



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Folhinha Martins

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “ Mecanismos moleculares envolvidos no efeito benéfico da prática de exercício físico na função cerebral/ prevenção das doenças neurodegenerativas”, sob a orientação, da Dra. Mariana Nascimento, da Dra. Rosa Cartaxo e da Professora Doutora Armanda Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



1 2 9 0
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Mariana Folhinha Martins

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Mecanismos moleculares envolvidos no efeito benéfico da prática de exercício físico na função cerebral/ prevenção das doenças neurodegenerativas”, sob a orientação, da Dra. Mariana Nascimento, da Dra. Rosa Cartaxo e da Professora Doutora Armanda Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022

Eu, Mariana Folhinha Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017266248, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Mecanismos moleculares envolvidos no efeito benéfico da prática de exercício físico na função cerebral/ prevenção das doenças neurodegenerativas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 29 de agosto de 2022.

Mariana Folhinha Martins

(Mariana Folhinha Martins)

Agradecimentos

À minha família, em particular aos meus pais, pelo apoio incondicional, por estarem sempre lá para mim, por tornarem tudo isto possível e ao meu irmão, por ser o meu melhor amigo, por me animar e acreditar em mim.

Aos amigos que Coimbra me deu, por todas as aventuras, desafios e conquistas que partilhamos juntos.

Aos amigos de sempre, que apesar de longe estão sempre perto.

À minha madrinha Rita, por me ter acompanhado durante estes 5 anos, pelas experiências que vivenciamos juntas, pelos conselhos e conversas.

Às minhas colegas de casa, Raquel e Patrícia, por terem partilhado comigo esta experiência académica, por todo o carinho e amizade que guardarei sempre comigo.

À Professora Doutora Armada Santos, por toda a compreensão, disponibilidade, e por todas as orientações facultadas durante a realização da monografia.

À equipa da Farmácia Cortesão e ao departamento da Garantia a Qualidade da Bluepharma, pela simpatia com que me receberam e por todos os conhecimentos que me transmitiram.

A Coimbra, cidade dos estudantes, pelas memórias, pela saudade que levo comigo para a vida.

A todos vós, um obrigado por terem contribuído para o culminar de mais uma etapa.

ÍNDICE

Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas.....	8
1. Introdução.....	9
2. Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.....	10
3. Análise SWOT	11
3.1 Pontos Fortes	11
3.1.1 Acolhimento e Integração.....	11
3.1.2 Formação Contínua e Plano de estágio	12
3.1.3 Desenvolvimento de competências informáticas.....	13
3.1.4 Desenvolvimento de <i>soft skills</i>	13
3.2 Pontos Fracos	14
3.2.1 Duração do estágio.....	14
3.3 Oportunidades.....	14
3.3.1 Visita às instalações da produção e embalagem	14
3.3.2 Introdução à filosofia <i>Kaizen</i>	14
3.4 Ameaças	15
3.4.1 Plano Curricular do MICF.....	15
3.4.2 Regime de teletrabalho	15
4. Considerações Finais	15
5. Referências Bibliográficas.....	16

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	18
1. Introdução.....	19
2. Farmácia Cortesão	20
3. Análise SWOT	21
3.1 Pontos Fortes	21
3.1.1 Equipa técnica	21
3.1.2 Contacto com o Sifarma [®] (módulo de atendimento e Sifarma 2000 [®]).....	21
3.1.3 Plano de estágio.....	22
3.2 Pontos Fracos	23
3.2.1 Insegurança no aconselhamento farmacêutico	23
3.3 Oportunidades.....	23
3.3.1 Formação contínua	23
3.3.1 Metodologia <i>Kaizen</i>	24
3.4 Ameaças	24

3.4.1 Receitas Manuais	24
3.4.2 Medicamentos esgotados	25
3.4.3 Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).....	25
4. Casos Práticos.....	26
4.1 Infecção urinária.....	26
4.2 Hemorróidas.....	26
4.3 Rinite alérgica.....	27
4.4 Tosse	27
4.5 Queimadura solar	27
5. Considerações Finais	28
6. Referências Bibliográficas.....	29

Parte III – Monografia

Lista de Abreviaturas.....	31
Resumo.....	33
Abstract.....	34
1. Introdução.....	35
2. Mecanismos moleculares envolvidos na prática benéfica de exercício físico.....	37
2.1 Fatores Neurotróficos.....	38
2.1.1 BDNF.....	39
2.1.2 VEGF.....	39
2.1.3 IGF.....	40
2.2 Neurotransmissores: Metabolismo da Serotonina e da Quinurenina	41
2.3 O papel das mioquinas no eixo músculo-cérebro.....	42
2.3.1 FNDC5/Irisina.....	43
2.3.2 Catepsina B.....	43
2.3.3 FGF2I	44
2.3.4 SPARC	44
2.4 Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico.....	45
2.5 Homeostasia mitocondrial.....	46
2.6 Exossomas	46
3. Alterações fisiopatológicas induzidas pelos diferentes tipos de exercício físico.....	47
4. Papel do Exercício Físico nas doenças neurodegenerativas.....	48
4.1 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	48
4.2 Doença de Alzheimer (DA).....	50
4.3 Doença de Parkinson (DP)	53
4.4 Doença de Huntington (DH)	55

4.5 Atrofia Muscular Espinhal (AME).....	57
4.6 Esclerose Múltipla (EM)	58
5. Conclusões Finais e Perspetivas Futuras.....	59
6. Referências Bibliográficas.....	60

Parte I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A



Lista de Abreviaturas

BFP - Boas Práticas de Fabrico

CAPA - *Corrective and Preventive Actions*

CC - *Change Control*

CoA - *Certificate of Analysis*

COVID-19 - Doença por Coronavírus (do inglês, *Coronavirus Disease*)

GQ - Garantia da Qualidade

IPC - *In Process Control*

MBR - *Manufacturing Batch Record*

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OoS - *Out of Specification*

PQR - *Product Quality Review*

RH - Recursos Humanos

SOP - *Standard Operating Procedure*

SWOT - Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

UC - Unidade Curricular

I. Introdução

O segundo semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) compreende uma componente de cariz prático, o estágio curricular. Esta etapa final do nosso percurso académico tem como principal objetivo a consolidação e aplicação dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo do curso tendo em vista a entrada no mercado de trabalho e o exercício da profissão farmacêutica.

O MICF é uma formação multidisciplinar que capacita os estudantes a ingressar nas diferentes áreas profissionais que contempla, sendo a Indústria Farmacêutica uma das áreas de grande relevância no que diz respeito ao ciclo de vida do medicamento. A minha escolha desta área para a realização do estágio curricular foi motivada pela curiosidade que tinha em conhecer a dinâmica e o papel do farmacêutico num contexto diferente da farmácia comunitária, com a qual já tinha contactado aquando da realização de um estágio de verão.

O estágio curricular em Indústria Farmacêutica foi realizado na Bluepharma nomeadamente no departamento da Garantia da Qualidade (GQ) sob orientação da Dra. Mariana Nascimento, com início a 10 de janeiro e término a 31 de março de 2022. A principal atividade realizada durante o estágio foi a preparação de *Product Quality Reviews* (PQRs).

O presente relatório visa uma análise clara e objetiva dos Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças identificados no decorrer do estágio curricular em Indústria Farmacêutica bem como uma apreciação final do mesmo.

2. Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A

O Grupo Bluepharma é constituído por 20 empresas inovadoras que contemplam as diversas fases da cadeia de valor do medicamento.

Na atualidade, a Bluepharma é composta por 4 unidades: em São Martinho localiza-se a unidade de produção, embalagem e escritórios da Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A., em Taveiro encontra-se a Bluepharma Genéricos, em Eiras irá funcionar uma unidade de produção de fármacos potentes e em Cernache irá ser desenvolvido um novo parque industrial.

Sedeada em Coimbra, a Bluepharma - Indústria Farmacêutica é uma empresa do setor farmacêutico com 20 anos de existência que tem como missão a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos de valor acrescentado, assegurando um compromisso com a qualidade e a inovação envolvidas nos processos de fabrico e comercialização.

O seu principal foco é a produção de medicamentos genéricos de qualidade a preços competitivos de modo a garantir a melhoria da qualidade de vida da população.

A nível internacional, é uma indústria que possui gabinetes em Espanha, Angola, Moçambique e nos Estados Unidos da América sendo que exporta grande parte da sua produção para mais de 40 países.

A Bluepharma preconiza valores como Profissionalismo, Competência, Honestidade, Transparência, Integridade e Compromisso. A estratégia da empresa assenta em 5 pilares: Inovação, Internacionalização, Investimento, Parcerias e Qualidade. Como empresa farmacêutica, compromete-se a assegurar de forma sistemática a qualidade dos seus produtos, cuidar do ambiente assim como salvaguardar as condições de trabalho dos seus colaboradores, em conformidade com os Sistemas de Qualidade, Ambiente, Saúde e Segurança, apoiados pelas Normas ISO 14001 e ISO 45001, pelas Boas Práticas de Fabrico (BPF), pela NP 4457, Norma Nacional de Investigação, Desenvolvimento e Inovação, pelo EMAS. ¹

3. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) encontra-se dividida em fatores internos (pontos fortes e pontos fracos) e em fatores externos (oportunidades e ameaças). Estes tópicos encontram-se mencionados no esquema apresentado abaixo e serão desenvolvidos posteriormente nos respetivos campos.

Tabela I - Quadro-resumo da análise SWOT



3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Acolhimento e Integração

No primeiro dia de estágio na Bluepharma, participei numa sessão de acolhimento realizada pelo departamento dos Recursos Humanos (RH), juntamente com os restantes estagiários. Nesta sessão assisti à apresentação da empresa, nomeadamente o contexto histórico, a constituição dos diversos departamentos e os princípios nos quais assenta a política da empresa. Foram-nos ainda transmitidas algumas normas orientadoras acerca do modo de funcionamento da unidade industrial e das respetivas instalações. Para além disso, os estagiários tiveram ainda a oportunidade de interagirem uns com os outros através da partilha das suas experiências e das expectativas para esta nova etapa. Fui posteriormente apresentada à minha orientadora de estágio que me iria acompanhar durante o meu percurso. De seguida, fui encaminhada para o departamento de informática onde me foi facultado todo o equipamento necessário para o trabalho que iria realizar. Já no departamento da GQ fui recebida pelos membros da equipa que se encontravam na empresa, em trabalho presencial.

Mais tarde, a minha tutora introduziu-me ao trabalho que iria realizar durante o período de estágio.

Considero este primeiro contacto com a empresa e com os colaboradores do departamento onde exerci funções uma mais-valia uma vez que permitiu um acompanhamento próximo o que facilitou a integração na área da Indústria Farmacêutica e permitiu uma melhor aquisição de conhecimentos.

3.1.2 Formação Contínua e Plano de estágio

O plano de integração de novos colaboradores que iniciam funções na Bluepharma consiste na realização de um conjunto de formações que têm como objetivo dar a conhecer não só a empresa como algumas noções básicas sobre a Indústria Farmacêutica. Nestas formações foram abordados temas como as Boas Práticas de Fabrico e Introdução aos processos de qualidade, os Assuntos Regulamentares, a Melhoria Contínua, os Sistemas de Informação, a Segurança e Saúde no trabalho, a Farmacovigilância, a Avaliação de Desempenho, a Plataforma de Gestão de tempos, a Segurança Informática e Plano de Contingência COVID-19. Estas ações de formações eram disponibilizadas na plataforma de formação da Bluepharma – *SuccessFactors*, na qual era estabelecido um prazo para assistir às mesmas sendo seguidas de um exame de avaliação de conhecimento em que era exigido um número mínimo de respostas corretas para obter aprovação.

Na primeira semana, foi-me fornecido um documento onde constava o meu plano de estágio que incluía a leitura de *Standard Operating Procedures* (SOPs) associadas ao respetivo objetivo e área de aplicação. Desta forma, desde cedo tive contacto com conceitos imprescindíveis à compreensão das metodologias de trabalho do departamento da GQ, o que me permitiu ficar familiarizada com termos com os quais iria contactar posteriormente na realização dos PQRs de *Bulk*.

Os PQRs *Bulk* são relatórios periódicos efetuados para todos os medicamentos autorizados, que têm como principais objetivos verificar a consistência do processo e adequação da especificação mais recente, salientar tendências e identificar oportunidades de melhoria no que diz respeito ao produto em *bulk* e ao processo de fabrico.²

A elaboração destes relatórios de qualidade que constituem um requisito obrigatório estabelecido nas Boas Práticas de Fabrico (BFPs) requer consulta e interpretação dos resultados do Controlo de Qualidade e dos resultados obtidos nos testes realizados para o controlo durante o processo de fabrico, e contacto com diversos tipos de documentação como os *Manufacturing Batch Records* (MBRs), Certificados de análise (CoAs), *Change*

Controls (CCs), relatórios de desvios, não-conformidades, *Out of Specifications* (OoS) *Corrective and Preventive actions* (CAPAs) e contratos entre a Bluepharma e os seus clientes.

A recolha e análise de toda a informação necessária à elaboração de um PQR de *Bulk* é um processo que exige uma boa capacidade de organização. Ao longo do estágio fui sempre acompanhada pela minha tutora que me transmitiu diariamente conhecimentos fulcrais para o desempenho da minha atividade, mostrando-se sempre disponível para o esclarecimento de dúvidas. Esta orientação ajustada às minhas necessidades permitiu-me ultrapassar dificuldades e evoluir de forma gradual e positiva.

Para além disso, assisti pontualmente a algumas formações internas (Procedimento e Boas práticas aplicáveis a Auditorias Internas, *Flash Self-Inspection* e Auditorias de clientes; *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials*) dirigidas aos membros do departamento da GQ.

3.1.3 Desenvolvimento de competências informáticas

Ao longo do estágio tive a oportunidade de desenvolver as minhas competências informáticas no que diz respeito a ferramentas do *Microsoft Office*[®], ao programa de análise estatística JMP e ao *software* de gestão empresarial SAP. Relativamente ao Excel, possuía um vago conhecimento de funcionalidades deste programa que pude aprofundar com a ajuda dos membros do departamento da GQ. Em relação ao JMP[®] e ao SAP[®] desenvolvi diversas aptidões a nível da compreensão dos dados recolhidos e dos resultados obtidos e da sua aplicabilidade aquando da realização dos PQRs. Tive ainda a oportunidade de explorar o sistema de gestão de qualidade: Veeva Vault, uma plataforma eletrónica de armazenamento e gestão de documentos e processos de qualidade.

3.1.4 Desenvolvimento de *soft skills*

As *soft skills* são capacidades comportamentais inerentes a uma determinada pessoa relacionadas com a forma de encarar situações distintas que podem surgir em contexto de trabalho. Estas características são cada vez mais valorizadas pelas entidades empregadoras no recrutamento de novos colaboradores que, desta forma, irão contribuir para o crescimento e sucesso da empresa. Durante o período de estágio, aprimorei competências em domínios como: o pensamento crítico, a organização, a comunicação escrita através da utilização de linguagem científica em Inglês, a gestão de tempo, a análise e recolha de informação.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Duração do estágio

Embora considere que durante os 3 meses de estágio desenvolvi competências e adquiri conhecimentos relevantes no exercício da profissão farmacêutica na área da Qualidade considero que uma maior duração seria vantajosa para consolidar a aprendizagem e aprofundar determinadas temáticas e o contacto com os restantes departamentos.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Visita às instalações da produção e embalagem

Na primeira semana de estágio tive a oportunidade de visitar os setores de produção e embalagem acompanhada por um dos membros da Supervisão da Fabricação do departamento da GQ. Esta visita permitiu-me ter uma visão geral de como ocorrem todos os processos envolvidos na produção de formas farmacêuticas sólidas orais bem como compreender o funcionamento dos equipamentos utilizados nestas duas áreas.

Considero que foi uma atividade pertinente na medida em que através da observação dos procedimentos executados na prática é possível ter uma perceção mais concreta das diversas etapas e assim identificar pontos críticos e realizar uma avaliação efetiva da qualidade do produto. A visualização dos processos em particular o modo como são efetuados os *In Process Controls* (IPCs) permite uma melhor compreensão da documentação que tem de ser analisada durante a realização dos PQRs.

3.3.2 Introdução à filosofia *Kaizen*

A metodologia *Kaizen* implementada por Masaaki Imai, fundador do *Kaizen Institute* é reconhecida mundialmente como parte integrante da estratégia competitiva de uma determinada organização que visa a melhoria continua. Esta abordagem tem como principal objetivo alcançar mudanças de modo a melhorar a eficiência e qualidade dos processos aumentando a produtividade e segurança no espaço de trabalho e reduzindo erros, custos e prazos de entrega.³

No departamento da GQ, a metodologia *Kaizen* é aplicada através da realização de reuniões diárias que têm em vista a apresentação do plano semanal de tarefas a executar, a discussão e partilha de ideias, a resolução de eventuais constrangimentos e atualização do quadro *Kaizen*. Adicionalmente eram registados os resultados dos indicadores de desempenho com o intuito de avaliar o progresso da equipa tendo em conta os objetivos traçados.

3.4 Ameaças

3.4.1 Plano Curricular do MICF

Na sua multidisciplinaridade, o plano de estudos do MICF engloba inúmeras unidades curriculares (UCs) direcionadas para a área da indústria farmacêutica designadamente Tecnologia Farmacêutica I, II e III, Assuntos Regulamentares e Gestão e Garantia da Qualidade.

Falando em concreto de Gestão e Garantia da Qualidade, apesar de considerar fundamental a aprendizagem dos conceitos teóricos transmitidos nesta UC, esta não proporciona uma noção clara da aplicabilidade destes conteúdos em ambiente de Indústria.

Perante isto, considero que o ensino pouco aprofundado numa vertente prática que demonstre o verdadeiro papel do farmacêutico na área da GQ que constitui uma ameaça a quem pretende enveredar por este caminho.

3.4.2 Regime de teletrabalho

O regime de teletrabalho adotado aquando da pandemia de COVID-19 não é o mais vantajoso para estabelecer contacto com o ambiente de trabalho e com os colaboradores da empresa. Apesar de ter tido oportunidade de realizar grande parte do estágio presencialmente, considero o regime remoto uma ameaça para um estagiário que inicia funções pela primeira vez dado que dificulta o desenvolvimento do ritmo de trabalho e a capacidade de aprendizagem.

4. Considerações Finais

O estágio curricular na Bluepharma foi o meu primeiro contacto com a área da Indústria Farmacêutica. Através da realização do mesmo pude compreender a dinâmica e o funcionamento de uma Indústria Farmacêutica, mais concretamente do departamento da GQ. Com este estágio consegui compreender a importância da realização dos PQRs e o seu impacto na análise da qualidade do produto. Apesar de ter sido um estágio de apenas 3 meses, adquiri diversas competências que serão certamente uma mais-valia no futuro.

Esta foi sem dúvida uma experiência enriquecedora e desafiante quer a nível pessoal quer a nível profissional que alargou as minhas perspetivas de uma possível área de atuação do farmacêutico.

Por fim não posso deixar de agradecer à minha tutora e à restante equipa da GQ por todo o apoio e pelos conhecimentos transmitidos ao longo de todo o estágio.

5. Referências Bibliográficas

1. BLUEPHARMA – **Grupo Bluepharma** [Acedido a 13 de março de 2022]. Disponível em:
<https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
2. COMISSÃO EUROPEIA – **EudraLex – Volume 4 – *Good Manufacturing Practice guidelines*** [Acedido a 20 de fevereiro de 2022]. Disponível em:
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol4/chapter4_012011_en.pdf
3. **KAIZEN INSTITUTE – *What is Kaizen?*** [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Cortesão



FarmáciaCortesão

Lista de Abreviaturas

ANF - Associação Nacional de Farmácias

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

PVF - Preço de venda à farmácia

PVP - Preço de venda ao público

I. Introdução

O farmacêutico como agente de saúde pública desempenha um papel fundamental na prestação de cuidados de saúde primários à população. As farmácias comunitárias permitem estabelecer relações de proximidade com os utentes que constituem o principal foco do farmacêutico, assegurando a acessibilidade equitativa ao medicamento e aos cuidados de saúde essenciais. A promoção da literacia em saúde e uso racional do medicamento, a monitorização e revisão da terapêutica, a identificação de fatores de risco e prevenção de doenças, o aconselhamento farmacêutico constituem funções do farmacêutico enquanto profissional de saúde na garantia de serviços de saúde de qualidade.¹

O conhecimento técnico-científico adquirido durante a formação académica do MICF é posteriormente aplicado numa vertente mais prática no último semestre aquando a realização do estágio curricular.

Tive a oportunidade de realizar o estágio curricular na Farmácia Cortesão sob a orientação da Dra. Rosa Cartaxo e da restante equipa com início a 4 de abril e término a 29 de julho, num total de 648 horas.

O presente relatório apresenta uma análise concisa e objetiva dos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças identificadas no decorrer no estágio bem como uma breve apreciação do mesmo.

2. Farmácia Cortesão

A Farmácia Cortesão localiza-se na freguesia de São Silvestre, no concelho de Coimbra. Encontra-se inserida numa zona rural, apresentando uma panóplia de clientes habituais, sendo que recebe utentes de diversas faixas etárias e diferentes níveis económicos.

Relativamente ao horário de funcionamento, a farmácia encontra-se aberta das 9h às 19h30 de segunda a sexta, sem encerramento para almoço, das 9h às 13h aos sábados e das 10h às 12h30 aos domingos e feriados.

A Farmácia Cortesão dispõe de uma diversidade de serviços como consultas de podologia, consultas de nutrição, cedência de medicamentos hospitalares, medição da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos como glicémia e colesterol, preparação de manipulados, preparação individualizada da medicação (PIM), administração de vacinas e medicamentos injetáveis, recolha de medicamentos através do Valormed e a preparação de medicação para lares.

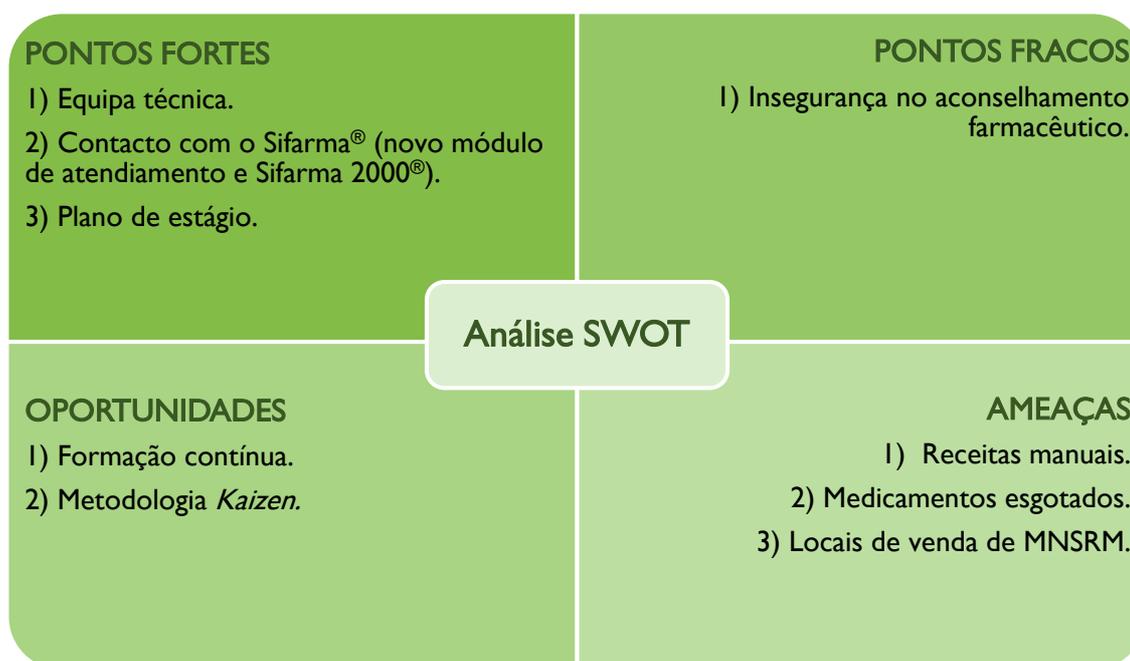


Figura 1 - Farmácia Cortesão

3. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) encontra-se dividida em fatores internos (pontos fortes e pontos fracos) e em fatores externos (oportunidades e ameaças). Estes tópicos encontram-se mencionados no esquema apresentado abaixo e serão desenvolvidos posteriormente nos respetivos campos.

Tabela I- Representação esquemática da Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária



3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Equipa técnica

A equipa da Farmácia Cortesão é constituída por quatro farmacêuticas e um técnico de farmácia. Desde o início do estágio todos os membros se demonstraram disponíveis para o esclarecimento de qualquer dúvida que pudesse surgir durante a realização das minhas tarefas, o que facilitou a minha integração. Saliento o espírito de entreajuda e o dinamismo da equipa que me acompanhou nesta etapa final do MICF e que contribui para o meu desenvolvimento enquanto profissional de saúde nomeadamente no que diz respeito à autonomia no trabalho executado. Destaco ainda a dedicação com que desempenham as suas funções e a boa disposição que tornaram estes 4 meses de estágio uma agradável experiência.

3.1.2 Contacto com o Sifarma® (módulo de atendimento e Sifarma 2000®)

O Sifarma® constitui o *software* utilizado na grande parte das farmácias em Portugal na gestão e atendimento dos utentes.²

No decorrer do estágio tive a oportunidade de trabalhar com o Sifarma 2000[®] tanto em tarefas de *backoffice* como gestão e receção de encomendas, devoluções, gestão de *stocks* e como na dispensa de medicamentos para os utentes das instituições que tinham acordo com a farmácia (o lar de Quimbres e o lar de Meãs). O Novo Módulo de Atendimento utilizado no atendimento ao utente, na criação de campanhas, gestão de reservas revelou ser um sistema moderno, intuitivo e apelativo. No entanto, tendo em conta que este novo módulo foi implementado recentemente era frequente a realização de atualizações, sendo por vezes necessário, devido a erros de comunicação ou perante a necessidade de consultar informação mais antiga recorrer ao Sifarma 2000[®], trabalhando com os dois módulos em simultâneo.

Antes de iniciar o estágio possuía um escasso conhecimento do *software* Sifarma[®]. Apenas nas aulas práticas de Gestão e Organização farmacêutica e numa palestra do *Pharmcareer* dinamizado pelo núcleo de estudantes da Faculdade de Farmácia de Coimbra adquiri conhecimentos básicos das suas funcionalidades dado que no estágio de Verão a farmácia onde estagiei trabalhava com um *software* diferente, o *Winphar*. Assim considero a prática e a aquisição de conhecimentos do programa Sifarma[®] um dos pontos fortes do meu estágio, uma vez que é o sistema mais utilizado na área de farmácia comunitária constitui um fator preponderante no mercado de trabalho.

3.1.3 Plano de estágio

Um estágio bem estruturado é fundamental para a aquisição de conhecimentos e adaptação a um novo espaço de trabalho. No início do meu estágio comecei por realizar atividades de *backoffice* com o intuito de perceber a relevância das mesmas no atendimento ao público. Comecei por dar entrada das encomendas diárias dos diferentes fornecedores no Sifarma 2000[®]. Esta tarefa demonstrou ser fundamental no contacto com os diferentes produtos que chegavam à farmácia, na interpretação de faturas, na identificação dos preços de venda à mesma (PVF), no estabelecimento dos preços de venda ao público (PVP), na atualização dos prazos de validade, na definição de margens de comercialização e no registo das taxas/*fees*. Aprendi ainda a efetuar devoluções e respetivas regularizações tendo em conta se é aceite ou não aceite e se foi trocado por um produto ou se foi emitida nota de crédito. Tive a oportunidade de observar como se efetuavam as encomendas diárias e de assistir à faturação realizada no final de cada mês que incluía as receitas manuais dos diversos organismos, as prescrições eletrónicas, o serviço da troca de seringas, os documentos de saída dos psicotrópicos. Outra atividade que também foi útil realizar antes de passar ao atendimento ao público foi a arrumação dos medicamentos organizados em gavetas por ordem alfabética do princípio ativo, o que me permitiu conhecer os medicamentos de marca e a reposição de

lineares que me permitiu ter não só uma melhor noção da sua localização como de conhecer melhor os produtos e as respetivas indicações.

No novo módulo de atendimento do Sifarma[®] aprendi primeiramente a gerir as reservas e criar campanhas. Fui gradualmente incentivada pela equipa a começar a fazer atendimentos de forma a interagir com os utentes e de conhecer as diferentes funcionalidades do novo sistema. A equipa da farmácia foi incansável nesta crescente evolução que me permitiu ganhar autonomia e confiança na realização das diferentes tarefas, mostrando-se sempre disponíveis para esclarecer dúvidas e ajudar a ultrapassar as minhas dificuldades.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Insegurança no aconselhamento farmacêutico

O aconselhamento farmacêutico constitui uma das principais funções do farmacêutico na prestação de cuidados de saúde centrados no utente. O atendimento ao público foi sem dúvida a atividade mais desafiante e com a qual me sentia menos à vontade dada a responsabilidade que acarreta. Com o auxílio da equipa, esta insegurança foi gradualmente ultrapassada.

A informação fornecida pelos delegados de informação médica que se deslocavam frequentemente à farmácia e as formações a que tive oportunidade de assistir foram também indispensáveis para ganhar confiança na interação com o doente, de forma a aconselhar um tratamento de qualidade, eficaz e seguro, ajustado às suas necessidades.³

3.3 Oportunidades

3.3.1 Formação contínua

Durante a realização do estágio curricular em farmácia comunitária tive a oportunidade de assistir a diversas formações facultadas por parte de delegados de informação médica de diversos laboratórios que se deslocavam à farmácia para apresentar novos produtos, bem como relembrar e clarificar determinadas características de produtos já comercializados. Estas formações contribuíram para um conhecimento mais abrangente e aprofundado dos diferentes produtos disponíveis no mercado farmacêutico, que se encontra em constante evolução, de modo a acompanhar as novidades capacitando-nos para realizar um aconselhamento mais direcionado e adequado ao utente.

Para além disso, assisti a formações de forma presencial e a formações *online* (*webinars*) dinamizadas pela Escola de Saúde e Gestão da Associação Nacional de Farmácias (ANF).

3.3.1 Metodologia *Kaizen*

A abordagem *Kaizen*, que surgiu no Japão após a segunda guerra mundial, assenta na execução de práticas que visam a melhoria contínua. Esta filosofia constitui uma estratégia competitiva com aplicação em empresas de diversos setores permitindo um aumento da rentabilidade e uma redução do desperdício.⁴

A implementação desta metodologia na Farmácia Cortesão consistiu na organização dos diferentes espaços da farmácia, a construção do quadro *kaizen* no qual constavam os indicadores como o saldo saúde, os objetivos a alcançar, sugestões de melhoria, calendarização de reuniões e eventos, a distribuição de tarefas cujo registo era efetuado e atualizado no quadro PDCA (*Plan, Do, Check, Act*). Para além disso, destaco ainda a criação de estratégias para a dispensa de produtos com menor rotação, como a criação de *kits* e a gestão das redes sociais.

Desta forma, considero que este serviço de consultoria da *Glintt* teve um impacto positivo na medida em que permitiu otimizar os processos envolvidos no dia-a-dia da farmácia que se traduziu num melhor funcionamento da farmácia e no desempenho dos colaboradores.

3.4 Ameaças

3.4.1 Receitas Manuais

A prescrição manual é permitida apenas em caso de falência informática, prescrição ao domicílio exceto no caso de prescrições em lares de idosos, inadaptação fundamentada do prescriptor ou até 40 receitas por mês. As especificidades que devem ser tidas em consideração quando estamos perante este tipo de receitas são o modelo da receita, a identificação da exceção, a vinheta do prescriptor, a identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, nome e número de utente, entidade financeira responsável, regime especial de comparticipação de medicamentos, a identificação do(s) medicamento(s), o número de embalagens prescritas, a data da prescrição e assinatura do prescriptor.⁵

Face à necessidade de verificar todos as vertentes mencionadas, não me sentia tão confiante nos atendimentos que constavam de receitas manuais comparativamente aos que envolviam prescrições eletrónicas uma vez que a margem de erro é superior. Outro aspeto que me fazia sentir insegura relativamente às receitas manuais era a caligrafia do médico prescriptor que muitas vezes não era perceptível. Na tentativa de descodificar os princípios ativos e as respetivas posologias recorri à equipa técnica da farmácia de modo a evitar erros

na cedência dos medicamentos que poderiam eventualmente ter um impacto negativo na saúde do utente.

3.4.2 Medicamentos esgotados

Apesar da gestão de *stocks* realizada diariamente na farmácia por vezes a disponibilidade de medicamentos nos distribuidores encontra-se condicionada estando disponíveis em pequenas quantidades ou mesmos esgotados devido à incapacidade de resposta da indústria farmacêutica. Perante esta condicionante, os membros da equipa tentavam sempre apresentar alternativas de modo a não interromper o tratamento como medicamentos de laboratórios diferentes com a mesma composição, pedindo ao utente para recorrer ao número 1400 na tentativa de encontrar uma farmácia na sua zona de residência que tivesse o medicamento disponível ou em último caso o utente contactar o médico expondo a situação de modo a que o mesmo pudesse substituir o medicamento em questão e efetuar uma nova prescrição.

Nestas situações, apesar do esclarecimento efetuado pelos colaboradores da farmácia, os utentes por vezes não compreendiam que não se tratava de um problema da farmácia, demonstrando descontentamento perante a incapacidade de resposta no que diz respeito às ruturas de *stock* por tempo indeterminado.

3.4.3 Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Os locais de venda de MNSRM constituem atualmente um dos principais obstáculos da dispensa destes produtos. Devido à prática de preços competitivos era frequente os utentes deslocarem-se à farmácia para pedirem um aconselhamento recorrendo posteriormente a estes espaços de saúde para comprar os produtos recomendados pelo farmacêutico. Assim, considero esta uma ameaça ao meu estágio uma vez que apesar de proporcionar ao utente o aconselhamento adequado, este não é devidamente valorizado.

4. Casos Práticos

4.1 Infecção urinária

Uma utente do sexo feminino na faixa etária dos 20 anos deslocou-se à farmácia com queixas de ardor e desconforto ao urinar. Referiu ainda que quando se dirigia à casa de banho só conseguia libertar pequenas quantidades de urina. Perante este quadro, perguntei à utente se tinha tido febre, se apresentava corrimento ou alterações na urina como presença de sangue às quais a utente respondeu negativamente. Questionei há quanto tempo perduravam estes sintomas. A utente referiu que andava assim há cerca de dois dias. A sintomatologia descrita pela utente é característica de princípio de uma infecção urinária. Perante este quadro clínico aconselhei a toma de um suplemento alimentar *Systelle*[®] à base de extrato de Uva-ursina que possui propriedades antibacterianas e diuréticas atribuídas à arbutina que exerce uma ação antisséptica através da destabilização das membranas e consequente destruição da parede bacteriana. A posologia indicada é de 2 comprimidos 3 vezes por dia durante 7 dias consecutivos, preferencialmente com alimentos.⁶ Alertei a utente para o facto de poder ocorrer o escurecimento transitório da urina devido às propriedades da Uva-ursina. Reforcei ainda a importância da ingestão abundante de líquidos de modo a retirar o maior benefício possível do tratamento. Por fim referi que caso não houvesse uma melhoria dos sintomas após concluir a terapêutica deveria consultar um médico.

4.2 Hemorróidas

Um utente do sexo masculino de 33 anos de idade dirigiu-se à farmácia uma vez que sentia dor, ardor e prurido na região anal que intensificava quando as fezes eram mais duras formando fissuras. Recomendei a aplicação da pasta cutânea *Hemofissura*[®] 1 a 2 vezes por dia, que devido aos componentes presentes na sua formulação (óxido de zinco, dióxido de titânio e cloridrato de tetracaína) possui uma ação antisséptica, adstringente, lubrificante, vasoconstritora e anestésica local.⁷ Expliquei ainda que após cada defecação a região anorretal deveria ser lavada com água e sabão e secar com compressas. Para além disso, reforcei a importância de medidas não farmacológicas como a ingestão abundante de líquidos e fibras, de modo a facilitar a expelição das fezes bem como evitar o consumo de especiarias, café e álcool, efetuar banhos de assento com água tépida e em caso de crise lavagem com água fria que devido ao efeito vasoconstritor reduz a inflamação.

4.3 Rinite alérgica

Um utente do sexo masculino de 25 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de nariz entupido, corrimento nasal, espirros, comichão na garganta e olhos lacrimejantes. Perante este cenário questionei se a sintomatologia descrita era recorrente, a qual o utente respondeu que na altura da primavera era comum apresentar estes sintomas. Recomendei uma toma diária de *Allergodil OD*[®], anti-histamínico de 2ª geração antes das refeições durante cerca de 5 dias.⁸ Para além disso recomendei a aplicação de 1 a 2 nebulizações do *spray* nasal *Vibrocil*[®] composto por fenilefrina, um descongestionante nasal e maleato de dimetindeno, um anti-histamínico 3 a 4 vezes por dia.⁹ Por fim, indiquei ao utente que se os sintomas não melhorassem no prazo de 7 dias seria necessário consultar o médico.

4.4 Tosse

Uma utente dirigiu-se à farmácia porque a filha de 7 anos estava com tosse. Perante isto, questionei a utente há quanto tempo tinha surgido a tosse e se já tinha tomado algum medicamento na tentativa de atenuar a sintomatologia. A utente respondeu que a filha estava assim há 3 dias e que ainda não tinha tomado nada. De seguida perguntei à utente se a filha apresentava algum sintoma para além da tosse à qual a utente respondeu negativamente. Após algumas perguntas, percebi que se tratava de uma tosse produtiva. Recomendei a toma de *Grintuss Pediatric*[®], um xarope à base de mel e complexos moleculares de Grindélia, tanchagem e Helicriso.¹⁰ Este dispositivo médico está indicado para tosse seca e produtiva, acalma a irritação e exerce um efeito protetor da mucosa, facilitando a eliminação do muco. Relativamente à posologia recomendei a toma de 10 ml correspondentes a duas colheres doseadoras duas a quatro vezes por dia, efetuando a última toma antes de dormir de modo a evitar despertares noturnos. Por último alertei a doente para a necessidade de consultar um médico caso a tosse persistisse.

4.5 Queimadura solar

Um utente do sexo masculino de 54 anos dirige-se à farmácia com uma queimadura solar nos braços depois de ter andado um dia a trabalhar no campo ao sol. Após observar o utente percebi que se tratava de uma queimadura solar de 1º grau sem superfície irritada e sem a presença de bolhas. Perante isto, aconselhei ao utente lavar a zona afetada com soro fisiológico, aplicar *Biafine*[®], uma emulsão óleo em água indicada em casos de eritema solar e queimaduras de 1º grau que atua como adjuvante da cicatrização, em camada espessa até recusa pela pele, renovando a aplicação 2 a 4 vezes por dia.¹¹ Para além disso, recomendei ainda a aplicação diária de um protetor solar 50⁺ e reforcei a importância da hidratação.

5. Considerações Finais

O estágio curricular em farmácia comunitária é sem dúvida um elemento-chave na formação do farmacêutico uma vez que constitui um dos primeiros contactos com a profissão antes da entrada no mercado de trabalho. Durante estes 4 meses de estágio desenvolvi não só competências técnicas como *soft skills*, cada vez mais valorizadas principalmente no desempenho de funções que incluem o contacto com o público. Esta etapa representou um período de desenvolvimento pessoal e profissional que me permitiu não só consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso como contactar com a realidade do farmacêutico comunitário que se encontra em constante aprendizagem sempre com o seu foco no bem-estar dos utentes.

Não posso deixar de agradecer a toda a equipa técnica da Farmácia Cortesão pelo apoio, pela transmissão de conhecimentos, pela entreatajuda, pela boa disposição que pautaram o dia-a-dia na farmácia e que fizeram deste estágio uma experiência enriquecedora, bem como uma mais valia para o meu futuro como profissional de saúde.

6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. GLINTT - **Sifarma**. [Acedido a 21 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
3. INFARMED, I.P - **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária** [Acedido a 25 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
4. KAIZEN INSTITUTE™ - **Kaizen Institute Portugal**. [Acedido a 10 de julho de 2022]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/>
5. INFARMED, I.P – **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. [Acedido a 23 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872
6. TILMAN PORTUGAL - **Systeme®** [Acedido a 27 de julho de 2022]. Disponível em: <https://tilmanportugal.com.pt/systeme/>
7. INFARMED, I.P - **Resumo das Características do Medicamento: Hemofissural®, 2012** [Acedido a 27 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
8. INFARMED, I.P - **Resumo das Características do Medicamento: Allergodil OD®, 2020** [Acedido a 27 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. INFARMED, I.P - **Resumo das Características do Medicamento: Vibrocil® 0,25 mg/ml + 2,5 mg/ml Solução para inalação por nebulização, 2021** [Acedido a 27 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
10. ABOCA - **Grintuss Pediatric Xarope®** [Acedido a 27 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-pediatric-xarope/>
11. Johnson & Johnson - **Biafine®** [Acedido a 27 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.biafine.pt/o-que-e-biafine/>

Parte III

Monografia

“Mecanismos moleculares envolvidos no efeito benéfico da prática de exercício físico na função cerebral/ prevenção das doenças neurodegenerativas”

Lista de Abreviaturas

5-HT - 5-hidroxitriptamina (serotonina)

AME - Atrofia Muscular Espinhal

AMPK - Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina 5

APOE - Apolipoproteína-E

AR - Recetor androgénico

ATP - Adenosina Trifosfato

A β - β -amilóide

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE - Barreira Hematoencefálica

DA - Doença de Alzheimer

DH - Doença de Huntington

DN - Doença Neurodegenerativa

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DP - Doença de Parkinson

EA - Exercício aeróbico

ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica

EM - Esclerose Múltipla

ER - Exercício de resistência

FGF21 - do inglês, *Fibroblast growth factor 21*

FNDC5 - do inglês, *Fibronectin Type III Domain Containing 5*

HCARI - Recetor do ácido hidroxicarboxílico I

IGF-BPs - Proteínas de ligação ao IGF

IGF-I - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I

IL - Interleucina

ILV - Vesícula intraluminal

KYNA - Ácido quinurénico

LATI - do inglês, *L-type amino acid transporter 1*

MVB - Corpos multivesiculares

NMDA - Recetores N-metil-D-aspartato

OMS - Organização Mundial da Saúde

ON - Óxido Nítrico

PGC-1 α - do inglês, *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator*

PoliQ - Poliglutamina

RNA - Ácido ribonucleico

ROS - Espécies reativas de oxigênio

SIRT1 - Sirtuína I

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

SPARC - Osteonectina

UCPI - Termogenina

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

$\alpha 7$ nACh - recetores $\alpha 7$ -nicotínicos de acetilcolina

Resumo

As doenças neurodegenerativas (DNs) englobam um conjunto de patologias caracterizadas pela degeneração e perda progressiva de neurónios, que constituem a unidade-base do sistema nervoso. Embora a etiologia de muitas DNs não esteja totalmente esclarecida, a evidência científica indica que as causas para o surgimento destas patologias estão relacionadas não só com aspetos genéticos, associados frequentemente à existência de um histórico familiar, mas também com fatores ambientais e aspetos relacionados com o estilo de vida como o sedentarismo e os maus hábitos alimentares.

Estudos realizados em modelos animais e humanos têm demonstrado os benefícios do exercício físico nomeadamente a nível da prevenção e em estadios iniciais da doença. São vários os mecanismos moleculares que comprovam os benefícios da atividade física nas DNs: produção de fatores neurotróficos, neurotransmissores e hormonas e a consequente promoção da neuroplasticidade, da angiogénese, da neurogénese e da autofagia. Estes mecanismos moleculares estão subjacentes aos efeitos protetores do exercício físico a nível da memória, da capacidade motora e cognitiva, e da redução do *stress*, da neuroinflamação e da resistência à insulina.

O presente documento pretende fazer uma análise dos mecanismos moleculares envolvidos na prática de exercício físico como parte integrante de um conjunto de intervenções de estilo de vida que apresentam efeitos benéficos nas principais DNs.

Palavras-chave: exercício físico, doenças neurodegenerativas, eixo músculo-cérebro, função cognitiva, mioquinas, neuroinflamação

Abstract

Neurodegenerative diseases (NDs) encompass a set of disorders characterized by the degeneration and progressive loss of neurons, which are the basic unit of the nervous system. Although the etiology of several NDs is not fully understood, scientific evidence indicates that the causes for the onset of these diseases are related not only to genetic aspects, often associated to the existence of a family history of the disease, but also to environmental factors and lifestyle aspects such as sedentarism and poor eating habits.

Studies in animal models and humans have demonstrated the benefits of physical exercise in prevention and in the early stages of the disease. There are several molecular mechanisms that prove the benefits of physical activity in NDs: production of neurotrophic factors, neurotransmitters and hormones and the consequent promotion of neuroplasticity, angiogenesis, neurogenesis and autophagy. These molecular mechanisms underlie the protective effects of physical exercise in memory, motor and cognitive performance and in the reduction of stress, neuroinflammation and insulin resistance.

This paper will focus on the analysis of the molecular mechanisms involved in physical exercise as a part of a group of lifestyle interventions that have beneficial effects on the main NDs.

Keywords: physical exercise, neurodegenerative diseases, axis muscle-brain, cognitive performance, myokines, neuroinflammation

I. Introdução

Durante as últimas décadas, com uma população em constante envelhecimento, as doenças neurodegenerativas (DNs) relacionadas com a idade estão a tornar-se cada vez mais prevalentes, representando um dos principais problemas de saúde da sociedade.¹

A neuroprotecção significa, em termos gerais, a prevenção da morte celular neuronal através da intervenção e inibição do processo patogénico que causa disfunção celular e morte. O conceito de neuroprotecção tem atraído um interesse significativo entre o mundo científico na procura de novos tratamentos (farmacológicos e não-farmacológicos) no sentido de ajudar a preservar o tecido cerebral e a melhorar o resultado global.¹

O exercício físico tem sido sugerido como uma das melhores intervenções no estilo de vida para um envelhecimento saudável nomeadamente em doentes com patologias como a Doença de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson (DP).²

Estima-se que a demência afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, estando previsto um aumento do número de doentes com esta patologia para o triplo até 2050 segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A DA, uma doença neurodegenerativa caracterizada pela deterioração progressiva das funções cognitivas, representa a causa mais prevalente do desenvolvimento de demência na população idosa, contribuindo para cerca de 70% dos casos.³

Atualmente, o tratamento da DA consiste na combinação da terapêutica farmacológica com a terapia de apoio que consiste na avaliação neuropsicológica e na estimulação cognitiva do doente com DA. Neste sentido, a intervenção psicoeducativa que pretende informar os cuidadores, de modo a capacitá-los ao nível de competências pessoais/sociais e dotá-los de conhecimento não só para o cuidado com o doente como também para o seu autocuidado é essencial. Esta abordagem integrada permite retardar a progressão da patologia dado que ainda não existe uma terapêutica modificadora do curso da doença aliada a uma prestação de serviço por parte do cuidador de melhor qualidade, assegurando o seu bem-estar físico e psicológico.⁴

Neste sentido, foram realizados estudos clínicos que demonstram que o exercício físico regular apresenta grande potencial como uma terapia complementar que aliada a outras medidas não farmacológicas contribui para a diminuição do risco de desenvolver DA.⁵

Os efeitos benéficos do exercício físico incluem a estimulação da libertação de fatores neurotróficos, os efeitos anti-inflamatórios e a indução da angiogénese. Para além disso, no contexto da DA, a evidência mostra ainda que o exercício físico está associado à diminuição

da deposição de β -amilóide ($A\beta$) e melhoria no que diz respeito à agregação da proteína tau no cérebro.⁵

As DNs resultam da disfunção e perda progressiva de neurónios. Mediante a área cerebral afetada, as DNs caracterizam-se pelo declínio das funções cognitivas, por alterações comportamentais e demência assim como pelo comprometimento das funções motoras. A DA afeta a região do córtex cerebral e do hipocampo, a DP e a Doença de Huntington (DH) envolvem a destruição de estruturas subcorticais dos gânglios da base. A Esclerose Múltipla afeta a medula espinhal e o cérebro. No caso da Atrofia Muscular Espinhal (AME), os distúrbios ocorrem a nível da medula espinhal.⁶

A maioria destas doenças surge de forma esporádica, sendo raras as formas familiares causadas por mutações genéticas.⁷

A etiologia das DNs é multifatorial e complexa incluindo não só predisposições genéticas como também fatores ambientais e endógenos.⁷

O envelhecimento aumenta o grau de comprometimento da condição dos doentes com estas patologias. A idade é, por isso, considerada um dos principais fatores de risco envolvidos no aparecimento das DNs.⁸

Atualmente, não existe cura para as DNs. A terapêutica farmacológica apenas permite o alívio dos sintomas, proporcionando melhor qualidade de vida aos doentes.⁷

O diagnóstico tardio destas patologias é um fator limitante no que diz respeito às opções de tratamento em fases avançadas da doença.⁹

Estas doenças têm um grande impacto não só na vida social, profissional e familiar dos doentes e dos cuidadores como na mortalidade. Sendo as DA a 5^a causa de morte a nível mundial torna-se urgente a procura de estratégias que possam prevenir o aparecimento destas patologias e contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.¹⁰

2. Mecanismos moleculares envolvidos na prática benéfica de exercício físico

Nas últimas décadas estudos realizados em modelos animais e humanos mostraram que o exercício físico tem efeitos benéficos não só na saúde física, mas também nas funções neuronais, resultando numa melhor aprendizagem e memória, inibição da neurodegeneração e redução da depressão. O exercício físico pode aumentar o volume cerebral ou a conectividade, melhorando a neurogênese e a plasticidade sináptica e alterando o metabolismo e a função vascular.¹

Existem diversas moléculas que estão envolvidas nos efeitos mediados pelo exercício na função cerebral tais como o BDNF, o VEGF, o IGF-1, a serotonina, a quinurenina, o PGC-1 α , a irisina, a catepsina B, o FGF21 e a osteonecina (SPARC). O BDNF é produzido a nível pré-sináptico nos corpos celulares dos neurónios sensoriais no corno dorsal e a nível pós-sináptico no hipocampo. A produção de VEGF ocorre a nível das células endoteliais, do músculo liso, dos macrófagos, dos linfócitos T ativados, fibroblastos, monócitos e neutrófilos. A IGF-1 é uma proteína produzida no fígado em resposta à hormona do crescimento essencial no desenvolvimento da musculatura, na diminuição dos níveis de glicose, na redução dos níveis de gordura corporal bem como no processo de oxidação lipídica e na síntese proteica. Relativamente aos neurotransmissores, a serotonina é produzida no cérebro e no intestino enquanto a quinurenina constitui um produto primário da enzima hepática dioxigenase-triptofano.² No que diz respeito às mioquinas, a Irisina é uma hormona produzida pelo músculo em resposta ao exercício físico dependente do coativador PGC-1 α . O FGF21, produzido pelo fígado, é uma proteína que regula processos metabólicos como a homeostase da glicose e o balanço energético.¹¹ A SPARC é uma glicoproteína secretada por osteoblastos, fibroblastos, hepatócitos e células epiteliais durante a formação óssea.¹²

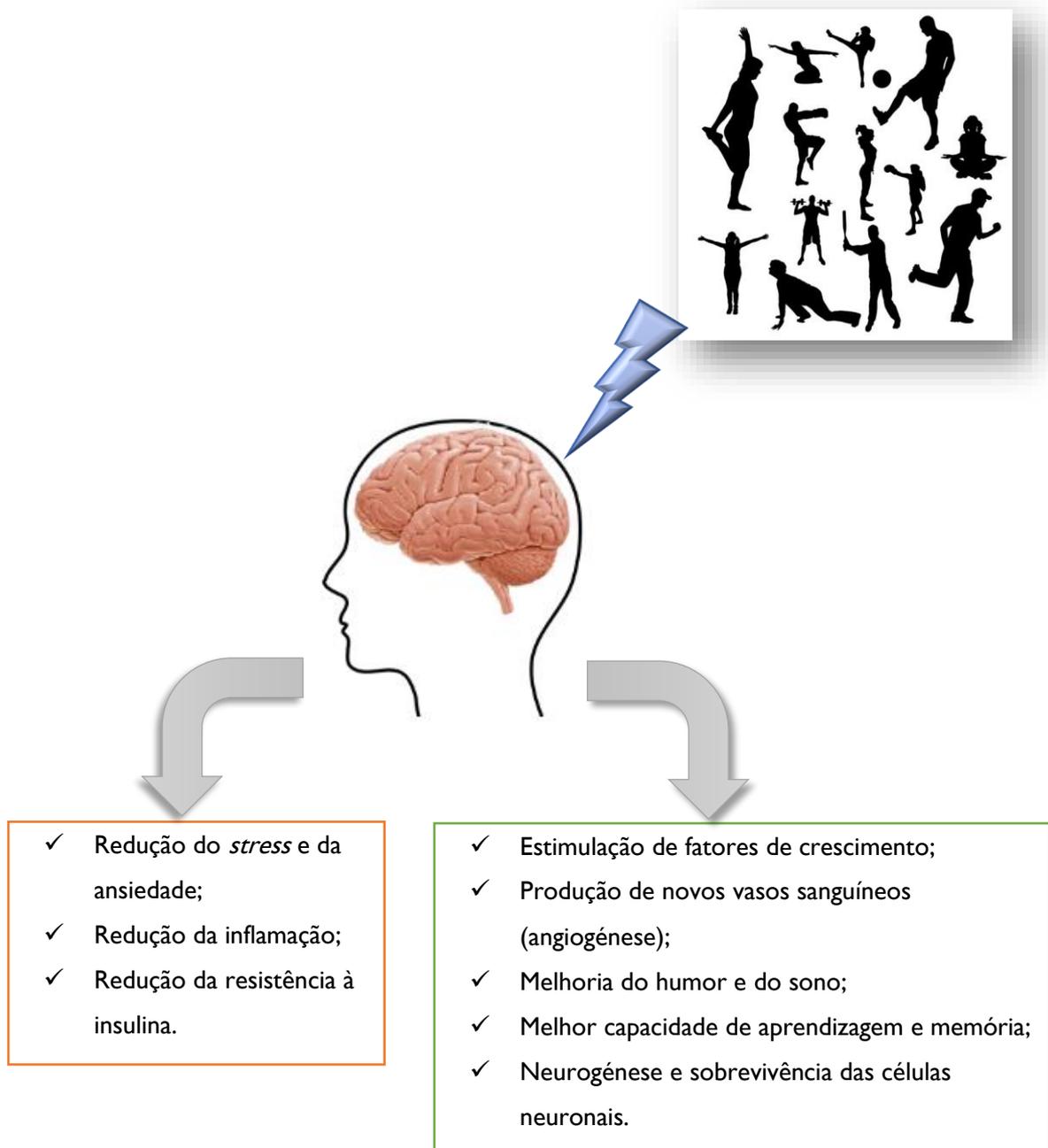


Figura 1- Efeitos benéficos do exercício físico a nível cerebral (Adaptado de ¹).

2.1 Fatores Neurotróficos

A indução de fatores neurotróficos é considerada um mecanismo central que medeia os benefícios do exercício físico na função cerebral. Demonstrou-se que o exercício está associado à expressão de fatores neurotróficos, incluindo o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promovem a neuroplasticidade e a neurogênese no hipocampo.¹³

2.1.1 BDNF

O BDNF é um fator de crescimento neurotrófico essencial para a sobrevivência, crescimento e diferenciação neuronal, e também para a neuroplasticidade e neurogênese assim como para a regulação da homeostase energética.¹⁴ Este fator neurotrófico é amplamente expresso no Sistema Nervoso Central (SNC), com uma concentração particularmente elevada no hipocampo e no córtex, tendo sido também encontrado no Sistema Nervoso Periférico (SNP). A diminuição de BDNF no SNP e no SNC é uma característica comum a diversas doenças neurodegenerativas. O exercício físico induz um aumento da quantidade de BDNF, tanto na circulação como no cérebro, sendo que o aumento dos níveis de BDNF foram associados à melhoria da função cognitiva. Embora o exercício físico tenha aumentado os níveis de mRNA do BDNF e proteínas no músculo-esquelético, o BDNF derivado do músculo não foi libertado para a circulação. Em vez disso, o cérebro contribuiu com 70-80% de BDNF em circulação durante o exercício físico. Sugere-se assim que o aumento da expressão de BDNF no cérebro, especialmente no hipocampo e no giro dentado, atenua a deterioração cognitiva e melhora a formação da memória.^{2 15}

O mecanismo a partir do qual o exercício medeia a expressão de BDNF no cérebro não está totalmente esclarecido. Sabe-se que o exercício aumenta a expressão de BDNF no hipocampo através da via PGC-1 α /FNDC5 (*Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator/ Fibronectin Type III Domain Containing 5*). Foi demonstrado que o exercício de resistência (ER) induziu a expressão do gene Fndc5 no hipocampo, acompanhado da expressão do PGC-1 α , que co-regulou a expressão da FNDC5 com o recetor relacionado com estrogénio α . Além disso, a sobreexpressão da FNDC5 na periferia aumentou a expressão da BDNF no hipocampo, indicando que o aumento da quantidade de BDNF induzida pelo exercício no hipocampo foi mediada tanto pela via neuronal PGC-1 α /FNDC5 como pela irisina derivada do músculo no soro. A evidência também sugere que o exercício induz uma acumulação de metabolitos como corpos cetónicos no hipocampo, que promove a expressão de BDNF alterando o seu promotor. Desta forma, o BDNF tem sido indicado como um potencial agente terapêutico, tendo por base a ideia de que as doenças neurodegenerativas possam ser devidas a um fornecimento insuficiente de fatores neurotróficos.¹⁶

2.1.2 VEGF

O VEGF é uma proteína induzida por hipoxia, que é expressa em diferentes tipos de células, tais como células musculares lisas ou esqueléticas, células endoteliais, macrófagos e células da glia. O VEGF desempenha um papel crítico na vasculogênese e angiogênese ao

promover a formação e crescimento de vasos sanguíneos e o aumento do fluxo sanguíneo tanto a nível do SNP como do SNC. A evidência demonstrou que o aumento dos níveis de VEGF cerebral derivado do exercício reduziu a lesão isquémica e atenuou os défices cognitivos induzidos pela isquemia, promovendo a proliferação de células progenitoras mieloides e endoteliais derivados da medula óssea e diferenciação neuronal na penumbra isquémica.²

O exercício físico pode induzir a acumulação de lactato, ativando assim o recetor de ácido hidroxicarboxílico I (HCARI) e aumentando a atividade de vias a jusante como ERK1/2 e Akt, que induzem a expressão de VEGF e conseqüentemente a angiogénese no hipocampo. O exercício aumenta desta forma os níveis de VEGF e a angiogénese no cérebro através do recetor de lactato HCARI. No cérebro isquémico, a neurogénese induzida pelo exercício e a angiogénese dependem de uma expressão VEGF melhorada, resultando na redução de volume de enfarte e alívio do declínio cognitivo.¹⁷

Por outro lado, num modelo animal em que foi efetuada a ablação do gene VEGF específico da miofibra esquelética, foi demonstrado que o VEGF derivado do músculo induzido pelo exercício aumentou os níveis de VEGF e, conseqüentemente, a neurogénese no hipocampo. Uma hipótese levantada para este fenómeno é o facto de o VEGF induzido pelo exercício físico na periferia possa atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE) e mediar a neurogénese e angiogénese no SNC. O mecanismo de como o VEGF atravessa a BHE continua a ser investigado, embora seja expectável que o exercício possa alterar o estado físico das células endoteliais, levando a um aumento da permeabilidade da BHE.¹⁸

2.1.3 IGF

IGF-I é uma hormona polipeptídica que possui uma estrutura semelhante à insulina. O IGF-I surgiu como um fator de crescimento essencial para modular a plasticidade sináptica, neurotransmissão e neurogénese no hipocampo.¹⁹ A falta de IGF-I está relacionada com um défice cognitivo e um comportamento depressivo. Também a diminuição da expressão do gene IGF-I observada durante o envelhecimento foi associada ao declínio cognitivo. Tem sido relatado que o IGF-I derivado do músculo melhora as funções das mitocôndrias musculares e os níveis de IGF-I no hipocampo. A elevada permeabilidade da BHE ao IGF-I permite que o IGF-I presente na circulação sanguínea, aceda ao cérebro, onde se vai ligar aos recetores do IGF-I o que vai fazer com que haja um aumento da entrada de IGF-I nas células neuronais. A passagem da BHE pode estar associada à regulação das proteínas de ligação ao IGF (IGF-BPs) que são um conjunto de seis proteínas que apresentam uma homologia de 50%. As IGF-BPs para além de transportadores de IGF-I que aumentam o tempo de semivida de IGF-I em

circulação nos tecidos, podem atuar no sentido de aumentar ou diminuir a sinalização de IGF-I, através da modulação da interação IGF-I e do respetivo recetor.²⁰

Em alguns estados patológicos, o exercício é capaz de atenuar a neurodegeneração, alterando a produção de citocinas que restabelecem indiretamente os níveis normais de IGF-I.²

2.2 Neurotransmissores: Metabolismo da Serotonina e da Quinurenina

A homeostase da serotonina cerebral (5-hidroxitriptamina, 5-HT) tem sido implicada no humor e na cognição, impactando fundamentalmente a fisiopatologia das perturbações cerebrais, tais como a depressão e as disfunções cognitivas.²¹

Estudos experimentais realizados em ratos demonstraram que o exercício aumenta os níveis de 5-HT em diferentes regiões do cérebro, incluindo o cerebelo, estriado, hipocampo, e córtex frontal. A 5-HT a nível do SNC é um modulador positivo essencial da neurogénese que funciona especificamente em resposta ao exercício físico. Além disso, foi demonstrado que o recetor 5-HT₃ é essencial para a ação de 5-HT na neurogénese no hipocampo e no comportamento antidepressivo induzido pelo exercício, mas não é responsável por melhorar a aprendizagem e a memória. No entanto, são necessários mais estudos para clarificar os mecanismos de ação da 5-HT na função cognitiva induzida pelo exercício.²²

Em estudos efetuados em humanos, o exercício físico aumentou as concentrações de 5-HT na urina, no sangue total (5-HT armazenado em plaquetas), bem como no soro (5-HT livre).²³ Embora se acreditasse que a 5-HT não atravessa a BHE, um estudo recente revelou a presença do transportador de 5-HT (proteína SERT ou 5-HTT) em células endoteliais vasculares na BHE. As evidências indicaram que os níveis de 5-HT no SNC estavam positivamente correlacionados com os níveis de 5-HT na periferia. Estas descobertas sugerem que os níveis periféricos de 5-HT poderiam ser indicativos das concentrações de 5-HT a nível do SNC.²⁰

Ao contrário do que ocorre com a 5-HT, o triptofano, precursor da 5-HT pode ser transferido do cérebro para a periferia através da BHE. Estudos mostraram que o exercício físico aumenta a disponibilidade de triptofano para o cérebro durante o exercício em idosos.

Para além de atuar como um preditor periférico dos níveis de 5-HT cerebral, o triptofano tem atraído muita atenção em estudos recentes sobre a depressão devido aos seus principais produtos de degradação, as quinureninas. Acredita-se que a desregulação da 5-HT desempenha um papel importante na depressão, e há muito que se propõe que a deficiência de 5-HT se deve principalmente à mudança do metabolismo do triptofano da via de síntese

de 5-HT para a via de degradação da qual resultam as quinureninas. O ácido quinurénico (KYNA) é o principal produto do metabolismo do triptofano que tem uma maior afinidade para os recetores α -7-nicotínicos de acetilcolina (α 7nACh) e para os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), atuando como antagonista dos mesmos. Dado que os recetores α 7nACh e NMDA são essenciais para a função sináptica normal e a formação de memória, a acumulação de KYNA pode contribuir para a deficiência cognitiva observada na depressão e demência.²⁴

A quinurenina é ativamente transportada através da BHE, enquanto os seus metabolitos, o KYNA e o ácido quinolínico, não podem entrar livremente no cérebro a partir da circulação sanguínea. Com base nestes princípios, foi demonstrado que o exercício aumenta a conversão periférica de quinurenina em KYNA no músculo-esquelético, reduzindo assim a quinurenina plasmática para proteger o cérebro do *stress* associado à depressão. Neste estudo foi então proposto que o exercício é benéfico para a depressão uma vez que visa a metabolização de quinurenina no músculo-esquelético para diminuir a quinurenina no SNC. A quinurenina circulante pode ser transportada para o cérebro através do *L-type amino acid transporter 1* (LAT1) presente na BHE.²⁵

2.3 O papel das mioquinas no eixo músculo-cérebro

As mioquinas ou miocinas são definidas como citocinas ou péptidos secretados das fibras musculares esqueléticas que exercem efeitos autócrinos, parácrinos ou endócrinos. A secreção e libertação de mioquinas que possuem atividade a nível do metabolismo celular e atuam como hormonas é mediada por fatores induzidos pela contração muscular.¹¹

O músculo-esquelético é responsável por cerca de 40% da massa corporal total em humanos, pelo que o exercício pode ser um forte aliado no que diz respeito ao metabolismo sistémico e a funções de outros órgãos, através da secreção de mioquinas. Estudos mostraram que o exercício promoveu a produção de várias centenas de mioquinas no músculo; algumas das quais (PGC-1 α , Irisina e Catepsina B) demonstraram ser partes integrantes fundamentais do eixo músculo-cérebro. Adicionalmente foram apresentadas evidências que sugerem o fator de crescimento fibroblástico 21 (FGF-21) e a osteonectina (SPARC) como novas mioquinas benéficas na função cerebral.^{11 14}

O exercício aeróbico (EA) aumenta a expressão de PGC-1 α no músculo. Embora inicialmente descrito como um co-ativador transcripcional do metabolismo oxidativo e da biogénese mitocondrial no tecido adiposo castanho, estudos subsequentes demonstraram elevados níveis de expressão de PGC-1 α em miócitos cardíacos, neurónios e células musculares esqueléticas, que têm uma necessidade relativamente maior de energia.²

Um estudo realizado em animais demonstrou que a ativação da expressão de PGC-1 α através do fator de crescimento do nervo astrocítico restaurou com sucesso os défices comportamentais, as perturbações sensoriais e motoras, e a perda neuronal num modelo da doença de Huntington (DH), uma vez que regulou negativamente a atividade dos recetores de NMDA extra-sinápticos, reduzindo assim a excitotoxicidade nos neurónios corticais.²⁶ PGC-1 α também mostrou efeitos neuroprotetores num modelo animal de DP.²⁷ Para além disso, PGC-1 α desempenha um papel importante na formação e manutenção das sinapses no hipocampo.²⁸

2.3.1 FNDC5/Irisina

O FNDC5 foi identificado como uma mioquina dependente do co-ativador transcripcional PGC-1 α . Durante o exercício físico, o FNDC5 é clivado e secretado do músculo para a circulação sob a forma de irisina. Após ser libertada do músculo a irisina chega ao tecido adiposo branco e promove a expressão de genes dos adipócitos beiges que se encontram temporariamente introduzidos no tecido adiposo branco promovendo o aumento da quantidade de termogenina (UCPI), uma proteína transmembrana que se encontra na mitocôndria do tecido adiposo castanho, que gera energia libertada sob a forma de calor. A irisina não só aumenta a tolerância à glicose como atua sobre a gordura subcutânea, ativando os fatores termogénicos que concedem ao tecido adiposo branco funções semelhantes às da gordura castanha num processo frequentemente designado “*browning*”.²⁹

A libertação periférica de FNDC5 por vetores adenovirais levou ao aumento da expressão de BDNF no hipocampo.³⁰ Desta forma, coloca-se a possibilidade de a irisina no sangue poder atravessar a BHE ou ligar-se a recetores de células endoteliais, mostrando assim que a expressão da irisina a nível periférico e central poderá exercer efeitos sinérgicos no cérebro.^{31 32}

2.3.2 Catepsina B

A Catepsina B faz parte de uma família de proteases cisteínicas lisossomais com funções importantes na proteólise intracelular. Um estudo recente demonstrou que a Catepsina B é uma mioquina cujos níveis aumentam após EA. Para além disso, a Catepsina B tem a capacidade de atravessar a BHE e promover a indução de BDNF, responsável pela sobrevivência neuronal. O EA aumenta os níveis de Catepsina B que, por sua vez, aumenta o nível de neurotrofinas em células progenitoras do hipocampo de adulto através de um mecanismo dependente da proteína PI I. Embora o exercício tenha promovido o aumento da transcrição do Catepsina B

diretamente no cérebro, sugere-se que esta estimulação direta é complementada por estímulos periféricos da sinalização da mioquina Catepsina B.^{25 33}

2.3.3 FGF21

FGF21 (*Fibroblast growth factor 21*) é uma proteína produzida principalmente pelo fígado, mas que também é expressa no músculo-esquelético e no tecido adiposo. Sabe-se que tem efeitos metabólicos benéficos como perda de peso e melhoria dos níveis de glicemia, que dependem do seu papel na regulação da oxidação dos ácidos gordos e do metabolismo da glicose. Verificou-se um aumento das concentrações de FGF21 tanto no músculo-esquelético como no soro após EA. FGF21 foi encontrado no líquido cefalorraquidiano de ratos e humanos o que indica que o FGF21 tem a capacidade de atravessar a BHE, ou seja, o FGF21 presente no cérebro provem do FGF21 produzido na periferia. Os níveis expressão dos co-recetores de FGF-21, β -Klotho, e FGFR-1 aumentam no tecido adiposo durante o exercício promovendo uma maior sensibilidade do tecido adiposo ao FGF21 e com consequente indução do processo de “browning”.³⁴ O FGF21 no cérebro ativa o sistema nervoso simpático e induz a termogênese do tecido adiposo. A ação de FGF21 a nível central consiste no controlo do balanço energético, do apetite e da homeostase da glicose. Assim, embora poucos estudos tenham demonstrado a ligação direta entre o aumento da quantidade do FGF21 induzida pelo exercício e os efeitos benéficos do exercício no cérebro, FGF21 tem um grande potencial para ser uma mioquina que ajuda a promover a saúde cerebral.²

2.3.4 SPARC

A osteonectina, também conhecida como SPARC, é uma glicoproteína óssea que medeia a mineralização óssea e a formação de cristais minerais. O aumento da secreção da SPARC foi encontrado no músculo gastrocnémio após exercício num modelo de rato, enquanto estudos celulares *in vitro* indicaram que o aumento da tradução de SPARC foi responsável pelo aumento da sua secreção. Estes resultados foram consistentes com estudos efetuados em humanos, que demonstraram que o exercício aumenta a SPARC em circulação.²

SPARC modula não só a atividade de fatores de crescimento, citocinas e matriz extracelular, estando envolvida na reparação tecidual como a recuperação da função nervosa após lesão do SNC. A dependência do exercício para a secreção faz de SPARC um potencial candidato a uma mioquina que poderia beneficiar o cérebro.³⁵

2.4 Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico

A inflamação sistêmica crônica, característica comum a doenças como DA, DP, e a DH, predispõe os indivíduos a resistência à insulina, disfunção celular endotelial, e aterosclerose e exacerba a neuroinflamação, contribuindo assim para alterações neuropatológicas no cérebro.³⁶

O exercício é defendido como uma poderosa terapia anti-inflamatória para a depressão e doenças neurodegenerativas. A evidência sugere que o exercício poderia proteger o cérebro da inflamação, quer mediando diretamente as citocinas inflamatórias, quer reduzindo as adipocinas pró-inflamatórias através da via músculo-tecido adiposo, promovendo a plasticidade sináptica e a neurogênese, através do aumento da produção e liberação de neurotransmissores como a norepinefrina e a serotonina responsáveis por regular o humor, o sono, o apetite da temperatura corporal, a atividade motora e a função cognitiva e do aumento do fluxo sanguíneo cerebral que aumenta a capacidade de defesa contra danos provocados por espécies reativas de oxigênio (ROS).²

O efeito da atividade física sobre a inflamação pode variar em função das diferentes condições patofisiológicas dos indivíduos, uma vez que tanto as citocinas pró-inflamatórias como as citocinas anti-inflamatórias se encontram aumentadas em circulação imediatamente após a prática de exercício.³⁷

Embora houvesse a preocupação de que o exercício pudesse agravar os sintomas de doença exacerbando a inflamação, o mesmo tem sido sugerido como uma intervenção protetora para melhorar a sintomatologia e reduzir as condições inflamatórias dessas doenças, se realizado durante o tempo apropriado. As propriedades anti-inflamatórias do exercício são mediadas por liberação de IL-6 proveniente da contração do músculo-esquelético, que aumenta os níveis de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e reduz a concentração citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e IL-1 β .²

Os agregados de proteínas que se formam nas DNs ao serem reconhecidos pelos astrócitos e pela microglia promovem a ativação destas células que vão libertar citocinas pró-inflamatórias e ROS que induzem um estado inflamatório que contribui, conseqüentemente, para a disfunção e morte neuronal. Os efeitos anti-inflamatórios do exercício físico têm demonstrado estar correlacionados com a performance cognitiva em ratos, sugerindo que os efeitos modulatórios do exercício sobre a inflamação tanto a nível central como periférico têm um efeito protetor sobre a função cognitiva.²

Um efeito proeminente do exercício no organismo é a redução do número e a melhoria da função dos adipócitos, que são importantes fontes de citocinas inflamatórias periféricas.³⁸

2.5 Homeostasia mitocondrial

As mitocôndrias são organelos com dupla membrana mais amplamente conhecidas pelo seu papel na respiração aeróbica. Para além da produção de ATP, a mitocôndria desempenha um papel importante nos benefícios neuronais induzidos pelo exercício, que podem ocorrer através da mediação da biogénese mitocondrial e da mitofagia.³⁹

A disfunção mitocondrial, que inclui défices no metabolismo mitocondrial, na respiração, celular, na regulação redox, na homeostase iónica e na regulação da morte celular, é comum à maioria das DNs. As anomalias mitocondriais foram descritas precocemente na *substantia nigra* na DP e no córtex de doentes com DA e DH. Mesmo que não esteja claro se a disfunção mitocondrial é uma causa ou consequência de DNs, é um fator determinante da progressão da doença.³⁹

O eixo SIRT1-PGC1- α é um importante mecanismo compensatório que contraria a fissão exacerbada e degradação mitocondrial que predomina nas DNs. Vários estudos revelaram que o eixo SIRT1- PGC1- α foi associado à neuroprotecção mitocondrial induzida pelo exercício físico através do aumento da biogénese mitocondrial. A sirtuína I (SIRT1) é uma enzima que desacetila o PGC-1 α , o que aumenta a sua atividade transcripcional. Foram encontrados níveis aumentados de SIRT1 e PGC1- α após exercício moderado a longo prazo em ratos e ratazanas, sugerindo que o exercício pode regular o eixo SIRT1-PGC1- α . Além disso, estes estudos demonstraram vários efeitos benéficos do exercício mitocondrial no cérebro, incluindo o aumento do conteúdo de mtDNA, a diminuição da acetilação p53, aumento da ativação de proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina 5 (AMPK), bem como um aumento concomitante do conteúdo de complexos respiratórios mitocondriais. Estas evidências sugerem que a ativação do eixo SIRT1-PGC1- α induzida por exercício pode aumentar a biogénese mitocondrial e promover a saúde neuronal.²

2.6 Exossomas

Os exossomas são vesículas extracelulares delimitadas por uma membrana biológica que medem entre 30 e 100 nm. São libertados pela maioria das células do organismo. São formados intracelularmente por invaginação dos endossomas o que origina vesículas intraluminais (ILVs), sendo os endossomas que os envolvem denominados corpos multivesiculares (MVB). Se os MVB se fundirem com a membrana plasmática na superfície da célula as vesículas intraluminais

são libertadas como exossomas para o espaço extracelular. Os exossomas podem ser encontrados em vários fluidos corporais, incluindo líquido cefalorraquidiano, saliva, plasma, urina, efusões pleurais, líquido amniótico e líquido sinovial. Foi demonstrado que, após exercício físico, os exossomas presentes no sangue poderão atuar como transdutores de sinal, comunicando com as células alvo através de interação superficial ou da fusão de membranas, o que por sua vez medeia a libertação do conteúdo exossomal para as células alvo e ativa a sinalização a jusante. Estas vesículas extracelulares atuam assim como mediadores da libertação de mioquinas induzidas pelo exercício, desempenhando um papel fundamental no eixo músculo-cérebro.⁴⁰

A BHE é uma das barreiras mais importantes que muitas moléculas da periferia têm de transpor para chegar ao cérebro. Os exossomas são capazes de atravessar a BHE através da via transcelular, ou seja, formação de corpos multivesiculares seguida de exocitose do outro lado da monocamada em condições de inflamação. No entanto têm sido realizados estudos em que exossomas isolados de células endoteliais do cérebro são otimizados de modo a expressar moléculas envolvidas na penetração da BHE.⁴¹

Tendo em conta que os exossomas contêm uma vasta gama de proteínas de sinalização e outras moléculas que podem visar órgãos específicos, incluindo o cérebro, as vesículas extracelulares libertadas durante o exercício podem ser um mecanismo através do qual a atividade física pode regular, retardar ou impedir a progressão de doenças neurodegenerativas.⁴¹

3. Alterações fisiopatológicas induzidas pelos diferentes tipos de exercício físico

Existem diversos estudos que revelam os efeitos do exercício físico na cognição. O EA e o ER têm demonstrado reduzir a depressão, melhorar a função cognitiva, e promover a recuperação de lesões cerebrais. A combinação de diferentes tipos de exercícios induzem alterações fisiológicas e estruturais que beneficiam a função cerebral.⁴²

Os níveis de BDNF e serotonina encontram-se aumentados no soro em resposta a diferentes tipos de exercício físico.²⁰ Diferentes tipos de exercício mostraram efeitos anti-inflamatórios semelhantes uma vez que promovem a indução de fatores anti-inflamatórios e inibidores da expressão de fatores pró-inflamatórios, contribuindo desta forma para uma resposta imunológica saudável. No entanto, relativamente ao cérebro, alguns tipos de exercício apresentam mais benefícios do que outros por modulação de funções cerebrais específicas e de determinados marcadores fisiopatológicos. Foi demonstrado que o EA induz um maior benefício na função cognitiva do que o ER. Para além disso, o EA foi apontado como

aquele que exerce um efeito anti-inflamatório mais pronunciado quando comparado com o ER, apesar de ambos reduzirem os níveis dos marcadores inflamatórios.⁴³

Estudos recentes sugerem que diferentes tipos de exercício podem induzir mudanças estruturais em diversas regiões do cérebro, contudo, as conclusões atuais são limitadas por estudos que variam em frequência e duração do exercício e na condição dos participantes. Consequentemente são necessários mais estudos com amostras de maior dimensão de modo a clarificar os diversos efeitos dos diferentes tipos de exercício na estrutura das diferentes regiões do cérebro.⁴⁴

Estudos em modelos animais e humanos demonstraram que tanto o EA como o ER melhoraram a aprendizagem dependente do hipocampo e a função de memória. Constataram ainda que o EA promoveu preferencialmente a indução de BDNF, enquanto que o ER aumentou preferencialmente os níveis plasmáticos de IGF-1 no hipocampo.⁴⁵ De acordo com estes resultados, verificou-se que o EA e o ER induziram especificamente diferentes isoformas de PGC-1 α . PGC-1 α pode ser traduzida em diferentes isoformas, incluindo PGC-1 α 1, - α 2, - α 3 e - α 4, que desempenham funções como a promoção da biogénese mitocondrial, oxidação de ácidos gordos e angiogénese. Os níveis de PGC-1 α 4 encontram-se aumentados de forma mais pronunciada durante o ER tanto no rato como no músculo humano ao passo que os níveis de PGC-1 α 1 estão aumentados após EA, mas não ER, indicando que EA e ER promovem a indução de PGC-1 α 1 e PGC-1 α 4, respetivamente. Além disso, uma vez que se demonstrou que o EA aumenta a expressão de BDNF no hipocampo através da via PGC-1 α /FNDC5 e que a PGC-1 α 4 aumenta a glicólise promovendo a captação de glicose a nível do músculo, estas descobertas sugerem que tanto o EA como o ER podem beneficiar o cérebro através de vias distintas.²

4. Papel do Exercício Físico nas doenças neurodegenerativas

4.1 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

ELA é uma doença neuromuscular caracterizada pela degeneração motora progressiva dos neurónios para a qual ainda não existe cura. Existem 5 formas de apresentação da ELA: medular, bulbar, respiratória, axial e difusa.⁴⁶ Os mecanismos implicados na morte de neurónios motores durante a progressão da ELA incluem defeitos de transporte axonal, agregação de neurofilamentos e excitotoxicidade. Outros fatores que contribuem para a patogénese da ELA incluem a agregação e formação anormal de proteínas, o *stress* oxidativo a inflamação, a disfunção mitocondrial, e a expressão de determinados microRNA que

representam potenciais biomarcadores de diagnóstico da doença, sendo por isso considerada uma doença multissistêmica, sobre a qual é difícil atuar farmacologicamente; o ER contraria muitos dos mecanismos patogénicos que contribuem para a progressão da ELA ou, em alternativa, promove a ativação de vias de sinalização benéficas em paralelo, tornando-o uma opção terapêutica atrativa.⁴⁷

No entanto, a implementação de ER em doentes com ELA é complexo devido à natureza rápida da progressão da doença.⁷

A intensidade do exercício físico é um parâmetro importante no que diz respeito à prevenção dos fenótipos da ELA, afetando de forma diferenciada a performance motora e a preservação dos neurónios motores.⁷

De um modo geral, o exercício de treino cardiovascular é recomendado para melhorar tanto a independência funcional como os parâmetros psicológicos. Para além disso, o EA, quando iniciado numa fase inicial da doença, promove efeitos benéficos a nível das funções respiratória e dos membros.⁷

O exercício físico no tratamento da ELA gera alguma incerteza sobretudo no que diz respeito a danos musculares induzidos pelo exercício que possam exacerbar os declínios funcionais progressivos. Embora o exercício físico promova a redução do *stress* oxidativo, diminuindo a inflamação e protegendo contra a senescência celular, o exercício de alta intensidade gera níveis elevados de ROS que podem acelerar a evolução da doença. Além disso, certos tipos de atividade física a longo prazo foram correlacionados com uma maior incidência de ELA, embora estudos recentes proponham uma relação causal apenas em indivíduos com risco genético associado. Estudos realizados em modelos animais e humanos referem que o exercício físico pode de facto retardar a progressão da doença. As investigações realizadas neste âmbito indicam que o exercício físico médio a moderado pode beneficiar os doentes com ELA, particularmente se iniciados numa fase precoce da doença.³² As evidências sugerem ainda que os programas de exercício moderado adaptados aos indivíduos são particularmente úteis para melhorar os resultados da função motora e proteger contra fenótipos neurodegenerativos em doentes com ELA. Estes efeitos positivos, e a ausência de efeitos negativos, suportam a utilização do exercício como uma opção terapêutica benéfica para os doentes com ELA.⁴⁹

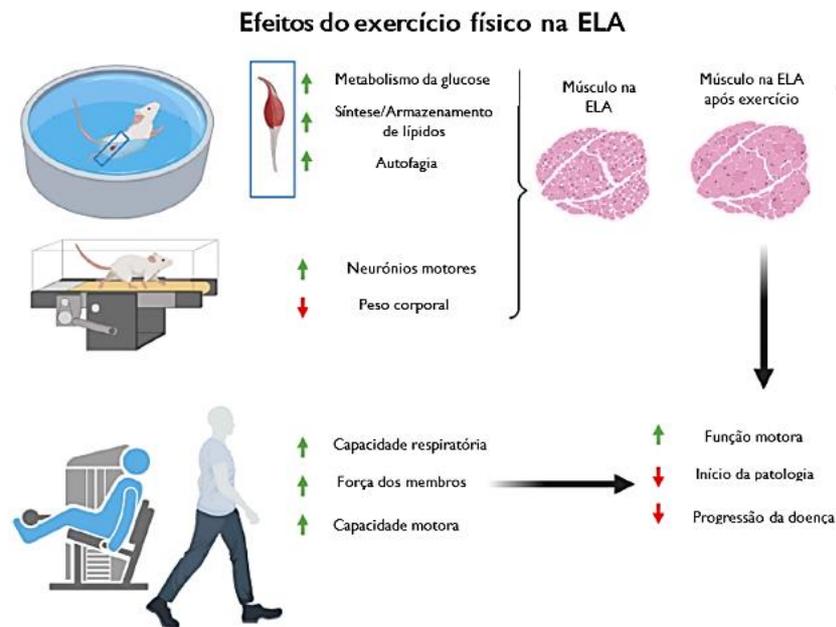


Figura 2 - Efeitos do exercício físico na ELA (Adaptado de 7).

4.2 Doença de Alzheimer (DA)

A DA, o tipo mais comum de demência, é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado por perda neuronal e declínio cognitivo.⁵⁰ Os mecanismos fisiopatológicos da DA incluem a acumulação anormal de proteínas, a resposta inflamatória modificada, disfunção sináptica e disfunção colinérgica, entre outros. A formação de placas senis contendo peptídeos beta-amilóide ($A\beta$) e a proteína tau hiperfosforilada que leva à formação de emaranhados neurofibrilares são duas das principais características histopatológicas da DA.⁵¹

Os peptídeos $A\beta$ são fragmentos proteolíticos da proteína precursora amilóide, e a proteína tau é uma proteína que estabiliza os microtúbulos abundante nos neurónios do SNC. Estudos em modelos animais de DA descrevem reduções induzidas pelo exercício, tanto nos níveis de $A\beta$ como de agregados de proteína tau.⁵² Por outro lado, estudos realizados em humanos forneceram provas inconsistentes acerca dos efeitos do exercício físico em biomarcadores no líquido cefalorraquidiano como $A\beta$ e proteína tau e sobre os sintomas da DA. Uma razão possível para estas diferenças é que, enquanto os modelos animais de exercício podem ser cuidadosamente controlados, os estudos humanos tendem a ter uma maior heterogeneidade.⁷

As alterações na fisiologia e nos biomarcadores relevantes dependem do tempo, da frequência e da intensidade do exercício. Ainda assim, o ER e a atividade física são geralmente recomendados para prevenir e reduzir a velocidade de propagação da doença de Alzheimer.⁵³ O *stress* oxidativo e a neuroinflamação são dois dos principais fatores patogénicos implicados

na fisiopatologia da DA. A prática de exercício físico regular auxilia a angiogénese, a síntese e o metabolismo de neurotrofinas e aumenta a capacidade dos neurónios e tecidos de suporte para resistir ao *stress* oxidativo, o que por sua vez tem um impacto significativo na neurogénese, memória e neuroplasticidade, exercendo um efeito protetor.⁵⁴

Os modelos animais têm sido fundamentais para elucidar as vias moleculares neuroprotetoras ativadas pelo exercício através da identificação da neurogénese, proteção contra a inflamação e a agregação de proteínas, e manutenção sináptica como vias induzidas pelo exercício físico, cruciais para aliviar os fenótipos neurodegenerativos.⁷

O exercício de caminhar é considerado uma intervenção auspiciosa para aliviar tanto a deterioração cognitiva como funcional em doentes com DA. A prática de exercício de forma regular e a longo prazo provou ser eficaz no desempenho em tarefas cognitivas relacionadas com a memória e a atenção e exerce um impacto positivo na função cerebral através de uma melhoria da capacidade cardiorrespiratória e do aumento do fluxo sanguíneo cerebral e do volume do hipocampo.⁹

Na DA foram identificados vários fatores de risco clínicos, ambientais, e genéticos associados ao desenvolvimento da doença. Embora a inatividade física seja um fator de risco ambiental relevante, um fator de risco genético primário para o desenvolvimento da doença de DA é a apolipoproteína-E (APOE) alelo $\epsilon 4$. Hipóteses sobre o genótipo APOE e a sua influência na fisiopatologia da DA envolvem vias relacionadas com a inflamação, a disfunção vascular, a desregulação dos níveis de colesterol, e deposição de A β . O ER tem a capacidade de inibir o depósito de A β no córtex cerebral e no hipocampo, reduzir a acumulação anormal de colesterol e diminuir a neuroinflamação.⁵⁵ O fluxo sanguíneo cerebral é também alterado pelo ER, melhorando a cognição quer durante o envelhecimento normal quer no decorrer da doença. Estudos a longo prazo analisando a interação entre o ER e o transporte de colesterol poderão ser úteis para clarificar os mecanismos pelos quais a APOE contribui para a progressão da DA.⁷

O sedentarismo é um dos fatores associados ao estilo de vida que aumenta o risco de desenvolvimento de DA. As evidências sugerem que o exercício físico como uma medida não farmacológica que retarda a progressão dos declínios cognitivos associados à DA, particularmente quando a intervenção ocorre numa fase precoce da doença.⁷

Estudos em humanos sublinham ainda que o exercício melhora a cognição e a função neuronal em doentes com DA, porém muitas vezes não possui um impacto significativo nos biomarcadores relacionados com a progressão da doença. De facto, os resultados

relacionados com os efeitos protetores e terapêuticos do exercício na DA são variados. O exercício é uma potencial estratégia terapêutica que pode retardar o envelhecimento cerebral e o declínio cognitivo, através da manutenção do volume do hipocampo, perfusão e neurogênese. Para além disso, o exercício físico promove mudanças favoráveis no microbioma do intestino.⁵³ Estudos pré-clínicos demonstraram que o exercício aumenta enzimas antioxidantes (catalase e glutatíon peroxidase), citocinas anti-inflamatórias (incluindo IL-10) e proteínas (incluindo Bcl-2) nos linfócitos intestinais, diminuindo as citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-17) e proteínas pró-apoptóticas (caspase 3 e 7) que, por sua vez, conduzem a uma diminuição da inflamação intestinal.⁵⁶

Enquanto a farmacoterapia visa tratar fases avançadas da DA, o exercício físico em doentes pré-clínicos reduz a probabilidade de aparecimento e progressão da doença. O exercício protege a função muscular por mecanismos como o aumento da biogénese/eficiência mitocondrial, diminuição do armazenamento de triglicéridos, aumento da sensibilidade à insulina, e redução da inflamação neuronal, vias que se encontram desreguladas na DA.⁵⁷ Estes eventos de remodelação levam a um aumento capacidade fisiológica, tanto no músculo cardíaco como no esquelético, que pode contribuir para o aumento da qualidade de vida dos doentes com DA de uma forma a que consigam aderir a outros tratamentos.⁷

Os microRNAs são pequenos RNAs não codificadores envolvidos na regulação pós-transcrição da expressão genética, inibindo ou degradando os mRNAs alvo. Os microRNAs estão envolvidos em processos fisiológicos incluindo apoptose, metabolismo celular, homeostase celular, diferenciação, e ciclo celular, os quais regem a função cerebral normal. Os perfis de microRNA desregulados estão associados ao desenvolvimento e progressão da DA. O exercício físico altera o perfil de expressão dos microRNA na circulação e nos tecidos e órgãos alvo. Na DA, os microRNAs em circulação no sangue e no líquido cefalorraquidiano, que são representativos do processo patológico subjacente no tecido cerebral podem ser utilizados para apoiar o diagnóstico precoce e para monitorizar a progressão da doença. Assim, os microRNAs extraídos de sangue periférico, soro, plasma, sangue total, ou exossomas foram explorados como candidatos a biomarcadores na doença de Alzheimer.⁵⁸



Figura 3 - Efeitos do exercício físico na DA (Adaptado de 7).

4.3 Doença de Parkinson (DP)

A DP é uma doença progressiva e degenerativa caracterizada por sintomas motores como tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Embora a idade seja o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da DP, fatores ambientais como a exposição a pesticidas, a utilização de antagonistas β -adrenérgicos e o sexo masculino contribuem para uma maior predisposição para desenvolver a doença.⁵⁹

Estudos em modelos animais e humanos sugerem que os efeitos do exercício sobre a DP atuam a diferentes níveis nomeadamente através da modificação da sinaptogénese, do aumento dos fatores neurotróficos, da promoção da angiogénese e da redução da inflamação.⁶⁰ A DP é caracterizada pela perda de neurónios dopaminérgicos na *substantia nigra pars compacta*. A perda de dopamina causa disfunções motoras e cognitivas, bem como perturbações do humor. A terapia de substituição da dopamina alivia eficazmente alguns sintomas motores, porém observa-se um menor benefício no que diz respeito à função cognitiva.⁷

O ER aumenta a mobilidade e a cognição modificando tanto a sinalização dopaminérgica como a sensibilidade à insulina no cérebro, o que torna o exercício físico num alvo terapêutico atrativo para a DP.⁶¹

Estudos realizados em modelos animais com DP revelaram efeitos direcionados e dependentes do exercício físico, incluindo o aumento da sinalização endógena de BDNF, a

melhoria da libertação de dopamina, a redução da expressão do transportador de dopamina e a perda de células nigrostriatais dopaminérgicas, bem como a preservação e restauração dos neurónios dopaminérgicos no cérebro.⁷

O aumento de fatores neurotróficos foi associado à recuperação induzida pelo exercício em células neuronais dopaminérgicas. Verificou-se ainda uma redução dos danos oxidativos e da disfunção mitocondrial com rácios de controlo respiratório e expressão das enzimas antioxidantes próximos dos valores normais. A regulação adequada destas enzimas antioxidantes é crucial para prevenir lesões induzidas por ROS na *substantia nigra pars compacta*, onde os neurónios dopaminérgicos são altamente sensíveis à disfunção induzida por danos oxidativos e à morte.⁶¹

Embora os mecanismos subjacentes aos benefícios do ER na progressão da DP não estejam totalmente clarificados, está bem estabelecido que os doentes com DP que praticam exercício físico melhoram os resultados fisiológicos, funcionais, clínicos e moleculares em comparação com doentes que não praticam nenhum tipo de exercício físico. A intensidade do exercício é um parâmetro frequentemente adaptado para alterar os resultados terapêuticos na DP. A excitabilidade corticomotora é geralmente maior em doentes com DP e a inibição corticomotora está associada a um melhor movimento. Tal como com outras doenças neurodegenerativas, não existe atualmente cura para a DP, sendo a terapêutica farmacológica a primeira linha de tratamento para estes doentes. A diminuição dos efeitos dopaminérgicos dos tratamentos a longo prazo e das deficiências motoras persistentes na DP limita o potencial terapêutico das intervenções farmacêuticas. A atividade física e o exercício são intervenções promissoras com benefícios a curto e longo prazo para os doentes com DP, e os modelos animais têm fornecido pistas sobre os mecanismos relativos às melhorias funcionais e moleculares. O exercício físico pode aliviar os fenótipos motores e não motores em doentes com DP, melhorando a plasticidade corticomotora e restauração da atividade dopaminérgica, no entanto são necessários mais estudos para clarificar as vias celulares através das quais o exercício atua na DP. De realçar que o exercício físico ativa diferentes mecanismos de proteção, dependendo da causa da DP numa população específica de doentes tendo em conta a fase da doença e o estilo de vida. Estes mecanismos poderão incluir alterações em fatores neuroprotetores, tais como o BDNF, o envolvimento de fatores que modulam o *stress*

oxidativo, e o aumento de proteínas chaperonas que auxiliam a manutenção da configuração das proteínas durante o *stress*.⁷

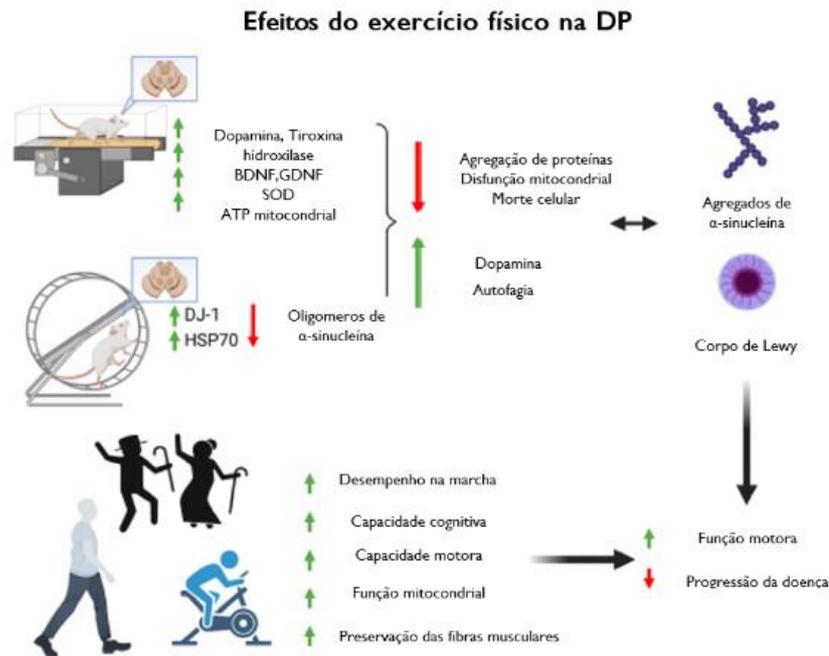


Figura 4 - Efeitos do exercício físico na DP (Adaptado de 7).

4.4 Doença de Huntington (DH)

A DH é uma patologia neurodegenerativa hereditária pertencente à família das proteinopatias que também inclui a ELA, a DA, a DP e as doenças de poliglutamina (poliQ). A DH é causada por uma mutação autossômica dominante numa das cópias do gene designado huntingtina através da expansão do triplete CAG que codifica a glutamina, resultando em numerosas repetições de glutamina na proteína huntingtina.⁶²

Embora a progressão da doença seja impulsionada pela genética, trabalhos recentes estabeleceram que fatores ambientais, como o nível de atividade física, têm a capacidade de modificar o decurso da doença. A evidência demonstra que o exercício protege contra a neurodegeneração presente num estadió pré-clínico da DH, através do reforço da neuroplasticidade, resistência antioxidante, ativação de vias anti-inflamatórias e da regulação epigenética. Alterações induzidas pelo exercício físico na microbiota intestinal, que levam à redução da apoptose e da inflamação, podem também desempenhar um papel protetor em doentes com risco genético associado, mesmo antes do início da sintomatologia. As manifestações clínicas da DH incluem o declínio motor, cognitivo, psicológico e comportamental, que numa fase avançada da doença culminam numa total falta de

independência. Os doentes com esta patologia têm geralmente uma mortalidade precoce. Estudos em modelos animais e humanos revelaram que o ER pode aliviar os sintomas da DH, mas, tal como outras doenças neurodegenerativas, os mecanismos não são totalmente compreendidos, e os resultados têm sido variáveis.⁷ A disfunção mitocondrial constitui um dos mecanismos patogénicos que contribuem para o desenvolvimento de DH. O ER favorece os processos de respiração mitocondrial, a biogénese, a fissão-fusão e a mitofagia. Outra molécula que contribui para a progressão da DH é o óxido nítrico através da alteração da atividade enzimática na mitocôndria. O óxido nítrico (ON) atua como um fator de vasodilatação no endotélio vascular, participa na resposta imunitária do organismo uma vez que é produzido por macrófagos atuando como neuromodulador em processos como a nociceção e o fluxo sanguíneo cerebral. A produção de ON a nível neuronal encontra-se diminuída na DH o que faz com que ocorra um aumento de ROS que conduzem à morte celular. Estudos realizados em humanos mostraram que o ER aumentou os níveis de ON no SNC e no músculo que por sua vez contribuem para a restauração da atividade dos complexos respiratórios da mitocôndria no desenrolar da DH.⁵⁶

A evidência sugere que o exercício físico efetuado de forma regular em doentes com DH é uma opção segura sem efeitos negativos no que diz respeito à progressão da doença. A atividade física possui benefícios para a função cardiovascular, embora os seus efeitos na função motora e na cognição sejam menos claros. Apesar de estes estudos suportarem a utilização do exercício como intervenção complementar para manter a qualidade de vida em doentes com DH, investigações adicionais com animais geneticamente controlados e estudos com doentes a longo prazo são necessários para reforçar estas conclusões acerca dos benefícios do exercício físico.⁷

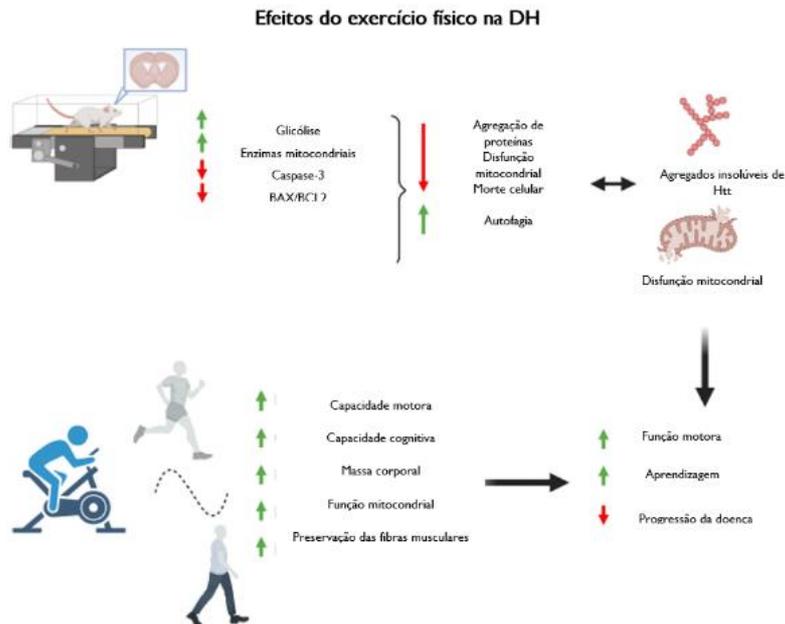


Figura 5 - Efeitos do exercício físico na DH (Adaptado de 7).

4.5 Atrofia Muscular Espinhal (AME)

A AME é uma doença causada por expansões repetidas de CAG-poliglutamina (poliQ) no gene do recetor androgénico (AR) localizado no cromossoma X, que progride lentamente e é caracterizada por uma disfunção neuronal motora inferior, produzindo fraqueza e atrofia a nível do bulbo e da medula espinal. A progressão da doença resulta na perda de neurónios motores e na deterioração muscular. O músculo-esquelético demonstrou contribuir não apenas para a sobrevivência do neurónio em desenvolvimento como também para a atividade sináptica e função axonal. Estudos em modelos animais sugerem haver uma ligação entre a expressão muscular da proteína PoliQ-AR e a degeneração do neurónio motor na AME. A eliminação na expressão de PoliQ-AR pode promover a sobrevivência do neurónio motor através da restauração da capacidade do músculo-esquelético em produzir níveis normais de fatores neurotróficos que serão posteriormente entregues aos neurónios motores.⁶³

A disfunção motora pode ser um resultado de ganho de função tóxica tanto nos neurónios como no músculo. O exercício tem efeitos benéficos em múltiplos tecidos e pode auxiliar os doentes com AME. Observações em humanos e modelos animais sugerem que o exercício pode melhorar os fenótipos AME através de uma melhor homeostasia mitocondrial, da ativação do recetor de androgénio disfuncional por testosterona, e aumento dos níveis de IGF-I, que são normalmente baixos na AME.⁷

Evidências de modelos animais sugerem que o exercício pode atuar através de vias conservadas evolutivamente como a autofagia que é ativada em resposta a estímulos nomeadamente hipoxia, *stress* oxidativo e danos no DNA, para melhorar os fenótipos AME, mas a modulação excessiva destas mesmas vias pode também contribuir para a disfunção.¹¹ Vários estudos em roedores mostram que a progressão da AME é caracterizada por desregulação mitocondrial, disfunção metabólica e defeitos na autofagia, vias que são modificadas pelo ER. O sequenciamento de RNA mostrou uma redução nos genes do metabolismo dos hidratos de carbono e um aumento dos genes mobilizadores de ácidos gordos do metabolismo lipídico, indicando uma mudança do metabolismo glicolítico para o metabolismo oxidativo. Estudos em doentes com AME sugeriram que a intensidade variável do exercício pode ser uma forma de melhorar os fenótipos da doença sem agravar a degeneração.⁷

No seu conjunto, as observações destes estudos sugerem que intervenções individualizadas, centradas tanto na fase da doença como na intensidade do exercício, são essenciais para que os doentes com AME recebam um maior benefício. É importante salientar que os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a biomarcadores que possam indicar uma má adaptação à prática de exercício físico, a fim de evitar danos musculares e o agravamento dos fenótipos da doença.⁷

4.6 Esclerose Múltipla (EM)

A esclerose múltipla é uma doença autoimune neurodegenerativa do SNC caracterizada por neuroinflamação, desmielinização, astrogliose, perda de axónios e morte de células neuronais.⁶⁴

A prática de exercício físico tem demonstrado efeitos benéficos a nível da força muscular, da capacidade aeróbica, da marcha, da melhoria do cansaço, do equilíbrio e da qualidade de vida em doentes com EM.⁶⁵

Em modelos experimentais verificaram-se diversos efeitos benéficos do exercício físico na EM tais como: promoção da proliferação e da diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos, aumento do número de axónios remielinizados e aumento da espessura da mielina com conseqüente redução da desmielinização e de degeneração de axónios, aumento da plasticidade sináptica e da libertação de fatores neurotróficos. Para além disso, verificou-se ainda a diminuição de moléculas pro-inflamatórias do SNC e o aumento de citocinas anti-inflamatórias, a atenuação da reatividade dos astrócitos.⁶⁵

5. Conclusões Finais e Perspetivas Futuras

Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado que a prática de atividade física de forma moderada exerce um papel importante na prevenção e tratamento do declínio cognitivo associado ao envelhecimento e no subsequente desenvolvimento de DNs.⁶⁶

A prática regular de exercício físico constitui uma abordagem promissora na prevenção e proteção em indivíduos numa fase precoce da patogénese das DNs, apresentando grande potencial como estratégia que atua em sinergia com a terapêutica farmacológica.⁶⁷

Tal como referido ao longo do documento existem algumas limitações dos estudos em animais e humanos que constituem um obstáculo no que diz respeito à variabilidade inerente aos participantes do estudo, à frequência dos esquemas de exercício a que são sujeitos e às amostras reduzidas. Assim, são necessários mais estudos para descodificar os mecanismos de ação do exercício físico no cérebro e de que modo esta intervenção pode ser posta em prática em prol dos doentes com patologia neurodegenerativa associada.

Em suma, tendo em conta o impacto e a prevalência crescente das DNs na população é responsabilidade do farmacêutico como agente de saúde pública incentivar a prática regular de exercício físico acompanhada por um dieta equilibrada de modo a promover um estilo de vida saudável e uma melhor qualidade de vida.

6. Referências Bibliográficas

1. MAHALAKSHMI, B. *et al.* - Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 21 (2020) 1–17.
2. LIU, Y. *et al.* - The beneficial effects of physical exercise in the brain and related pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases. *Laboratory Investigation*. 99 (2019) 943–957.
3. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) - Demência (Consultado em 15/03/2022). Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. ATRI, A. - The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America*. 103 (2019) 263–293.
5. BHATTI, G. K. *et al.* - Lifestyle Modifications and Nutritional Interventions in Aging-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 11 (2020) 1–15.
6. YAU, S. Y. *et al.* - Physical exercise-induced adult neurogenesis: A good strategy to prevent cognitive decline in neurodegenerative diseases? *BioMed Research International*. 2014 (2014).
7. SUJKOWSKI, A. *et al.* - The protective role of exercise against age-related neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*. 74 (2022) 101543.
8. KIRK-SANCHEZ, N. J., & MCGOUGH, E. L. - Physical exercise and cognitive performance in the elderly: Current perspectives. *Clinical Interventions in Aging*. 9 (2013) 51–62.
9. CUI, M. Y. *et al.* - Exercise intervention associated with cognitive improvement in Alzheimer's disease. *Neural Plasticity*. 2018 (2018).
10. HUSNA IBRAHIM, N. *et al.* - Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease: Seeking Clarity in a Time of Uncertainty. *Frontiers in Pharmacology*. 11 (2020) 1–16.
11. LEE, B. *et al.* - Physical exercise-induced myokines in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 22 (2021).
12. ROSSET, E. M., & BRADSHAW, A. D. - SPARC/osteonectin in mineralized tissue. *Matrix Biology*. 52-54 (2016) 78–87.
13. CASSILHAS, R. C. *et al.* - Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 73 (2016) 975–983.

14. DI LIEGRO C.M. *et al.* - **Physical Activity and Brain Health.** *Genes.* 10 (2019) 720.
15. RUIZ-GONZÁLEZ, D. *et al.* - **Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 128 (2021) 394–405.
16. HAMILTON, G. F., & RHODES, J. S. - **Exercise Regulation of Cognitive Function and Neuroplasticity in the Healthy and Diseased Brain.** *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* 135 (2015) 381-406.
17. MORLAND, C. *et al.* - **Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCARI.** *Nature Communications,* 8 (2017) 1–9.
18. BETTIO, L. *et al.* - **Modulation of synaptic plasticity by exercise.** *International Review of Neurobiology.* 147 (2019) 295–332.
19. COTMAN, C. W. *et al.* - **Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation.** *Trends in Neurosciences.* 30 (2007) 464–472.
20. LEWITT, M. S., & BOYD, G. W. - **The Role of Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor–Binding Proteins in the Nervous System.** *Biochemistry Insights.* 12 (2019) 1178626419842176.
21. FIRTH, J. *et al.* - **Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis.** *NeuroImage.* 166 (2018) 230–238.
22. KONDO, M. *et al.* - **The 5-HT₃ receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects.** *Molecular Psychiatry.* 20 (2015) 1428–1437.
23. ZIMMER, P. *et al.* - **The effects of different aerobic exercise intensities on serum serotonin concentrations and their association with Stroop task performance: a randomized controlled trial.** *European Journal of Applied Physiology.* 116 (2016) 2025–2034.
24. CERVENKA, I. *et al.* - **Kynurenines: Tryptophan’s metabolites in exercise, inflammation, and mental health.** *Science.* 357(2017).
25. NAY, K. *et al.* - **Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on brain function and neurological disorders.** *International Journal of Molecular Sciences.* 22(2021) 4052.

26. PUDDIFOOT, C. *et al.* - PGC-1 α : Negatively regulates extrasynaptic NMDAR activity and excitotoxicity. *Journal of Neuroscience*. 32 (2012) 6995–7000.
27. MUDÒ, G. *et al.* - Transgenic expression and activation of PGC-1 α protect dopaminergic neurons in the MPTP mouse model of Parkinsons disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 69 (2012) 1153–1165.
28. CHENG, A. *et al.* - Involvement of PGC-1 α in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. *Nature Communications*. 3 (2012) 1212–1250.
29. SIDOSSIS, L., & KAJIMURA, S. - Brown and beige fat in humans: Thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. 125 (2015) 478–486.
30. ISLAM, M. R. *et al.* - The role of FNDC5/Irisin in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Research and Perspectives in Endocrine Interactions*. (2017) 93–102.
31. WRANN, C. D. - FNDC5/Irisin – Their Role in the Nervous System and as a Mediator for Beneficial Effects of Exercise on the Brain. *Brain Plasticity*. 1 (2016) 55–61.
32. YOUNG, M. F. *et al.* - A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 62 (2019) 172–178.
33. MARQUES-ALEIXO, I. *et al.* - Preventive and Therapeutic Potential of Physical Exercise in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants and Redox Signaling*. 34 (2021) 674–693.
34. DOURIS, N. *et al.* - Central fibroblast growth factor 21 browns white fat via sympathetic action in male mice. *Endocrinology*. 156 (2015) 2470–2481.
35. PILOZZI, A. *et al.* - Blood–Brain Barrier Degradation and the Implication of SPARC Protein as a Potential Therapeutic Target for Alzheimer’s Disease. *Alzheimer’s Disease: Drug Discovery*. (2020) 135–149.
36. JENSEN, C. S. *et al.* - Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer’s disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Experimental Gerontology*. 121 (2019) 91–98.
37. MEE-INTA *et al.* - Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. *Cells*. 8 (2019) 691.

38. SVENSSON, M. *et al.* - **Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior.** *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 29 (2015) 577–589.
39. BURTSCHER, J. *et al.* - **The muscle-brain axis and neurodegenerative diseases: The key role of mitochondria in exercise-induced neuroprotection.** *International Journal of Molecular Sciences.* 22 (2021).
40. SAFDAR, A., & TARNOPOLSKY, M. A. - **Exosomes as mediators of the systemic adaptations to endurance exercise.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 8 (2018) 1–24.
41. FULLER, O. K. *et al.* - **The Protective Effect of Exercise in Neurodegenerative Diseases: The Potential Role of Extracellular Vesicles.** *Cells.* 9 (2020) 2182.
42. ZHANG, D. *et al.* - **Aerobic exercise attenuates neurodegeneration and promotes functional recovery – Why it matters for neurorehabilitation & neural repair.** *Neurochemistry International.* 141 (2020) 104862.
43. PINHO, R. A. *et al.* - **Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: An interplay between muscle and brain.** *Antioxidants.* 8 (2019) 529.
44. JANG, Y. *et al.* - **Endurance Exercise Prevents Metabolic Distress-induced Senescence in the Hippocampus.** *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 51 (2019) 2012–2024.
45. TSAI, C.-L. *et al.* - **Distinctive Effects of Aerobic and Resistance Exercise Modes on Neurocognitive and Biochemical Changes in Individuals with Mild Cognitive Impairment.** *Current Alzheimer Research.* 16 (2019) 316–332.
46. MUSCULAR DYSTROPHY ASSOCIATION - **Spinal-Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)** (Consultado em 02/05/2022). Disponível em: <https://www.mda.org/disease/spinal-bulbar-muscular-atrophy>
47. TSITKANOU, S. *et al.* - **The Role of Exercise as a Non-pharmacological Therapeutic Approach for Amyotrophic Lateral Sclerosis: Beneficial or detrimental?** *Frontiers in Neurology.* 10 (2019) 1–14.
48. SAAVEDRA, M. *et al.* - **Recomendações na Abordagem da Esclerose Lateral Amiotrófica.** *Revista da SPMFR.* 32 (2020) 101–119.

49. DESSEILLE, C. *et al.* - Specific physical exercise improves energetic metabolism in the skeletal muscle of amyotrophic-lateral- sclerosis mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 10 (2017) 1–17.
50. LÓPEZ-ORTIZ, S. *et al.* - Physical exercise and alzheimer's disease: Effects on pathophysiological molecular pathways of the disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 22 (2021) 1–29.
51. BROWN, B. M. *et al.* - Exploring the relationship between physical activity, beta-amyloid and tau: A narrative review. *Ageing Research Reviews*. 50 (2019) 9–18.
52. DE LA ROSA, A. *et al.* - Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science*. 9 (2020) 394–404.
53. VALENZUELA, P. L. *et al.* - Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Research Reviews* 62 (2020) 101108.
54. SIDDAPPAJI, K. K., & GOPAL, S. - Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. *AIMS Neuroscience*. 8 (2021) 357–389.
55. LIN, T.-W. *et al.* - Physical Exercise Enhances Neuroplasticity and Delays Alzheimer's Disease. *Brain Plasticity*. 4 (2018) 95–110.
56. GUBERT, C. *et al.* - Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease* 134 (2020) 104621.
57. KOU, X. *et al.* - Physical activity alleviates cognitive dysfunction of alzheimer's disease through regulating the mtor signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 20 (2019) 1591.
58. IMPROTA-CARIA, A. C. *et al.* - Modulation of microRNAs as a potential molecular mechanism involved in the beneficial actions of physical exercise in Alzheimer disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 21 (2020) 1–35.
59. BALESTRINO, R., & SCHAPIRA, A. H. V. - Parkinson disease. *European Journal of Neurology*. 27 (2020) 27–42.
60. AHLSSKOG, J. E. - Aerobic Exercise: Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clinic Proceedings*. 93 (2018) 360–372.

61. JANG, Y. *et al.* - Endurance Exercise Mediates Neuroprotection Against MPTP-mediated Parkinson's Disease via Enhanced Neurogenesis, Antioxidant Capacity, and Autophagy. *Neuroscience*. 379 (2018) 292–301.
62. BARNAT, M. *et al.* - Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science*. 369 (2020) 787–793.
63. CORTES, C. J. *et al.* - Muscle expression of mutant androgen receptor accounts for systemic and motor neuron disease phenotypes in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron*. 82 (2014) 295–307.
64. GUO, L. Y. *et al.* - Exercise in multiple sclerosis and its models: Focus on the central nervous system outcomes. *Journal of Neuroscience Research*. 98 (2020) 509–523.
65. MOTL, R. W., & PILUTTI, L. A. - The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 8 (2012) 487–497.
66. DANIELE, S. *et al.* - Brain ageing and neurodegenerative disease: The role of cellular waste management. *Biochemical Pharmacology*. 158 (2018) 207–216.
67. CASSILHAS, R. C. *et al.* - Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 73 (2016) 975–983.