



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana dos Santos Nobre

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Viagem Da Microbiota Intestinal ao Cérebro” –Sinalização dos Probióticos–, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Helena Maria Sousa Ferreira, Dra. Maria João Gomes e Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana dos Santos Nobre

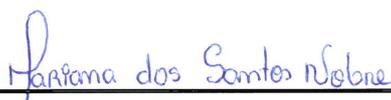
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Viagem Da Microbiota Intestinal ao Cérebro” –Sinalização dos Probióticos–, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Helena Maria Sousa Ferreira, Dra. Maria João Gomes e Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Mariana dos Santos Nobre, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017265049, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Viagem Da Microbiota Intestinal ao Cérebro –Sinalização dos Probióticos–” 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 setembro de 2022.



(Mariana dos Santos Nobre)

Agradecimentos

Finalizado este percurso, resta-me agradecer a todos aqueles que me acompanharam e que, de certa forma, contribuíram para o alcance dos meus objetivos.

Aos meus pais, à minha irmã e à minha tia Aida, por serem o meu pilar e me apoiarem incondicionalmente ao longo destes 5 anos. Nunca irei conseguir expressar tremenda gratidão por todo o esforço, confiança e paciência que dispuseram.

A todos os amigos que Coimbra me ofereceu, por tornarem este percurso inesquecível. Em especial, à Mariana, à Maria, à Jéssica e à Inês, por estarem sempre presentes e por toda a motivação que ofereciam diariamente.

Aos meus amigos de longa data, por me acompanharem na conquista de mais uma etapa. À Alexandra, à Mara e ao Carlos, por estarem sempre presentes, tornando cada momento memorável, sem o vosso apoio não teria conseguido chegar até aqui.

Ao meu namorado, Carlos, por nunca duvidar das minhas capacidades. Agradecer-te não chega para expressar tremendo carinho, dedicação, paciência e todo o apoio incondicional que sempre ofereceste. Sem ti não teria sido possível!

A toda a equipa da Farmácia Lemos, por terem sido a minha segunda família. Obrigada por todo o conhecimento transmitido e por acreditarem em mim. Ficarei eternamente grata por toda a vossa dedicação, simpatia, carinho e amizade. Sem dúvida que enriqueceram o meu percurso e minha formação profissional.

Em especial agradecimento, à Dra. Helena Ferreira, por ser um verdadeiro exemplo a seguir. Um sincero obrigada por toda a simpatia e sabedoria. E por todas as histórias e ensinamentos inestimáveis.

Aos colaboradores da BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda., em especial à Dra. Maria João e a toda a equipa de Coordenação de Ensaios Clínicos do Hospital Pedro Hispano pelo apoio, disponibilidade e conhecimentos transmitidos durante o estágio.

Ao Professor Doutor Saul Costa, por ter aceite orientar-me e por toda disponibilidade e dedicação prestada ao longo da realização da presente monografia.

A todos vós, o meu profundo e sincero,

OBRIGADO!

Índice Geral

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. Introdução	8
2. ANÁLISE SWOT	9
2.1. PONTOS FORTES.....	9
2.1.1. Integração na equipa técnica e farmacêutica.....	9
2.1.2. Plano de Estágio.....	10
2.1.3. Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento	12
2.1.4. Localização e Afluência à Farmácia	12
2.1.5. Dinamização da Farmácia	13
2.2. PONTOS FRACOS	13
2.2.1. Associação entre o Nome Comercial e a Denominação Comum Internacional dos Medicamentos.....	13
2.2.2. Aconselhamento em determinadas áreas.....	14
2.3. OPORTUNIDADES	14
2.3.1. Formações	14
2.3.2. Fidelização dos Clientes	15
2.4. AMEAÇAS.....	15
2.4.1. Hesitação perante um Estagiário	15
2.4.2. Pandemia COVID-19.....	15
3. Casos Clínicos.....	16
4. Conclusão.....	16
5. Referências Bibliográficas.....	18
ANEXOS.....	19
ANEXO I: CASOS CLÍNICOS	19

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ENSAIOS CLÍNICOS

1. INTRODUÇÃO.....	26
2. ANÁLISE SWOT	27
2.1. PONTOS FORTES.....	27
2.1.1. BlueClinical: uma empresa de renome.....	27
2.1.2. Versatilidade de Funções.....	28
2.1.3. Capacidade de Organização	29
2.1.4. Trabalho de Equipa	29
2.1.5. Comunicação	29
2.1.6. Melhoria das Capacidades Informáticas	30
2.2. PONTOS FRACOS	31
2.2.1. Plano de estágio.....	31
2.2.2. Aplicação Limitada de Conhecimentos Científicos	32
2.3. OPORTUNIDADES	32
2.3.1. Multidisciplinaridade Hospitalar.....	32
2.3.2. Integração na Área de Ensaio Clínicos.....	33
2.4. AMEAÇAS.....	34
2.4.1. Requisitos Necessários à Prática Clínica	34

2.4.2. Contextualização da Patologia Clínica	34
2.4.3. Horário Pós-Laboral.....	34
3. Conclusão.....	36
Referências Bibliográficas	37

MONOGRAFIA “A VIAGEM DA MICROBIOTA INTESTINAL AO CÉREBRO” –SINALIZAÇÃO DOS PROBIÓTICOS–

Lista de Abreviaturas	39
Resumo.....	40
ABSTRACT	41
1. Introdução	42
2. Microbiota Intestinal.....	43
2.1. Colonização da Microbiota Intestinal	43
2.2. Fatores que Condicionam a Composição da Microbiota Intestinal	45
2.3. Disbiose.....	45
2.4. Funções da Microbiota Intestinal.....	45
3. Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro	46
3.1. Via Neuronal	47
3.2. Via Metabólica.....	48
3.3. Via Imunológica	49
3.4. Via Endócrina	49
4. Doenças Neurodegenerativas	50
4.1. Doença de Alzheimer	50
4.2. Doença de Parkinson	51
5. Potencial terapêutico da manipulação da microbiota intestinal	53
5.1. Probióticos	53
5.1.1. Probióticos na DA.....	54
5.1.2. Probióticos na DP	55
6. Conclusão e Perspetivas Futuras	58
Referências Bibliográficas	59

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Lemos

Sob orientação da Dra. Helena Ferreira



LISTA DE ABREVIATURAS

DCI	Denominação Comum Internacional
FOS	Frutooligossacáridos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus 2</i>
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
Trag	Testes rápidos de antígeno

I. Introdução

O culminar dos estudos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra debruça-se sobre a unidade curricular “Estágio Curricular”, na qual os estudantes, têm que realizar pelo menos, estágio em farmácia comunitária, para a obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Neste estágio curricular, surge a oportunidade de consolidar e aplicar os fundamentos teóricos adquiridos ao longo do percurso académico, no contexto da realidade profissional, adquirindo competências necessárias à prática da atividade farmacêutica.

A farmácia comunitária representa o local que privilegia e proporciona a “acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos, independentemente da sua localização geográfica”^[1]. O farmacêutico comunitário, enquanto agente de saúde pública e especialista do medicamento, desempenha um papel fundamental junto da comunidade, tendo como missão a promoção da saúde e a prevenção da doença, através da prestação de cuidados de saúde e do incentivo do uso racional de medicamentos^{[1][2][3]}.

Normalmente, perante um problema de saúde, os cidadãos procuram as farmácias comunitárias, sendo o farmacêutico o primeiro profissional com que contactam. Este profissional de saúde, tem como responsabilidade avaliar a situação e, caso se trate de um transtorno de saúde menor, deve promover um aconselhamento não farmacológico e farmacológico, caso seja necessário, baseando-se em produtos de saúde e em medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)^{[1][2]}. Para lá destas funções que desempenha, contribui ainda, para a determinação de parâmetros bioquímicos, administração de medicamentos, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis^[1].

O meu estágio em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Lemos, durante o período de 3 de janeiro a 30 de abril de 2022, sob a orientação da diretora técnica, Dra. Helena Ferreira. A Farmácia Lemos localiza-se em Lamego, inserida no supermercado E.Leclerc, à entrada da cidade e perto do hospital, pelo que a sua abertura ocorreu em novembro de 2016.

O presente relatório, visa descrever e fundamentar todas as atividades, tarefas e competências alcançadas durante a realização do meu estágio curricular sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), cujo objetivo é retratar a minha experiência na Farmácia Lemos, explorando os pontos fortes, os pontos fracos, assim como as oportunidades e as ameaças da mesma.

2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT surge como ferramenta estratégica, correspondendo a um método de análise utilizado para avaliar determinada atividade. Este processo é realizado a duas dimensões: interna e externa. Os fatores internos incluem os pontos fortes e os pontos fracos, enquanto que os fatores externos englobam as oportunidades e as ameaças. Ambos os fatores poderão afetar, de forma positiva ou negativa, o desempenho da atividade^[4].

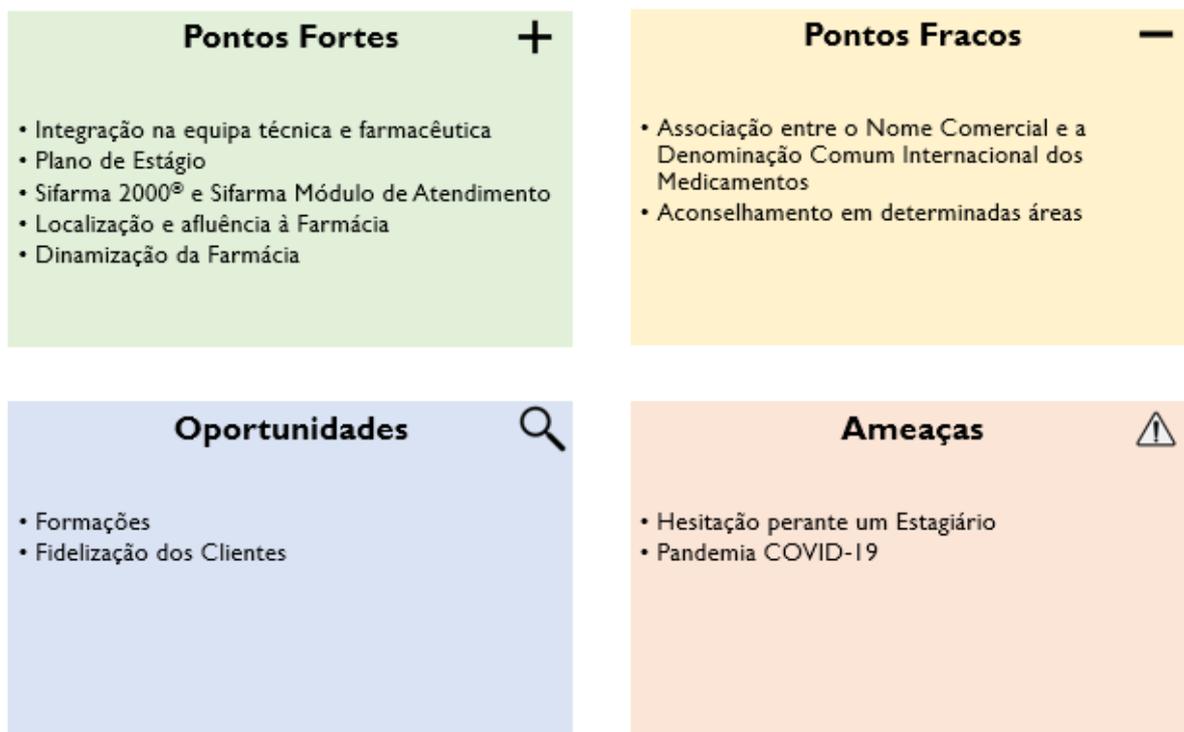


Figura 1: Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao estágio na Farmácia Lemos.

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. Integração na equipa técnica e farmacêutica

A Farmácia Lemos dispõe de uma equipa técnica e farmacêutica, composta por quatro farmacêuticos, três técnicos de farmácia e uma funcionária responsável pela limpeza. É de enaltecer a experiência profissional e a dedicação incessante de todos os membros da equipa em prol da saúde e bem-estar dos doentes, bem como toda a disponibilidade em apoiar futuros profissionais, ditos estagiários. Todos os profissionais apresentam uma postura que inspira confiança e ambição na profissão, além de proporcionarem um agradável ambiente de trabalho coletivo. Destaco a minha integração na equipa técnica e farmacêutica, como um ponto de grande relevância, desde o meu primeiro contacto com a equipa no estágio extracurricular, realizado no verão, ao último dia do meu estágio curricular. Acolheram-me como se fosse um

membro integrante da equipa, o que facilitou, inequivocamente, a minha integração e aprendizagem. Para além disso, sempre se demonstraram disponíveis para esclarecerem as minhas dúvidas, no que diz respeito às funções inerentes à prática farmacêutica na farmácia comunitária e no desenvolvimento do aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes. O auxílio e a empatia demonstrada por toda a equipa, bem como a confiança depositada em mim, contribuíram de forma fulcral no meu desempenho e na autonomia que fui adquirindo no decorrer do estágio.

2.1.2. Plano de Estágio

O plano de estágio estruturado pela Farmácia Lemos, constituiu um ponto fundamental na minha aprendizagem, uma vez que compreende uma gradual introdução nas diferentes tarefas, tendo sempre por base uma preparação prévia baseada numa abordagem teórica.

O meu estágio iniciou-se na zona de receção e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde provenientes dos armazenistas que fornecem habitualmente a farmácia (Coopprofar Farmácia, OCP Portugal e Alliance Healthcare). Esta fase foi extremamente importante para a minha familiarização com os nomes comerciais e respetivas substâncias ativas de diversos medicamentos, bem como conhecer todos os produtos disponíveis na farmácia. Adicionalmente, a arrumação dos mesmos nas gavetas, nas prateleiras e no frigorífico ajudou-me a perceber a organização da farmácia e facilitou, posteriormente, o atendimento ao público. É de salientar que a disposição dos produtos no armazenamento está organizada por ordem alfabética e é efetuada de acordo com o princípio de “*first expired, first out*”, de modo a ceder em primeiro lugar os produtos com prazo de validade mais curto. No que toca à receção de encomendas, inicialmente observava os meus colegas de equipa a executarem esta tarefa e a realizarem encomendas diárias com os fornecedores com que a farmácia trabalha. A encomenda diária é realizada faseadamente ao longo do dia, por norma, três vezes ao dia (ao almoço, a meio da tarde e ao fim do dia), pelo que a entrega das mesmas é realizada de igual modo em três períodos distintos, sendo que a receção da manhã corresponde ao último pedido do dia anterior. Esta metodologia permite que os produtos e/ou medicamentos não fiquem em falta na encomenda e, conseqüentemente, na farmácia, o que proporciona ao utente uma relação de confiança com a mesma, uma vez que se sentiam à vontade em encomendar qualquer produto/medicamento que não se encontrava disponível de momento. Posteriormente, comecei a dar entrada a várias encomendas que chegavam diariamente à farmácia e procedi à marcação de preços tanto nos produtos de saúde, como nos MNSRM. Muitas vezes houve a necessidade de se proceder à marcação de preços nos medicamentos sujeitos a receita médica e de sinalizar as embalagens com preços desatualizados para que

quem fizesse posteriormente a venda dos mesmos procedesse à atualização do preço. Procedi, também, à criação de notas de devolução de produtos em diversas situações que a requereram. A execução destas tarefas contribuiu imenso para a minha aprendizagem, permitindo-me ter uma noção da dimensão das vendas, do stock ideal a manter na farmácia e ainda das margens aplicadas aos diversos produtos.

No seu seguimento, contactei com a gestão de prazos de validade, onde todos os meses, os produtos de saúde com prazos de validade a terminar nos três meses seguintes são retirados e devolvidos ao respetivo armazenista. De igual modo, é também realizada periodicamente uma contagem física dos medicamentos que se encontram armazenados, com o intuito de verificar se o número de unidades e o prazo de validade registado informaticamente se encontram corretos. Estes pormenores da prática diária do farmacêutico comunitário, permitem à farmácia controlar os *stocks*, garantir a rentabilidade e a qualidade do produto disponibilizado ao utente.

Para além destas funções, acompanhei a verificação do receituário, que se encontrava a cargo da Dra. Helena, onde tinha a responsabilidade de confirmar se todas as receitas continham dados do utente, validade aceitável e a respetiva assinatura do farmacêutico/técnico. Esta fase permitiu-me familiarizar com os diversos organismos de comparticipação e os vários tipos de receitas, pelo que nas receitas manuais tinha também que verificar se os produtos cedidos correspondiam aos produtos mencionados na receita. Posteriormente, estas são separadas por organismos de comparticipação e por número de lote, no final de cada mês, a fim de garantir o reembolso das comparticipações à farmácia pelo estado, o que me permitiu perceber a importância da validação das receitas no atendimento.

Antes de iniciar o atendimento ao público de forma autónoma, assisti a vários atendimentos realizados pelos diversos membros da equipa, o que me ajudou a contactar com o Sifarma e a conhecer os utentes, bem como algumas situações que os levam à farmácia. Após esta fase de observação e estar consciente da responsabilidade da mesma, iniciei atendimentos sob supervisão, onde apliquei várias sugestões indicadas pela equipa da farmácia bem como inúmeros conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares que incorporam o MICF. Em concomitância, aprendi a realizar o controlo de substâncias ativas classificadas como estupefacientes e psicotrópicos, que representam uma das funções que exige maior rigor e responsabilidade na farmácia comunitária, uma vez que tanto a legislação como a dispensa deste tipo de fármacos exigem um controlo mais restrito. Aquando da dispensa desta medicação, é necessário introduzir no Sifarma os dados referentes aos diversos intervenientes: o prescriptor, o doente e o adquirente (sendo que os dois últimos poderão ser a mesma

pessoa), solicitando sempre a apresentação do cartão de identificação do doente/adquirente, uma vez que é de carácter obrigatório que todos os dados solicitados estejam devidamente preenchidos (desde nome, idade, morada, documento de identificação e respetiva data de validade) e que o adquirente seja maior de idade. Com o decorrer do tempo, fui ganhando confiança e segurança, tornando-me mais autónoma no atendimento ao público, não hesitando sempre que sentia alguma dificuldade, uma vez que a confiança é um fator muito importante na execução desta tarefa para que o utente se sinta à vontade com o farmacêutico. Assim no momento da dispensa da medicação ao utente, caso sentisse alguma dificuldade, aproveitava para pedir ajuda a um membro da equipa que estivesse no *backoffice*, para que quando retomasse o atendimento pudesse esclarecer todas as dúvidas ao utente. Após esta experiência concluo que o atendimento ao público foi das tarefas mais gratificantes, enriquecedoras e desafiantes.

2.1.3. Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento

O Sifarma é a ferramenta de gestão e de atendimento utilizada em cerca de 2477 farmácias comunitárias portuguesas^[5]. A Farmácia Lemos trabalha com o Sifarma 2000® há vários anos, mas desde que surgiu o Sifarma Módulo de Atendimento, utilizam maioritariamente este, no decorrer do atendimento ao público, pois é mais simples, intuitivo e moderno. No meu estágio consegui explorar e conhecer ambas as versões do Sifarma, o que considero vantajoso, dado que adquiri um vasto leque de conhecimentos que me permitiu trabalhar posteriormente, em ambos os sistemas. Relativamente ao Sifarma 2000®, é mais utilizado na realização e receção de encomendas, gestão de *stocks*, de validades e de devoluções, em questões financeiras e contabilidade e também para aceder ao histórico do utente, uma vez que, uma das lacunas por resolver no Sifarma Módulo de Atendimento, é a impossibilidade de aceder ao histórico do utente, e como muitas vezes os doentes com medicação crónica não sabem os laboratórios que utilizam, torna-se necessário recorrer ao histórico. Desta forma, durante um atendimento ao público no Sifarma Módulo de Atendimento, pode ser útil consultar também o Sifarma 2000®.

2.1.4. Localização e Afluência à Farmácia

Considero um ponto forte a grande afluência à Farmácia Lemos, o que me permitiu contactar com inúmeras pessoas com diferentes necessidades. Apesar de a farmácia já apresentar um grande número de clientes habituais e fidelizados, a sua localização torna-a também uma farmácia fundamental para cumprir as necessidades da população que se dirige ao hospital, de quem se encontra à entrada ou saída da cidade de Lamego, assim como de

quem vai às compras ao supermercado e recorda-se que lhe faz falta alguma produto/medicamento em casa. Esta diversidade de utentes, permite não só a realização de atendimentos distintos como proporciona a venda de produtos distintos. Assim, concluo que este público-alvo heterogéneo a que a farmácia está sujeita, contribuiu para o desenvolvimento da minha postura ao balcão, conseguindo adaptar-me às diferentes realidades que iam surgindo e desenvolveu os meus conhecimentos e capacidades enquanto farmacêutica a fim de prestar um melhor serviço em prol do utente e da sua saúde.

2.1.5. Dinamização da Farmácia

A dinamização da Farmácia Lemos é realizada de diversos modos e de forma exímia. A farmácia acompanha a evolução das redes sociais, admitindo uma página de *Facebook* e de *Instagram* em constante atualização, com o intuito de promover as campanhas promocionais existentes e divulgar informações de carácter científico e/ou artigos de preocupação com a saúde pública. Não obstante, é de igual modo fundamental a dinamização da sala de atendimento, tendo esta por base a rotação dos produtos de maior interesse ao público, seja por razões de sazonalidade ou por alguma campanha promocional ativa. Neste sentido, participei de forma ativa na construção das montras e na distribuição dos produtos nos lineares, com o intuito de favorecer as vendas mensais. Esta tarefa, fez-me perceber a importância da organização numa farmácia, pois permitiu-me compreender, na prática corrente, a forma de como o posicionamento dos produtos se torna um fator influenciador, nomeadamente, nas vendas por impulso.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Associação entre o Nome Comercial e a Denominação Comum Internacional dos Medicamentos

Face à diversidade de medicamentos presentes no mercado, um dos principais obstáculos com que me deparei quando iniciei o atendimento ao público, foi a associação entre o nome comercial de determinados medicamentos à sua respetiva denominação comum internacional (DCI). Ao longo do MICEF, nas unidades curriculares contactamos maioritariamente com a DCI dos medicamentos, o que culmina numa maior dificuldade em associar os nomes comerciais ao princípio ativo, em contexto real da prática profissional na farmácia comunitária, uma vez que, a maioria dos utentes conhece os seus medicamentos habituais pelo seu nome comercial, acabando por o utilizar para se dirigir a qualquer colaborador da farmácia. Assim, nos atendimentos ao público, inicialmente sentia a necessidade de consultar o Sifarma, com o

intuito de verificar os princípios ativos, antes de responder ou ceder o medicamento ao utente. Contudo, com o decorrer do estágio, consegui ir colmatando esta fragilidade através dos diversos atendimentos realizados, da receção de encomendas e respetiva arrumação.

2.2.2. Aconselhamento em determinadas áreas

O plano de estudos do MICEF, apesar de ser bastante completo e diversificado, apresenta algumas lacunas em determinadas áreas, pelo que a preparação e os conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica não foram suficientes para conseguir realizar aconselhamentos com qualidade e eficácia. Algumas das áreas em que senti grande desconforto e insegurança foi no aconselhamento dos suplementos alimentares pela enorme variedade de produtos existentes no mercado, em produtos de afeções oftálmicas, em produtos para crianças e em alguns casos, produtos e/ou dispositivos ortopédicos, pelo que senti uma maior necessidade em recorrer ao apoio e conhecimento da restante equipa. A meu ver, ao longo do curso, não contactamos com estas situações que levam frequentemente os utentes à farmácia para além da aquisição da sua medicação. Face ao exposto, as minhas dificuldades foram minimizadas pela disponibilidade de toda a equipa em auxiliar-me e pelas formações disponíveis, que foram cruciais para a aquisição de competências e conhecimentos.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Formações

Face à constante evolução científica, é crucial que o farmacêutico esteja permanentemente atualizado e em aprendizagem contínua, de modo, a conhecer as inovações e a prestar serviços e aconselhamentos com qualidade. Para tal, salientam-se as formações periódicas realizadas por delegados de informação médica. No decurso do estágio assisti a diversas formações presenciais realizadas por delegados de informação médica, nomeadamente da Bayer, do laboratório Azevedos e da Teva, na qual foram apresentados alguns produtos e respetiva indicação terapêutica e modo de utilização. De igual modo, tive a oportunidade de acompanhar e aprofundar os meus conhecimentos numa área que tanto me fascina, a área de dermofarmácia e cosmética, com a delegada da SVR[®], da Lazartigue[®] e da Filorga[®]. No âmbito da farmácia comunitária, estas formações foram fundamentais para o meu desempenho porque possibilitaram o conhecimento dos produtos e, conseqüentemente, contribuíram para uma maior autonomia e segurança na cedência e aconselhamento dos mesmos.

2.3.2. Fidelização dos Clientes

A população que frequenta a Farmácia Lemos é bastante diversificada, variando desde jovens a idosos. Perante o serviço de excelência que a farmácia presta, os seus utentes são, na sua maioria, fidelizados, contribuindo para uma boa relação entre o colaborador da farmácia e o utente. Este fator ofereceu-me a oportunidade de progredir tanto do ponto de vista social, como na autonomia do atendimento, conscientizando-me da responsabilidade de criar ligações harmoniosas com os utentes.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Hesitação perante um Estagiário

A equipa técnica e farmacêutica da Farmácia Lemos, mantém-se praticamente constante ao longo dos anos, pelo que alguns utentes já fidelizados desde a abertura da farmácia, demonstraram alguma hesitação em serem atendidos por mim. Apesar de compreender a situação, por os outros membros da equipa já conhecerem o historial dos utentes, admito que foi um pouco desencorajador, sempre que alguém desconfiava dos meus aconselhamentos ou mostravam preferência por outro colaborador. No entanto, com o intuito de ultrapassar este desafio, tentei ser cuidadosa e compreensiva ao longo dos atendimentos. Com o decorrer do estágio, esta desconfiança por parte de alguns utentes foi ultrapassada, e em algumas situações, revelaram confiança e agrado no meu aconselhamento, conseguindo garantir uma boa relação de fidelização.

2.4.2. Pandemia COVID-19

Portugal foi um dos inúmeros países a ser atingido pelo surto pandémico da doença COVID-19 provocada pelo vírus Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Face a esta pandemia, também as farmácias comunitárias se viram obrigadas a modificar o seu quotidiano, para protegerem os utentes e a sua equipa técnica e farmacêutica. A implementação de determinadas medidas de contingência, nomeadamente o uso de máscara obrigatório e a aplicação de acrílicos nos balcões de atendimento, refletiu alguns efeitos negativos no decorrer do meu estágio. Dado que, conduziram a uma dificuldade acrescida na comunicação com os utentes durante o atendimento, especialmente no caso dos idosos ou de pessoas com dificuldades auditivas, como era o meu caso, tornando-se mais difícil de assegurar uma correta compreensão quer dos problemas por parte do utente, quer do aconselhamento prestado pelo colaborador da farmácia. Foi, ainda, imposta outra medida preventiva, a lotação máxima no interior da farmácia, a fim de cumprir o distanciamento social e de evitar aglomerados populacionais. Consequentemente, esta medida culminou num

aumento de tempo de espera dos utentes, prejudicando a minha evolução inicial, pois perante uma fila de pessoas, não podia assegurar atendimentos céleres e eficazes, sendo eu inexperiente. Considero esta medida uma grande ameaça na minha aprendizagem, pelo facto de não ter tido oportunidade de iniciar o processo de atendimento ao público mais cedo, uma vez que a farmácia só tinha ao dispor 3 balcões de atendimento e dada a elevada afluência na farmácia, os colaboradores não conseguiam estar a supervisionar os meus atendimentos com a devida atenção. Todavia, esta ameaça à minha progressão foi apenas temporária, porque com a observação dos atendimentos dos membros da equipa nestes momentos mais agitados, fui adquirindo conhecimentos e competências que me permitiram ser mais eficaz perante o utente nos atendimentos que tive oportunidade de realizar. Não obstante de todos os aspetos negativos que esta pandemia acarretou ao meu estágio, considero que foi uma experiência de crescimento pessoal e profissional, dado o apoio que prestava à equipa durante a realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional. Esta tarefa, que me delegaram como responsável, exigia uma logística de marcação de horários, desinfeção do espaço utilizado pelo utente, registo do resultado dos TRAg na plataforma SINAVE - Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, bem como a comunicação do mesmo ao utente por chamada telefónica e respetivas recomendações a adotar. Perante este cenário pandémico, reconheci a força que a profissão farmacêutica exerce no Serviço Nacional de Saúde (SNS), pelo seu carácter de adaptação a diferentes situações e à capacidade de superar novos desafios e adversidades, sem comprometer a saúde e o bem-estar dos utentes.

3. Casos Clínicos

Perante os diversos atendimentos ao público, realizados no decorrer do estágio, foi possível aplicar conhecimentos de variadíssimas unidades curriculares do MICEF, sobressaindo Farmacologia, Farmacoterapia e Indicação Farmacêutica. A título de exemplo, segue no Anexo I, algumas das situações reais com que me deparei ao longo do estágio.

4. Conclusão

Findo o estágio em farmácia comunitária, concluo que foi, sem dúvida, uma etapa imprescindível e extremamente enriquecedora do meu percurso académico. Esta experiência concedeu-me a oportunidade de após cinco anos de intensa formação teórica, conseguir aplicar em contexto real, toda a bagagem técnica e científica adquirida.

Com o decurso do estágio, apercebi-me do papel essencial que o farmacêutico desempenha na comunidade e na vida de todos aqueles que o procuram diariamente em busca de um

serviço de confiança e de excelência, orientado para satisfazer as suas necessidades e superar as suas expectativas, através de um aconselhamento individualizado e de qualidade. Este profissional de saúde, com o todo o seu conhecimento e diversidade de serviços que dispõe, contribui, de forma significativa, para a promoção da saúde e prevenção de doenças da população. No decorrer do meu estágio senti um orgulho inexplicável ao verificar que conseguia auxiliar os utentes na resolução dos seus problemas e melhorar a sua qualidade de vida.

Resta-me endereçar um especial agradecimento a toda a equipa da Farmácia Lemos, por me fazerem sentir em casa e me transmitirem todas as ferramentas, ensinamentos e valores que certamente me irão acompanhar ao longo da minha jornada pessoal e profissional. É com enorme alegria que revejo estes meses de estágio, onde tive oportunidade de aprofundar as minhas habilidades e aptidões. Foi um privilégio enorme partilhar o início do meu percurso profissional convosco.

5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária**. [Acedido a 10 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmaciacomunitaria/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Valor do Farmacêutico** [Acedido a 10 de agosto de 2022]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** [Acedido a 10 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
4. TEOLI, D.; SANVICTORES, T.; AN, J. - **SWOT Analysis**, atualizado em setembro 2021. Em: StatPearls [Internet], StatPearls Publishing. Treasure Island, Florida.
5. GLINTT - **SIFARMA** [Acedido a 11 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/oquefazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
6. **Resumo das características do medicamento - Microlax®** [Acedido a 13 de agosto de 2022]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=a59959106d8311e29ccea4c12111ded
7. DULCOLAX – **Dulcosoft®** [Acedido a 13 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.dulcolax.pt/dulcosoft-duo>
8. LACTACYD PHARMA - **Lactacyd® hidratante** [Acedido a 13 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-pharma-hidratante/>.
9. ISDIN - **WOMAN ISDIN® Hidratante vulvar**. [Acedido a 13 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/woman-isdin/hidratante-vulvar>.
10. BISOLVON – **Bisolduo®** [Acedido a 14 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.bisolvon.pt/bisolduo>
11. ADVANCIS PHARMA – **Advancis® Uritabs** [Acedido a 14 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/cuidados-femininos/uritabs/>
12. **ANIMA-STRATH®** [Acedido a 14 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.animastrath.pt/porqu%c3%aa-anima-strath/>

ANEXOS

ANEXO I: CASOS CLÍNICOS

Caso Clínico I

Uma senhora, com cerca de 70 anos, dirigiu-se à farmácia e referiu estar com prisão de ventre. Explicou que estava de viagem, tinha vindo passar a páscoa com os netos e geralmente, sempre que saía de casa por uns dias ficava assim. Solicitou um medicamento para aliviar esta situação “porque já não ia à casa de banho há cerca de 4 dias, queixando-se de dor abdominal e barriga inchada”. Após averiguar a presença de outros sintomas simultâneos em diálogo com a utente, apresentei-lhe duas opções viáveis que a poderiam ajudar, explicando-lhe cada uma delas. Inicialmente, aconselhei-lhe o Microlax[®], de modo a conseguir um alívio imediato. Este medicamento apresenta como princípio ativo o citrato de sódio e o laurilsulfoacetato de sódio^[6]. Trata-se de um laxante de contacto, capaz de provocar algumas cólicas, dado que atua através da peptização das matérias fecais, amolecendo assim as fezes^[6]. Neste sentido, sugeri a administração de uma bisnaga no reto assim que chegasse a casa, para se sentir mais aliviada. De igual modo, pedi permissão à utente para abrir o conteúdo da caixa para lhe poder mostrar a correta utilização da bisnaga, explicando que inicialmente devia abrir a tampa e posteriormente pressionar, ligeiramente, a bisnaga até ver algum conteúdo a sair, e quando assim fosse, introduzia-a no reto, assegurando sempre a sua compressão até ao final/retirada do reto, de modo a não criar vazamento de ar.

Como alternativa ao Microlax[®], aconselhei-lhe o DulcoSolft[®] DUO de modo a auxiliar no restabelecimento do funcionamento do intestino. O DulcoSolft[®] DUO é um laxante osmótico, constituído por macrogol e simeticone, que atua não só no amolecimento das fezes através da retenção de água no cólon, como também na redução da sensação de inchaço, ajudando na dispersão dos gases retidos no intestino^[7]. Sugeri a dissolução de duas colheres rasas por dia, preferencialmente de manhã, num copo de água, até conseguir restabelecer o trânsito intestinal e melhorar a sintomatologia associada, podendo ser utilizado no máximo durante dez dias^[7]. De igual modo, expliquei que este dispositivo médico apesar de não ter efeito imediato, pois demora entre 24 a 72 horas, adequa-se mais à sua situação, uma vez que se queixa de dor abdominal e flatulência e o simeticone iria beneficiar-lhe neste aspeto, contrariamente ao Microlax[®] que lhe podia provocar algumas cólicas. A utente apesar de se encontrar bastante aflita, optou pelo DulcoSolft[®] DUO, pela comodidade de administração do mesmo em comparação ao Microlax[®].

Não obstante, realcei a importância de ingerir muitos líquidos, nomeadamente água, realizar caminhadas após as refeições e consumir alimentos ricos em fibra. Alertei, ainda, que caso a situação se prolongasse, teria que consultar um médico.

Caso Clínico II

Uma senhora de 74 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se de algum prurido na zona íntima, que persistia já há algumas semanas. Quando questionada sobre a presença de corrimento, obtive uma resposta negativa, sugerindo que estava perante um possível caso de secura vulvar, bastante comum após o período de menopausa. No decorrer do diálogo com a utente, aproveitei para questionar como é que a senhora realizava a sua higiene íntima diária, percebendo que a mesma era realizada com sabão azul e branco. Expliquei-lhe que esse não era o melhor método para o fazer, uma vez que o sabão azul e branco possui surfactantes capazes de remover a barreira gordurosa da pele, sendo muito possivelmente o fator desencadeante da sua secura vulvar. Para tal, aconselhei-a a utilizar um gel de higiene íntima hidratante Lactacyd[®], um produto concebido para mulheres na fase da menopausa e pós-menopausa, proporcionando maior nutrição e hidratação, recomendado especialmente para o alívio dos sintomas da secura vaginal, como o prurido^[8]. Recomendei a aplicação do gel hidratante Lactacyd[®] na sua higiene íntima diária. Relativamente ao prurido que se queixava, apesar de este já ser aliviado com a higiene íntima correta recomendada, optei por aconselhar também o hidratante vulvar Woman ISDIN[®], um produto concebido para o cuidado, proteção e hidratação do epitélio vulvar, indicado especialmente para o alívio do prurido^[9]. A minha recomendação sobre a aplicação do hidratante vulvar Woman ISDIN[®] recaiu sobre duas vezes por dia, preferencialmente de manhã e à noite antes de deitar.

Caso Clínico III

Um senhor, com cerca de 40 anos deslocou-se à farmácia solicitando ajuda para uma irritação na garganta que o andava a incomodar. Questionei-o sobre a presença de dor ao engolir e se apresentava outros sintomas, no entanto o utente referiu que não sentia qualquer tipo de dor, mas que tinha alguma tosse seca devido à irritação. No seguimento da conversa, coloquei-lhe outras questões, com o intuito de averiguar se tinha a certeza que se tratava mesmo de uma tosse seca ou se tinha alguma expetoração associada, há quanto tempo estava com tosse e se tinha alguma doença respiratória ou apresentava outro problema de saúde. O senhor frisou que não sentia expetoração, que era apenas uma tosse seca e irritativa pela sensação que tinha na garganta, referiu também que já andava assim há cerca de 3 dias, que não tinha qualquer problema de saúde adjacente e solicitou se possível um produto de origem

natural. Desta forma, optei por aconselhar Bisolduo[®], umas pastilhas para chupar que acalmam o impulso da tosse e suavizam a garganta irritada através da formação de uma película de proteção contra os agentes irritantes, hidratando a mucosa inflamada, acalmando-a^[10]. Estas pastilhas são constituídas por dois ingredientes naturais, o Musgo da Islândia (80mg) e Alúmen (5mg)^[10]. O Musgo da Islândia apresenta propriedades calmantes sobre a mucosa oral e faríngea e também ajuda a prevenir outras irritações. O alumínio trata-se de um mineral natural que atua como agente de barreira contra organismos patogénicos, ajudando assim a proteger a mucosa faríngea de qualquer desconforto. O limão e o eucalipto são relevantes no alívio sintomático da tosse. A minha escolha recaiu em Bisolduo[®] porque se o utente não apresentava dor ao engolir não havia necessidade de utilizar pastilhas com anti-inflamatórios na composição. Dentro das opções disponíveis optei por Bisolduo[®], uma vez que o senhor se queixou de alguma tosse seca associada a uma irritação na garganta e solicitou um produto natural. Sugeri a dissolução lenta de uma pastilha, em caso de necessidade, podendo tomar, no máximo até 8 pastilhas por dia^[10].

Adicionalmente, recomendei a adoção de algumas medidas não farmacológicas, como o aumento da ingestão de líquidos, de modo a hidratar as vias respiratórias, incentivei à toma de algumas colheres de mel, devido à sua ação demulcente e à ingestão de chá de gengibre, pela sua ação calmante na mucosa oral e faríngea. É de notar que antes de propor a adoção destas medidas, certifiquei-me que o utente não era diabético.

Caso Clínico IV

Uma jovem de 24 anos, dirigiu-se à farmácia, queixando-se de “desconforto no baixo abdómen e de disúria, desde ontem à noite”. Quando questionada se costuma ter infeções urinárias frequentemente, respondeu afirmativamente, mas nega qualquer episódio de febre e/ou presença de sangue na urina. Perante os sintomas apresentados e dado que se trata de uma situação recorrente, aconselhei Advancis[®] Uritabs, um suplemento alimentar, indicado para o alívio dos sintomas associados às infeções do trato urinário não complicadas (dor/ardor a urinar, micção frequente, urgência ao urinar e pressão no baixo ventre) e na prevenção de recidivas^[11]. Advancis[®] Uritabs é constituído por extratos padronizados de plantas, tais como o arando vermelho e a uva-ursina, numa fórmula reforçada por frutooligossacáridos (FOS)^[11]. O arando vermelho tem uma ação antisséptica urinária, uma vez que impede a adesão das bactérias às mucosas, reduzindo assim a probabilidade de infeção e auxiliando no combate das mesmas. A uva-ursina possui propriedades antibacterianas e diuréticas, principalmente devido à arbutina. A arbutina é hidrolisada em hidroquinona que destabiliza as membranas e provoca destruição da parede bacteriana. Já os FOS constituem fibras prebióticas que ajudam a

equilibrar a microbiota das vias urinárias. Sugeri a administração de dois comprimidos, após o pequeno-almoço e o jantar, até melhorar a sintomatologia associada e posteriormente passar à administração de um comprimido após o pequeno-almoço, no combate às recidivas. Alertei a utente para o facto de o produto não produzir efeito, caso a infeção urinária já estivesse instalada, mas perante a sintomatologia apresentada, não iria ser o caso. No entanto, caso os sintomas agravassem ou não melhorassem no prazo de três dias, reforcei que devia recorrer ao aconselhamento médico.

Concomitantemente, recomendei a adoção de medidas não farmacológicas, como aumentar o consumo de água e alimentos ricos em vitamina C (mamão, laranja, abacaxi, couve), com o intuito de acidificar a urina e diminuir a adesão das bactérias.

Caso Clínico V

Um casal, com cerca de 75 anos, dirigiu-se à farmácia solicitando ajuda para um animal que tinha em casa, queixando-se que “uma das suas galinhas andava muito caída, sem energia e apetite, apresentando o papo muito inchado”. Quando questionados se tinham mais algum animal, nomeadamente outras galinhas, com os mesmos sintomas, referiram que não, apenas aquela que andava mais prostrada. Perante a situação, recorri à linha de apoio veterinário que a farmácia apresenta. No seguimento da conversa telefónica com o médico veterinário, após descrever os sintomas que a galinha apresentava, questionei se havia algum produto adequado que pudesse ceder aos senhores, pelo que sugeri um suplemento alimentar, Anima Strath® e algumas técnicas que eventualmente o casal poderia utilizar.

Neste sentido, aconselhei o Anima Strath®, um alimento complementar natural que fornece os nutrientes essenciais para todas as espécies de animais (aves, hamsters, peixes, coelhos, gatos, cães). Anima Strath® é constituído unicamente por ingredientes de origem natural fornecendo cerca de 61 substâncias vitais de forma equilibrada a fim de assegurar uma melhor absorção das mesmas (11 vitaminas, 19 minerais/oligoelementos, 20 aminoácidos, 11 substâncias reconstituíntes)^[12]. ^[1]. Neste sentido, é formulado à base de uma levedura de cerveja (*Saccharomyces cerevisiae* Meyen) e uma vasta seleção de plantas medicinais, cujas substâncias ativas são metabolizadas pela levedura^[12]. Este suplemento alimentar oferece inúmeros benefícios, dado que aumenta e fortalece o sistema imunitário, proporciona pelagens/plumagens sãs e brilhantes, estimula o apetite, equilibra o sistema digestivo aumentando a sua eficácia, estimula a vitalidade, melhora o aporte de energia aos músculos e regula o sistema nervoso^[12]. Sugeri, conforme as instruções dadas pelo veterinário, administrar cerca de 1,5-4 ml/dia diretamente no bico da galinha com uma seringa ou se preferível,

misturada com a sua ração diária ou na água. Alertei que caso fosse misturado na água, a mesma deve ser renovada, pelo menos, uma vez por dia, para não alterar as propriedades organolépticas do produto nem criar depósito.

Além disso, recomendei a adoção de algumas medidas não farmacológicas, como aumentar o consumo de água, garantindo uma boa hidratação do animal, e realizar uma massagem duas vezes por dia ao papo da galinha, com o intuito de desobstruir a comida aí armazenada de modo a que ela passe para o trato digestivo, para que haja uma melhor digestibilidade e absorção dos alimentos.

PARTE II

Relatório de Estágio em Ensaaios Clínicos

BlueClinical - Investigação e Desenvolvimento em Saúde Lda.

Sob orientação da Dra. Maria João Gomes



LISTA DE ABREVIATURAS

AE	<i>Adverse Event</i>
CEC	Centro de Ensaio Clínicos
CRA	<i>Clinical Research Associate</i>
CRC	<i>Clinical Research Coordinators</i>
CRF	<i>Case Report Form</i>
CRO	<i>Clinical Research Organization</i>
CRP	<i>Clinical Research Partnership</i>
EDC	<i>Electronic Data Capture</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
HPH	Hospital Pedro Hispano
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IATA	<i>International Air Transport Association</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SIV	<i>Site Initiation Visit</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
ULSM	Unidade Local de Saúde de Matosinhos

I. INTRODUÇÃO

O plano de estudos do último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, culmina com a unidade curricular designada de “Estágio Curricular”, com o objetivo de preparar os estudantes para o ambiente de trabalho, possibilitando o aprofundamento dos conhecimentos teóricos e das competências adquiridas ao longo do percurso académico.

Para além do estágio obrigatório em farmácia comunitária, a nossa instituição de ensino oferece-nos ainda a possibilidade de contactar com outras áreas profissionais, como a indústria farmacêutica ou a farmácia hospitalar, nas quais o farmacêutico possui um papel imprescindível como profissional de saúde e especialista do medicamento. Face ao meu interesse e curiosidade, optei por realizar o estágio curricular na prática clínica associada ao conhecimento e desenvolvimento científico, experienciando assim a área dos ensaios clínicos. Neste sentido, o meu estágio decorreu na empresa BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda., em Matosinhos, mais concretamente no Centro de Ensaios Clínicos inserido no Hospital Pedro Hispano, onde acompanhei o trabalho diário de quatro coordenadoras de ensaios. O estágio decorreu de 9 de maio a 29 de julho, sob a orientação da Dra. Maria João Gomes.

O presente relatório, visa descrever e fundamentar todas as atividades, tarefas e competências alcançadas durante a realização do meu estágio curricular sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), cujo objetivo é retratar a minha experiência na empresa BlueClinical, na área de coordenação de Investigação Clínica no Hospital Pedro Hispano, explorando os pontos fortes, os pontos fracos, assim como as oportunidades e as ameaças da mesma.

2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT surge como ferramenta estratégica, correspondendo a um método de análise utilizado para avaliar determinada atividade. Este processo é realizado a duas dimensões: interna e externa. Os fatores internos incluem os pontos fortes e os pontos fracos, enquanto que os fatores externos englobam as oportunidades e as ameaças. Ambos os fatores poderão afetar, de forma positiva ou negativa, o desempenho da atividade^[1].



Figura 1: Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao estágio na BlueClinical.

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. BlueClinical: uma empresa de renome

A BlueClinical - Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda., doravante designada por BlueClinical, é uma empresa privada e independente, fundada a 8 de maio de 2012, sediada em Matosinhos, cuja visão é tornar-se líder nos serviços de desenvolvimento clínico de medicamentos e ser de igual modo reconhecida como uma fonte de inovação inteligente na área da Investigação Clínica^[2]. A empresa encontra-se dividida em três áreas de negócio distintas, Investigação e Desenvolvimento (I&D), Unidade de Fase I (Phase I) e Clinical Research Partnership (CRP), sendo esta última sobre a qual me irei debruçar ao longo deste relatório^[3].

Esta empresa tem como objetivo a condução de ensaios de farmacologia humana em participantes saudáveis e estudos de fase precoce em doentes, em estrito cumprimento da regulamentação e dos padrões de ética. De igual modo, proporciona diversos serviços, quer

na área da medicina translacional, quer no desenvolvimento clínico, de forma personalizada, eficiente e em conformidade com a regulamentação vigente^[4]. Um outro princípio da empresa, assenta na coordenação da investigação clínica desenvolvida pelos seus parceiros, contribuindo desta forma para o crescimento mútuo e para uma investigação de excelência, tendo sido, este último, o pilar base do meu estágio.

Neste âmbito, a empresa pode trabalhar sob a contratação para prestar serviços na área da investigação, isto é, o promotor (*sponsor*) pode contratar organizações de investigação clínica, a qual chamamos por *Clinical Research Organization (CRO)* e estas empresas independentes oferecem serviços de investigação à indústria farmacêutica. Para além disso, podem também ser atribuídas outras responsabilidades à CRO, relativamente à gestão do projeto, à monitorização do ensaio ou estudos de dados estatísticos do mesmo. Estes serviços de investigação são posteriormente atribuídos às unidades locais (hospitais/clínicas) e conduzidos por uma equipa de coordenação. A BlueClinical CRP tem atualmente uma parceria com 12 entidades de saúde do Sistema Nacional de Saúde (SNS), tendo eu presenciado a prática clínica diária do Centro de Ensaio Clínicos (CEC) do Hospital Pedro Hispano (HPH), criado em 2014.

Face ao exposto anteriormente, verifica-se que se trata de uma empresa de referência, pelo que considero bastante vantajoso ter estagiado nesta empresa.

2.1.2. Versatilidade de Funções

O decurso do meu estágio primou pela versatilidade de tarefas e funções, permitindo-me acompanhar e perceber o funcionamento de todas as etapas de um ensaio clínico. Inicialmente, realizei tanto treinos genéricos, como treinos específicos. Os treinos genéricos fazem referência ao enquadramento profissional da BlueClinical e ao desenvolvimento de conhecimentos transversais à área da investigação clínica. Durante o meu estágio realizei várias formações genéricas online, como BlueClinical *IT Policies*; *Quality Assurance*; treinos “*International Air Transport Association*” (IATA) para o processamento e envio de amostras biológicas; treinos de “*Good Clinical Practices*” (GCP) e *Security Awareness*; treinos para a obtenção do consentimento informado e relato dos acontecimentos adversos. Depois de completar a visualização dos diversos módulos de curso, havia sempre uma avaliação final, que consistia na resposta de questões de escolha múltipla, submetidas online, de forma a garantir que toda a informação transmitida era compreendida. No que toca aos treinos específicos, estes referem-se às atividades realizadas durante o percurso do estágio curricular referente à coordenação de investigação clínica, estando, desta forma, mais dedicada à Blueclinical CRP.

A coordenação de um estudo clínico abrange muitas tarefas e atividades específicas, pelo que tive a oportunidade de acompanhar as minhas colegas de equipa nas mais variáveis funções, desde o preenchimento de questionários de exequibilidade (*feasibilities*) para a implementação de novos estudos, na gestão dos estudos em curso, na gestão de amostras laboratoriais, no contacto com os doentes e fornecer apoio à equipa de investigação no decorrer das suas visitas do estudo.

2.1.3. Capacidade de Organização

Considero uma das grandes forças do meu estágio, o desenvolvimento da minha capacidade de organização, dado que a coordenação de ensaios clínicos requer um planeamento delineado nos diferentes procedimentos que ocorrem em simultâneo. Desde a preparação de consultas ao acompanhamento das mesmas, da gestão das visitas de início de estudo com o *Clinical Research Associate* (CRA) designado às visitas de monitorização periódicas do estudo, do conhecimento das diferentes patologias dos estudos a decorrer e até ao número variável de participantes. Neste sentido, é fundamental que haja uma ótima gestão de tempo e de tarefas a fim de se conseguir conciliar com os diferentes horários disponíveis da equipa médica, dos participantes, da equipa de enfermagem, da equipa da farmácia e dos promotores do estudo em curso. Todo este processo requer uma grande atenção e responsabilidade, de forma a que acima de tudo a segurança e o bem-estar do doente estejam garantidas.

2.1.4. Trabalho de Equipa

Um outro aspeto forte e fundamental à prática clínica é o trabalho de equipa. Apesar de os ensaios clínicos serem distribuídos pelos diferentes coordenadores e de ficar à responsabilidade de cada um os estudos a si atribuídos, toda a equipa tem conhecimento dos vários protocolos existentes no seu CEC e intervêm, sempre que forem solicitados. Por outro lado, destaco o espírito de trabalho de equipa, no sentido em que, o desenvolvimento e acompanhamento de ensaios clínicos requer a intervenção e cooperação de diversos profissionais de saúde, tendo cada um deles, um papel essencial na prática clínica. A base dos ensaios clínicos assenta, portanto, numa equipa multidisciplinar, que através da partilha do conhecimento e do trabalho conjunto, conseguem alcançar o melhor tratamento e acompanhamento do doente, potenciando as capacidades individuais de cada um, enquanto profissional de saúde.

2.1.5. Comunicação

A comunicação urge como um aspeto fundamental, quer entre a coordenação, quer com o doente, ou com os diversos serviços envolvidos. É essencial estabelecer um ótimo contacto com o participante do estudo, para que se sinta acompanhado e esclarecido durante todo o

período de ensaio. Um outro aspeto de grande importância é a comunicação entre os profissionais, uma vez que ocorrem diversos procedimentos em simultâneo com participantes distintos, tornando-se crucial a responsabilidade e atenção em cada ato diário para garantir uma correta prática clínica, evitando erros e desvios ao protocolo ou qualquer prejuízo ao doente.

Enquanto membro desta equipa multidisciplinar, senti que uma grande melhoria na minha capacidade de comunicação, tendo sido esta desenvolvida ao longo do acompanhamento e esclarecimento dos participantes e com a necessidade de marcação de exames e/ou consultas.

2.1.6. Melhoria das Capacidades Informáticas

Na realização das diversas tarefas que me foram solicitadas, contactei com programas informáticos da vanguarda como o Microsoft Word e o Microsoft Excel. Apesar dos conhecimentos e do contacto prévio com estas ferramentas, admito que neste estágio curricular consegui aprofundar, significativamente, as minhas habilidades e adquirir inúmeras técnicas que me irão ser úteis no futuro profissional.

Para além destes programas informáticos, tive também a oportunidade de inserir dados em Cadernos de registo de dados (*Case Report Form*) (CRF) nas diversas plataformas inerentes ao estudo, como *Medidata Rave*[®], *InForm* e *Oracle*[®]. Estas plataformas são sistemas de *Electronic Data Capture* (EDC), ou seja, para ter acesso às mesmas é necessário ter formação prévia, que se baseia em breves tutoriais onde se ensinam as particularidades do CRF, como a inserção de dados, reporte de AEs e SAEs, etc. No meu caso, como não obtive esta formação específica, foi-me dado uma breve explicação sobre o funcionamento de todas as plataformas, para posteriormente poder utiliza-las, sob o acesso e supervisão das minhas colegas de equipa.

Quando me refiro a CRF's, debruço-me sobre todos os procedimentos que foram realizados durante a visita do participante do estudo, ou seja, no final de cada visita realizada no centro, após todos os documentos relativos à visita estarem arquivados no dossier do doente como o, diário clínico, os resultados de exames, os valores de análises, folhas de requisição de transporte de amostras e de requisição da medicação experimental na farmácia, os coordenadores têm que fazer a inserção dos dados do participante no CRF, referente ao ensaio clínico específico. O formulário de CRF varia de visita para visita, e diferentes parâmetros são requeridos de serem preenchidos. Para além disso, foi possível participar também na resolução de *queries* relativas aos ensaios clínicos em curso. As *queries* são mensagens por parte do promotor ou CRO que aparecem no CRF retratando erros de preenchimento observados, inconformidade de dados, ou pedidos de esclarecimento de alguns dados mal compreendidos. Outro fator importante no CRF é o cumprimento dos prazos de

resposta a *queries* que é muito importante porque faz com que o centro tenha uma métrica alta, dando credibilidade ao mesmo para ser escolhido para futuros estudos.

Aprender a funcionar com estas plataformas foi bastante desafiante e enriquecedor, uma vez que desenvolvi novas capacidades informáticas. É com enorme satisfação que revejo a minha evolução ao longo do período de estágio, dado que no início desconhecia estas ferramentas e na fase final já trabalhava com uma autonomia considerável.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Plano de estágio

Quando fui integrada na BlueClinical determinaram como minha orientadora a Dra. Maria João Gomes, mas pela diversidade de funções que exerce, deixou-me ao encargo das minhas colegas de trabalho no Centro de Ensaios Clínicos do Hospital Pedro Hispano. De certa forma, fiquei desorientada pois, apesar de todos os colaboradores serem prestáveis comigo, nunca tinham tido uma estagiária num plano de estágio curricular, e apesar de terem ficado com a responsabilidade de me ensinarem e atribuírem tarefas, não sabiam qual a melhor estratégia a adotar. Admito que esta fase inicial foi um pouco desmotivadora. Face à elevada quantidade de trabalho na coordenação de ensaios clínicos, todo o período laboral é necessário e indispensável, tornando-se natural a pouca disponibilidade para me transmitirem conhecimentos e realizar um acompanhamento adequado. Contudo, com o decorrer do tempo, uma das minhas colegas, Rita Brito, conseguiu organizar o seu horário para que eu a conseguisse acompanhar diariamente na preparação e no decorrer das consultas dos participantes de estudos de fase III (observacionais e intervencionais) a fim de me ir integrando não só na equipa, como nas funções de coordenadora de ensaios clínicos. Nos momentos em que não conseguia ter oportunidade para me transmitir conhecimentos, uma outra colega da equipa, Rita Gomes, que se encontrava a coordenar um estudo de fase I numa fase inicial, deu-me alguma formação acerca desta fase dos ensaios clínicos e da patologia do estudo, mostrando-me as tarefas que realizava, delegando-me algumas funções, incluindo construir uma base de dados dos doentes, no Microsoft Excel, com os respetivos critérios de inclusão e exclusão para podermos posteriormente, rever os processos dos doentes selecionados, com o intuito de conseguirmos identificar algum potencial candidato. Caso encontrássemos, contactávamos o doente, a explicar que estávamos a realizar um estudo ali no HPH para pessoas portadoras daquela doença, e que gostaríamos de o convidar a vir a uma consulta de *pré-screening*, sem qualquer compromisso, apenas para lhe explicarmos no que consistia o

estudo e que caso decidisse participar, iria receber uma bonificação pelo tempo despendido no ensaio.

Neste sentido, com o decorrer do tempo, fui ganhando autonomia nas tarefas que me elegiam, pelo que já conseguia acompanhar os diversos estudos atribuídos a cada coordenadora da equipa com mais facilidade, assim como já contactava com os outros profissionais de saúde inseridos na equipa de investigação.

2.2.2. Aplicação Limitada de Conhecimentos Científicos

Uma das limitações sentidas no meu estágio no CEC do HPH, prende-se com a linguagem aplicada, uma vez que, no início, não estava contextualizada com algumas das abreviaturas e termos utilizados. Contudo, saliento que muitas das bases teóricas relacionadas com o desenvolvimento e procedimento de um ensaio clínico lecionadas durante o meu percurso académico, foram muito relevantes para compreender e contextualizar a utilidade e importância deste tipo de estudos e do papel que o farmacêutico pode desempenhar para o desenvolvimento da comunidade científica.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Multidisciplinaridade Hospitalar

O plano curricular do MICF proporciona uma formação versátil e abrangente que confere, aos seus alunos, competências técnicas e científicas para enveredar em qualquer área inerente ao setor farmacêutico. No decorrer do meu estágio no HPH no âmbito da coordenação de ensaios clínicos, tive a oportunidade de ter contacto direto com a prática clínica inserida em ambiente hospitalar, o que sempre foi uma grande curiosidade para mim desde criança. Considero que foi uma mais valia, uma vez que, até ao momento, ainda não tinha tido a oportunidade de o vivenciar. Para além da novidade, fiquei fascinada, tanto com a harmoniosa multidisciplinaridade, como com a relação que se cria entre os diversos profissionais de saúde. Um dos requisitos que me levou a escolher este estágio, para além daqueles já mencionados, foi o facto de poder estar a trabalhar com outros profissionais de saúde, nomeadamente, com os médicos/as numa proximidade muito maior do que aquela que se sente no ambiente de farmácia hospitalar. Face ao exposto, é indescritível a relação que se cria como coordenadora de ensaios clínicos, com os participantes/doentes. É sem dúvida, um contacto substancialmente diferente daquele com que nos deparamos em farmácia comunitária, dado que aqui conseguimos contactar não só com diferentes situações diariamente como também temos um acompanhamento mais frequente e rotineiro dos participantes, o que leva a uma maior proximidade das partes.

Assim, considero uma grande vantagem para a minha formação académica e para o meu futuro profissional ter realizado estágio curricular no CEC do HPH.

2.3.2. Integração na Área de Ensaio Clínicos

Como uma enorme oportunidade, refiro a integração na área dos Ensaio Clínicos e a oportunidade de conhecer na prática a Investigação Clínica num CEC, com as atividades de coordenação, uma vez que na minha opinião, é uma área em constante desenvolvimento e crescimento do ponto de vista mundial e recente em Portugal. Um ensaio clínico é definido, segundo a *guideline ICH GCP R2 - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use and Good Clinical Practice*, como “qualquer investigação conduzida no ser humano destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, distribuição metabolismo e eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”^[5]. Os ensaios clínicos podem ser de diferentes desenhos, como aberto/unblinded, cego/blinded ou duplamente-cego/double-blind. Grande maioria dos ensaios que decorrem na Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM) são do tipo duplamente-cegos, ou seja, nem o participante nem o médico ou qualquer profissional de saúde pertencente à equipa do ensaio, bem como o promotor, têm conhecimento se o fármaco que está a ser administrado contém a substância ativa ou se é placebo. Somente o Comité de Segurança é que tem acesso a essa informação.

Durante o período do meu estágio, tive a oportunidade de contactar com potenciais terapêuticas inovadoras para patologias cujo tratamento ainda se encontra em desenvolvimento. No CEC podem decorrer tanto ensaios observacionais como intervencionais, de fase II a IV, sendo estes nas mais diversas especialidades médicas. O HPH oferece inúmeras especialidades clínicas e efetivamente uma maior diversidade de áreas de estudo para novos estudos e ensaios clínicos. Atualmente estão a decorrer diversos estudos, maioritariamente nos serviços de Neurologia, nomeadamente nas áreas terapêuticas da doença de Alzheimer e Acidente Vascular Cerebral; de Endocrinologia na Diabetes *Mellitus* Tipo I e Tipo II; de Oncologia, no cancro do pulmão, cancro gastroesofágico e cancro da cabeça e pescoço; de Imunoalergologia, na rinite alérgica e de Cardiologia, na Insuficiência Cardíaca, entre muitos outros estudos.

Em cada CEC, os membros da BlueClinical oferecem apoio de Coordenação de Investigação Clínica, designados por *Clinical Research Coordinators* (CRC), onde exercem funções de coordenação e apoiam todas as fases do estudo ou ensaio clínico no hospital

designado^[3]. Este profissional de saúde, apesar de ser ainda pouco conhecido em Portugal, é o elo de ligação entre o Promotor e o centro de investigação onde o estudo se realiza, assumindo a coordenação de estudos clínicos de todos os tipos e em todas as fases.

Posto isto, considero uma vertente profissional com enorme potencial e que visa uma melhoria contínua do desenvolvimento farmacêutico, contribuindo para a formulação de novas e melhores terapêuticas para o ser humano, zelando sempre pelo seu bem-estar.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Requisitos Necessários à Prática Clínica

Como ameaça, refiro alguns requisitos necessários para um ótimo desempenho da atividade profissional de um coordenador de ensaios clínicos. São exigidos a realização de treinos e certificados de boas práticas clínicas periodicamente, a fim de estarem sempre atualizados. Para cada ensaio é necessário que haja um bom estudo e dedicação pessoal ao protocolo do mesmo, de forma a que todas as visitas consigam ser devidamente delineadas e projetadas no tempo correspondente às janelas temporais do desenho do estudo. Este planeamento detalhado, visa diminuir ao máximo qualquer desvio ao protocolo do estudo que possa surgir, otimizando o período das consultas, a satisfação dos doentes e os resultados obtidos, contribuindo para o sucesso da empresa.

2.4.2. Contextualização da Patologia Clínica

Uma outra ameaça que senti no período do meu estágio, reporta-se ao facto de vários ensaios decorrerem em simultâneo no âmbito de especialidades e patologias completamente distintas. Desta forma, considero exigente a contextualização da patologia clínica inerente ao estudo em causa, para podermos prestar o melhor serviço aos participantes/doentes. Apesar de serem realizadas as visitas de início ou *Site Initiation Visit* (SIV) (primeira visita do monitor/promotor ao centro, após o centro ter sido eleito para conduzir o ensaio), na qual tive a oportunidade de participar, com o intuito de treinar a equipa de investigação sobre o protocolo e procedimentos do estudo, por vezes as mesmas não são necessárias para fomentar o conhecimento do coordenador do estudo, havendo a necessidade de muitas das vezes ter que pedir esclarecimentos ao investigador principal do estudo, que é especialista da área.

2.4.3. Horário Pós-Laboral

No sentido da última ameaça, a exigência de ter que possuir imensos conhecimentos adquiridos nas diferentes áreas terapêuticas, requerem algum tempo ao coordenador e, tendo

esta responsabilidade sobre diversos ensaios em simultâneo, assim como outras tarefas diárias a cumprir, nem sempre é possível conciliar tudo isso no horário de trabalho, acabando por despender também algum tempo do seu período pós-laboral. Na minha experiência no decorrer do estágio curricular, tive que despender de igual modo algumas horas extras do horário normal, uma vez que era necessário rever processos para o ensaio clínico de Fase I, que estava a iniciar, com o auxílio de alguns médicos delegados pela empresa que só apresentavam disponibilidade nessas horas. Assim como, em semanas mais agitadas, despendíamos o nosso tempo para preparar as consultas de *Screening* que iam ser realizadas. A consulta de *screening* é o primeiro contacto que o doente tem com o ensaio clínico. Antes de qualquer procedimento realizado na consulta, é-lhe fornecido pelo investigador, o Formulário de Consentimento Informado, onde é explicado todos os procedimentos do estudo, havendo tempo para o doente ler e esclarecer as suas dúvidas com o investigador ou com o coordenador do estudo em relação ao ensaio, e caso o doente aceite participar, após haver formalmente a assinatura por ambas as partes (investigador e doente), começam os procedimentos da visita. Neste sentido, para que a consulta decorra nas melhores conformidades, o coordenador do estudo tem que preparar toda a visita, exigindo que seja revisto o protocolo e o *flowchart* da visita de *screening*, verificar a disponibilidades com o doente, os médicos, enfermeiros e técnicos que forem necessários para a visita ocorrer, uma vez que os médicos, geralmente o investigador principal do estudo, ou quando este está ausente por motivos maiores, os sub-investigadores realizam a consulta, os enfermeiros verificam os sinais vitais e recolhem amostras de sangue e urina, caso seja necessário, e o técnico realiza os exames complementares exigidos pelo protocolo. Todo este planeamento, é de igual modo feito para todas as consultas delineadas do estudo, pelo que as consultas de *screening* são as que exigem por vezes mais atenção, o que nos obrigava a realizar mais horas extras para podermos ter tudo preparado atempadamente para que a consulta decorresse nas melhores condições.

3. Conclusão

Finalizado o estágio em Coordenação de Investigação Clínica pela BlueClinical, no HPH, concluo que foi uma experiência deveras enriquecedora e gratificante. É uma enorme vantagem a FFUC oferecer a oportunidade aos seus alunos de realizar estágio curricular em diversas áreas da saúde de natureza diferente à farmácia comunitária, dado que, muitas vezes ao longo do nosso percurso académico de MICF, apenas adquirimos uma ideia geral das diversas áreas em que o farmacêutico pode intervir.

A minha experiência na equipa de coordenação, permitiu-me ter uma visão mais próxima daquilo que é a investigação clínica em Portugal, contextualizar e compreender todo o processo envolvente, desde a seleção de um CEC ao acompanhamento de um determinado ensaio. Saliento que o farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, torna-se uma mais valia integrar a equipa de investigação, acompanhando todos os passos da coordenação de um ensaio clínico.

No que toca ao meu plano de estágio, inicialmente, baseou-se na aprendizagem e aprofundamento de conceitos sobre o funcionamento de um CEC na prática clínica. Durante este período, foi possível dar apoio às minhas colegas de equipa em todas as fases do estudo. Posteriormente, na segunda fase do estágio, já consegui ser mais autónoma, tendo a oportunidade de assumir mais responsabilidades, desde a inclusão ao encerramento de estudos clínicos.

Não obstante, considero importante salientar todo o carinho, disponibilidade e dedicação prestados por toda a equipa, tanto da BlueClinical como do hospital, que certamente contribuíram de forma significativa para a minha aprendizagem e evolução.

Posto isto, concluo que estes três meses de estágio enriqueceram a minha bagagem científica, sendo uma grande mais valia para a minha formação académica e para o meu futuro profissional.

Referências Bibliográficas

1. TEOLI, D.; SANVICTORES, T.; AN, J. - **SWOT Analysis**, atualizado em setembro 2021. Em: StatPearls [Internet], StatPearls Publishing. Treasure Island, Florida.
2. BlueClinical. **QA-BLCL-000-001-ManualQualidade-VI2PT-23DEZ2020**[21175]
3. BLUECLINICAL INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO EM SAÚDE, L. **BlueClinical. Sobre Nós**. [Acedido a 8 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.blueclinical.com/about-us>
4. BLUECLINICAL INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO EM SAÚDE, L. **BlueClinical. Serviços**. [Acedido a 8 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.blueclinical.com/services/>
5. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)**. [Acedido a 9 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf

PARTE III

Monografia

“A Viagem Da Microbiota Intestinal ao Cérebro” –Sinalização dos Probióticos–

Sob orientação do Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa

1 2  9 0

UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lista de Abreviaturas

Aβ	Peptídeo β -Amiloide
ACTH	Hormona Adrenocorticotrófica ou Adrenocorticotrofina
AGCC	Ácido Gordo de Cadeia Curta
BHE	Barreira Hematoencefálica
CEE	Célula Enteroendócrina
CKK	Colecistocinina
CRH	Hormona de Libertação de Corticotrofina
DA	Doença de Alzheimer
DN	Doença Neurodegenerativa
DP	Doença de Parkinson
FOS	Fruto-oligossacarídeo
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GIP	Peptídeo Inibidor Gástrico
GLP-I	Peptídeo I Semelhante ao Glucagon
GOS	Galacto-oligossacarídeo
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal
IgAs	Imunoglobulinas A
IL	Interleucina
LPS	Lipopolissacarídeo
MI	Microbiota Intestinal
PPA	Proteína Percursora Amilóide
PYY	Peptídeo YY ou Peptídeo Tirosina-Tirosina
SIRT I	Sirtuína I
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sistema Nervoso Entérico
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

Resumo

A microbiota intestinal humana é definida como o conjunto dos microrganismos presentes na superfície epitelial do trato gastrointestinal humano. A colonização microbiana inicia-se logo após o nascimento e sofre várias alterações no decorrer da idade, de acordo com a exposição a diversos fatores externos e internos. Esta comunidade é responsável por diversas funções benéficas para a saúde do organismo humano, como funções metabólicas, nutricionais, fisiológicas, imunológicas e protetoras. Deste modo, qualquer mudança no equilíbrio da microbiota intestinal pode resultar num perfil desajustado e eventualmente patológico, designado por disbiose. Esta desregulação da microbiota intestinal contribui para a progressão de diversas doenças, nomeadamente doenças neurodegenerativas, das quais se destacam a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, como sendo as mais prevalentes.

Nos últimos anos, a influência que a microbiota intestinal desempenha no sistema nervoso central tem tido bastante destaque no campo das neurociências, com o intuito de se esclarecerem os diversos mecanismos e o seu impacto em inúmeras patologias. O conceito eixo-microbiota-intestino-cérebro assenta num sistema de comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e a microbiota intestinal, que é assegurado por quatro vias de comunicação dinâmicas: as vias neuronal, endócrina, imunológica e metabólica.

Esta interação suscitou um crescente interesse na compreensão dos vários benefícios da utilização de probióticos na manutenção e/ou modulação da microbiota, como alternativa terapêutica em diversas patologias, com potencial impacto na prevenção das doenças neurodegenerativas.

Palavras-Chave: Microbiota Intestinal; Disbiose; Doenças Neurodegenerativas; Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro; Doença de Parkinson; Doença de Alzheimer; Probióticos.

ABSTRACT

The human gut microbiota is defined as the totality of microorganisms present on the epithelial surface of the human gastrointestinal tract. Microbial colonization begins soon after birth and suffers several changes over the course of age, according to exposure to various external and internal factors. This community is responsible for numerous functions beneficial to the health of the human organism, such as metabolic, nutritional, physiological, immunological, and protective functions. Therefore, any change in the balance of the gut microbiota can result in a dysfunctional and possibly pathological pattern, referred to as a dysbiosis. This dysregulation of the gut microbiota contributes to the progression of several diseases, including the neurodegenerative diseases, of which Alzheimer's and Parkinson's are the most prevalent.

In recent years, the influence that the gut microbiota has on the central nervous system has been highlighted in the area of neuroscience, with the intention of clarifying the various mechanisms and their impact on numerous pathologies. The gut-brain-microbiota axis concept is based on a bidirectional communication system between the central nervous system and the gut microbiota, which is supported by four dynamic communication routes: the neuronal, endocrine, immune, and metabolic.

This interaction has raised a growing interest in understanding the multiple benefits of using probiotics in the maintenance and/or modulation of the microbiota, as a therapeutic alternative in various pathologies, with potential impact on the prevention of neurodegenerative diseases.

Keywords: Intestinal Microbiota; dysbiosis; Neurodegenerative Diseases; Microbiota-Intestine-Brain Axis; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; Probiotics.

I. Introdução

Nas últimas décadas, a microbiota intestinal (MI) tem vindo a ganhar relevância, emergindo como um agente importante na saúde do hospedeiro. Tem sido demonstrado que a MI e os seus metabolitos estão envolvidos na etiologia de várias patologias, nomeadamente nas doenças neurodegenerativas (DN)^[1]. Apesar das recentes descobertas na comunidade científica, a complexa interação entre a fisiologia do hospedeiro e a MI continua a ser um tópico de estudo, no sentido de desenvolver novas estratégias terapêuticas, particularmente nas DN, como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP)^[2].

A comunicação efetuada entre o trato gastrointestinal e a respetiva microbiota entérica com o sistema nervoso central (SNC) é feita através do eixo-microbiota-intestino-cérebro, onde se verifica uma correlação entre a disbiose entérica e as várias DN^{[3][4]}.

Neste sentido, é importante esclarecer os mecanismos que estão na base das interações microbiota-intestino-cérebro e desenvolver terapêuticas adjuvantes ou alternativas baseadas na reposição bacteriana, como a administração de probióticos, prebióticos e/ou simbióticos a fim de se conseguir modular a composição da comunidade microbiana e também a sua capacidade funcional^[5].

Dada a pertinência desta questão, foi realizada a presente monografia através de uma revisão bibliográfica cuidada, iniciando-se com uma breve abordagem da composição e colonização da MI, os fatores que perturbam a sua integridade e as suas principais funções. De seguida, explora-se a disbiose entérica e as suas potenciais complicações na homeostase da MI e também nas DN.

A escolha foi realizada com o objetivo de esclarecer o sistema de comunicação bidirecional, o eixo-microbiota-intestino-cérebro e as principais vias de comunicação envolventes, assim como abordar as DN mais prevalentes, DA e a DP. Sobre estas doenças são expostos alguns pontos relevantes como a fisiopatologia, as alternativas terapêuticas e as morbilidades associadas. Por fim, é realçado o potencial dos probióticos na prevenção e progressão das DN mais prevalentes, DA e DP.

2. Microbiota Intestinal

A microbiota humana representa o conjunto de todos os microrganismos que colonizam o nosso corpo e com os quais vivemos em simbiose. Maioritariamente são bactérias anaeróbias, podendo também incluir vírus, leveduras e protozoários. Estes microrganismos albergam todas as superfícies mucosas do hospedeiro, variando a sua composição consoante a superfície que colonizam, existindo deste modo, várias microbiotas no nosso corpo, como a cutânea, a vaginal, a urinária, a respiratória e a intestinal, também conhecida como flora intestinal, sendo considerada a mais importante, uma vez que possui as maiores quantidades de microrganismos e o maior número de espécies em comparação com outras partes do corpo^[1].

Os filos bacterianos mais dominantes no intestino humano são *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobactérias* e *Proteobactérias*^[1]. Já os géneros bacterianos mais registados são *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* e *Peptoestreptococo*^[1]. No entanto, sobressaem 2 filos bacterianos no TGI: *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. O primeiro alberga bactérias Gram-negativas que incluem os géneros *Bacteroides* e *Prevotella*. Já as bactérias *Firmicutes* dividem-se em duas classes de bactérias Gram-positivas, *Bacilli* e *Clostridia*, que incluem géneros como *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus*.

A nossa MI alberga cerca de 100 triliões de microrganismos, incluindo, pelo menos 1000 espécies diferentes de bactérias conhecidas com mais de 3 milhões de genes (150 vezes mais do que os genes humanos), podendo pesar até 2kg, uma massa idêntica à do nosso cérebro^[2]. Apresenta também, milhões de neurónios, que constituem o SNE, responsável por regular as funções gastrointestinais, mais comumente conhecido como o nosso “segundo cérebro”^[6].

2.1. Colonização da Microbiota Intestinal

A colonização microbiana entérica inicia-se desde o nascimento do bebé (durante e após o parto), pois, desde cedo que o recém-nascido é exposto a diversos fatores condicionantes, como o tipo de parto (natural/cesariana), uma vez que no parto natural o bebé atravessa o canal vaginal adquirindo desta forma um perfil microbiano semelhante à microbiota vaginal da mãe, com microrganismos como *Lactobacillus* e *Prevotella*, enquanto que por outro lado, no parto por cesariana, o bebé já vai entrar em contacto não só com o ambiente envolvente como também com a pele da mãe, adquirindo desta forma, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*, uma microbiota similar à cutânea^{[3][4]}. Depende de igual modo, do local de nascimento (hospital/casa), do tipo de aleitamento (leite materno/leite de fórmula), da dieta materna, do uso de antibióticos e até mesmo do stress materno^[7]. Todos estes fatores são

capazes de influenciar a composição da MI do bebê e desempenhar manifestações e implicações clínicas negativas/positivas futuramente.

Afirma-se, portanto, que nos primeiros dias de vida do recém-nascido, a microbiota entérica é pouco diversificada e instável, tornando-se mais enriquecedora após a introdução do aleitamento, que como já foi referido anteriormente é um fator que influencia bastante a sua composição, uma vez que a alimentação com leite materno promove uma colonização da MI por *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, portanto, menos diversificada mas mais estável, dado que contém oligossacarídeos, como galacto-oligossacarídeos (GOS), que desempenham um papel de prebióticos, ou seja, são hidratos de carbono não digeríveis (fibra), que estimulam o crescimento e a atividade das bactérias probióticas (benéficas na digestão), servindo de alimento para estas^[7]. Já a microbiota do intestino dos recém-nascidos alimentados com leite artificial, como o leite de fórmula, apesar de estar em constante inovação e aperfeiçoamento, apresenta uma elevada expressão de bactérias patogénicas como *Clostridium difficile* e *Clostridium perfringens*, e pobre em *Bifidobacterium*, culminando desta forma numa maior propensão da criança para o desenvolvimento de infeções, dado que as *Bifidobacterium* desempenham um papel fundamental no sistema imunitário, estimulando o aumento de imunoglobulinas A (IgAs)^{[7][6]}.

Estima-se que nos primeiros dois anos de vida, quando ocorrem as primeiras introduções de alimentação sólida, a MI da criança sofra uma nova alteração que será crucial para o restante desenvolvimento da microbiota^[7]. Contudo, apenas no terceiro ano de idade é que a microbiota da criança sofre a sua última grande alteração e se começa a diversificar, começando a assemelhar-se àquela que será a sua composição quando atingir a idade adulta^[6].

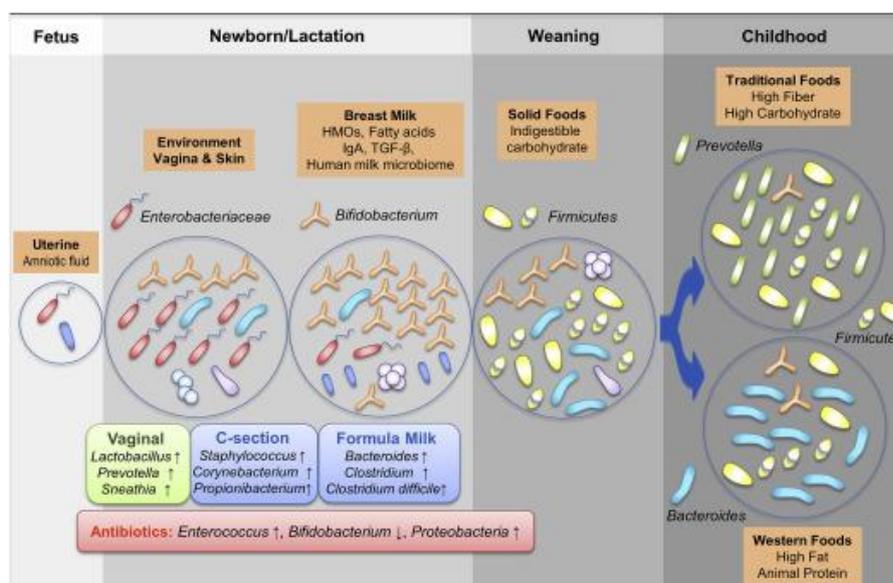


Figura 1| Alterações na colonização da MI nos primeiros anos de vida.
 Abreviaturas: HMOs: Oligossacarídeos do leite materno; IgA: Imunoglobulina A; TGF-β: Fator de Transformação do Crescimento Beta. [Adaptado de ^[4]]

2.2. Fatores que Condicionam a Composição da Microbiota Intestinal

Como o organismo humano se encontra em constante evolução, a microbiota entérica acompanha de igual modo todo o processo biológico coevolutivo, pelo que com o tempo tende a ficar menos rica e diversa devido a várias alterações fisiológicas, como uma dieta pobre, um estilo de vida mais sedentário, uma diminuição da capacidade de resposta do sistema imunitário onde se vai observando um declínio em *Bifidobacterium* e um aumento de microrganismos patogénicos como é o caso de algumas espécies de *Clostridium* ^{[8][9]}.

Nos idosos, devido às suas múltiplas comorbilidades, existe uma maior necessidade de polimedicação, podendo haver alguns medicamentos que interfiram com a composição da MI, como é o caso dos antibióticos, dos inibidores da bomba de prótons, dos laxantes e dos fármacos para a diabetes Mellitus, como a metformina, que interfere com as bactérias comensais da microbiota tornando-a mais suscetível ao desenvolvimento de lesões na mucosa entérica^[8].

2.3. Disbiose

Todavia, apesar da enorme resiliência da MI, esta pode sofrer um fenómeno designado por “disbiose” que é caracterizado por uma mudança na sua composição, quando sofre alguma rutura na simbiose entre o organismo humano e a sua microbiota, em consequência da exposição a diversos fatores, sejam eles intrínsecos (fatores genéticos, metabólicos, imunitários e hormonais) ou extrínsecos (hábitos alimentares, estilo de vida, infeções e exposição a diversos microrganismos nos primeiros anos de vida)^{[10][11]}. Esta desregulação da MI, perturba as suas funções, culminando muitas vezes, num intestino mais poroso/permeável, em que a barreira intestinal vai ficar comprometida e conseqüentemente, deixar atravessar para o lúmen intestinal microrganismos patogénicos que colocam o intestino e/ou o organismo humano num estado patológico, contribuindo amiudadamente, para a progressão de diversas doenças intra/extraintestinais (DM II, obesidade, doenças cardiovasculares, DN etc.)^[10].

Torna-se, portanto, crucial manter esta relação simbiótica de mútuo benefício entre a MI e o organismo humano com o intuito de criar um ambiente favorável para ambas as partes, contribuindo para um estado harmonizado de saúde individual, que se apresenta como uma situação de Eubiose.

2.4. Funções da Microbiota Intestinal

Cerca de um terço da nossa MI é comum à maioria da população, enquanto que dois terços são específicos de cada um de nós, podendo funcionar como um cartão de identidade

individual, o que se torna relevante para potenciais terapêuticas, uma vez que a microbiota no intestino possui diversas funções que lhe conferem um papel fundamental^[6].

Destacam-se múltiplos benefícios para a saúde do organismo humano, nomeadamente, como evitar infeções gastrointestinais através da manutenção da integridade da barreira intestinal com notável proteção contra a colonização de microrganismos patogénicos, dado que através de uma dupla camada de muco (constituída por glicoproteínas, sintetizadas pelas células caliciformes), é possível afastar os patógenos para longe das células epiteliais, assim como, no intestino delgado é induzida a síntese de proteínas antimicrobianas, como as catelicidinas e as lectinas tipo C, que contribuem para a estabilização da microbiota^[12].

Acrescentando às suas funções, desempenha também um papel de defesa, no desenvolvimento e maturação do sistema imunitário, visto que estimula a imunidade inata numa fase inicial, culminando na maturidade do tecido linfóide e, mais tarde, a imunidade adquirida, que ativa a resposta imune local e sistémica^[12].

E, por fim, desempenha uma função metabólica importante na absorção dos alimentos (ajuda a absorver minerais e a digerir a lactose, fibras vegetais ou lípidos) e na intervenção da regulação do apetite. Ajuda o organismo humano na fermentação de hidratos de carbono, que constituem a maior fonte de energia do cólon, e de oligossacarídeos indigestíveis através de organismos residentes na sua mucosa intestinal como *Bacteroides* e *Bifidobacterium*^[10]. Participa ainda na síntese de metabolitos, como nos ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), na vitamina K e outras vitaminas do grupo B^[10].

É notória a forma como a MI desempenha um papel fundamental na nossa saúde e, atualmente, sabe-se que para lá destas imprescindíveis funções, a influência da microbiota vai muito para além do intestino, desempenhando um papel crucial na comunicação bidirecional entre o TGI e o SNC^[6].

3. Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro

O eixo microbiota-intestino-cérebro trata-se de um sistema de comunicação bidirecional entre o grande e o pequeno cérebro do nosso organismo, o SNC e o SNE, respetivamente, recorrendo ao auxílio de outros sistemas, como o sistema nervoso autónomo (SNA), o sistema imunitário e o sistema endócrino^[13]. Esta ligação permite que os microrganismos presentes na MI comuniquem com o cérebro e que este comunique com o intestino, a fim de monitorizar e integrar as funções intestinais, bem como ligar os centros cognitivos do cérebro às funções e mecanismos intestinais periféricos^{[7][6]}. Esta interação bidirecional assenta em quatro vias de comunicação que interagem de forma dinâmica entre si: a via neuronal, a imunológica, a endócrina e a metabólica^{[13][14]}.

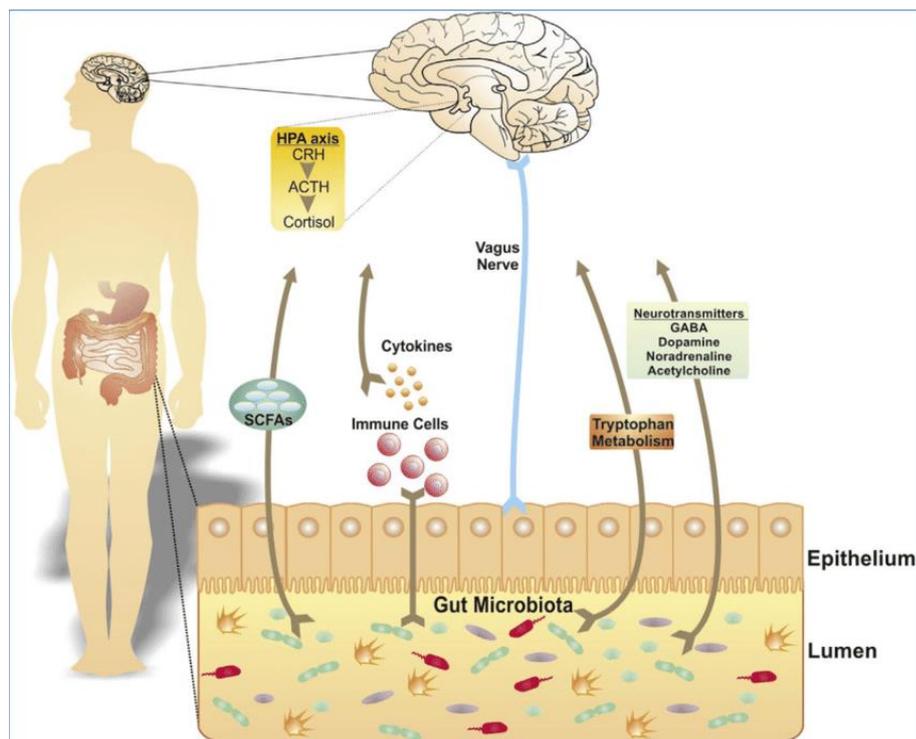


Figura 2| Vias de comunicação entre a microbiota, o intestino e o cérebro.
 Abreviaturas: ACTH, Hormona Adrenocorticotrófica; CRH, Hormona de Libertação de Corticotrofina; GABA, Ácido Gama-Aminobutírico; HPA axis, Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal; SCFAs, Ácidos Gordos de Cadeia Curta. [Adaptado de ^[15]]

3.1. Via Neuronal

O nervo vago apresenta-se como sendo o principal constituinte do sistema nervoso parassimpático (SNP), constituído por cerca de 80% de fibras aferentes e 20% de fibras eferentes^{[8][16]}. A função mais importante do nervo vago assenta nas fibras aferentes, uma vez que é através delas que se transporta a informação dos diversos órgãos (fígado, coração, pulmões e intestino) para o cérebro^[5]. Estas fibras aferentes encontram-se distribuídas por toda a parede intestinal, sem atravessarem a camada epitelial, não entrando diretamente em contacto com a MI, e como tal, apenas conseguem emitir sinais através dos metabolitos sintetizados na MI, ou então através das células localizadas no epitélio, as células enteroendócrinas (CEE), distribuídas ao longo da mucosa intestinal^[5].

As CEE são células fundamentais para a deteção dos metabolitos bacterianos, para regular a motilidade gastrointestinal, as secreções e a ingestão dos alimentos através do seu efeito indireto sobre as fibras aferentes do nervo vago, dado que elas interagem através da libertação de serotonina ou através da libertação de hormonas intestinais, como a colecistocinina (CCK), o peptídeo I semelhante ao glucagon (GLP-I) e o peptídeo YY (PYY) (hormonas

anorexigénicas, capazes de inibir o apetite), bem como a grelina e a orexina (hormonas orexigénicas, capazes de induzir o apetite)^{[8][16]}.

Neste sentido, afirma-se que a integridade do nervo vago é essencial para a homeostase de todo o organismo, uma vez que não só participa na transmissão de informação para o SNC, como também modela as condições de habitat e a composição da microbiota entérica.

3.2. Via Metabólica

As bactérias intestinais possuem a vantagem de sintetizar diversos neurotransmissores e neuromoduladores como produtos secundários do seu metabolismo, que podem ser absorvidos no TGI e até entrar na corrente sanguínea, exercendo os seus efeitos no cérebro, ou então, interagir diretamente com as células endócrinas e nervosas do intestino, que por sua vez, irão comunicar com o SNC. Como exemplo de neuromoduladores, temos os AGCC que são libertados pela microbiota entérica do cólon dando assim, origem ao acetato, propionato e butirato que desempenham um papel fundamental na permeabilidade da Barreira Hematoencefálica (BHE), onde se destaca o butirato como responsável por restaurar a sua integridade^[13].

A microbiota entérica liberta de igual modo, alguns neurotransmissores como o ácido gama aminobutírico (GABA), a noradrenalina, a serotonina, a dopamina e a acetilcolina^[13]. O GABA, é comumente conhecido como sendo o principal neurotransmissor inibitório do SNC^[10]. Apesar da importância da produção do GABA pelas bactérias no lúmen intestinal do organismo humano ainda não estar totalmente clarificada, existem estudos que demonstram baixos níveis deste neurotransmissor, em murganhos *germ free* quando comparados com os convencionais^[8].

A serotonina não é nada mais do que um metabolito do aminoácido triptofano. Apresenta-se como uma hormona e um importante neurotransmissor do SNC e do TGI, que se encontra intimamente relacionada com o humor, comportamento, apetite, ciclo circadiano, etc.

O triptofano é um aminoácido essencial precursor da serotonina que não é produzido pelo organismo, mas obtido através da ingestão de alimentos ricos em proteína e que, após ser absorvido pelo intestino passa para a circulação sanguínea, onde viaja, quer na sua fração livre quer ligado à albumina, tendo a capacidade de atravessar a BHE, através do transportador de aminoácidos, para participar na síntese de serotonina no SNC^[17]. No entanto, tem sido relatado que a grande maioria da serotonina se encontra no intestino, sendo produzida pelas células enterocromafins presentes na mucosa gastrointestinal^[13].

Relativamente à libertação destes neurotransmissores pelas bactérias intestinais, os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* estão associados à síntese e libertação de GABA, os *Bacillus* produzem a dopamina, *Escherichia*, *Bacillus*, and *Saccharomyces spp.* produzem a noradrenalina, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Candida* e *Enterococcus spp.* produzem serotonina e por último a acetilcolina é produzida por *Lactobacillus* ^{[13][18]}.

3.3. Via Imunológica

Assume-se que o sistema gastrointestinal constitui a maior concentração de células do sistema imune no organismo humano, exercendo uma comunicação bidirecional com o SNC através dos seus mediadores de sinalização, as citocinas^[10].

As bactérias Gram-negativas, promovem a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-6 e IL-1 β , unindo os lipopolissacarídeos (LPS) aos recetores TLR, que se encontram expressos nos macrófagos, monócitos e na microglia. Como em casos de disbiose ocorre um aumento da permeabilidade da barreira intestinal, pode haver translocação destas bactérias do lúmen intestinal para a circulação sistémica, desencadeando uma resposta inflamatória através da ligação aos recetores TLR-4 presentes nas células do sistema imunológico em circulação^[19].

3.4. Via Endócrina

3.4.1. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

Em condições fisiológicas normais as citocinas produzidas na mucosa intestinal chegam ao cérebro percorrendo a corrente sanguínea, sem conseguirem ultrapassar a BHE. No entanto, quando a permeabilidade da BHE se encontra aumentada, estas citocinas conseguem muitas vezes atravessá-la e atingir o hipotálamo. Neste sentido, em resposta a fatores como as emoções ou o stress, as interleucinas (IL-1 e IL-6) ativam o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), induzindo a secreção da hormona de libertação de corticotrofina (CRH), responsável por estimular a secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise anterior, que por sua vez, leva à libertação de cortisol pelas glândulas suprarrenais^[8]. O eixo HPA trata-se, portanto, de um importantíssimo sistema neuroendócrino, com a capacidade de controlar as respostas fisiológicas ao stress, bem como a integridade da barreira intestinal e a neuroinflamação^[13].

4. Doenças Neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas (DN) revelam-se como uma causa comum e crescente de mortalidade e morbidade no mundo inteiro, especialmente por estarem intimamente associadas à idade e ao envelhecimento da população^[20]. Como já foi mencionado anteriormente, o envelhecimento é um fator crucial para a diversidade da MI, tornando-a menos rica e mais fragilizada, pelo que, a Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê que em 2050 cerca de 152 milhões de pessoas sejam afetadas pelas DN^[10].

Contudo, e apesar da extensa investigação no campo das DN, tem permanecido aquém a relevância e a ligação dos sintomas gastrointestinais a estas patologias. Estudos recentes, demonstram que os doentes que padecem de DN apresentam uma composição diferente da MI, quando comparados à população saudável e apresentam alguma sintomatologia gastrointestinal antes de desenvolverem a sintomatologia motora^[6], o que reforça que a microbiota entérica assume, portanto, um papel imprescindível na homeostase do organismo humano e na fisiopatologia destas doenças, de forma que, caso ocorra alguma perturbação no equilíbrio do eixo microbiota-intestino-cérebro, ocorre disbiose, que se reflete tanto nas patologias gastrointestinais como nas do SNC, como é o caso da DA e da DP^{[6][20][21]}.

4.1. Doença de Alzheimer

A DA é uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível que se encontra intimamente ligada à idade, sendo a causa mais frequente de demência na população idosa^{[1][20]}. Como quadro clínico e sinais típicos da doença salientam-se a perda de memória, o declínio cognitivo e o comprometimento da realização das atividades quotidianas^{[12][21]}.

Patologicamente é caracterizada por diversos eventos que em conjunto conduzem à progressiva lesão neuronal, seja pela ativação da microglia; por perda de neurónios; pela disfunção sináptica; pela deposição extracelular de peptídeos β -amilóides (A β) fibrilares em placas senis e/ou pela deposição proteica anormal nos neurónios, de agregados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada^{[12][22]}.

A proteína tau faz parte de um conjunto de proteínas associadas aos microtúbulos (MAP), cujo papel é fundamental para a normal configuração da extensão do neurónio, polarização celular e transporte axonal^[12]. Já os peptídeos A β são produtos resultantes da clivagem da proteína precursora amilóide (PPA) que se polimerizam em fibrilhas por auto-agregação, formando as placas senis que induzem a inflamação e a neurotoxicidade. As acumulações destes dois marcadores patológicos despertam a disfunção mitocondrial, o aumento do stress oxidativo, a inflamação, alterações na permeabilidade da membrana mitocondrial e

consequentemente uma diminuição na produção de ATP^{[2][12]}. Tais acontecimentos, induzem a disfunção sináptica, a apoptose neuronal e, em última instância, défices cognitivos^[23].

Estudos recentes sugerem uma correlação entre a suscetibilidade para desenvolver a DA e o estado de inflamação crónica no intestino, motivo pelo qual a disbiose é apontada como principal elo de ligação entre a MI e a progressão da DA^[22]. Como já foi referido anteriormente, sabe-se que um dos fatores cruciais que contribuem para a progressão da DA é a idade, onde a composição da MI tem tendência a empobrecer com o envelhecimento, refletindo-se um acréscimo do número de bactérias patogénicas, capazes de desencadear uma resposta inflamatória^[22]. Paralelamente, verifica-se que estes doentes apresentam uma diferença significativa não só na composição, como também na diversidade da MI, verificando-se uma reduzida quantidade de *Bacillus fragilis*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bacteroides fragilis*, bactérias vitais por possuírem atividade anti-inflamatória^{[19][24]}. Em contrapartida, observa-se uma abundância de *Verrucomicrobia*, *Escherchia/Shigella*, *Proteobacteria* e *Pseudomonas aeruginosa*, que apresentam uma atividade pró-inflamatória capazes de produzir citocinas pró-inflamatórias, que não só estão associadas à deposição de peptídeos A β no cérebro, como também, quando associadas a um estado de disbiose, são responsáveis por libertar LPS capazes de ultrapassar e comprometer a BHE, causando um estado de neuroinflamação^{[12][25]}.

4.2. Doença de Parkinson

A DP é caracterizada como sendo a segunda DN progressiva mais comum depois da DA e que afeta, principalmente, a coordenação motora^[13]. É mais prevalente em idades mais avançadas, afetando cerca de 1% da população, rondando os 65 anos de idade^{[18][26]}, sendo mais preponderante em homens do que em mulheres^[27]. São vários os fatores epidemiológicos que contribuem para o aparecimento desta patologia, como os fatores ambientais (toxinas e pesticidas) e os fatores genéticos.

Patologicamente, a DP caracteriza-se pela perda de neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta* e também pela agregação de α -sinucleína (proteína insolúvel), um dos principais constituintes dos corpos de Lewy^[27]. Vários estudos sugerem que estes agregados de proteína α -sinucleína encontram-se, de igual modo distribuídos nos neurónios do Sistema Nervoso Periférico (SNP), incluindo os neurónios do SNE que habitam no intestino^[13].

Como quadro clínico desta neuropatologia conhecem-se não só os distúrbios motores (bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular, instabilidade postural e dificuldade na marcha), mas também os distúrbios não motores (disfunção no olfato, dor e perturbações

gastrointestinais, como obstipação e atraso no esvaziamento gástrico), sendo estes por vezes os mais valiosos para se conseguir obter um diagnóstico precoce da doença, uma vez que precedem os sintomas motores com alguns anos de antecedência^[27].

As disfunções gastrointestinais representam cerca de 80% dos sintomas não motores mais comuns entre os doentes que padecem desta patologia, e como destaque temos a obstipação (que afeta cerca de 87% dos doentes com esta neuropatologia), por ser um dos sinais primordiais da DP^[21]. Esta evidência apoia a hipótese de que a etiologia desta DN possa ter origem no TGI, dado que diversas alterações moleculares sugerem o aparecimento destes sintomas, como as alterações nos metabolitos da MI (especialmente nos AGCC) e a estimulação da libertação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ , IL-6, e IL-1 β), que provocam inflamação, stress oxidativo e perturbação da homeostase da permeabilidade da barreira intestinal, podendo resultar algumas vezes, na migração de bactérias patogénicas para a circulação sistémica, à semelhança do que acontece na DA^{[27][28]}. Acontece que este processo não só culmina num mau funcionamento do SNE como promove a deposição de agregados da proteína α -sinucleína.

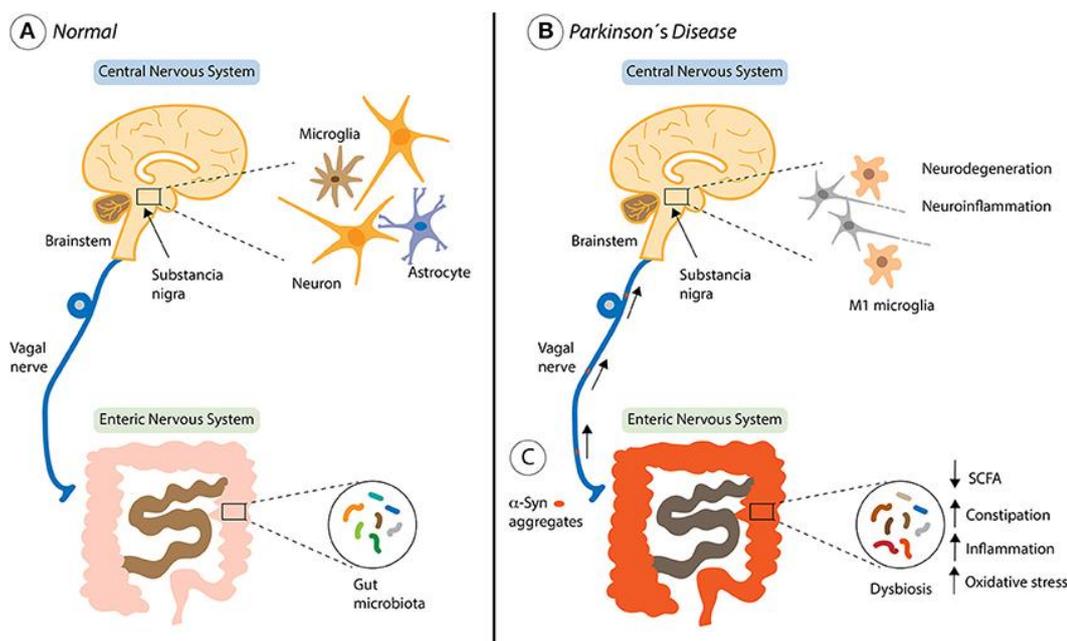


Figura 3|Contribuição da Microbiota Intestinal na progressão da Doença de Parkinson. (A) Comunicação bidirecional saudável entre a microbiota intestinal e o cérebro através do nervo vago. (B) Representação do eixo microbiota-intestino-cérebro e os sintomas não motores da Doença de Parkinson. (C) Alterações na microbiota intestinal iniciam um processo patológico causando inflamação, stress oxidativo e consequentemente deposição de agregados de proteína α -sinucleína. O nervo vago revela-se como um potencial meio de transporte dos agregados da proteína α -sinucleína entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central, ativando o processo de neurodegeneração e neuroinflamação. [Adaptado de ^[29]]

Curiosamente, nesta patologia a bactéria *Helicobacter pylori* aparenta desempenhar um papel na etiologia da doença, uma vez que não só inibe a absorção de levodopa (fármaco que permite compensar a diminuição dos níveis de dopamina conduzidos pela DP, através da sua transformação em análogos de dopamina pela enzima DOPA descarboxilase, o que se torna crucial nesta patologia uma vez que a dopamina não consegue atravessar a BHE, não podendo portanto ser administrada), como também aumenta a severidade da progressão da doença, pelo que a erradicação desta bactéria contribui significativamente para a melhoria dos sintomas^[26].

5. Potencial terapêutico da manipulação da microbiota intestinal

Uma MI saudável torna-se, cada vez mais, fundamental para a conservação da saúde. Os estudos do metabolismo, sinalização e interações imunológicas entre a MI e respetivo hospedeiro, bem como o modo que essas interações modulam os outros órgãos e as funções intestinais, deu origem ao conceito de manipulação terapêutica da MI.

Várias evidências científicas apontam para a interligação entre o TGI e o cérebro, sugerindo que o uso de probióticos poderá desempenhar um forte potencial terapêutico no tratamento das DN, pela sua utilidade na prevenção e tratamento da neurodegeneração através da ação anti-inflamatória desempenhada pela MI^[11].

5.1. Probióticos

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização para a Alimentação e Agricultura (FAO), os probióticos são definidos como microrganismos vivos que quando consumidos em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro^{[11][27]}. Os probióticos na MI são extensamente conhecidos pelo seu benefício mais comum, pela reconstituição da composição da microbiota entérica em termos de riqueza e diversidade. Contudo, os seus benefícios alargam-se para restabelecer a permeabilidade intestinal, proteger a barreira intestinal, regular o sistema imunológico na mucosa GI e inibir o crescimento de bactérias patogénicas^[27].

Atualmente, os probióticos são considerados opções de tratamento seguras para algumas doenças e situações de disbiose. São capazes de produzir bacteriocinas (bactérias que produzem toxinas) com a capacidade de suprimir a invasão bacteriana, bloqueando a adesão dos agentes patogénicos às células epiteliais do intestino, através da competição destes com os probióticos, pelos nutrientes e locais de ligação, fornecendo uma elevada proteção à MI^[2].

Os probióticos podem ser encontrados na composição de uma vasta gama de produtos, desde medicamentos a suplementos alimentares, mas mais frequente é serem associados a laticínios. As espécies mais vulgarmente utilizadas, são as bactérias produtoras de ácido láctico, nomeadamente *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* e *Saccharomyces spp.* [27].

Tão importante quanto os probióticos, existem os prebióticos, que apesar de não possuírem organismos vivos, são constituídos por nutrientes não digeríveis que servem de alimento a estes mesmos organismos^{[14][27]}. Consistem essencialmente em hidratos de carbono, como oligossacarídeos e polissacarídeos, que não são digeríveis pelas enzimas intestinais e que promovem o crescimento e/ou atividade de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*^[14]. Os prebióticos encontram-se fundamentalmente, em frutas, vegetais, aveia e trigo, pelo que uma dieta rica em fibras alimentares não só contribui para a diversidade da MI como também aumenta a resistência da barreira intestinal, regula o metabolismo dos glúcidos, aumenta a sensibilidade à insulina e modula o metabolismo lipídico, a fim de promover a saúde do eixo microbiota-intestino-cérebro^[5].

A junção sinérgica de probióticos com prebióticos denomina-se de simbióticos, com o intuito de usufruir da combinação das propriedades de ambos. Neste caso, os probióticos beneficiam de uma maior eficácia nesta associação, uma vez que os prebióticos conseguem aumentar a sua capacidade de sobrevivência enquanto atravessam o TGI e favorecem a sua colonização e proliferação no intestino contribuindo para o crescimento de bactérias benéficas^[30].

5.1.1. Probióticos na DA

De acordo com o exposto, a DA é uma patologia para a qual ainda não existe cura, sendo apenas detetada muitas vezes quando já se encontra instalada e os sintomas se tornam visíveis. Apesar de existirem diversas estratégias que possam ser recomendadas à população a fim de prevenir o aparecimento da patologia, como a adoção de um estilo de vida saudável, torna-se necessário encontrar outras potenciais terapêuticas que consigam não só melhorar a sintomatologia da doença como também conseguir reduzir a progressão da mesma. Assim, como já se verificou anteriormente, os probióticos têm ganho um especial destaque no campo das DN, pelo seu papel promissor no crescimento de bactérias benéficas (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*)^[31].

Um estudo realizado a partir de uma formulação de probióticos (SLAB51) conseguiu reduzir os níveis de stress oxidativo no cérebro de murganços com DA, demonstrando-se como uma potencial estratégia terapêutica adjuvante no tratamento da doença^{[32][33]}. Como

probióticos foram utilizados *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium lactis* e *Bifidobacterium longum*, que proporcionaram a alteração da composição da MI juntamente com os seus metabolitos, favorecendo assim a proliferação de espécies anti-inflamatórias^{[32][33]}. Os probióticos utilizados neste estudo conseguiram diminuir o stress oxidativo através da indução de mecanismos dependentes da sirtuína I (SIRT-I), uma proteína que se encontra diminuída no cérebro de murganhos com DA e que possui um papel neuroprotetor e antioxidante^[33]. Esta proteína encontra-se concomitantemente envolvida na sobrevivência celular e na regulação da expressão de genes antioxidantes, pelo que a sua diminuição na DA está relacionada com a acumulação de peptídeos A β e com a hiperfosforilação de proteínas tau no córtex cerebral^[33]. Assim, a partir deste estudo, conseguiu-se perceber que a administração de SLAB5I induzia o aumento de SIRT-I demonstrando efeitos na prevenção da deposição de peptídeos A β no cérebro dos murganhos com DA^[33].

Entretanto, o autor no passado já tinha conduzido um estudo com SLAB5, pelo que já tinha especulado que poderia haver uma correlação entre o tratamento com esta formulação de probióticos e a diminuição da deposição de peptídeos A β , através da diminuição da concentração de citocinas pró-inflamatórias e de um aumento dos níveis de G-CSF, um fator estimulador de colónias de granulócitos. Este modulador da resposta imune sistémica atua através da inibição de citocinas pró-inflamatórias, já tendo sido previamente demonstrado a sua capacidade de diminuir a deposição de peptídeos A β e de reverter a função cognitiva associada à DA^[34]. Esta melhoria da função cognitiva na DA é suportada, de igual modo, pelo aumento da concentração plasmática de hormonas que atuam no intestino, como a grelina (contraria os défices de memória e a degeneração sináptica), a leptina (possui um efeito neuroprotetor contra a toxicidade induzida dos péptidos A β), o GLP-I e o peptídeo inibidor gástrico (GIP) (apresentam capacidade de diminuir a acumulação dos péptidos A β)^[34].

Desta forma, existem vários estudos que demonstram que a modulação da MI através da administração de probióticos consegue retardar a progressão da DA por diversos mecanismos, comprovando assim, o papel importantíssimo dos probióticos na prevenção e potencial tratamento da DA^[34].

5.1.2. Probióticos na DP

O tratamento da DP deve ser individualizado e pode haver a necessidade de recorrer a uma equipa multidisciplinar. Atualmente, não existem terapêuticas capazes de diminuir ou travar o curso neurodegenerativo, nem de substituir os neurónios danificados. As

intervenções terapêuticas que se encontram atualmente disponíveis apenas têm a capacidade de melhorar os sintomas da doença, principalmente os sintomas não motores, sobressaindo os probióticos como potencial estratégia terapêutica.

Um estudo recentemente realizado no Reino Unido^[27], testou a capacidade de uma bebida probiótica que apresenta benefícios nos sintomas não motores da DP. A equipa baseou-se no Symprove (estudo clínico do probiótico Symprove (K-1803))^[27], uma bebida com múltiplos probióticos capazes de atingirem o seu local alvo, o intestino. Isto, porque muitos dos probióticos comerciais que existem atualmente à venda não conseguem sobreviver ao seu principal obstáculo, a acidez do estômago, podendo não atingir o seu local de ação ou não exercerem o seu efeito terapêutico previsto, por ficarem inativados. O Symprove é uma fórmula exclusiva à base de água repleta de bactérias vivas (*Lactobacillus rhamnosus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactiplantibacillus plantarum*), tornando-o um suplemento alimentar muito especial, pois, como é a base de água, não desencadeia a digestão, o que promove que mais bactérias cheguem ao intestino, sobrevivendo à sua passagem pelo estômago, alcançando assim, uma maior colonização do intestino e um estado harmonizado de saúde. Este estudo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, explora, ainda hoje, os efeitos de uma intervenção probiótica de 12 semanas (Symprove) no intestino e também na saúde em geral, em cerca de 60 doentes com DP que apresentam obstipação, um dos sintomas gastrointestinais mais frequentes nesta patologia^[35].

Utilizar probióticos ou prebióticos para prevenir mudanças na microbiota pode constituir uma nova abordagem para a melhoria da sintomatologia da DP, uma vez que, vários estudos sugerem que a suplementação com probióticos pode potencialmente melhorar a absorção do fármaco comumente utilizado, a levodopa, e reduzir os défices cognitivos e comportamentais que se refletem na patologia como a ansiedade, depressão e problemas de memória^[28]. Já os prebióticos demonstram-se igualmente promissores, através de uma modificação na alimentação, aumentando o consumo de fibras solúveis dietéticas, como fruto-oligossacarídeos (FOS) e GOS, que em sinergia com a suplementação dos probióticos pode melhorar significativamente a composição da MI e toda a cascata de eventos integrados, como a redução da inflamação do SNE e conseqüente deposição dos agregados da α -sinucleína, contribuindo deste modo, para a melhoria da sintomatologia^[28].

A *Helicobacter pylori*, como já foi detalhado anteriormente, desempenha um papel crucial na DP, dado que não só inibe a absorção da levodopa como também contribui para a progressão da doença^[26]. A *H. pylori* trata-se de uma bactéria que infeta o estômago do organismo humano e está associada a alterações gástricas importantes, originando uma reação inflamatória local que constitui um desafio terapêutico. O tratamento para a sua erradicação assenta atualmente

numa associação de um inibidor da bomba de prótons (IBP) e dois ou mais antibióticos, o que culmina frequentemente numa elevada resistência antibiótica, pelo que se torna necessário utilizar inovadoras estratégias terapêuticas, sendo que os probióticos representam a opção mais promissora. A utilização de certas espécies como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, e *Saccharomyces spp.* constituem a escolha preferencial, dado que conseguem colonizar não só o intestino mas também o estômago, atuando diretamente e/ou indiretamente na antagonização da *Helicobacter pylori*, através de diversos mecanismos: secreção de produtos antimicrobianos, inibição da atividade da enzima urease, aumento da produção de muco, redução da capacidade da *H. pylori* de aderir às células epiteliais gástricas, fortalecimento da barreira mucosa, aumento da produção de IgA e modulação da resposta imune e inflamatória^[36]. Recentemente, foram apresentados vários estudos onde se comprova que o tratamento com múltiplos probióticos é mais eficaz do que a monoterapia. Por sua vez, também se demonstrou que os probióticos *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 e *Lactobacillus reuteri* podem vir a ser bastante promissores em investigações futuras, uma vez que, atualmente, ainda não existem diretrizes que forneçam recomendações sobre a utilização da suplementação probiótica no tratamento da erradicação da *H. pylori* na prática clínica.

Tendo em consideração todos os estudos até agora apresentados, tudo aponta que esta estratégia poderá ter um futuro promissor na melhoria da sintomatologia dos doentes com DP, independentemente do uso de medicação anti-parkinsoniana^{[10][27][36]}.

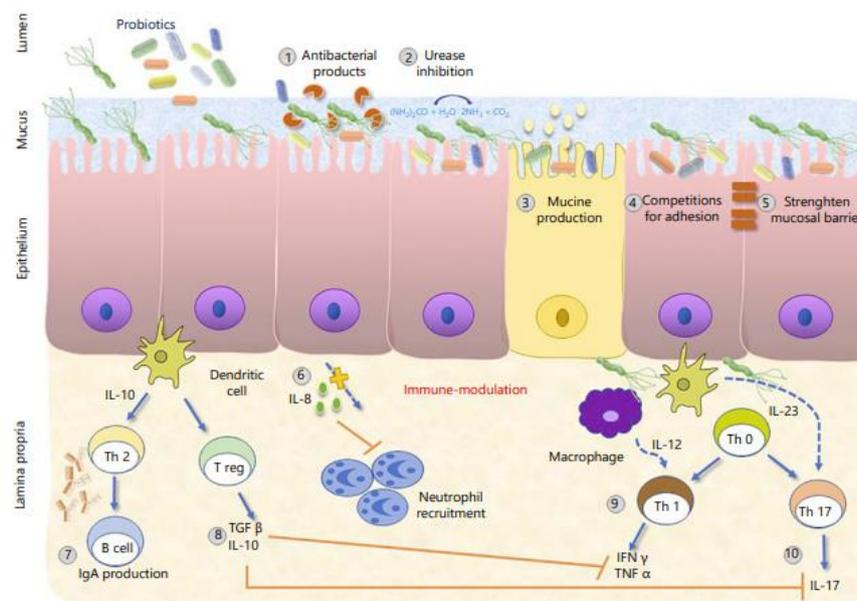


Figura 4| Mecanismos antimicrobianos e imunomoduladores dos probióticos no combate à infecção da *H. pylori*. (1) secreção de produtos antimicrobianos, (2) inibição da atividade da enzima urease, (3) aumento da secreção de muco, (4) redução da capacidade da *H. pylori* de aderir às células epiteliais gástricas, (5) fortalecimento da barreira mucosa, (6) modulação das respostas imune e inflamatória pela inibição da IL-8, (7) aumento da produção de IgA, (8) estimulação da resposta anti-inflamatória T reg, (9,10) inibição da resposta pró-inflamatória Th 1 e Th 17. [Adaptado de ^[36]

6. Conclusão e Perspetivas Futuras

A MI tem ganho especial destaque ao longo da última década, como é evidenciado pelo crescente número de estudos realizados. Desempenha um papel crucial na homeostase do organismo humano, acolhendo triliões de microrganismos, constituindo assim, uma comunidade dinâmica que permanece em constante evolução ao longo da vida, tornando-se numa característica individual de cada um de nós.

O eixo microbiota-intestino-cérebro refere-se a um sistema de comunicação bidirecional entre o SNC e o SNE, e apesar dos mecanismos inerentes a este diálogo entre “pequeno” e “grande cérebro” não serem integralmente conhecidos, várias evidências apontam que esta interação pode comprometer a fisiologia do hospedeiro.

Desta forma, sabendo-se que a MI se encontra intimamente ligada à saúde do organismo humano, intervenções que visem reverter a disbiose entérica e manter/melhorar a saúde do hospedeiro constituem uma alternativa promissora às terapêuticas convencionais. Nesse sentido, os probióticos revelaram um enorme potencial.

De acordo com a revisão bibliográfica realizada, verificou-se que existe uma correlação entre a disbiose entérica e a progressão das DN. Apesar de serem desencadeadas por mecanismos distintos, são geralmente caracterizadas por um estado de neuroinflamação que pode ser induzido e até mesmo agravado por algumas espécies de bactérias comensais, o que sugere que futuros estudos deverão incidir em estratégias de modulação da população da MI, através de probióticos, com o intuito de diminuir este processo neuroinflamatório, tratar a sintomatologia associada e retardar a progressão das DN.

No entanto, apesar dos resultados encorajadores apresentados, a eficácia e as indicações destes microrganismos ainda não foram totalmente esclarecidas, tornando-se necessário um conhecimento mais aprofundado sobre os mecanismos de ação associados a cada estirpe.

Com o intuito de serem alcançados esses objetivos tão audaciosos prevê-se que surjam cada vez mais estudos sobre esta temática, sendo fundamental a abordagem quer em modelos animais quer em modelos humanos, com DN. Estes estudos deverão também permitir definir qual a duração do tratamento, as dosagens apropriadas, a(s) estirpe(s) adequadas, a janela temporal para aplicação terapêutica e esclarecer se a colonização da microbiota intestinal permanece inalterada a longo prazo ou se volta à original, assim que se pare com a suplementação dos probióticos.

Referências Bibliográficas

1. GOMAA, EMAN ZAKARIA - **Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review**. *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology*. ISSN 15729699. 113:12 (2020) 2019–2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7.
2. SHABBIR, UMAIR *et al.* - **Crosstalk between gut and brain in alzheimer's disease: The role of gut microbiota modulation strategies**. *Nutrients*. ISSN 20726643. 13:2 (2021) 1–23. doi: 10.3390/nu13020690.
3. CHRISTIAN MILANI, SABRINA DURANTI, FRANCESCA BOTTACINI, B. *et al.* - **The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota**. *microbiology and molecular Biology reviews*. 81:4 (2017) 1–67.
4. TANAKA, MASARU; NAKAYAMA, JIRO - **Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life**. *Allergology International*. ISSN 14401592. 66:4 (2017) 515–522. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
5. LIANG, SHAN; WU, XIAOLI; JIN, FENG - **Gut-brain psychology: Rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis**. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. ISSN 16625145. 12:September (2018) 1–24. doi: 10.3389/fnint.2018.00033.
6. YANG, DONGMING *et al.* - **The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease**. *Frontiers in Neurology*. ISSN 16642295. 10:November (2019) 1–13. doi: 10.3389/fneur.2019.011155.
7. HASAN MOHAJERI, M. *et al.* - **Relationship between the gut microbiome and brain function**. *Nutrition Reviews*. ISSN 17534887. 76:7 (2018) 481–496. doi: 10.1093/nutrit/nuy009.
8. CRYAN, JOHN F. *et al.* - **The microbiota-gut-brain axis**. *Physiological Reviews*. ISSN 15221210. 99:4 (2019) 1877–2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018.
9. QUIGLEY, EAMONN M. M. - **Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases**. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. ISSN 15346293. 17:12 (2017). doi: 10.1007/s11910-017-0802-6.
10. SPIELMAN, LINDSAY JOY; GIBSON, DEANNA LYNN; KLEGERIS, ANDIS - **Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in**

neurodegenerative diseases. *Neurochemistry International*. ISSN 18729754. 120:May (2018) 149–163. doi: 10.1016/j.neuint.2018.08.005.

11. KIM, SEON KYUN *et al.* - **Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases.** *Journal of Microbiology and Biotechnology*. ISSN 17388872. 29:9 (2019) 1335–1340. doi: 10.4014/jmb.1906.06064.

12. ZHANG, MIAO *et al.* - **Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 15205118. 68:46 (2020) 12800–12809. doi: 10.1021/acs.jafc.9b08309.

13. WU, WANQIANG *et al.* - **Targeting Gut Microbiota Dysbiosis: Potential Intervention Strategies for Neurological Disorders.** *Engineering*. ISSN 20958099. 6:4 (2020) 415–423. doi: 10.1016/j.eng.2019.07.026.

14. CHUDZIK, AGATA *et al.* - **Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: Modulation of the brain–gut–microbiome axis.** *Biomolecules*. ISSN 2218273X. 11:7 (2021). doi: 10.3390/biom11071000.

15. JRC - **The Human Gut Microbiota Overview and analysis.** ISBN 9789279864728.

16. BREIT, SIGRID *et al.* - **Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders.** *Frontiers in Psychiatry*. ISSN 16640640. 9:MAR (2018). doi: 10.3389/fpsy.2018.00044.

17. GAO, KAN *et al.* - **Tryptophan Metabolism: A Link between the Gut Microbiota and Brain.** *Advances in Nutrition*. ISSN 21565376. 11:3 (2020) 709–723. doi: 10.1093/advances/nmz127.

18. DINAN, TIMOTHY G.; CRYAN, John F. - **The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease.** *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017) 77–89.

19. KESIKA, PERIYANAINA *et al.* - **Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease.** *Life Sciences*. ISSN 18790631. 264:October 2020 (2021) 118627. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118627.

20. RUTSCH, ANDRINA; KANTSJÖ, JOHAN B.; RONCHI, FRANCESCA - **The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology.** *Frontiers in Immunology*. ISSN 16643224. 11:December (2020) 1–24. doi: 10.3389/fimmu.2020.604179.

21. GOYAL, DIVYA; ALI, SYED AFROZ; SINGH, RAKESH KUMAR - **Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with**

- emphasis on Alzheimer's disease.** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. ISSN 18784216. 106:September 2020 (2021) 110112. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110112.
22. ZHU, SIBO *et al.* - **The progress of gut microbiome research related to brain disorders.** Journal of Neuroinflammation. ISSN 17422094. 17:1 (2020) 1–20.
23. PANTIYA, PATCHHARAPONG *et al.* - **Mitochondrial abnormalities in neurodegenerative models and possible interventions: Focus on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease.** Mitochondrion. ISSN 18728278. 55:May (2020) 14–47. doi: 10.1016/j.mito.2020.08.003.
24. SUN, Z.;LI, X.;WANG, S.;SHEN, L.;JI, H. - **Bidirectional interactions between curcumin and gut microbiota in transgenic mice with Alzheimer's disease.** Microbiology and Biotechnology. 2020) 3507–3515.
25. MANCUSO, CESARE; SANTANGELO, ROSARIA - **Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence.** Pharmacological Research. ISSN 10961186. 129:2018) 329–336. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.009.
26. TOLEDO, ALMA ROSA LEZAMA *et al.* - **Gut–Brain Axis as a Pathological and Therapeutic Target for Neurodegenerative Disorders.** International Journal of Molecular Sciences. ISSN 14220067. 23:3 (2022). doi: 10.3390/ijms23031184.
27. GAZERANI, PARISA - Probiotics for Parkinson Disease Marked.Pdf. **International Journal of Molecular Sciences.** 20:17 (2019) 26.
28. LUBOMSKI, MICHAL *et al.* - **Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome.** Journal of Neurology. ISSN 14321459. 267:9 (2020) 2507–2523. doi: 10.1007/s00415-019-09320-1.
29. TRONCOSO-ESCUADERO, PAULINA *et al.* - **Outside in: Unraveling the role of neuroinflammation in the progression of Parkinson's disease.** Frontiers in Neurology. ISSN 16642295. 9:OCT (2018) 1–15. doi: 10.3389/fneur.2018.00860.
30. CERESOLA, E. R. *et al.* - **Targeting patients' microbiota with probiotics and natural fibers in adults and children with constipation.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences. ISSN 22840729. 22:20 (2018) 7045–7057.
31. KHAN, SAHIL; BARVE, KALYANI H.; KUMAR, MAUSHMI S. - **Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease.** Current

Neuropharmacology. ISSN 1570159X. 18:11 (2020) 1106–1125. doi: 10.2174/1570159x18666200528142429.

32. CHENG, LI HAO *et al.* - **Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders.** Journal of Food and Drug Analysis. ISSN 10219498. 27:3 (2019) 632–648. doi: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.

33. BONFILI, LAURA *et al.* - **SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model.** Molecular Neurobiology. ISSN 15591182. 55:10 (2018) 7987–8000. doi: 10.1007/s12035-018-0973-4.

34. BONFILI, LAURA *et al.* - **Microbiota modulation counteracts Alzheimer’s disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels.** Scientific Reports. ISSN 20452322. 7:1 (2017) 1–21. doi: 10.1038/s41598-017-02587-2.

35. LONDON., King’s College Hospital NHS Trust - **Academic and Interventional Studies—Symprove.** [Acedido a 16 de junho de 2022]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05146921>, atual. 2019.

36. COMPARE, DEBORA *et al.* - **Probiotics in Gastrointestinal Diseases: All that Glitters Is Not Gold.** Digestive Diseases. ISSN 14219875. 40:1 (2022) 123–132. doi: 10.1159/000516023.