



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Margarida Barros Files

Relatórios de Estágios sob a orientação da Dra. Susana Caetano e da Dra. Liliana Almeida e Monografia intitulada “A Ação Modeladora do Microbiota Intestinal na Epilepsia” sob a orientação do Professor Doutor João António Nave Laranjinha, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Margarida Barros Files

Relatórios de Estágios sob a orientação da Dra. Susana Caetano e da Dra. Liliana Almeida e Monografia intitulada “A Ação Modeladora do Microbiota Intestinal na Epilepsia” sob a orientação do Professor Doutor João António Nave Laranjinha, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Declaração de Autoria

Eu, Margarida Barros Files, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018302418, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Ação Modeladora do Microbiota Intestinal na Epilepsia” apresentado 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, 5 de setembro de 2023.



(Margarida Barros Files)

Agradecimentos

À minha família, pela paciência e apoio que sempre me demonstraram, em especial nesta etapa marcante. Pela força e confiança que depositaram nas minhas capacidades e pelo incentivo para nunca desistir e conseguir chegar onde estou agora.

Ao Henrique, o amor que Coimbra me trouxe, por me mostrar o que é verdadeiramente a cidade dos estudantes e dos amores e por sempre me apoiar em todas as decisões difíceis ao longo destes árduos anos.

Ao meu grupo de Coimbra – Marta, Rita, Marta, Leonor, Beatriz, Alfredo e Sousa - pelo apoio na cidade que me acolheu estes cinco anos e pelas palavras e momentos vividos que com certeza levarei comigo para o resto da vida adulta.

As minhas companheiras de estágio – Diana e Eva – por terem tornado a experiência por vezes assustadora em algo impactante e que me fez perceber qual o rumo que irei tomar no futuro.

Ao Professor Doutor João António Nave Laranjinha pela orientação e apoio imprescindível nesta reta final e por me fazer ir mais além do que me achava capaz.

À Farmácia São Mamede e respetiva equipa pela oportunidade de aprendizagem, pela rápida e fácil integração e, em especial, à Dra. Susana Caetano pela tutoria e, acima de tudo, profissionalismo demonstrado.

À Fresenius-Kabi, e em particular, ao departamento do Controlo de Qualidade, pela competência demonstrada, pelos ensinamentos e experiência de ficar a conhecer tudo o que envolve a Indústria Farmacêutica.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e todos os que nela estão representados, pelo acolhimento ao longo dos últimos cinco anos.

A Coimbra, por ter sido Coimbra.

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia São Mamede	8
3. Análise SWOT.....	10
3.1. Forças (<i>Strengths</i>).....	10
3.1.1. Localização da Farmácia.....	10
3.1.2. Componente <i>Online</i>	10
3.1.3. Participação em Formações.....	11
3.1.4. Sazonalidade do Estágio.....	11
3.1.5. Preparação de Manipulados.....	11
3.1.6. Serviço Cuida+	12
3.2. Fraquezas (<i>Weaknesses</i>)	12
3.2.1. Receitas Manuais	12
3.2.2. Nomenclatura Comercial vs DCI.....	12
3.2.3. Dermofarmácia.....	13
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	13
3.3.1. Associação a Instituições.....	13
3.3.2. Heterogeneidade de Utentes	13
3.3.3. Serviços Farmacêuticos	14
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	14
3.4.1. Reduzida Componente Prática no Decorrer do MICF.....	14
3.4.2. Rutura de <i>Stock</i>	15
3.4.3. Desconfiança do Utente.....	15
3.4.4. Recursos Humanos.....	15
3.4.5. Alteração nos Preços dos Medicamentos	15
Considerações Finais.....	16
Casos Práticos	16
Caso 1 - Aftas.....	16
Caso 2 - Pilula do Dia Seguinte	16
Caso 3 - Diarreia.....	17
Caso 4 - Obstipação	17
Caso 5 - Fungo Pedicular	18
Referencias Bibliográficas.....	19

Parte II - Relatório de Estágio na Indústria Farmacêutica

Lista de Siglas e Acrónimos	21
1. Introdução.....	22
2. A Empresa.....	23
3. Análise SWOT.....	24
3.1. Forças (<i>Strengths</i>).....	24
3.1.1. Plano de Integração	24
3.1.2. Formação Constante.....	24

3.2. Fraquezas (<i>Weaknesses</i>)	25
3.2.1. Organização.....	25
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	25
3.3.1. Desenvolvimento de <i>Soft Skills</i>	25
3.3.2. Visão Global da Empresa e Percurso do Medicamentos	25
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	26
3.4.1. Plano Curricular de MICF	26
Considerações Finais.....	26
Referências Bibliográficas	27
 Parte III - “A Ação Modeladora do Microbiota Intestinal na Epilepsia”	
Lista de Abreviaturas	29
Resumo	30
Abstract	31
1. Introdução.....	32
2. Epilepsia	32
2.1. Caracterização e Epidemiologia	32
2.1.1. Sintomas	33
2.1.2. Causas.....	35
2.2. Diagnostico e Tratamentos	36
2.3. Complicações e Riscos.....	37
3. Microbiota Intestinal.....	38
3.1. Caracterização	38
3.2. Gut-Brain Axis: Relação entre o Microbiota Intestinal e a Epilepsia	40
3.2.1. Mecanismos	41
3.2.1.1 Via Imune e Inflamatória	41
3.2.1.2 Sistema Nervoso	43
3.2.1.3 Sinalização Enteroendócrina e Metabolitos Microbianos: Neurotransmissores e Ácidos Gordos de Cadeia Curta.....	43
3.2.1.4 Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal	44
3.3. Potenciais Terapias.....	45
3.3.1 Probióticos, Prebióticos e Simbióticos	45
3.3.2 Antibióticos	45
3.3.3. Medicamentos Antiepiléticos	46
3.3.4 Transplante Microbiota Fecal.....	46
4. Dieta Cetogénica e a Sua Implicação na Epilepsia.....	47
4.1 Caracterização	47
4.2. Influência na Epilepsia e seu Mecanismo.....	48
5. Conclusão e Perspetivas Futuras	51
Referências Bibliográficas	52

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional das Farmácias

DCI – Denominação Comum Internacional

FSM – Farmácia São Mamede

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM – Medicamentos Manipulados

I. Introdução

No final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), surge o Estágio Curricular, dada a necessidade de treino que os futuros Farmacêuticos possuem de, em contexto de ambiente prático real, aplicar os conhecimentos científicos adquiridos ao longo de quatro anos e meio, enquanto agentes do medicamento e futuros profissionais de saúde.

O presente relatório pretende abordar a experiência tida e vivida naquela que é, sem dúvida, a área de maior contacto com a população - a Farmácia Comunitária.

A Farmácia Comunitária é, de facto, a área nobre no espectro daquilo que se considera o saber farmacêutico. É o espaço no qual, numa base diária, a população confia e com a qual conta para obter resposta às suas necessidades. Assim, e sendo o utente detentor de cada vez mais informação não fundamentada, impõe-se ao Farmacêutico Comunitário o desempenho de um papel ativo junto da população, no qual se evidencia, além da prestação de cuidados de saúde, a promoção do uso racional do medicamento através do aconselhamento e educação para a correta utilização das variadíssimas terapêuticas à disposição.

Para a realização do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, no período entre os dias 9 de janeiro e 28 de abril de 2023, optei pela Farmácia São Mamede. Esta foi uma escolha ponderada que se deveu não só às boas referências obtidas acerca da mesma bem como a sua localização e oportunidades para uma melhor aprendizagem e formação enquanto profissional.

2. Farmácia São Mamede

A Farmácia São Mamede situa-se na freguesia de São Mamede de Infesta no distrito do Porto.

Esta conta com uma área de atendimento composta por:

- Uma área de atendimento composta por quatro balcões individualizados, bem como diferentes áreas de exposição de produtos bem identificadas, proporcionando facilidade de procura aos seus utentes;
- Um laboratório para preparação de Medicamentos Manipulados (MM);
- Uma área de receção e gestão de encomendas;
- Uma área de armazenamento de medicamentos;
- Um gabinete para a Direção Técnica;
- Dois gabinetes de apoio ao utente;

- Uma instalação sanitária.

A FSM apresenta um horário ininterrupto das 8:30 às 22 horas em dias úteis e das 9 às 21 horas ao sábado e domingo, realizando serviço permanente de 24 horas uma vez por mês, o que permite responder de forma eficaz e competente às mais diversas possíveis necessidades da população.

A equipa técnica era composta por 10 pessoas, das quais seis farmacêuticos, três técnicos de farmácia e um técnico auxiliar de farmácia. A Direção Técnica está a cargo da Dra. Maria Amélia Teixeira de Sousa.

O sistema informático utilizado nos procedimentos da farmácia, desde a gestão dos stocks à dispensa dos medicamentos, é o Sifarma2000[®], desenvolvido pela Associação Nacional das Farmácias (ANF) e cuja instalação está a cargo da Glintt.

A maioria dos utentes que frequentam a FSM são idosos, utentes de longa data ou que habitem na periferia. No entanto, há também utentes provenientes do Centro de Saúde que se localiza perto bem como de localidades mais distanciadas, sendo a Farmácia uma referência a nível dos Medicamentos Manipulados.

Ao longo do período de estágio, foram várias as atividades e funções que desempenhei, todas elas características do normal papel do Farmacêutico Comunitário e próprias do quotidiano de uma estagiária da área, nomeadamente:

- Aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências de medicamentos e produtos de saúde;
- Preparação de medicamentos;
- Dispensa de Medicamentos Manipulados;
- Informação e consulta de documentação científica de utilização em Farmácia;
- Formações para melhorar o conhecimento nos produtos expostos;
- Indicação farmacêutica de medicamentos e produtos de saúde;
- Interação farmacêutico/doente/medicamento e, quando possível, também com outros profissionais de saúde;
- Organização e gestão da Farmácia.

3. Análise SWOT

Tabela I – Análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária

Forças (Strengths)	Fraquezas (Weaknesses)
<ul style="list-style-type: none">• Localização da Farmácia• Componente <i>Online</i>• Participação em Formações• Sazonalidade do Estágio• Preparação de Manipulados• Serviço Cuida+	<ul style="list-style-type: none">• Receitas Manuais• Nomenclatura Comercial vs DCI• Dermofarmácia
Oportunidades (Opportunities)	Ameaças (Threats)
<ul style="list-style-type: none">• Associação a Instituições• Heterogeneidade de Utentes• Serviços Farmacêuticos	<ul style="list-style-type: none">• Reduzida Componente Prática no decorrer do MICF• Rutura de Stock• Desconfiança do Utente• Recursos Humanos• Alteração no Preço dos Medicamentos

3.1. Forças (Strengths)

3.1.1. Localização da Farmácia

A Farmácia São Mamede apresenta-se num local privilegiado na cidade do Porto devido à sua proximidade não só ao Centro de Saúde de São Mamede de Infesta bem como a locais de trabalho e ensino. Esta também apresenta a facilidade de estacionamento por estar numa zona urbanizada e proporcionar assim a possibilidade da deslocação à mesma sem dificuldade.

A sua afluência resultante destes fatores, principalmente em horas de maior fluxo, constitui claramente um fator de preparação para situações de maior pressão, criando e sempre evoluindo a capacidade de lidar com as mesmas, mantendo a competência e profissionalismo, bem como proceder a um atendimento mais ágil e capaz.

3.1.2. Componente *Online*

A FSM apresenta a componente online através do seu site CUIDA.PT, uma farmácia online autorizada pelo Infarmed onde apresenta uma vasta disponibilidade de produtos de

saúde e medicamentos ao domicílio. Este projeto foi lançado em 2020 para proporcionar um acesso mais fácil e rápido a medicamentos e produtos de saúde e beleza.

Disponibiliza também a possibilidade de recolha na farmácia e esta vertente causa uma maior procura pela mesma devido à facilidade e rapidez da obtenção dos produtos.¹

3.1.3. Participação em Formações

Ao longo do período do estágio tive a oportunidade de participar em variadas ações de formação, desde alimentação infantil com a Nestlé a multivitamínicos, passando pelas diferentes gamas de dermofarmácia e cosmética das várias marcas.

Estas formações são uma mais-valia, uma vez que nos permitem consolidar alguns conhecimentos melhor bem como ajudar e melhorar o aconselhamento no contexto real no dia-a-dia.

3.1.4. Sazonalidade do Estágio

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária compreendeu o período entre o início de janeiro e o fim de abril, podendo evidenciar-se a vantagem da obtenção desta experiência entre estes meses, dada a variabilidade dos casos clínicos que surgiram durante esse tempo que proporcionaram uma melhor compreensão nos medicamentos e produtos disponíveis no mercado para cada situação.

Assim, durante os meses de janeiro e fevereiro observou-se uma notória procura por medicamentos dedicados ao tratamento de constipações também devida à fragilidade do sistema imunológico após o uso de máscara contínuo. Por outro lado, ao longo dos meses de março e abril, altura em que os níveis de pólenes e poeiras aumentam, houve um acréscimo da procura de soluções para as alergias.

3.1.5. Preparação de Manipulados

Durante o período do estágio houve várias situações de rutura de stock devido à falta de materiais nas indústrias e isso causou a falta de certos medicamentos. Isto levou a que pudesse experienciar a preparação de certos medicamentos que em outrora não seriam preparados.

Para além disso pude ainda observar a preparação de medicamentos manipulados de uso veterinário, algo que em MICF não é abordado visto que apenas abordamos teoricamente a área veterinária, bem como certos medicamentos destinados a patologias específicas que necessitavam de ajuste na dose por esta ainda não existir no mercado.

Desta forma, a observação recorrente desta prática permitiu uma familiarização melhor com as técnicas galénicas, como o encapsulamento, preparação de pomadas e soluções de aplicação tópica, bem como as tabelas de cálculo do custo do manipulado.

3.1.6. Serviço Cuida+

A FSM apresenta a possibilidade de Aconselhamento Personalizado que através de aparelhos especializados permite saber o estado da pele a nível de hidratação, manchas, rugas e oleosidade bem como do cabelo ao nível da densidade capilar, caspa e oleosidade, proporcionando um aconselhamento específico para cada indivíduo para garantir que vai ao encontro das necessidades individuais de cada um.

Através deste serviço pude experienciar o manuseamento dos aparelhos bem como perceber melhor a área da dermofarmácia e cosmética para no futuro aplicar os conhecimentos no aconselhamento.²

3.2. Fraquezas (*Weaknesses*)

3.2.1. Receitas Manuais

Apesar de nos dias de hoje, a grande maioria das prescrições medicamentosas se executar num formato eletrónico, mantém-se ainda uma utilização das receitas manuais. Estas podem ser prescritas apenas em determinados cenários, sendo eles a inadaptação do prescrito, falha informática, prescrição ao domicílio ou caso haja um máximo de 40 receitas mensais. Além disso, estas possuem uma compilação de regras e requisitos para a sua prescrição, como a presença de vinheta do médico prescrito acompanhada do local de prescrição, a presença da exceção legal, dados do utente, organismo de participação e, por fim, data e assinatura do prescritor.

Todas estas especificações mencionadas, aliadas, várias vezes, à dificuldade na interpretação da caligrafia e também aos inúmeros suborganismos, despachos e portarias, muitas vezes, conduzem a um atendimento mais demorado e propenso a erros no processo da dispensa.

3.2.2. Nomenclatura Comercial vs DCI

No decorrer do MICF, o contacto com os medicamentos era feito através do seu princípio ativo, ou DCI, o que gerou uma diminuição da noção em relação às marcas. Posto isto, a ligação dos fármacos aos respetivos nomes comerciais foi, claramente, uma das grandes dificuldades do estágio ao nível do atendimento e aconselhamento farmacêutico.

Sendo assim, numa maneira de otimizar o serviço farmacêutico, este foi o obstáculo que, apesar de relativamente mitigado com o trabalho de *backoffice*, juntamente com o desconhecimento das medicações por parte dos utentes, muitas vezes levava a que se passasse mais tempo a tentar descobrir os medicamentos desejados do que propriamente a aconselhá-los ou a proceder à sua dispensa, criando assim uma sensação de ceticismo por parte do utente perante nós, estagiários.

3.2.3. Dermofarmácia

Esta área da dermofarmácia e cosmética é uma área muito extensa, com uma importância exorbitante no que diz respeito ao aconselhamento ao utente. Neste sentido, torna-se obrigatório que os estudantes adquiram uma boa formação a este nível, algo que, na minha opinião, não se verifica. No dia-a-dia do estágio somos muitas vezes confrontados com utentes que necessitam de auxílio nas escolhas dos produtos indicados para os seus problemas, no entanto, ao longo do MICF, especificamente na Unidade Curricular de Dermofarmácia e Cosmética, o foco desvia-se do eventual serviço prestado à população, havendo poucas hipóteses de conhecer e estudar casos práticos e focando sobretudo no desenvolvimento galénico e tecnológico dos diferentes tipos de produtos existentes no mercado.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Associação a Instituições

A Farmácia de São Mamede apresenta uma relação de colaboração com vários lares e instituições com os quais se responsabiliza a auxiliar através da gestão do receituário e fornecimento da medicação adequada às necessidades de cada utente.

Desta forma, durante o período de estágio tive a oportunidade de auxiliar na dispensa dos medicamentos o que me permitiu aprofundar e exercitar os meus conhecimentos em relação à farmacologia dos medicamentos em questão.

3.3.2. Heterogeneidade de Utentes

Na Farmácia Comunitária os diferentes casos práticos que surgem diariamente obrigam a que o farmacêutico disponha de um conhecimento amplo e abrangente de forma a ter capacidade de prestar os melhores cuidados, sendo assim, devemos estar preparados para utentes completamente familiarizados com a sua medicação, preenchendo apenas algumas lacunas no que toca à compreensão da terapêutica, como também para utentes que desconheçam quase totalmente a sua medicação.

Na Farmácia São Mamede, devido à sua localização perto do Centro de Saúde, existe uma vasta heterogeneidade de utentes, o que fez com que me defrontasse, numa base diária com várias situações.

3.3.3. Serviços Farmacêuticos

Num sentido de atender às necessidades dos utentes, a Farmácia São Mamede apresenta ao seu dispor acompanhamento em Nutrição e Podologia, sendo duas áreas com uma procura crescente por parte da população.

O contacto com estes serviços foi uma mais-valia pois permitiu um contacto com os profissionais da área bem como uma consciencialização dos produtos e métodos usados.

Tive ainda a oportunidade de fazer medições de parâmetros bioquímicos, como a glicemia, a colesterolémia e pressão arterial. Através destes serviços, e em conversa com os utentes, podem-se identificar situações de risco, bem como a necessidade de intervenção farmacêutica.

Para além disso, vários profissionais de saúde presentes na farmácia apresentavam o curso de administração de injetáveis o que apresentou ser uma mais-valia para a familiarização dos medicamentos injetáveis e vacinas de administração em farmácias.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Reduzida Componente Prática no Decorrer do MICF

Apesar da presença de um estágio de verão de 140 horas prévio ao estágio curricular no final do 5º ano do MICF, este último é que nos demonstra a realidade e nos coloca em contacto com o que poderá ser a nossa vida profissional, demonstrando um défice da componente prática ao longo do curso.

As variadas repercussões deste défice a nível da componente pratica são o quase total desconhecimento das rotinas diárias da profissão, bem como a predominante falta de confiança no momento do atendimento e respetivo aconselhamento. Mesmo obtendo um conhecimento minimamente amplo, a realidade é que o plano teórico e o plano prático são distintos. Só com o estabelecimento de rotinas de atendimento é que é possível criar a aptidão de alcançar um raciocínio lógico, por vezes em posições de pressão, de forma a elencar conhecimentos com a intenção de realizar um melhor aconselhamento, tendo sempre como propósito principal o bem-estar e conforto dos utentes.

3.4.2. Rutura de Stock

Durante o período de estágio na Farmácia de São Mamede, várias foram as vezes que me deparei com cenários em que os *stocks*, por parte das indústrias, entravam em rutura.

Várias vezes, os utentes se deslocavam à farmácia à procura dos seus medicamentos habituais, ao não haver esses medicamentos, criava-se uma certa desconfiança, por haver discrepância de *stock* entre farmácias relativamente a certos medicamentos como o Ozempic® ou Trulicity® o que resultava em descontentamento por parte dos utentes.

3.4.3. Desconfiança do Utente

Ao longo do estágio curricular na FSM, e especificamente durante o período em que me foi permitido fazer o atendimento ao público, tornou-se evidente a preferência, por parte dos utentes, em serem atendidos por parte de um colaborador em específico devido à confiança que o utente já demonstrava com o mesmo ou apenas porque considerava o meu atendimento moroso.

Contudo, com a passagem do tempo e com a criação de mecanismos e aumento da confiança e conhecimento acerca dos medicamentos, do Sifarma e dos utentes, permitiram-me adquirir agilidade para tornar o processo de atendimento mais ágil e eficaz.

3.4.4. Recursos Humanos

Perto do final do meu período de estágio houve a saída de colaboradores, o que gerou uma dificuldade tanto na organização da área da receção e gestão de encomendas como no atendimento em geral, mas devido ao conhecimento que me havia sido disponibilizado durante a maior parte do estágio pude assumir uma posição de ajuda durante esta fase fazendo-me crescer profissionalmente ao assumir uma posição de maior responsabilidade.

Estas saídas também causaram algum descontentamento por parte dos utentes que normalmente se deslocavam para os colaboradores a quem estavam acostumados.

3.4.5. Alteração nos Preços dos Medicamentos

As continuas alterações nas participações e nos preços dos medicamentos quer devido à inflação quer devido à falta de materiais são uma ameaça para a farmácia, na medida em que, causam situações de desconfiança e descontentamento por parte do utente criando uma sensação de que poderá estar a pagar mais caro na farmácia em questão comparativamente a outra que comprou anteriormente. Esta situação pode ser mal interpretada e compreendida o que pode levar à perda ou não fidelização de utentes.

Considerações Finais

Este estágio curricular em Farmácia Comunitária revelou-se uma etapa crucial no entendimento do que é na realidade o papel do Farmacêutico na comunidade, bem como uma das fundações para aquilo que ambiciono não só como profissional, mas também como pessoa.

Com o estágio, tive a chance de adquirir e consolidar conhecimentos inerentes às competências do Farmacêutico e, além disso, pude experienciar a vertente mais humanística que, decerto, promove e contribui para a valorização da profissão na sociedade.

Num contexto de continuo crescimento, encontrei um desafio complexo, mas que me permitiu crescer exponencialmente enquanto pessoa e profissional, ao lado de colegas e utentes, do qual, olhando para trás, me poderei orgulhar.

Resta-me agradecer a toda a equipa da Farmácia São Mamede, e em especial à minha orientadora, a Dra. Susana Caetano, pela compreensão e disponibilidade demonstrada ao longo de todo este percurso e por sempre me terem feito sentir uma parte integrante da equipa. Posto isto, parto com um misto de emoções, com a sensação de dever cumprido, mas não satisfeita talvez por sentir que esta área é com a qual me identifico mais deixando-me a sentir uma necessidade de voltar.

Casos Práticos

Caso I - Aftas

Um senhor com cerca de 50 anos dirige-se à Farmácia São Mamede com queixas de aftas recorrentes quando tomava antibiótico que o incomodavam sistematicamente. Diz já ter tomado UL250[®] tendo resultado, mas não achou suficiente.

Sabendo isto, aconselhei um protetor gástrico para controlar e reduzir a acidez do estômago para ver se diminuía as aftas. Aconselhei também, como forma de prevenção, algumas medidas não farmacológicas, tais como a redução de certos alimentos que podem causar um aumento das aftas onde inclui alimentos picantes ou condimentados, alimentos salgados e frutas cítricas, privilegiando alimentos ricos em vitaminas e mineiras bem como alimentos macios.

Caso 2 - Pilula do Dia Seguinte

Uma senhora na faixa etária dos 20 aos 25 anos dirigiu-se à Farmácia São Mamede para obter a pilula do dia seguinte pois teve uma relação sexual em que ocorreu a rutura do método contraceutivo e não se encontrava a tomar a pilula como método anticoncepcional.

Sendo assim, fiz a avaliação da utente, questionei em que fase o ciclo menstrual se encontrava ao que respondeu que esperava a próxima menstruação nesses dias o que constatava que não se encontrava em fase de ovulação, mas mesmo assim por questões de segurança continuou a solicitar a contraceção de emergência³. Para poder aconselhar adequadamente perguntei há quanto tempo tinha ocorrido a relação sexual ao que respondeu ter sido há 12 horas, neste caso recomendei a pilula com levonorgestrel, Postinor[®], pois esta atua até 72 horas e o tempo entre a toma e a relação sexual era bastante inferior⁴.

Colocadas as questões informei a utente acerca do modo de administração, dos efeitos secundários, das possíveis perturbações menstruais e alertei que esta não deve ser tomada regularmente.

Caso 3 - Diarreia

Um senhor com cerca de 65 anos dirige-se à Farmácia São Mamede com queixas de diarreia que o incomoda há alguns dias e não passa. Diz que já tomou Imodium duas vezes e não resultou.

Escutando isto, questionei sobre a existência de febre, ao que o utente respondeu negativamente, bem como quando questionado acerca da presença de sangue ou muco nas fezes. Sugeri então que voltasse a tentar o Imodium e alertei que, para que consiga o efeito esperado, deveria cumprir uma terapia completa e não desistir após a segunda toma⁵. Informei que inicialmente deveria tomar dois comprimidos e, depois, um comprimido após cada dejeção diarreica. Indiquei, também, a levar um regulador da flora intestinal, neste caso o Atyflor[®], de maneira a repor e reequilibrar o microbioma. Para além destas medidas farmacológicas, sugeri também a adoção de algumas medidas não farmacológicas, como a ingestão abundante de água e eletrólitos, o consumo de alimentos pobres em fibra e a reeducação intestinal.

Caso 4 - Obstipação

Uma senhora de 59 anos dirige-se à Farmácia de São Mamede com queixas de obstipação. Está de férias e nos últimos tempos esta situação tem vindo a agravar-se, referindo ainda que de vez em quando tem sangue nas fezes.

Posto isto, questionei se tinha alguma patologia associada ou se fazia alguma medicação específica, ao que respondeu que fazia ferro, tendo este como efeito secundário a possibilidade de obstipação. Sugeri então que tomasse um laxante osmótico e indiquei a ingestão de líquidos, alimentos com mais fibra, vegetais e se possível criar um horário para evacuação.

Questionei ainda se as fezes teriam sangue, se seria vermelho vivo e se tinha hemorroidas ao que me respondeu positivamente a ambas as questões, neste caso sugeri então o uso de uma pomada para as hemorroidas, o Neofitoroid[®] que iria aliviar a dor e proteger a mucosa⁶, juntamente com o uso de flavonoides, o Daflon[®] para ajudar a melhorar a circulação venosa. Como medidas não farmacológicas recomendei a atenção à ingestão de certos alimentos como o café e queijos. Alertei ainda que caso a situação se mantivesse teria de se deslocar ao médico.

Caso 5 - Fungo Pedicular

Um senhor com 70 anos chega à Farmácia São Mamede com queixas de que duas das unhas dos pés tinham sofrido uma alteração de cor e ficado mais grossas e que já lhe provocava alguma dor. Refere que a esposa tem o mesmo problema, mas que não se quer deslocar à farmácia para mostrar.

Foi pedido para se dirigir ao gabinete, descalçar e mostrar o aspeto das mesmas. Verificou-se que as duas unhas apresentavam alteração de cor com coloração negra e um espessamento muito acentuado, sendo que as outras unhas já estavam a ficar com manchas iniciais.

Alertei então que o tratamento das mesmas seria superior a 4 semanas, indicando um antifúngico tópico com utilização de uma lima descartável para diminuir o espessamento e permitir a atuação do antifúngico mais eficazmente. Como medidas não farmacológicas recomendei o uso de um sapato confortável e não apertado, o uso de meia de algodão e evitar sapatilhas ou calçado que aumente a transpiração, sugerindo ainda o uso de um spray com ação antimicótica em todo o calçado que usa regularmente.

Após o aconselhamento pedi que viesse para uma reavaliação após as 4 semanas porque se não houvesse melhoria teria de ser reencaminhado para o médico para utilização de um tratamento sistémico.

Referencias Bibliográficas

1. **Sobre nós | Cuida.pt** - [Consult. 26 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.cuida.pt/sobre-nos.html>
2. **Aconselhamento personalizado | Farmácia de São Mamede - Porto - Encomendas e marcações online. Farmácia online.** - [Consult. 26 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.farmaciasaomamede.com/aconselhamento-personalizado/>
3. **Pílula do dia seguinte** - [Consult. 28 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-sexual-e-reprodutiva/pilula-do-dia-seguinte/>>.
4. **Postinor, a pilula do dia seguinte - Postinor - Pesquisa Google** - [Consult. 28 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.google.com/search?q=Postinor%2C+a+pilula+do+dia+seguinte+-+Postinor&oq=Postinor%2C+a+pilula+do+dia+seguinte+-+Postinor&aqs=chrome.69i59.328j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
5. **Diarreia** - [Consult. 29 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/#>
6. **NeoFitoroid Biopomada - Aboca** - [Consult. 29 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/neofitoroid-biopomada-2/>

Parte II

Relatório de Estágio na Indústria Farmacêutica



Lista de Siglas e Acrónimos

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CQ – Controlo de Qualidade

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FTIR – Fourier-Transform Infrared

HPLC – High-Performance Liquid Chromatography

IF – Indústria Farmacêutica

IV – Intravenoso

LCQ – Laboratório do Controlo de Qualidade

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

UV – Ultravioleta

I. Introdução

Seguindo a premissa da variabilidade das saídas profissionais que caracteriza o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) disponibiliza a possibilidade de realizar um estágio curricular adicional ao estágio em Farmácia Comunitária. Deste modo, e após alguma incerteza, decidi explorar a oportunidade proporcionada, optando pela área da Indústria Farmacêutica (IF). Esta foi uma escolha que me interessava devido à curiosidade pessoal pela área em questão, bem como a quase ausência de conhecimento e experiências prévias neste departamento.

O presente relatório tenciona abordar a experiência vivida num dos mais relevantes intervenientes do ciclo do medicamento, sendo uma área que, por se caracterizar por uma elevada especialização, requer igualmente um nível elevado e diferenciado de formação, a Indústria Farmacêutica.

A área da Indústria Farmacêutica está sempre em evolução e crescimento, o que impulsiona a procura por novos medicamentos e formulações. Este processo de desenvolvimento exige uma ampla e diversificada gama de especialistas, com diferentes experiências tanto no meio académico quanto profissional. Por entre esses profissionais, o destaque recai sobre o Farmacêutico, responsável por garantir o conhecimento técnico e científico, bem como assegurar a adesão às Boas Práticas de Fabrico (BPF). Nesse contexto, a ação do Farmacêutico abrange diversos setores e departamentos, desde a Garantia de Qualidade ao Controlo de Qualidade, bem como as áreas dos Assuntos Regulamentares, entre outras.

Posto isto, após a escolha da indústria que mais se destacava para o estágio que gostaria de realizar, iniciei o estágio na empresa a 2 de Maio com conclusão a 21 de Julho de 2023. A escolha foi principalmente motivada pelo interesse prévio em compreender a realidade da Indústria Farmacêutica. Isso, juntamente com as boas recomendações que reuni e absorvi através de atividades extracurriculares, bem como à proeminente posição que a indústria detém a nível nacional e que continua a consolidar internacionalmente, foram os fatores essenciais nesta seleção.

O início do estágio pressupôs a escolha de um departamento específico, no meu caso, o departamento escolhido foi o Laboratório do Controlo de Qualidade (LCQ), este está dividido em três equipas tendo sido colocada numa delas durante a duração dos três meses de estágio.

Durante estes três meses pude lidar com vários métodos de análise usados para analisar os produtos fabricados.

Durante o primeiro mês incidi mais sobre o Método de Infravermelhos (FTIR), com esta técnica era possível fazer a identificação do princípio ativo do medicamento. Após a familiarização com este método passei para os métodos que envolviam técnicas mais complexas como:

- Aspetto da solução (Coloração), onde é preparada uma solução a partir do pó e avaliada a sua coloração contra um conjunto de soluções padrão determinando qual a coloração mais próxima;
- Turbidimetria, que mede a turbidez de uma amostra, este ensaio pode ser realizado visualmente, por comparação com uma gama de padrões de formazinha com diferentes concentrações, ou utilizando um equipamento, o turbidímetro. A turbidez da solução é determinada fazendo passar um feixe de luz através da amostra, verificando o quanto o feixe de luz é atenuado, face ao branco, é determinada a turbidez;
- Absorvância (UV/Visível), que mede a capacidade dos materiais, neste caso uma solução, de absorver radiações numa frequência específica, para tal, utiliza-se um equipamento específico, o espectrofotómetro de UV/Visível;
- Auxiliei ainda na realização de doseamentos de HPLC ;
- Reconstituição de soluções para a análise de partículas visíveis.

2. A Empresa

O estágio foi realizado numa Empresa Farmacêutica Internacional com sede na Alemanha, tendo iniciado a sua atividade em Portugal em 2005 após a sua aquisição de uma empresa farmacêutica portuguesa, expandindo assim o portefólio de medicamentos IV.

Esta Indústria Farmacêutica inclui no seu portefólio de produtos que gere diariamente uma enorme gama de medicamentos genéricos IV, terapêuticas de perfusão e nutrição clínica, assim como dispositivos médicos para a sua administração. Está também inserida na medicina transfusional e das terapias celulares pois providencia produtos para a colheira de sangue total e processamentos de componentes sanguíneos. No âmbito dos biossimilares desenvolve-se produtos direcionados para a oncologia e doenças autoimunes¹

3. Análise SWOT

Tabela 2 – Análise SWOT do Estágio em Indústria Farmacêutica

Forças (Strengths) <ul style="list-style-type: none">• Plano de Integração• Formação Constante	Fraquezas (Weaknesses) <ul style="list-style-type: none">• Organização
Oportunidades (Opportunities) <ul style="list-style-type: none">• Desenvolvimento de <i>Soft Skills</i>• Visão Global da Empresa e Percurso do Medicamento	Ameaças (Threats) <ul style="list-style-type: none">• Plano Curricular de MICF

3.1. Forças (Strengths)

3.1.1. Plano de Integração

Quando um novo colaborador da equipa ou estagiário chega à empresa, o departamento de Recursos Humanos coordena uma reunião onde nos apresentam uma formação sobre as BPF; Saúde, Ambiente e Segurança; Farmacovigilância, entre outras. Posteriormente, a cada estagiário é designado um orientador que tem a responsabilidade de oferecer orientação e aconselhamento durante o decorrer das suas tarefas, para isso, proporciona novamente a oportunidade de leitura, durante a primeira semana, dos procedimentos aplicados no laboratório para uma melhor execução das suas funções aquando da entrada no laboratório.

Este é um plano que facilita e acelera o processo de integração dos estagiários, visto o período de estágio ser curto, resultando assim numa eficácia superior do desempenho das funções de cada um, resultando num ambiente de trabalho mais saudável e produtivo.

3.1.2. Formação Constante

Independentemente da área profissional, a formação desempenha um papel essencial no eficiente desempenho das funções individuais, isso pode envolver tanto a preparação direta para as tarefas específicas quanto o fornecimento de conhecimentos complementares para se integrar adequadamente na entidade profissional correspondente.

Enquanto estagiária na empresa, tive a oportunidade de assistir a algumas formações, numa fase inicial acedi à leitura dos procedimentos que iria realizar no decorrer do estágio, outras tive a oportunidade de ter a formação por parte da minha orientadora.

Por outro lado, mediante as tarefas realizadas durante os três meses e conforme a mudança de setor, recebi formação por parte dos colegas do laboratório que estavam mais cientes do procedimento necessário naquele setor o que me proporcionava uma autonomia no desempenho das funções que me tinham sido atribuídas.

3.2. Fraquezas (*Weaknesses*)

3.2.1. Organização

Durante os três meses de estágio estavam ausentes duas colaboradores na equipa a que eu pertencia, o que gerou um desalinhamento nas funções distribuídas por igual no resto da equipa, isto levou a uma dificuldade em manter a organização e o fluxo de trabalho no sector.

Sendo a primeira vez que experienciei a Indústria Farmacêutica não tinha noção dos aspetos que influenciavam imensamente a estrutura de uma equipa quando esta apresenta já um método estabelecido de dispor as funções, tendo sido uma mais valia poder experienciar tal desequilíbrio também para aprender como resolver os problemas quando estes surgem no dia-a-dia de um Farmacêutico.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Desenvolvimento de *Soft Skills*

No percurso do estágio realizei vários tipos de tarefas, algo natural, considerando que integrei em vários procedimentos. Frequentemente, ao realizar essas tarefas, para além dos conhecimentos técnicos e científicos intrínsecos adquiridos ao longo do MICF, outros elementos e habilidades foram gradualmente desenvolvidos e refinados. Destas habilidades, as ditas *soft skills*, destaco a evolução da capacidade crítica, a gestão do tempo, a resolução de problemas, proatividade e o aprofundar dos conhecimentos na área laboratorial.

3.3.2. Visão Global da Empresa e Percurso do Medicamentos

A indústria farmacêutica apresenta um conjunto de oportunidades muito próprias quando comparada com outras vertentes profissionais do MICF.

Ao integrar no Laboratório de Controlo de Qualidade tive a oportunidade de presenciar e obter uma compreensão mais concreta, clara e ampla da complexidade não só estrutural, mas também dos processos presentes na empresa, o que me proporcionou uma maior perceção das diferentes áreas e departamentos existentes, bem como uma maior consciencialização das diversas oportunidades que estão disponíveis para os Farmacêuticos.

Do mesmo modo, ao longo do estágio tive a oportunidade de visitar a Área de Produção e o Laboratório de Microbiologia e contactar com os profissionais envolvidos nos processos aí existentes, o que gerou um maior conhecimento no ciclo do medicamento, desde a entrada das matérias-primas, passando pelas etapas de fabrico e seus controlos, até chegar ao embalamento e posterior saída para o mercado.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Plano Curricular de MICF

Durante os cinco anos do MICF, os estudantes são expostos a uma gama ampla de disciplinas diretamente relacionadas com as várias oportunidades profissionais futuras. Inclusive, há unidades curriculares específicas voltadas para a Indústria Farmacêutica e a possibilidade de realizar um estágio nesta área é oferecida. No entanto, apesar desta oferta abrangente no currículo, acredito que existe espaço para melhorias, fortalecendo essa vertente do curso. Além disso, a abordagem adotada pelos professores em relação a estes assuntos parece resultar numa imagem distorcida e pouco realista do que realmente experienciei no meu estágio.

Considerações Finais

Ao chegar à fase final do meu percurso no MICF, chegou também o momento de realizar o estágio curricular, que neste caso foi na área da Indústria Farmacêutica. Esta experiência revelou-se, sem dúvida, extremamente enriquecedora devido à oportunidade única de vivenciar e interagir neste meio. Esta etapa, crucial por anteceder a entrada no mercado de trabalho, é indispensável para um melhor entendimento do papel do Farmacêutico no setor, sendo além disso, uma das bases para aquilo que ambiciono enquanto individuo e profissional.

Através deste estágio e devido ao meu envolvimento no Laboratório de Controlo de Qualidade, a abrangência das tarefas que realizei ao longo dos três meses proporcionaram-me uma visão mais precisa dessa área bem como uma noção mais concreta das tarefas diárias, permitindo-me desenvolver uma ampla gama de competências pessoais e profissionais que, num mundo e num setor em constante evolução, se mostraram indispensáveis para encontrar soluções para as novas questões que iram surgir inevitavelmente.

Resta-me por fim expressar a minha gratidão com toda a equipa do Laboratório de Controlo de Qualidade pela calorosa receção e pela forma como me integraram na equipa. Agradeço também pela compreensão e disponibilidade demonstrada ao longo de toda esta

jornada, esclarecendo todas as dúvidas inevitáveis que surgiam. Sempre me senti parte integrante da equipa, algo que valorizo substancialmente.

Posto isto, parto com a convicção de que fiz a escolha certa ao optar pela empresa como local de estágio e com a sensação de dever cumprido, esperando ter sido um contributo valioso e útil, e que de alguma forma tenha auxiliado no progresso contínuo da empresa.

Referências Bibliográficas

1. **Um olhar sobre a Fresenius Kabi - Fresenius Kabi Portugal** - [Consult. 26 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.fresenius-kabi.com/pt/a-empresa/um-olhar-sobre-a-fresenius-kabi>

Parte III

Monografia

“A Ação Modeladora do Microbiota Intestinal na Epilepsia”

Lista de Abreviaturas

ATP – Adenosina Trifosfato

BHE – Barreira Hematoencefálica

CC – Corpos Cetónicos

CE – Células Enteroendócrinas

CT – Tomografia Computorizada

DC – Dieta Cetogénica

EEG – Eletroencefalograma

FMT – Transplante do Microbiota Fecal

LCT DC – Dieta Cetogénica de Triglicerídeos de Cadeia Longa

MAD – Dieta de *Atkins* Modificada

MCT DC – Dieta Cetogénica de Triglicerídeos de Cadeia Média

MRI – Imagem de Ressonância Magnética

MRNA – Micro Ácido Ribonucleico

RNA – Ácido Ribonucleico

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

SCFAs – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

SNC – Sistema Nervoso Central

SUDEP – *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*

TCA – Ciclo do Ácido Tricarboxílico

Resumo

A epilepsia é uma doença em que ocorrem convulsões recorrentes causadas por descargas elétricas anormais do cérebro. Pode ser controlada, na sua maioria, por um ou mais medicamentos antiepiléticos, mas há casos em que se torna resistente aos medicamentos e estes deixam de ajudar a controlar as crises.

Há, portanto, a necessidade de implementar estratégias inovadoras na prevenção da doença. Estudos recentes suportam que, para além do tratamento farmacológico clássico, o microbiota intestinal e o estilo de vida traduzido em dietas específicas tem benefícios no controlo da doença. A relevância destas novas estratégias relaciona-se com o facto de ambas serem variáveis que podem ser ajustáveis de modo a promover a saúde.

De facto, as dietas têm sido utilizadas na tentativa de controlar as crises epiléticas ao longo dos séculos. No entanto, para além das meras correlações, os estudos dos mecanismos moleculares bem assim como dos processos celulares, nomeadamente a descoberta do Eixo Intestino-Cérebro a par dos efeitos da Dieta Cetogénica, suportam uma base racional e científica, para controlar as crises epiléticas e melhorar a qualidade de vida dos doentes

Assim, nesta monografia de final de curso pareceu-nos muito relevante discutir estes aspetos inovadores no tratamento da Epilepsia, uma doença comum que afeta milhões de pessoas.

Palavras-chaves: Gut-Brain Axis, Epilepsia, Microbiota Intestinal, Convulsões, Dieta Cetogénica.

Abstract

Epilepsy is a disorder where seizures occur recurrently caused by abnormal electrical discharges from the brain. It can be controlled mostly by one or more antiepileptic medicines but there are some cases where it becomes drug resistant and those medicines subside and can no longer help control the seizure.

Thus, there is the urgente need for new and innovative strategies to prevent the disease. Recent studies support that, beyond traditional pharmacological treatments, the intestinal microbiota and lifestyle associated with specific diets exert beneficial effects against the disease. The relevance of these approaches becomes clear when considering that they might me adjustable variables to promote health.

In fact, diets have been used in an attempt to control epileptic seizures throughout centuries. Nevertheless, beyond more correlations, recente molecular and celular studies, notably the description of the Gut Brain Axis and the effects of Ketogenic Diets, support a rational scientific basis to subdue the seizures and improve the quality of life.

In sum, I found pertinente in this final monography to address these new and innovative treatments for epilepsy, a common disease affecting millions of people.

Keywords: Gut-Brain Axis, Epilepsy, Gut Microbiome, Seizures, Ketogenic Diet.

I. Introdução

A Epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por convulsões recorrentes, caracterizadas resultando de episódios temporários de atividade elétrica excessiva de um grupo de células do cérebro que desregulam a comunicação entre células cerebrais. Estas podem causar alterações no funcionamento do cérebro, de comportamento e movimento involuntário do corpo humano.

O Microbiota Intestinal, apesar de ainda ter reduzida a informação disponível sobre a sua composição e função, está a tornar-se um órgão com grande interesse clínico devido à sua vasta diversidade de organismos que criam um ecossistema autossuficiente que tem benefícios não só no órgão em causa, mas em toda a saúde humana.

Tendo em conta o elevado número de casos de Epilepsia cuja etiologia não é ainda inteiramente conhecida e, por outro lado, o interessa é casa vez maior da relação entre o microbiota intestinal e o cérebro (Gut-Brain Axis).

A presente monografia tem como objetivo discutir a relação do microbiota intestinal com a epilepsia, para a qual se realizou uma revisão bibliográfica relativamente a relação bidirecional existente entre a Epilepsia e o Microbiota Intestinal, bem como à focalização individual de cada tópico.

2. Epilepsia

2.1. Caracterização e Epidemiologia

A Epilepsia é uma doença neurológica crónica e não comunicável comum, afetando 1 em cada 26 pessoas resultando em 50 milhões de casos¹ constatados em 2020, sendo mais comum em crianças ou adultos de idade mais avançada. Os homens desenvolvem a doença mais facilmente que as mulheres devido, provavelmente, à maior exposição a fatores de risco elevados.

A atividade cerebral implica a atividade concertada e regulada de vários tipos de células, incluindo a comunicação neuronal por via química e elétrica. A atividade neuronal é regulada não só por fatores intracelulares, mas, também, pelo ambiente onde a célula se insere, uma vez que o tipo, número e distribuição dos canais iónicos, recetores e o próprio metabolismo, pode resultar da expressão genética em função do ambiente celular.² A complexidade inerente ao número e rede integrada de interações entre as células do cérebro, torna difícil o conhecimento da etiologia das doenças do cérebro, incluindo a epilepsia.

Apesar dos mecanismos moleculares e processos celulares subjacentes à Epilepsia serem largamente desconhecidos, para além da desregulação de circuitos excitatórios ou inibitórios após lesão cerebral já conhecidos há algum tempo, em face da alteração da expressão de genes que controlam a sinalização por neurotransmissores, canais iônicos, estrutura sináptica e inflamação, estudos recentes de expressão de MicroRNA em modelos experimentais e em humanos mostram que esta família de pequenos RNAs não codificantes que controlam os níveis de expressão de múltiplas proteínas ao diminuir a estabilidade e translação do mRNA, podem estar implicados nos mecanismos regulatórios e, portanto, constituírem biomarcadores e alvos terapêuticos chave na epilepsia.³

2.1.1. Sintomas

Os sintomas convulsivos podem variar dependendo do tipo de convulsão (Figura 1), sendo as mais comuns com uma presença de 60% designadas convulsivas, destas, um terço denomina-se Convulsão Generalizada e os restantes dois terços intitula-se de Convulsões Focais. Os restantes 40% são não convulsivos, tal como a ausência que apenas se caracteriza pela diminuição da consciencialização, mas sem uma causa exata.⁴

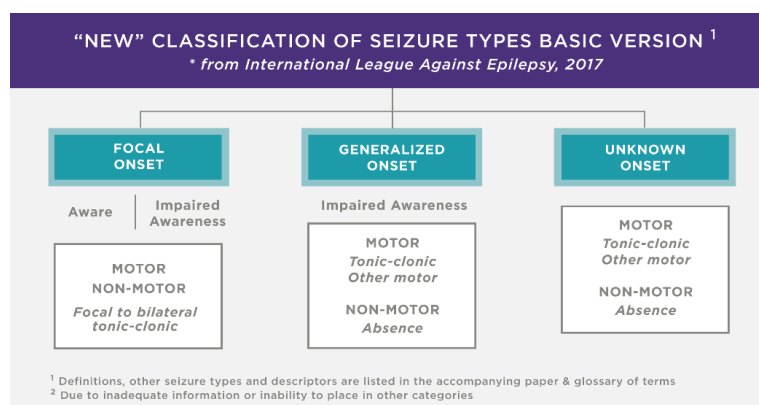


Figura 1 – Diferentes Tipos de Convulsões

No caso das Convulsões Focais podemos separá-las em duas categorias:

- Convulsões Focais Sem Perda de Consciência, estas podem causar uma sensação de *deja vu*, podendo alterar emoções ou modificar a maneira como as coisas aparentam, sabem ou soam;
- Convulsões Focais com Reduzida Consciencialização, devido à mudança ou perda de noção esta pode ser interpretada como um sonho, levando a pessoa a realizar movimentos repetitivos tais como esfregar as mãos, mastigar ou andar em círculos. Esta categoria de convulsões pode-se dispersar de um hemisfério

para o outro, o que causa a mudança de convulsão focal para bilateral, podendo a pessoa experienciar uma Convulsão Tónica-Clónica.⁵

Os tipos de Convulsão Focal, mesmo sendo restritas a um hemisfério podem ter diferentes lóbulos tais como, o lóbulo frontal que controla o movimento, o lóbulo temporal que tem função na memória a curto prazo e nas emoções e o lóbulo occipital que afeta a visão⁵.

Relativamente à Convulsão Generalizada, esta afeta ambos os hemisférios cerebrais e inclui:

- Convulsões Ausentes, mais comuns em crianças, em que acontece a perda curta de consciência o que pode causar movimentos repetitivos tais como piscar os olhos ou mexer os lábios;
- Convulsões Atónicas que causam a perda do controlo muscular afetando maioritariamente os membros inferiores provocando uma queda;
- Convulsões Clónicas associadas a movimentos musculares bruscos repetitivos ou rítmicos sendo mais comum nos músculos da cara, pescoço e braços, podendo demorar entre dez e trinta minutos para a pessoa voltar ao normal sendo este período denominado Postictal State;
- Convulsões Mioclónicas são muito semelhantes às Clónicas, causando contrações dos membros inferiores e superiores;
- Convulsões Tónicas que provocam rigidez muscular e podem afetar a consciência;
- Convulsões Tónica-Clónicas, dividida em fase tónica inicial em que os músculos ficam rígidos causando um choro devido à contração do peito e sendo capaz de trincar a língua ou o interior da bochecha, quando a fase clónica começa acontece os movimentos bruscos e rítmicos tornando-se possível a perda do controlo intestinal ou da bexiga. Este tipo de convulsão é denominada “*grand mal*”.⁶

Ainda assim existem estímulos que podem despoletar convulsões tais como, falta de sono, febre ou doença, stress, luzes ofuscantes, cafeína, álcool, medicação, drogas, excesso da ingestão de alimentos, saltar refeições, certas comidas e hipoglicemia.⁷

No caso de um familiar ou pessoa próxima experienciar uma convulsão tónica-clónica existem certas atitudes que se podem tomar para ajudar tais como virar a pessoa de lado no

chão, retirar objetos perigosos próximos, colocar algo suave por baixo da cabeça e se esta durar mais de cinco minutos recorrer aos serviços médicos.

2.1.2. Causas

Apesar da Epilepsia não ter causa identificável em cerca de metade das pessoas com a condição, na outra metade a condição pode ser associada a vários fatores:

- Genético

Tal como referido anteriormente, na maioria dos casos, as alterações da expressão genética estão envolvidas quer direta ou indiretamente. Algumas epilepsias são resultado de um defeito num gene individual enquanto na generalidade ocorrem devido a fatores ambientais ou à interação de múltiplos genes que recorrentemente afetam canais iónicos. Estas alterações genéticas são mais comuns em crianças.

- Infeções

Infeções Cerebrais são das causas mais comuns da Epilepsia mundialmente, especialmente em países em desenvolvimento, destacando a Neurocisticercose, Toxoplasmose, Meningite Bacterial, Tuberculose e HIV.

- Fatores Intrínsecos ao Cérebro

Tumores Cerebrais, Malformações Arteriovenosas ou Malformações Cavernasas podem levar a convulsões e em adultos com idade superior a 35 um Acidente Vascular Cerebral pode causar epilepsia.

- Metabolismo

Alterações no metabolismo bioenergético, quer devido a alterações genéticas quer a inibição metabólica, podem resultar em processos que contribuem para a epilepsia.

- Lesão Pré-Nascimento
- Perturbações no Desenvolvimento
- Trauma Cerebral⁵

2.2. Diagnóstico e Tratamentos

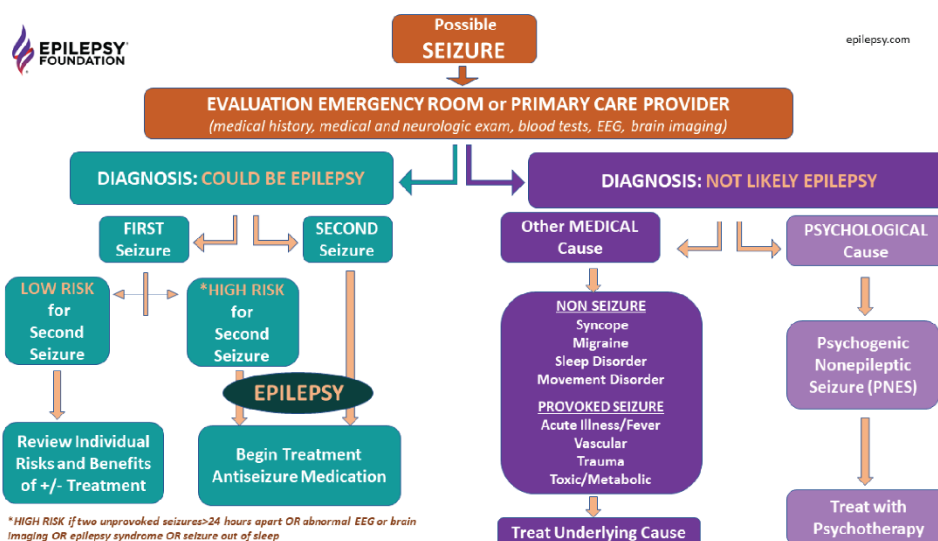


Figura 2 – Diagnóstico da Epilepsia

O diagnóstico da Epilepsia é complexo devido à presença de diversas condições que apresentam sinais e sintomas semelhantes às convulsões, com esta informação foi definido que a existência de epilepsia seria delineada pela observação de duas convulsões com mais de 24h entre cada (Figura 2).¹

Para detetar a causa das convulsões é possível recorrer a um exame neurológico, que estuda comportamento, habilidades motoras e função mental e com isto determinar o tipo de epilepsia.⁶ Um exame sanguíneo é utilizado para detetar infeções, condições genéticas ou outro fator que possa contribuir para as convulsões.⁸ Por último, disponibiliza-se o teste genético para ajudar na informação acerca da doença e como a tratar.

Outras opções, agora abordando o ângulo cerebral seriam, um Eletroencefalograma (EEG) que pode ajudar a evidenciar a atividade cerebral sugestiva do risco elevado de convulsões e determinar qual o tipo de convulsão presente, uma tomografia computadorizada (Scan CT) que pode detetar tumores, sangramento ou cistos que possam estar a causar a epilepsia ou uma Imagem de Ressonância Magnética (MRI) que apesar de ser semelhante ao Scan CT demonstra um insight mais detalhado do cérebro.⁶

A Epilepsia tem tratamentos disponíveis sendo o mais comum a utilização de medicamentos antiepiléticos – anticonvulsionantes que atuam inibindo descargas elétricas cerebrais anormais inibindo canais iónicos e suprimindo a ativação rápida dos neurónios durante a convulsão – que podem ser administradas como uso único de apenas um medicamento, mas em alguns casos progride-se para o uso de dois medicamentos sendo o

segundo um potenciador da ação do primeiro, contudo observa-se que com este método apenas 70% das pessoas conseguem controlar as convulsões. No entanto a administração desta terapêutica implica alguns efeitos secundários tais como, fadiga, aumento de peso, descoordenação, perda de memória ou tonturas, o que pode causar hesitação na sua toma.⁹

Para os restantes 30% que não controlam a doença com o recurso aos medicamentos surge a opção da cirurgia em que se remove ou altera a parte do cérebro que causa as convulsões, esta opção é considerada apenas se as convulsões são originadas de uma zona pequena e bem definida do cérebro que não afete as funções vitais.

Outra alternativa seria a estimulação neuronal, neste caso a Estimulação do Nervo Vago em que um dispositivo é implantado debaixo da pele no peito com fios que conectam ao nervo vago, este aparelho envia descargas de energia elétrica pelo nervo para o cérebro, reduzindo as convulsões em 20% a 40% sendo necessário a toma concomitante de medicamentos, mas em alguns casos numa dose mais baixa.

Em último coloca-se a opção da Dieta Cetogénica com evidência promissora na redução do número de convulsões, aspeto que iremos aprofundar mais à frente.⁶

2.3. Complicações e Riscos

As convulsões podem tornar-se perigosas para a pessoa ou para aqueles que a rodeiam, levando a cenários que podem causar ferimentos, tais como cair durante uma convulsão, afogamento ou acidentes de carro. Na componente cerebral do comportamento estas podem causar problemas de sono como dificuldade em adormecer ou problemas de memória. Apontando às complicações na gravidez, alguns medicamentos antiepiléticos podem aumentar o risco de malformações congénitas, mas a maioria consegue superar esse aspeto através de monitorização e um plano estipulado.⁵

Contudo, para além das acima referidas, existem complicações com risco mortal, estas são o *Status Epilepticus* que ocorre quando uma convulsão ocorre por mais de cinco minutos ou quando acontecem duas num espaço de cinco minutos sem retorno ao estado normal de consciência, a outra denomina-se *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP) que está parcialmente relacionada com a frequência de convulsões generalizadas tónica-clónica e representa 15% das mortes referentes à epilepsia ocorrendo maioritariamente durante o sono.¹⁰

Já no tópico emocional, devido à dificuldade de lidar com esta condição muitos doentes caem num estado mental de depressão, ansiedade ou pensamentos suicidas.

3. Microbiota Intestinal

3.1. Caracterização

O Microbiota Intestinal consiste numa vasta comunidade de organismos existindo em variadas quantidades, sendo as bactérias os microorganismos em maior número, que partilham uma relação de simbiose com o humano influenciando tanto a fisiologia normal como a suscetibilidade à doença.

A sua composição evolui desde o nascimento visto que se pensa que os intestinos de um recém-nascido são estéreis ou contem um nível de microorganismos muito baixo e, por isso, durante a passagem pelo canal vaginal da mulher o infante é exposto à população microbiota da mãe o que ajuda no desenvolvimento da microbiota intestinal do bebé.¹¹

O seu papel em saúde e doença humana tem sido uma área de acrescido interesse clínico devido à sua ajuda na digestão, metabolismo, modulação imunológica e neurológica, sendo algumas dessas funções operadas pelas bactérias e seus metabolitos presentes no ecossistema do trato intestinal e outras funções realizadas em complementaridade com bactérias específicas.¹²

As funções que a microbiota intestinal pode desempenhar dividem-se em dois grupos, funções protetoras e funções metabólicas:

Funções Protetoras

- Resistência à Colonização

Existe uma variação extrema na microbiota intestinal entre cada indivíduo, provavelmente devido à genética individual e as colonizações que ocorrem durante o nascimento e durante o diferente ciclo de vida de cada humano, esta variação pode impactar a resistência à colonização.

Quando esta funciona apropriadamente existem várias camadas de defesa que são produtos de diferentes interações entre microorganismos bem como mecanismos que ocorrem por estimulação do sistema de imunidade da mucosa de membros da microbiota.¹³

Tais interações evoluíram ao ponto de manter uma homeostase e como resultado fornecer benefícios para ambos, por exemplo, microorganismos competem com organismos circunjacentes por nutrientes e espaço, ajudando a prevenir o crescimento de populações, várias bactérias demonstram o próprio sistema anti microbial para reduzir o crescimento

excessivo e ainda, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* apresentam sistemas de secreções antibacterianas que causam dano a qualquer célula geneticamente diferente.¹⁴

- Modulação Imunológica

A microbiota aparenta assistir tanto nas respostas imunes adaptativas como inatas através de mecanismos variados. Em regra, este interage com o sistema imune do hospedeiro em várias maneiras de modo a ajudar a regular as reações pro e anti-inflamatórias no sistema gastro intestinal.

Numa condição saudável, as bactérias benéficas aparecem para ajudar a distinguir microorganismos benéficos de patógenos prejudiciais, deste modo moderando ou desencadeando uma resposta inflamatória.¹⁵

Assim, os recetores do tipo Toll do epitélio intestinal interagem com as bactérias locais para ajudar o sistema imunológico a reconhecer os diferentes microorganismos e diferenciar entre familiar ou patogénico. Pensa-se que bactérias comensais podem contribuir para a produção de imunoglobulina A no intestino que interagem com linfócitos T para manter uma interação estável entre linfócitos T auxiliares, que estimulam o sistema imune e linfócitos T regulatórios que o supressa.¹⁶

Alguns tipos de bactérias estão associadas ao recrutamento de linfócitos T regulatórios, enquanto outros tipos diminuem os níveis de citocinas pro-inflamatórias ao mesmo tempo que aumentam os níveis de citocinas anti-inflamatórias, consequentemente a microbiota intestinal surge não só no papel de desencadear respostas inflamatórias apropriadas durante infeções, mas também na modulação de inflamação desnecessária para suportar a subsistência de um epitélio intestinal saudável.¹⁷

Funções Metabólicas

- Homeostase do Ácido Biliar

A microbiota intestinal tem um papel importante no metabolismo de ácidos biliares em conjugação com o hospedeiro. Os ácidos biliares são derivados do colesterol e sintetizados no fígado¹⁸ seguidos de uma conjugação com taurino ou glicina antes de serem armazenados na vesícula biliar e serem secretados para o duodeno para ajudar na digestão.

Nos humanos, 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo distal enquanto os outros 5% de ácidos biliares primários não absorvidos são convertidos ou desconjugados em ácidos biliares secundários através de hidrolases de sais biliares secretadas por várias colónias

microbiais, seguido de reabsorção no colon e transportação de volta ao fígado por conjugação e o ácido biliar secundário não absorvidos é excretado.

Tanto os ácidos biliares primários como secundários são capazes de ativar recetor, que regula não só a produção de ácidos biliares, mas também múltiplas vias metabólicas, incluindo o metabolismo da glucose e potencialmente a autofagia hepática.¹⁹

Dado o papel essencial que a microbiota apresenta na homeostase dos ácidos biliares este é um biomarcador para ajudar a distinguir um microbioma saudável, em que existe maior quantidade de ácido biliar secundário no colón comparativamente com o primário, de um não saudável.²⁰

- Síntese de Vitamina

Microbiota Intestinal é essencial para a síntese de certas vitaminas. Vitaminas B endógenas tal como Vitamina B5 e B12 são sintetizadas exclusivamente pela microbiota, estas atuam como coenzimas para uma faixa extensa de processos bioquímicos incluindo produção de acetilcolina e cortisol que são requisitos para um sistema nervoso funcional. Deficiência destas vitaminas tem sido ligadas a vários problemas tais como desconforto intestinal, insónia ou transtornos neuropsicológicos.²¹

Qualquer alteração na abundância relativa das bactérias que participam na síntese destas vitaminas pode levar à diminuição da sua presença no organismo do hospedeiro.

- Produção de Ácidos Gordos de Cadeia Curta

Os ácidos gordos de cadeia curta (“short chain fatty acids”, SCFAs) são obtidos por fermentação da fibra da dieta pelo microbiota. O grande interesse dos SCFAs resulta da observação do seu envolvimento na modulação de diversas vias metabólicas relacionadas com a obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo II. Logo, a composição do microbiota tem sido relacionada com doenças cardiovasculares. Este tópico será desenvolvido mais à frente em mais detalhe.²²

3.2. Gut-Brain Axis: Relação entre o Microbiota Intestinal e a Epilepsia

Este termo refere-se à interação bidirecional entre o intestino e o Sistema Nervoso Central. O SNC regula a função e integridade do trato gastro intestinal através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e do sistema nervoso autónomo. Estas vias regulam a permeabilidade da barreira intestinal, da motilidade, da atividade secretora e da composição da microbiota intestinal.²³

Ao mesmo tempo o Sistema Gastro Intestinal pode afetar funções e comportamentos cerebrais ao promover sinaptogênese, ativação da resposta ao stress, síntese de neurotransmissores no SNC e a integridade da barreira hematoencefálica.²⁴

Esta relação é mediada pela atividade da microbiota intestinal, quando ocorre Disbiose estamos perante uma desregulação da homeostase e este acontecimento tem sido evidenciado como um fator causador de epilepsia²⁵ visto que o microbioma afeta a fisiologia e neurotransmissão do SNC através da rede neuronal, do sistema neuroendócrino e do sistema metabólico e imunológico.²⁶

3.2.1. Mecanismos

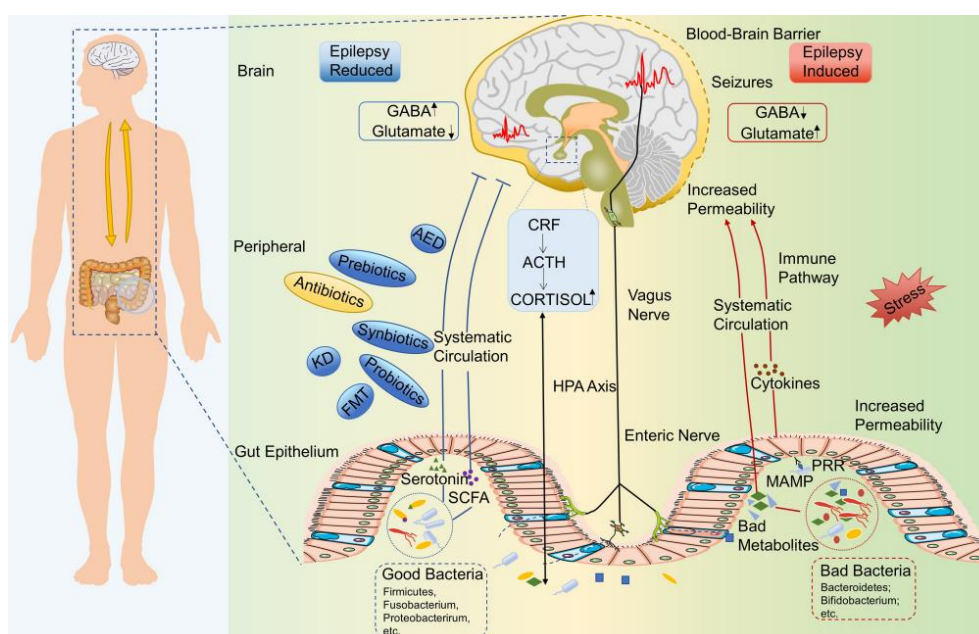


Figura 3 – Mecanismos Potenciais na Ligação da Epilepsia com o Gut-Brain Axis

Na Figura 3 resumem-se os diferentes tipos de mecanismos que correlacionam a Epilepsia com o Gut-Brain Axis, dividindo-se em três grupos:

3.2.1.1 Via Imune e Inflamatória

A microbiota intestinal regula a imunidade inata, adaptativa e os mecanismos inflamatórios que modulam o desenvolvimento da epilepsia.

A barreira da mucosa intestinal e a barreira hematoencefálica (BHE) cooperam concomitantemente para prevenir que as secreções da microbiota intestinal entrem no cérebro. O Síndrome do Intestino Permeável é caracterizado pelo aumento da permeabilidade do intestino, o que permite que bactérias, metabolitos tóxicos e moléculas pequenas passem

para a corrente sanguínea. Durante uma inflamação intestinal as bactérias podem libertar metabolitos diretamente para a circulação sistémica, o que ativa as células imunes periféricas, altera a integridade da BHE podendo induzir um cérebro permeável. O stresse também pode aumentar a permeabilidade da mucosa intestinal e lipossacarídeos e outras citocinas no lúmen entram na circulação sanguínea estimulando recetores tipo-toll produzindo citocinas inflamatórias que podem aumentar a permeabilidade da BHE e danificar o cérebro.

O astrócitos são as células gliais mais abundantes no cérebro e tem variadas funções tais como regular a integridade da BHE, a reciclagem de neurotransmissores e participar nas respostas imunes. As células microglia são macrófagos residentes do Sistema Nervoso Central (SNC), mediando a resposta imune inata. Ambos os tipos de células estão envolvidas na patogénese da epilepsia ao libertar citocinas em excesso e interagir entre elas, aumentando a produção de citocinas pro-inflamatórias e da permeabilidade da BHE o que resulta na infiltração de células imune periféricas e citocinas no SNC e subsequentemente ocorre neuro inflamação.

Um microbiota desregulada pode induzir epilepsia através da via do sistema imunológico inato. Por exemplo, a sua disbiose diminui a produção de claudina e aumenta a permeabilidade do revestimento intestinal o que leva à libertação de microorganismos, metabolitos e toxinas do lúmen intestinal. Esta disbiose também reduz os ácidos gordos de cadeia curta o que aumenta a permeabilidade da BHE. Se ambas estas barreiras estão quebradas, as células imunológicas e os fatores libertados pela microbiota podem entrar no cérebro e induzir convulsões. O peptidoglicano é um componente da parede celular de bactérias e existe maioritariamente no trato intestinal humano, este pode translocar-se do intestino para o SNC ao promover permeabilidade intestinal e cerebral levando a uma inflamação crónica e contribuindo para a ocorrência de convulsões.

O microbiota intestinal também contribui para a epilepsia ao gerar uma resposta imune adaptativa, induzindo células imunes a produzir citocinas que entram no cérebro através da mucosa intestinal e da BHE que ativam as células imune cerebrais a participar na resposta imune. Linfócitos T17 auxiliares são pro-inflamatórias e um componente importante na imunidade adaptativa, as citocinas IL-17 produzidas por estes podem ser moduladas por seres vivos da microbiota intestinal. Vários estudos mostram que a concentração desta citocina é maior nos casos controlo em doentes com epilepsia e está correlacionada com a frequência de convulsões, por isso, levando à previsão de que o microbiota intestinal pode influenciar a ocorrência das convulsões, mediando o IL-17. Metabolitos do microbiota intestinal, nomeadamente os SCFAs referidos anteriormente podem afetar a síntese e secreção de

imunoglobulinas ao regular a diferenciação de linfócitos B, a ausência de microbiotas comensais reduz a expressão de IgA e IgG1 e aumenta a expressão de IgE o que leva a maior suscetibilidade a doenças.

Portanto, a microbiota intestinal pode induzir uma resposta imune através do Eixo Cérebro-Intestino o que leva á epileptógenese.

3.2.1.2 Sistema Nervoso

Uma das vias mais importantes para a transmissão de informação entre o cérebro e o intestino é através das fibras autónomas. A inoculação oral de *Campylobacter Jejuni* em um modelo de rato leva ao aumento da expressão de c-fos nos gânglios sensoriais e no núcleo sensorial primário no nervo vago no tronco cerebral, sugerindo que a estimulação do intestino pode modular a atividade cerebral através do sistema nervoso autónomo.²⁷

A estimulação do nervo vago tornou-se uma terapia normal para a epilepsia desde que foi reportada em 1988 pela primeira vez, sendo descrito que a estimulação elétrica das fibras aferentes do nervo vago podem modificar as concentrações de serotonina, GABA e glutamato, mas o nervo vago percorre todas as camadas intestinais exceto a epitelial, portanto não interage diretamente com a microbiota intestinal.²⁷

Células Enteroendócrinas (CEs) podem detetar sinais libertados do lúmen intestinal através de vários recetores, acreditava-se que as células enteroendócrinas intestinais e o nervo craniano comunicavam por hormonas, mas descobriu-se que CEs chamadas neuropod podem fazer sinapses com os neurónios vagais para transmitir sinais do lúmen intestinal ao tronco cerebral usando glutamato como neurotransmissor.

3.2.1.3 Sinalização Enteroendócrina e Metabolitos Microbianos: Neurotransmissores e Ácidos Gordos de Cadeia Curta

Existe um desequilíbrio nos neurotransmissores em focos epiléticos que se relaciona com os estados de atividade, nomeadamente, o ácido gama-aminobutírico (GABA) com hipoatividade e o glutamato com hiperatividade, a dopamina e a norepinefrina com hiperatividade e a serotonina com hipoatividade.

No trato gastrointestinal, os neurotransmissores podem ser secretados diretamente pela microbiota intestinal ou produzidos pelas células gastrointestinais sob estimulação dos metabolitos da microbiota. Diferentes tipos de microbiota intestinal podem produzir diferentes neurotransmissores; por exemplo, os *Enterococcus spp.* produzem serotonina, e estes podem atravessar a mucosa intestinal, mas raramente a BHE, com exceção do GABA. Em lesões hipocampais ou estados epiléticos, o GABA pode levar ao desequilíbrio entre os

sistemas de GABA e glutamato causando convulsões. A microbiota intestinal pode afetar o ciclo glutamina-glutamato-GABA, produzir neurotransmissores e mediar a expressão de GABA e recetores NMDA em regiões específicas do cérebro.²⁷

Estudos recentes demonstraram que pacientes com epilepsia do lobo temporal têm deficiência em 5-HT, uma combinação com um medicamento que a aumente, tal como inibidores seletivos de recaptção de serotonina podem melhorar o controlo de convulsões nos doentes, contudo estes níveis de 5-HT não estão relacionados com os seus níveis no intestino visto que não conseguem atravessar a BHE para afetar o cérebro. Dopamina, Serotonina e Acetilcolina estão correlacionadas com a epilepsia e podem indiretamente afetar a função cerebral através do sistema nervoso entérico, sistema nervoso vago e através da regulação da expressão de recetores periféricos.²⁷

Relativamente aos Ácidos Gordos de Cadeia Curta (SCFAs) incluindo acetato, proprionato e butirato, e tal como já referido anteriormente, estes podem ser produzidos por bactérias intestinais tais como *Bacteroides* e *Firmicutes* através da fermentação de fibras alimentar insolúveis. Estes têm um papel essencial na maturação microglial, no sistema nervoso cérebro-intestino, na permeabilidade da BHE e resposta ao stress através de vias diretas e indiretas.

O butirato pode exibir efeitos antiepiléticos ao aliviar a inflamação intestinal e stress oxidativo, mas também melhora a disfunção mitocondrial e protege o tecido cerebral do stress oxidativo e apoptose neuronal através da ativação de respostas celulares ao stress pela via Keap/Nrf2, assim aumentando o limite de convulsões e reduzindo a sua intensidade. O tratamento com proprionato pode aliviar a intensidade das convulsões e prolongar o tempo de incubação das mesmas ao reduzir o dano mitocondrial, a apoptose hipocampal e os défices neurológicos. Os estudos dos diferentes mecanismos dos SCFAs comprovam o seu efeito protetor na Epilepsia.

3.2.1.4 Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

O Eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é um sistema neuroendócrino fundamental que controla respostas ao stress e regula múltiplos processos fisiológicos, incluindo a digestão, respostas imune, emoções e bioenergética, entre outros. Uma vez que vários tipos de stress pode promover a indução da epilepsia, o HPA é a central das respostas ao stress, incluindo a secreção do fator libertador de corticotrofina, hormona adrenocorticotrófica, a libertação de glucocorticoides e catecolaminas.²⁸

Este eixo é regulado pela retroação (*feedback*) negativa de glucocorticoides ou do contributo de diferentes regiões do cérebro como o córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e estria terminal do tálamo. Apesar da correlação entre o HPA e o microbiota, o seu mecanismo ainda não foi totalmente estudado, pensando-se que o stresse crónico pode aumentar a expressão de glucocorticoides, levando assim, ao aumento da sinalização glutamatérgica e induzir atividade convulsiva. O microbiota intestinal pode afetar a função do hipotálamo ao mudar os níveis de citocinas em circulação e assim regulando o eixo.²⁷

3.3. Potenciais Terapias

3.3.1 Probióticos, Prebióticos e Simbióticos

Probióticos são microorganismos vivos que, em doses adequadas, são benéficos para a saúde do hospedeiro, os mais comuns incluem *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Enquanto Prebióticos são definidos como “um substrato utilizado seletivamente por microorganismos do hospedeiro conferindo benefício para a saúde”. Por seu lado, os simbióticos definem-se como “uma mistura composta por microorganismos vivos e substratos utilizados seletivamente por microorganismos do hospedeiro que conferem um benefício de saúde ao mesmo” dividindo-se em duas subcategorias, simbióticos sinérgicos e simbióticos complementares.

Recentemente mostrou-se que a frequência de convulsões reduziu em $\geq 50\%$ em 28,9% dos pacientes tratados com uma mistura probiótica durante quatro meses e que 76,9% melhoraram, mantendo uma frequência de convulsões menor quatro meses após a interrupção do tratamento. Este estudo, embora se trate de correlações, sugere que probióticos adjuvantes podem reduzir as convulsões e podem ser usados como tratamento complementar para epilepsia refratária sendo usado em combinação com a Dieta Cetogénica.²⁷

3.3.2 Antibióticos

A maioria dos antibióticos tem um espectro de ação largo, afetando não só bactérias prejudiciais, mas também benéficas para o nosso organismo. As características que influenciam esta relação incluem a sua classe, farmacocinética, farmacodinâmica, ação, dosagem, duração e dose administrada, e diferentes antibióticos podem causar diferentes padrões de alteração no microbioma.²⁰

Assim, os antibióticos de largo espectro, ao influenciar a composição do microbiota intestinal, interferem com os efeitos sinérgicos para a saúde entre o microbiota intestinal e o hospedeiro de modo global nos vários órgãos e sistemas, incluindo o sistema nervoso.²⁹ Nesta

linha, os investigadores formulam a hipótese de que os antibióticos, em função da alteração da composição do microbiota podem ou induzir a diminuição da frequência de convulsões interferindo com a flora intestinal e o Eixo Intestino-Cérebro, ou podem desencadear epilepsia, como é o caso dos lactâmicos como a penicilina, cefalosporinas e carbapenêmicos têm maior probabilidade de causar epilepsia. A penicilina não substituída assim como as cefalosporinas de quarta geração e ciprofloxacina, quando combinadas com disfunção renal, lesões cerebrais e epilepsia podem aumentar o risco de convulsões sintomáticas.

Por este motivo, os níveis séricos e o eletroencefalograma (EEG) devem ser monitorizados quando são usados estes antibióticos nesses pacientes. A utilização de antibióticos exerce efeitos de curto ou longo prazo na composição da microbiota intestinal e embora alguns possam causar desequilíbrio nos microorganismos intestinais outros aumentam a abundância de microorganismos benéficos que desempenham um papel positivo na microbiota intestinal.

3.3.3. Medicamentos Antiepiléticos

É importante considerar que a modulação do microbiota intestinal pode ser uma abordagem terapêutica personalizada para a epilepsia e que, para além da regulação do eixo intestino-cérebro,¹⁹ por outro lado vários medicamentos são metabolizados pelo microbiota intestinal.²¹

De facto, o microbiota intestinal contém uma variedade de enzimas metabolizadoras de medicamentos que influenciam a sua farmacologia resultando em diferenças interpessoais em toxicidade e eficácia. Um exemplo seria o clonazepam, um anticonvulsivante é reduzido e metabolizado pelo microbiota intestinal resultando em toxicidade, alterando a composição bacteriana e por isso estão a ser realizados estudos baseados no princípio da regulação do microbioma, ao ajustar a composição deste podemos alterar o processo metabólico dos medicamentos antiepiléticos para melhorar a sua eficácia e reduzir os efeitos secundários.

3.3.4 Transplante Microbiota Fecal

Esta terapia, transplante do microbiota fecal (FMT) tem mostrado sinais de prevenir a recorrência de epilepsia após a descontinuação de medicamentos antiepiléticos em doente com doença de *Crohn* e uma história extensa de epilepsia. O estudo que apoia esta correlação utilizou ratos, e mostrou que a partir de um rato com stress simulado foi feito o transplante para um rato cronicamente stressado e houve redução do efeitos pro-epiléticos do stress.

Contudo, o FMT devido à sua forma de procedimento pode levar à transmissão de bactérias, vírus ou doenças o que pode levar a disrupção da diversidade microbiota, resultando num colapso da resistência à colonização abrindo um espectro amplo para a entrada de microorganismos prejudiciais, por isso é necessário mais estudos realizados para determinar a eficácia e segurança deste processo.

4. Dieta Cetogénica e a Sua Implicação na Epilepsia

No contexto deste trabalho far-se-á uma breve referencia à dieta cetogénica uma vez que estudos recentes suportam a utilidade deste tipo de dieta no tratamento da epilepsia refratária.

4.1 Caracterização

A Dieta Cetogénica (DC) é definida pela ingestão de alimentos com excesso de lípidos, baixos em glúcidos e conteúdo adequado de proteínas²³, originada para imitar os efeitos metabólicos da fome ao forçar o organismo a recorrer as reservas de lípidos dos adipócitos.²⁴

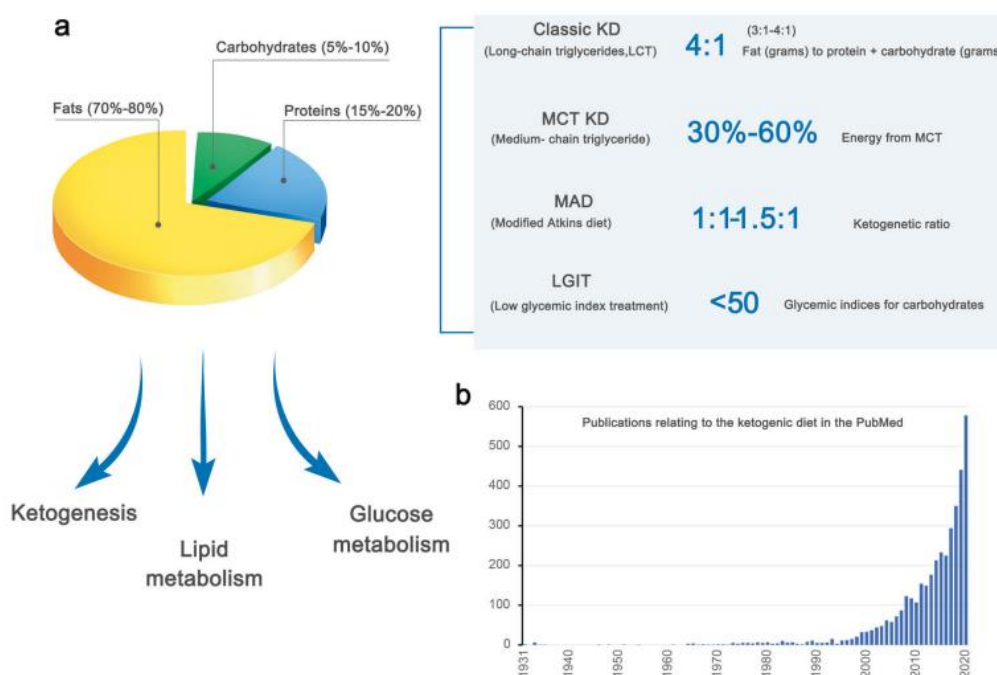


Figura 4 – Quatro Tipos de Dieta Cetogénica

Esta dieta (Figura 4) está dividida em quatro diferentes tipos, *Long-Chain Triglyceride DC*, *Medium-Chain Triglyceride DC*, *Modified Atkins Diet* e *Low Glycemic Index Treatment*.

A LCT DC incorpora um *ratio* de 4 para 1 em lípidos para proteína mais glúcidos visto que a gordura fornece 90% das calorias, mas devido à restrição severa de carboidratos é difícil preparar e manter esta dieta.

A MCT DC por outro lado é mais aceitável e flexível nos ratios visto que o consumo calórico é calculado com base na percentagem de energia derivada da MCT, tendo esta uma eficácia equivalente à mencionada anteriormente, mas está associada a efeitos gastrointestinais.

A MAD é baseada na dieta *Atkins* que era popular por ajudar na perda de peso e contém escolhas alimentares semelhantes à dieta cetogénica, mas sem a necessidade de pesar os ingredientes. Esta não apresenta ratio ou restrições na proteína, fluidos ou calorias apenas dispões de uma ingestão de carboidratos de 10 a 15g diários que pode ser aumentada para 20g após um mês²⁵ e existe evidencia clínica em crianças com epilepsia intratável.²⁶

O tratamento com o índice glicémico baixo é baseado no facto da DC depender dos níveis de glucose estáveis, ao limitar a quantidade de carboidratos consumidos e restringir a fonte destes para combinadas com baixo índice glicémico previne-se o aumento de glucose pós-pandrial mantendo os níveis de IG inferiores a 50% tal como a dieta recomenda.²⁶

Apesar da evidencia que sugere eficácia semelhante nós quatro tipos de Dieta Cetogénica é incerto se o mecanismo de ação difere.²⁸

4.2. Influência na Epilepsia e seu Mecanismo

A dieta cetogénica é considerada uma opção de tratamento não farmacoterapêutico para epilepsia resistente ao tratamento²⁷, em crianças tem sido demonstrada uma redução em 75% de convulsões em comparação com crianças que não se subjugaram à dieta, enquanto nos adultos mostrou uma melhoria de 50% em 39% dos casos.

Esta dieta já é implementada nestes casos desde 1920 sendo que a associação do microbioma intestinal à epilepsia surgiu da relação entre a obstipação e a *Bacillus Epilepticus*. Descobriu-se ainda que existe uma maior diversidade no microbioma de pessoas com Epilepsia resistente a medicamentos.²³

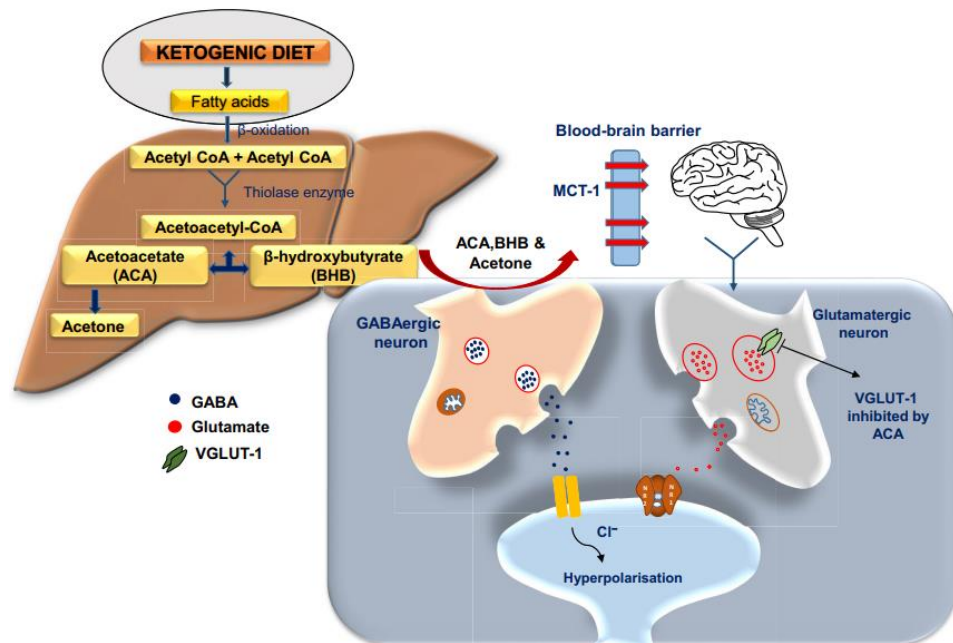


Figura 5 – Mecanismos da Dieta Cetogénica

A Figura 5 permite compreender melhor o mecanismo da dieta cetogénica e como esta pode influenciar a epilepsia. Numa dieta normal, a glucose é o substrato principal utilizado no catabolismo como fonte de energia para produção de ATP. No entanto, no caso da dieta cetogénica, esta fornece maioritariamente uma considerável quantidade de lípidos e proteínas, relativamente aos glúcidos (glicose), sendo estas substâncias (sobretudo os lípidos) os principais substratos energéticos.²⁸

Ora, no fígado, no decurso do metabolismo dos lípidos, a produção excessiva de acetilcoenzima A e a oxidação dos ácidos gordos leva à produção de corpos cetónicos (CC). A molécula de Acetil-CoA pode ser usado no ciclo ácido tricarboxílico (TCA), ou para produzir acetoacetato que depois se converte em cetona. Os CC entram na corrente sanguínea podendo ser usados pelo cérebro, coração e músculo para produção de energia na mitocôndria, e, por isso, argumentam os defensores desta dieta, que constituem uma fonte de energia eficiente visto que metabolizam mais rapidamente e, por outro lado, podem evitar a via glicolítica ao entrar diretamente no ciclo de krebs, enquanto a glucose tem de sofrer glicólise.²⁷

Contudo necessitamos de perceber como a dieta opera para melhorar a epilepsia, sabendo que apesar de toda a pesquisa em mudanças celulares e moleculares que a dieta induz não existe um mecanismo que explique a eficácia, mas várias mudanças têm sido identificadas como benéficas para a estrutura e função neuronal.

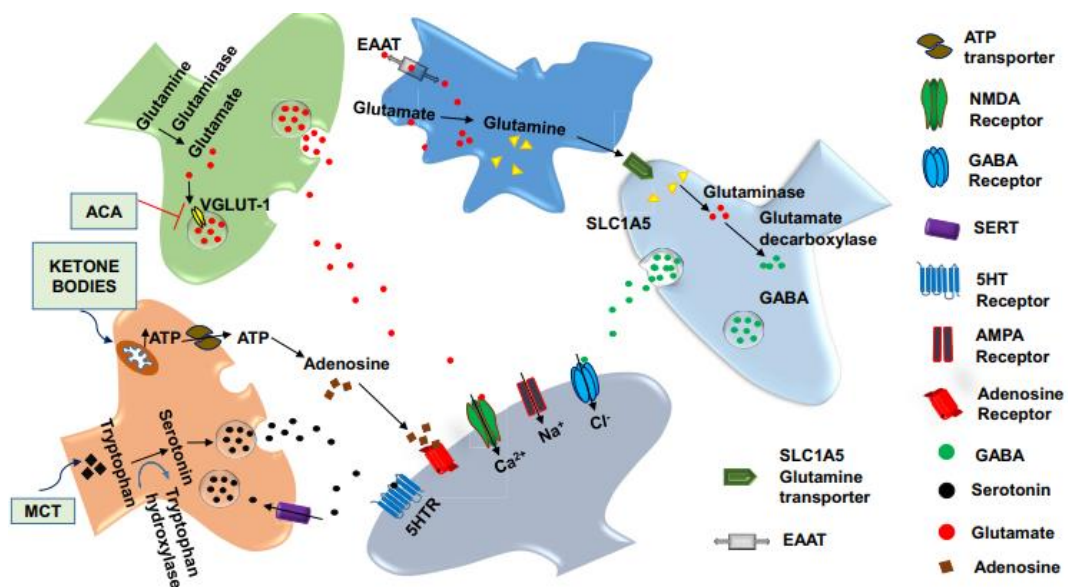


Figura 6 – Mecanismos Neuronais Implicados na Dieta Cetogénica

A Dieta Cetogénica tem demonstrada vários efeitos nas funções neuronais, o seu efeito antiepilético está ligado à produção de corpos cetónicos e ao metabolismo dos ácidos gordos (Figura 6). Os corpos cetónicos entram no cérebro pela BHE com a ajuda de MCT-1 e interagem com a transmissão sináptica para inibir ativação neuronal anormal na epilepsia.²⁷

Os corpos cetónicos atuam em vários neurotransmissores para alterar o gradiente dos iões na membrana celular, alterando assim, sua polaridade. O principal neurotransmissor excitatório, o glutamato, pode ser sintetizado através do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), O glutamato pode, por sua vez, ser convertido no principal neurotransmissor inibitório, o GABA, ou ser transaminado para formar aspartato em uma reação que recorre a outro composto do ciclo, o oxaloacetato. Como este é necessário para gerar energia, há um aumento na quantidade de glutamato convertido em GABA. Outro potencial antiepilético será o neurotransmissor inibitório do neuropeptídeo Y que pode ser aumentado pela cetogénese ou fome.

O aumento da síntese de adenosina trifosfato (ATP) pela dieta fornece um terreno fértil para teorias que explicam os efeitos anti convulsionantes uma vez que vários processos celulares requerem ATP, nomeadamente canais iónicos e transportadores, sendo um dos melhores exemplos como mecanismo anticonvulsivo a sua conversão em adenosina nas sinapses, ativando os recetores de adenosina A1 e levando à ativação dos canais de potássio, resultando em hiperpolarização da membrana celular e redução da excitabilidade.²⁴

O ATP e o metabolismo energético estão ligados a outro processo, que suporta a ação antiepilética da dieta, em que os mecanismos neuroprotetores propostos incluem aumentar o

limiar de convulsão e reduzir os danos causados pelas crises. De facto, sabe-se que a dieta aumenta o número de mitocôndrias nas células cerebrais face à necessidade das mitocôndrias para a geração de energia a partir de lípidos, tal como mencionado previamente, bem como a redução de glicólise. No início da dieta, as mitocôndrias existentes evidenciam uma reduzida eficácia da produção de ATP e aumento da produção de espécies reativas de oxigénios (ROS). A concentração elevada destas espécies reativas nas crises epiléticas contribui para o dano e morte celular o que contradiz temporariamente o efeito benéfico da dieta. No entanto, este aumento de ROS é temporário e induz não só a biogénese mitocondrial, mas também ative mecanismos antioxidantes e proteção neural.

5. Conclusão e Perspetivas Futuras

Apesar da introdução da Dieta Cetogénica como interveniente na Epilepsia ainda ser um estudo recente não podemos ignorar os fatores que a fazem uma opção no tratamento da doença neurológica em causa quando a medicação não a consegue controlar.

O seu mecanismo de ação demonstra com resultados comprovados uma melhoria no estilo de vida das pessoas com a condição diminuindo a recorrência das convulsões.

Por outro lado, atualmente a relação entre a Epilepsia e o Microbiota Intestinal, apesar dos vários processos e mecanismos revistos neste trabalho, ainda não é conclusiva de modo à sua aplicabilidade no tratamento da doença.

No entanto, um aspeto crítico que é devido à constante atualização da informação desta área, com a realização de mais estudos para relacionar e compreender melhor este eixo, a tendência é que no futuro os aspetos inovadores aqui tratados, desde a dieta cetogénica ao microbiota intestinal, serão conceitos a ter em conta, para combater esta doença que afeta uma vasta percentagem de pessoas no mundo. O carácter inovador destes tratamentos é que estão para além do tradicional tratamento farmacológico e se relaciona com o estilo de vida, podendo, portanto, levar à implementação de novos métodos e estratégias que permitam uma maior redução das convulsões e sintomas epiléticos e que permitam uma maior qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

1. SAXENA, Shekhar; LI, Shichuo - Defeating epilepsy: A global public health commitment. **Epilepsia Open**. ISSN 24709239. 2:2 (2017) 153–155. doi: 10.1002/epi4.12010.
2. BEGHI, Ettore; GIUSSANI, Giorgia; SANDER, Josemir W. - The natural history and prognosis of epilepsy. **Epileptic Disorders**. ISSN 19506945. 17:3 (2015) 243–253. doi: 10.1684/epd.2015.0751.
3. HENSHALL, David C. - MicroRNA and epilepsy: Profiling, functions and potential clinical applications. **Current Opinion in Neurology**. ISSN 14736551. 27:2 (2014) 199–205. doi: 10.1097/WCO.0000000000000079.
4. Epilepsies in children, young people and adults NICE guideline - 2022).
5. FISHER, Robert S. *et al.* - Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**. ISSN 15281167. 58:4 (2017) 522–530. doi: 10.1111/epi.13670.
6. **Epilepsy Definition, Symptoms, Causes, Diagnosis, & Treatment** - Disponível em: <https://www.healthline.com/health/epilepsy>
7. **What Is Epilepsy? | Epilepsy Foundation** - Disponível em: <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy>
8. WILDEN, Jessica A.; COHEN-GADOL, Aaron A. - Evaluation of First Nonfebrile Seizures. 86:4 (2012).
9. GHOSH, Shampa *et al.* - Pharmacological and therapeutic approaches in the treatment of epilepsy. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 9:5 (2021). doi: 10.3390/biomedicines9050470.
10. HITIRIS, Nikolas *et al.* - Mortality in epilepsy. **Epilepsy & Behavior**. ISSN 1525-5050. 10:3 (2007) 363–376. doi: 10.1016/J.YEBEH.2007.01.005.
11. BULL, Matthew J.; PLUMMER, Nigel T. - Part I: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. **Integrative Medicine** •. 13:6 (2014).
12. CHATZIKONSTANTINOOU, Simela *et al.* - The gut microbiome in drug-resistant epilepsy. **Epilepsia Open**. ISSN 24709239. 6:1 (2021) 28–37. doi: 10.1002/epi4.12461.
13. BIDELELL, Monique R.; HOBBS, Athena L. V; LODISE, Thomas P. - Gut microbiome health and dysbiosis: A clinical primer. **Pharmacotherapy**. ISSN 18759114. 42:11 (2022) 849–857. doi: 10.1002/phar.2731.

14. LAWLEY, Trevor D.; WALKER, Alan W. - Intestinal colonization resistance. **Immunology**. ISSN 00192805. 138:1 (2013) 1–11. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x.
15. KHO, Zhi Y.; LAL, Sunil K. - The human gut microbiome - A potential controller of wellness and disease. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 9:AUG (2018). doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.
16. URDANETA, Verónica; CASADESÚS, Josep - Interactions between bacteria and bile salts in the gastrointestinal and hepatobiliary tracts. **Frontiers in Medicine**. ISSN 2296858X. 4:OCT (2017). doi: 10.3389/fmed.2017.00163.
17. DARCH, Henry; MCCAFFERTY, Cian P. - Gut microbiome effects on neuronal excitability & activity: Implications for epilepsy. **Neurobiology of Disease**. ISSN 1095953X. 165:2022). doi: 10.1016/j.nbd.2022.105629.
18. TANG, Yong; WANG, Qi; LIU, Jie - Microbiota-gut-brain axis: A novel potential target of ketogenic diet for epilepsy. **Current Opinion in Pharmacology**. ISSN 14714973. 61:2021) 36–41. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.018.
19. DING, Manqiu *et al.* - Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. **Frontiers in immunology**. ISSN 1664-3224. 12:2021) 742449. doi: 10.3389/fimmu.2021.742449.
20. HILL, Colin *et al.* - Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 17595053. 11:8 (2014) 506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
21. JAVDAN, Bahar *et al.* - Personalized Mapping of Drug Metabolism by the Human Gut Microbiome. **Cell**. ISSN 10974172. 181:7 (2020) 1661-1679.e22. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.001.
22. ROCHA, Bárbara S.; LARANJINHA, João - Nitrate from diet might fuel gut microbiota metabolism: Minding the gap between redox signaling and inter-kingdom communication. **Free radical biology & medicine**. ISSN 1873-4596. 149:2020) 37–43. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2020.02.001.
23. LIM, Jun Ming *et al.* - Ketogenic Diet: A Dietary Intervention via Gut Microbiome Modulation for the Treatment of Neurological and Nutritional Disorders (a Narrative Review). **Nutrients**. ISSN 20726643. 14:17 (2022). doi: 10.3390/nu14173566.

24. YOUNGSON, Neil A.; MORRIS, Margaret J.; BALLARD, Bill - The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. **Seizure**. ISSN 15322688. 52:2017) 15–19. doi: 10.1016/j.seizure.2017.09.005.
25. SONDHJI, Vishal *et al.* - Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet among Children with Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Pediatrics**. ISSN 21686211. 174:10 (2020) 944–951. doi: 10.1001/jama.pediatrics.2020.2282.
26. MUZYKEWICZ, David A. *et al.* - Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. **Epilepsia**. ISSN 00139580. 50:5 (2009) 1118–1126. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01959.x.
27. KUMAR, Amit; KUMARI, Savita; SINGH, Damanpreet - Insights into the Cellular Interactions and Molecular Mechanisms of Ketogenic Diet for Comprehensive Management of Epilepsy. **Current neuropharmacology**. ISSN 1875-6190. 20:11 (2022) 2034–2049. doi: 10.2174/1570159X20666220420130109.
28. ZHU, Huiyuan *et al.* - Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. ISSN 20593635. 7:1 (2022). doi: 10.1038/s41392-021-00831-w.
29. ROCHA, Bárbara S. *et al.* - Inorganic nitrate prevents the loss of tight junction proteins and modulates inflammatory events induced by broad-spectrum antibiotics: A role for intestinal microbiota? **Nitric Oxide**. ISSN 1089-8603. 88:2019) 27–34. doi: 10.1016/J.NIOX.2019.04.001.