome: Current concepts & future prospects.** The Indian journal of medical research. 150 (2019) 345-358.
11. RINNINELLA, E., RAOUL, P., CINTONI, M., FRANCESCHI, F., MIGGIANO, G., GASBARRINI, A., MELE, M. – **What is the Healthy Gut Microbiota**

- Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases.** *Microorganisms*. 7 (2019) 14.
12. DABROWSKA, K., WITKIEWICZ, W. – **Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition.** *Frontiers in Microbiology*. 7 (2016) 1357.
 13. DAVID, L. A., MAURICE, C. F., CARMODY, R. N., GOOTENBERG, D. B., BUTTON, J. E., WOLFE, B. E., LING, A. V., DEVLIN, A. S., VARMA, Y., FISCHBACH, M. A., BIDDINGER, S. B., DUTTON, R. J., TURNBAUGH, P. J. – **Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome.** *Nature*. 505 (2014) 559-563.
 14. CORNEJO-PAREJA, I., MUÑOZ-GARACH, A., CLEMENTE-POSTIGO, M., TINAHONES, F. J. – **Importance of gut microbiota in obesity.** *European Journal of Clinical Nutrition*. 72 (2018) 26-37.
 15. BORGIO, F., RIVA, A., BENETTI, A., CASIRAGHI, M. C., BERTELLI, S., GARBOSSA, S., ANSELMETTI, S., SCARONE, S., PONTIROLI, A. E., MORACE, G., BORGHI, E. – **Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests.** *PloS one*. 12 (2017) e0179739.
 16. YATSUNENKO, T., REY, F. E., MANARY, M. J., TREHAN, I., DOMINGUEZ-BELLO, M. G., CONTRERAS, M., MAGRIS, M., HIDALGO, G., BALDASSANO, R. N., ANOKHIN, A. P., HEATH, A. C., WARNER, B., REEDER, J., KUCZYNSKI, J., CAPORASO, J. G., LOZUPONE, C. A., LAUBER, C., CLEMENTE, J. C., KNIGHTS, D., KNIGHT, R., GORDON, J. I. – **Human gut microbiome viewed across age and geography.** *Nature*. 486 (2012) 222-227.
 17. DE FILIPPO, C., CAVALIERI, D., DI PAOLA, M., RAMAZZOTTI, M., POULLET, J. B., MASSART, S., COLLINI, S., PIERACCINI, G., LIONETTI, P. – **Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107 (2010) 14691-14696.
 18. CONLON, M. A., BIRD, A. R. – **The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health.** *Nutrients*. 7 (2014) 17-44.
 19. LUTGENDORFF, F., AKKERMANS, L., SODERHOLM, J. – **The Role of Microbiota and Probiotics in Stress-Induced Gastrointestinal Damage.** *Current Molecular Medicine*. 8 (2008) 282-298.

20. VICH VILA, A., COLLIJ, V., SANNA, S., SINHA, T., IMHANN, F., BOURGONJE, A. R., MUJAGIC, Z., JONKERS, D., MASCLEE, A., FU, J., KURILSHIKOV, A., WIJMENGA, C., ZHERNAKOVA, A., WEERSMA, R. K. – **Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota.** Nature Communications. 11 (2020) 362.
21. World Health Organization. **Cardiovascular diseases (CVDs) 2017.** [Consultado em 29 de abril de 2021]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
22. MENSAH, A. G., ROTH, A. G., FUSTER, V. – **The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond.** Journal of The American College of Cardiology. 74 (2019) 2529-2532.
23. WILKINS, E., WILSON, L., WICLRAMASINGHE, K., BHATNAGAR, P., LEAL, J., LUENGO-FERNANDEZ, R., BURNS, R., RAYNER, M., TOWNSEND, N. – **European Cardiovascular Disease Statistics 2017.** [Consultado em 29 de abril de 2021]. Disponível em: <https://ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
24. Instituto Nacional de Estatística. **Estatísticas da saúde 2018.** (2020) 1-342 [Consultado em 29 de abril de 2021]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=257793024&PUBLICACOESmodo=2
25. MARQUES DA SILVA, P., LIMA, M. J., NEVES, P. M., ESPIGA DE MACEDO, M. – **Prevalência de fatores de risco cardiovascular e outras comorbilidades em doentes com hipertensão arterial assistidos nos Cuidados de Saúde Primários: estudo Precise.** Revista Portuguesa de Cardiologia. 38 (2019) 428-37.
26. Direção-Geral da Saúde. **Relatório do Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017.** [Consultado em 29 de abril de 2021]. Disponível em: www.dgs.pt/em-destaque/relatorio-do-programa-nacional-para-as-doencas-cerebro-cardiovasculares-2017.aspx
27. VAZ, D., SANTOS, L., CARNEIRO, A. V. – **Fatores de risco: conceitos e implicações práticas.** Revista Portuguesa de Cardiologia. 24 (2005) 121-31.
28. GLASSOCK, R. J. – **Uremic Toxins: What Are They? An Integrated Overview of Pathobiology and Classification.** Journal of Renal Nutrition, 18 (2008) 2-6.

29. OSUNA-PADILLA, I. A., ESCOBAR, G. L. – **Alteraciones en el eje intestino-riñón durante la enfermedad renal crónica: causas, consecuencias y propuestas de tratamiento.** Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica. 21 (2017) 174-183.
30. DEVLIN, A. S., MARCOBAL, A., DODD, D., NAYFACH, S., PLUMMER, N., MEYER, T., POLLARD, K. S., SONNENBURG, J. L. FISCHBACH, M. A. – **Modulation of a Circulating Uremic Solute via Rational Genetic Manipulation of the Gut Microbiota.** Cell Host & Microbe. 20 (2016) 709-715.
31. TANG, W. H., KITAI, T., HAZEN, S. L. – **Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease.** Circulation research. 120 (2017) 1183-1196.
32. LIPPI, G., DANESE, E., MATTIUZZI, C., FAVALOR, E. J. – **The Intriguing Link between the Intestinal Microbiota and Cardiovascular Disease.** Seminars in thrombosis and hemostasis. 43 (2017) 609-613.
33. KELLEY, N., JELTEMA, D., DUAN, Y., HE, Y. – **The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation.** International journal of molecular sciences. 20 (2019) 3328.
34. YANG, S., LI, X., YANG, F., ZHAO, R., PAN, X., LIANG, J., TIAN, L., LI, X., LIU, L., XING, Y., WU, M. – **Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target.** Frontiers in pharmacology. 10 (2019) 1360.
35. BROWN, J. M., HAZEN, S. L. – **Microbial modulation of cardiovascular disease.** Nature reviews. Microbiology. 16 (2018) 171-181.
36. YISIREYLI, M., SHIMIZU, H., SAITO, S., ENOMOTO, A., NISHIJIMA, F., NIWA, T. – **Indoxyl sulfate promotes cardiac fibrosis with enhanced oxidative stress in hypertensive rats.** Life sciences. 92 (2013) 1180-1185.
37. AOKI, K., TESHIMA, Y., KONDO, H., SAITO, S., FUKUI, A., FUKUNAGA, N., NAWATA, T., SHIMADA, T., TAKAHASHI, N., SHIBATA, H. – **Role of Indoxyl Sulfate as a Predisposing Factor for Atrial Fibrillation in Renal Dysfunction.** Journal of the American Heart Association. 4 (2015) e002023.

38. HUNG, S. C., KUO, K. L., WU, C. C., TARNG, D. C. – **Indoxyl Sulfate: A Novel Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease.** *Journal of the American Heart Association.* 6 (2017) e005022.
39. STORINO, G. F., MORAES, C., SALDANHA, J., MAFRA, D. – **Cardiovascular Mortality in Chronic Kidney Patients: the Role of Uremic Toxins.** *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 28 (2015) 327-334.
40. HSU, C. C., LU, Y. C., CHIU, C. A., YU, T. H., HUNG, W. C., WANG, C. P., LU, L. F., CHUNG, F. M., LEE, Y. J., TSAI, I. T. – **Levels of indoxyl sulfate are associated with severity of coronary atherosclerosis.** *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale.* 36 (2013) E42-E49.
41. TUMUR, Z., SHIMIZU, H., ENOMOTO, A., MIYAZAKI, H., NIWA, T. – **Indoxyl Sulfate Upregulates Expression of ICAM-1 and MCP-1 by Oxidative Stress-Induced NF- κ B Activation.** *American Journal of Nephrology.* 31 (2010) 435-441.
42. MOSS, J., RAMJI, D. – **Nutraceutical therapies for atherosclerosis.** *Nature Reviews Cardiology.* 13 (2016) 513-532.
43. TUMUR, Z., NIWA, T. – **Indoxyl Sulfate Inhibits Nitric Oxide Production and Cell Viability by Inducing Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells.** *American Journal of Nephrology.* 29 (2009) 551-557.
44. YANG, K., DU, C., WANG, X., LI, F., XU, Y., WANG, S., CHEN, S., CHEN, F., SHEN, M., CHEN, M., HU, M., HE, T., SU, Y., WANG, J., ZHAO, J. – **Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice.** *Blood.* 129 (2017) 2667-2679.
45. ZHANG, H., CHEN, J., SHEN, Z., GU, Y., XU, L., HU, J., ZHANG, X., Ding, X. – **Indoxyl sulfate accelerates vascular smooth muscle cell calcification via microRNA-29b dependent regulation of Wnt/ β -catenin signaling.** *Toxicology Letters.* 284 (2017) 29-36.
46. LIN, C. J., PAN, C. F., CHUANG, C. K., SUN, F. J., WANG, D. J., CHEN, H. H., LIU, H. L., WU, C. J. – **P-cresyl sulfate is a valuable predictor of clinical outcomes in pre-ESRD patients.** *BioMed Research International.* 13 (2014) 1-7.
47. WU, I.-W., HSU, K.-H., HSU, H.-J., LEE, C.-C., SUN, C.-Y., TSAI, C.-J., WU, M.-S. – **Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause**

- mortality in elderly hemodialysis patients - a prospective cohort study.** *Nephrology Dialysis Transplantation*. 27 (2011) 1169-1175.
48. JING, Y. J., NI, J. W., DING, F. H., FANG, Y. H., WANG, X. Q., WANG, H. B., CHEN, X. N., CHEN, N., ZHAN, W. W., LU, L., ZHANG, R. Y. – **p-Cresyl sulfate is associated with carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients and promotes atherogenesis in apoE^{-/-} mice.** *Kidney international*. 89 (2016) 439-449.
 49. HAN, H., ZHU, J., ZHU, Z., NI, J., DU, R., DAI, Y., Chen, Y., WU, Z., LU, L., ZHANG, R. – **p-Cresyl Sulfate Aggravates Cardiac Dysfunction Associated With Chronic Kidney Disease by Enhancing Apoptosis of Cardiomyocytes.** *Journal of the American Heart Association*. 4 (2015) e001852-e001852.
 50. GRYP, T., VANHOLDER, R., VANEECHOUTTE, M., GLORIEUX, G. – **p-Cresyl Sulfate.** *Toxins*. 9 (2017) 52.
 51. BEUTLER, B., RIETSCHEL, E. T. – **Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin.** *Nature Reviews Immunology*. 3 (2003) 169-176.
 52. FUKUI, H., BRAUNER, B., BODE, J. C., BODE, C. – **Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay.** *Journal of hepatology*. 12 (1991) 162-169.
 53. Wang, L., LLORENTE, C., HARTMANN, P., YANG, A.-M., CHEN, P., SCHNABL, B. – **Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease.** *Journal of Immunological Methods*. 421 (2015) 44-53.
 54. DE PUNDER, K., PRUIMBOOM, L. – **Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability.** *Frontiers in Immunology*. 6 (2015) 223.
 55. LAKIO, L., LEHTO, M., TUOMAINEN, A. M., JAUHAINEN, M., MALLE, E., ASIKAINEN, S., PUSSINEN, P. J. – **Pro-atherogenic properties of lipopolysaccharide from the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.** *Journal of endotoxin research*. 12 (2006) 57-64.
 56. JONSSON, A. L., BÄCKHED, F. – **Role of gut microbiota in atherosclerosis.** *Nature Reviews Cardiology*. 14 (2016) 79-87.

57. LU, Y. C., YEH, W. C., OHASHI, P. S. (2008). – **LPS/TLR4 signal transduction pathway.** Cytokine. 42 (2008) 145-151.
58. SOARES, J.-B., PIMENTEL-NUNES, P., RONCON-ALBUQUERQUE, R., LEITE-MOREIRA, A. – **The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases.** Hepatology International. 4 (2010) 659-672.
59. RODRÍGUEZ-MORATÓ, J., MATTHAN, N. R. – **Nutrition and Gastrointestinal Microbiota, Microbial-Derived Secondary Bile Acids, and Cardiovascular Disease.** Current atherosclerosis reports. 22 (2020) 47.
60. LI, X., SHIMIZU, Y., KIMURA, I. – **Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity.** Bioscience of microbiota, food and health. 36 (2017)135-140.
61. GANESAN, K., CHUNG, S. K., VANAMALA, J., XU, B. – **Causal Relationship between Diet-Induced Gut Microbiota Changes and Diabetes: A Novel Strategy to Transplant Faecalibacterium prausnitzii in Preventing Diabetes.** International Journal of Molecular Sciences. 19 (2018) 3720.
62. CHAMBERS, E. S., PRESTON, T., FROST, G., MORRISON, D. J. – **Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health.** Current Nutrition Reports. 7 (2018) 198-206.
63. GOEDEKE, L., WAGSCHAL, A., FERNÁNDEZ-HERNANDO, C., NÄÄR, A. M. – **miRNA regulation of LDL-cholesterol metabolism.** Biochimica et biophysica acta. 1861 (2016) 2047-2052.
64. DÁVALOS, A., FERNÁNDEZ-HERNANDO, C. – **From evolution to revolution: miRNAs as pharmacological targets for modulating cholesterol efflux and reverse cholesterol transport.** Pharmacological research. 75 (2013) 60-72.
65. FAROOQUI, A. A., FAROOQUI, T. – **Effect of Mediterranean Diet Components on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome.** Role of the Mediterranean Diet in the Brain and Neurodegenerative Diseases. (2018) 209-222.
66. MARQUESs, F. Z., NELSON, E., CHU, P.-Y., HORLOCK, D., FIEDLER, A., ZIEMANN, M., TAN, J. K., KURUPPU, S., RAJAPAKSE, N. W., EL-OSTA, A., MACKAY, C. R., KAYE, D. M. – **High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive MiceClinical Perspective.** Circulation. 135 (2016) 964-977.

67. PRAKASH, S., RODES, L., COUSS-CHARLEY M., TOMARO-DUCHESNEAU, C. – **Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics.** *Biologics: targets & therapy.* 5 (2011) 71-86.
68. LANGDON, A., CROOK, N. DANTAS, G. – **The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation.** *Genome Medicine.* 8 (2016) 39.
69. LAU, K., SRIVATSAV, V., RIZWAN, A., NASHED, A., LIU, R., SHEN, R., AKHTAR, M. – **Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases.** *Nutrients.* 9 (2017) 859.
70. O'FLAHERTY, S., BRINER CRAWLEY, A., THERIOT, C. M., BARRANGOU, R. – **The Lactobacillus Bile Salt Hydrolase Repertoire Reveals Niche-Specific Adaptation.** *MSphere.* 3 (2018) e00140-18.