



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Filipa Duarte Ferreira

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre e da Dra. Maria Miguel Bandeira e Monografia intitulada “O Papel dos Probióticos como Adjuvantes no Tratamento e Prevenção da Diabetes *Mellitus*” sob a orientação do Professor Doutor Tiago Ventura Lourenço Lima, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Joana Filipa Duarte Ferreira

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre e da Dra. Maria Miguel Bandeira e Monografia intitulada “O Papel dos Probióticos como Adjuvantes no Tratamento e Prevenção da Diabetes *Mellitus*” sob a orientação do Professor Doutor Tiago Ventura Lourenço Lima, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Joana Filipa Duarte Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018294175, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Papel dos Probióticos como Ajuvantes no Tratamento e Prevenção da Diabetes *Mellitus*” 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, 1 de setembro de 2023

Joana Filipa Duarte Ferreira

(Joana Filipa Duarte Ferreira)

Agradecimentos

Aos meus pais, por tudo o que sacrificaram para eu estar aqui hoje. Por me ensinarem a voar e por estarem lá sempre que caio, só para me fazerem voar mais alto a seguir. Por serem o meu maior apoio, por acreditarem sempre em mim e por me amarem incondicionalmente. A minha gratidão e admiração por vocês não tem limites.

Ao meu irmão, por ser parceiro e uma gargalhada certa até nos piores dias.

À minha avó, por ser sempre a minha maior fã, pelo orgulho e amor desmedido que sente por mim.

Aos meus tios e aos meus primos, em especial à minha madrinha, por todo o apoio, amor e carinho.

Ao meu querido c'Elas 30, à Edna, à Filipa, à Helena, à Vânia, à Catarina, à Bruna e à Beatriz, por serem para sempre família.

À Iara, à Joana e à Marta, por fazerem comigo este percurso e estarem sempre lá para me apoiar. A vossa amizade guardo-a para a vida.

Ao Professor Doutor Tiago Lima, pela disponibilidade, simpatia e pelo incansável apoio na elaboração desta monografia. Deixo o meu mais sincero obrigado.

A toda a equipa da Farmácia de Celas, pela partilha de conhecimento, paciência, amizade e por me mostrarem o que realmente significa ser-se Farmacêutico. Um agradecimento especial à Raquel e à Rita por serem verdadeiros exemplos.

À Bluepharma, nomeadamente ao Departamento de Assuntos Regulamentares, e em particular à minha amiga Inês Gil, pelo apoio, pelos ensinamentos, pela amizade e por terem tornado esta experiência tão enriquecedora.

Ao NEF/AAC, por ter sido uma verdadeira escola, pelas oportunidades que me proporcionou e por todas as amizades que fiz nesta casa.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me ter acolhido e por me ter formado, não só enquanto futura profissional, mas enquanto pessoa. Vestirei para sempre com orgulho a camisola da FFUC.

A ti, Coimbra, a minha melhor escolha, por seres significado de casa, amor e saudade. Prometo que voltarei.

O meu maior e mais sincero agradecimento a todos os que contribuíram para estes tão bonitos e inesquecíveis cinco anos.

“Capas traçadas ao vento,

Amigos e um momento

Que nunca esquecerei!

Promessas que levo de um tempo

No adeus de um sentimento

Que sempre guardarei!”

Índice

PARTE I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1 Introdução.....	9
2 Análise SWOT	10
2.1 <i>Strenghts</i> (Pontos Fortes).....	10
2.1.1 Integração na equipa	10
2.1.2 Localização da farmácia	10
2.1.3 Serviços prestados na farmácia.....	10
2.2 <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	11
2.2.1 Dificuldade na associação do nome comercial do medicamento ao DCI.....	11
2.2.2 Duração do Estágio Curricular	12
2.3 <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	12
2.3.1 Formações constantes	12
2.3.2 Cartão Saúde.....	13
2.4 <i>Threaths</i> (Ameaças).....	13
2.4.1 Medicamentos esgotados.....	13
2.4.2 Descredibilização do estagiário	14
2.4.3 Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica	14
3 Casos Práticos.....	15
3.1 Lesões da pele causadas por radioterapia	15
3.2 Picada de inseto.....	15
3.3 Constipação.....	16
3.4 Diarreia aguda.....	17
3.5 Infecção do trato urinário	17
4 Considerações Finais	18
5 Bibliografia.....	19

PARTE II: Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	22
1 Introdução.....	23
2 Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.	24
2.1 Departamento de Assuntos Regulamentares	24
3 Análise SWOT	25
3.1 <i>Strenghts</i> (Pontos Fortes).....	25
3.1.1 Sessão de acolhimento e integração.....	25
3.1.2 Equipamento disponibilizado	26
3.1.3 Metodologia <i>Kaizen</i>	26
3.2 <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	27
3.2.1 Estágio maioritariamente remoto	27
3.3 <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	27
3.3.1 Processo de seleção dos estagiários.....	27
3.3.2 Contacto com requisitos regulamentares de diversos países	28
3.3.3 Revisão de <i>Dossiers</i>	28
3.4 <i>Threats</i> (Ameaças)	29
3.4.1 Duração do Estágio Curricular.....	29

3.4.2	Estágio em Indústria Farmacêutica não creditado.....	29
4	Considerações Finais	30
5	Bibliografia.....	31
PARTE III: Monografia "O Papel dos Probióticos como Adjuvantes no Tratamento e Prevenção da Diabetes Mellitus"		
	Resumo	33
	Abstract	34
	Lista de Abreviaturas	35
1	Introdução.....	37
2	Microbiota Intestinal.....	38
2.1	Composição	38
2.2	Funções.....	40
2.2.1	Metabólicas.....	40
2.2.2	Protetoras	40
2.2.3	Neurológicas.....	41
3	Probióticos.....	42
3.1	Classificação e Propriedades	43
3.1.1	<i>Bifidobacterium</i> spp.	44
3.1.2	<i>Lactobacillus</i> spp.	45
3.2	Mecanismos de ação.....	45
4	Diabetes Mellitus	46
4.1	Epidemiologia	47
4.2	Classificação e Fisiopatologia.....	47
4.2.1	Diabetes Mellitus Tipo I	47
4.2.2	Diabetes Mellitus Tipo 2	48
4.2.3	Diabetes Mellitus Gestacional.....	49
4.3	Diagnóstico.....	49
5	Ação dos Probióticos na Diabetes Mellitus.....	49
5.1	Diabetes Mellitus tipo 2.....	50
5.1.1	Ácidos Gordos de Cadeia Curta.....	50
5.1.2	Ácidos Biliares	52
5.1.3	Inflamação.....	53
5.1.4	Permeabilidade Intestinal.....	53
5.1.5	Controlo da Obesidade	54
5.2	Diabetes Mellitus tipo I	56
5.2.1	Ácidos Gordos de Cadeia Curta.....	56
5.2.2	Inflamação.....	58
5.3	Diabetes Mellitus Gestacional	58
5.3.1	Ácidos Gordos de Cadeia Curta.....	59
5.3.2	Inflamação.....	59
5.3.3	Controlo do peso/obesidade	60
6	Conclusão.....	61
7	Bibliografia.....	63

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia de Celas



farmáciadecelas

Sob orientação da Dra. Cláudia Silvestre

Lista de Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DCI – Denominação Comum Internacional

EC – Estágio Curricular

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNRSM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), ao longo dos seus cinco anos, apresenta uma forte componente multidisciplinar, permitindo assim aos estudantes que o frequentam adquirir competências nas diversas áreas das Ciências Farmacêuticas, possibilitando a sua ampla compreensão da profissão farmacêutica e do papel que o farmacêutico desempenha na sociedade. O percurso do estudante de Ciências Farmacêuticas culmina num estágio curricular (EC) em Farmácia Comunitária, que lhe dá oportunidade de consolidar os conhecimentos teóricos e práticos que foi adquirindo ao longo do curso.

Dada a vasta capilaridade da rede de farmácias comunitárias, o farmacêutico comunitário representa muitas vezes a primeira possibilidade de contacto com o sistema de saúde. Deste modo, é necessário reconhecer as farmácias comunitárias como mais do que um espaço de dispensa de medicamentos.

Posto isto, e tendo em conta a formação de um farmacêutico, é da competência do mesmo não só a dispensa de medicamentos, mas também o aconselhamento especializado e personalizado ao utente, a promoção da educação e literacia em saúde, do uso racional do medicamento e, acima de tudo, a preservação do bem-estar físico, mental e social da população.

Com consciência da responsabilidade de assumir o papel do farmacêutico, realizei o meu EC na Farmácia de Celas, em Coimbra, entre os dias 9 de janeiro a 28 de abril de 2023, sob orientação da Dra. Cláudia Silvestre.

No presente relatório é contemplada a minha experiência no EC, apresentada sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), que se divide numa vertente interna – Forças e Fraquezas – e numa vertente externa – Oportunidades e Ameaças. São ainda descritos alguns casos clínicos com os quais me deparei durante a minha passagem pela Farmácia de Celas.

2 Análise SWOT

2.1 Strengths (Pontos Fortes)

2.1.1 Integração na equipa

A equipa da Farmácia de Celas é composta pela proprietária e diretora técnica da farmácia, Dra. Cláudia Silvestre, três farmacêuticas, Dra. Catarina Moreira, Dra. Rita Teixeira e Dra. Raquel Calvo, uma técnica de farmácia, Cristina Melo, um técnico auxiliar de farmácia, Hugo Vale, e uma administrativa, Isabel Marques. Esta equipa alia o profissionalismo e a experiência à boa disposição e dinamismo.

Desde o meu primeiro dia na farmácia que toda a equipa se mostrou prontamente disponível para me ensinar e auxiliar durante o decorrer das minhas tarefas enquanto estagiária. Adicionalmente, depositaram em mim confiança e liberdade, de forma gradual, para ir executando o trabalho que me era proposto, mas estando sempre presentes para qualquer dúvida ou contratempo que pudesse eventualmente surgir.

2.1.2 Localização da farmácia

A Farmácia de Celas localiza-se, atualmente, na Estrada de Coselhas. Encontra-se junto às Circulares Externa e Interna, que são vias de acesso ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), ao Hospital Pediátrico, ao Hospital da CUF e ao Hospital da Luz.

A localização privilegiada da farmácia faz com que esta receba diariamente um diversificado leque de utentes.

Enquanto estagiária, considero que a grande heterogeneidade de utentes que a farmácia recebia foi uma mais-valia na minha aprendizagem, uma vez que me permitiu contactar com uma enorme variedade de casos clínicos e entender a importância dos utentes locais, que são fidelizados à farmácia, e dos utentes de passagem, pelos produtos procurados pelos mesmos.

2.1.3 Serviços prestados na farmácia

A Farmácia de Celas demarca-se das demais pela preocupação e motivação constantes em suprimir as necessidades dos utentes. Posto isto, são vários os serviços disponibilizados aos utentes na farmácia.

A nível dos serviços farmacêuticos, a Farmácia de Celas dispõe de serviços de preparação individualizada da medicação (PIM), preparação de medicamentos manipulados,

medição dos parâmetros bioquímicos, testagem à Gripe-A e COVID-19 e administração de injetáveis.

Adicionalmente, estão disponíveis consultas de nutrição, tratamentos de fotodepilação e radiofrequência, serviço de massagens e, para além disto, realiza ainda entregas ao domicílio.

2.2 Weaknesses (Pontos Fracos)

2.2.1 Dificuldade na associação do nome comercial do medicamento ao DCI

Existe uma panóplia gigante de princípios ativos presentes nos medicamentos com as quais um estudante do MIFC se depara ao longo do curso. Por outro lado, não existe um contacto tão grande com os nomes comerciais dos medicamentos constituídos por essas mesmas substâncias.

No início do estágio, estive maioritariamente a realizar um trabalho de *back-office*, o que me permitiu entrar em contacto com os medicamentos e ficar a conhecer os produtos sem a pressão associada ao atendimento ao público. No entanto, dada a quantidade e variedade de medicamentos que são vendidos numa farmácia, é impossível nesse curto espaço de tempo inicial ficar familiarizada com tudo o que existe disponível.

Numa fase mais avançada do estágio, quando iniciei o atendimento ao balcão, a maioria dos utentes dirigia-se à farmácia para levantar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Nas atuais receitas, os medicamentos são, na sua maioria, prescritos na forma da sua Denominação Comum Internacional (DCI), o que facilitou o meu entendimento da terapêutica que estava a ser feita pelo utente e, conseqüentemente, da sua situação clínica.

Foi em situações de terapêutica habitual, em que o utente está a fazer o medicamento de marca, que senti mais dificuldades no atendimento. Estes utentes muitas vezes apenas reconhecem o nome comercial do medicamento e, durante um atendimento, quando lhes mencionava a DCI do mesmo estes não o reconheciam, o que, por vezes, gerava alguma desconfiança no utente relativamente à medicação que eu lhes estava a ceder. Outro caso que acontecia com alguma frequência era o utente questionar se na receita estava prescrito um medicamento e mencioná-lo pelo seu nome comercial, na maioria das vezes eu não reconhecia o nome comercial ou não conseguia associar o nome do medicamento ao princípio ativo que o constituía, o que me impossibilitava de responder prontamente tendo que ir verificar ao sistema ou questionar algum colega. Estas pequenas situações muitas vezes levavam os utentes a questionar as minhas competências e duvidar da medicação que lhes estava a ceder, o que, conseqüentemente, poderia levar à diminuição da adesão à terapêutica.

De modo a promover a literacia em saúde da população, em todos os casos que contactei durante o EC, tentei sempre ao máximo esclarecer o paciente quanto às suas dúvidas e fazê-lo compreender a diferença entre marca e genérico, assegurando-o que não tem que ter preocupações relativamente à segurança ou eficácia de um medicamento genérico, que era, por norma, sempre a maior questão levantada pelos utentes.

2.2.2 Duração do Estágio Curricular

O EC representa o fim do ciclo de estudos do MICE. É durante o estágio que um estudante de Ciências Farmacêuticas tem oportunidade de aplicar na prática as noções teóricas que foi aprendendo ao longo dos 5 anos de curso.

Sendo que o estágio curricular teve a duração aproximada de 4 meses, apenas no último mês de estágio me senti completamente confortável e confiante a realizar as minhas tarefas na farmácia, devido ao período inicial de adaptação e também à minha inexperiência. O atendimento ao balcão foi, sem dúvida, onde senti maior dificuldade de adaptação, dado o meu desconhecimento e pouco à vontade ainda em algumas áreas, aliado também à responsabilidade do trabalho e pressão do atendimento ao público. Quando finalmente consegui superar algumas destas dificuldades e proporcionar aos utentes um atendimento e aconselhamento de qualidade, o estágio já se encontrava prestes a acabar.

Na minha perspetiva, considero que esta lacuna que senti ao longo do estágio poderia ser parcialmente eliminada complementando o plano de estudos do MICE com uma componente mais prática que nos aproximasse da realidade do atendimento e aconselhamento ao utente.

2.3 Opportunities (Oportunidades)

2.3.1 Formações constantes

Com o intuito de divulgar marcas, novas gamas e produtos no mercado, delegados das marcas dirigem-se às farmácias para apresentarem novidades e, por vezes, oferecer formação sobre os seus produtos. Adicionalmente, tive ainda oportunidade, através da farmácia, de assistir a uma palestra externa, dinamizada pela Pharma Nord, sobre os suplementos alimentares BioActivo®.

Deste modo, foram várias as oportunidades que tive de assistir a formações nas mais variadas áreas da farmácia comunitária, como, por exemplo, cosmética, suplementação, métodos contraceptivos, entre outros.

Considero que estas formações foram uma mais-valia durante o meu período de estágio, uma vez que me permitiram conhecer melhor os produtos bem como retirar dúvidas relativamente aos mesmos ou até dúvidas gerais sobre a temática em que incidia a formação e, conseqüentemente, aprimorar o meu aconselhamento ao utente.

2.3.2 Cartão Saúda

O cartão Saúda é o cartão nacional da rede das Farmácias Portuguesas, sendo a Farmácia de Celas, similarmente a muitas outras, uma das farmácias aderentes. Este cartão não tem qualquer custo associado e qualquer pessoa pode ter acesso e usufruir dos benefícios que este oferece.

O cartão Saúda funciona através de um sistema de acumulação/rebate de pontos, isto é, no caso de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), o utente recebe 1 ponto por cada euro gasto na compra, se forem MSRM, o utente tem direito a 1 ponto por dia. Posteriormente, os utentes podem trocar os pontos acumulados por produtos da farmácia ou optar por rebatê-los nas compras. Este sistema de pontos permite que os utentes conheçam novos produtos a um custo inferior e também beneficia a rotação de produtos na farmácia. Adicionalmente, o cartão Saúda dá acesso a promoções exclusivas mensais e a outros benefícios na rede de parceiros das Farmácias Portuguesas.

2.4 Threats (Ameaças)

2.4.1 Medicamentos esgotados

Durante o meu período de EC, deparei-me pela primeira vez com a realidade do elevado número de medicamentos esgotados. Sendo esta uma questão transversal a todas as farmácias do país, o quotidiano da Farmácia de Celas era também muito afetado por este problema. Esta situação impedia, muitas vezes, o acesso dos utentes à medicação que necessitavam e impedia a farmácia de conseguir cumprir o seu propósito principal de dispensa de medicamentos e preservação da saúde da população.

Caso um medicamento estivesse esgotado, a primeira opção seria substituí-lo por um equivalente de outro laboratório. Se a solução anterior não fosse possível, por não haver nenhum medicamento equivalente disponível, o utente deveria ser encaminhado para o médico de modo a que este alterasse a terapêutica. Na maioria destas situações, apercebi-me que existe uma grande reticência por parte dos utentes na substituição de medicamentos, especialmente quando se trata de medicação crónica.

Posto isto, o farmacêutico tem aqui um papel muito importante na educação e promoção da literacia em saúde dos seus utentes, uma vez que não pode atuar diretamente na resolução da falta de medicamentos, deve atuar de modo a diminuir os problemas e constrangimentos causados pela mesma, sempre que assim seja possível.

2.4.2 Descredibilização do estagiário

Ao longo do estágio, de forma geral, senti confiança e respeito por parte dos utentes no meu atendimento e aconselhamento. No entanto, em casos pontuais, o mesmo não se verificou.

Enquanto estagiária, naturalmente, não conseguia dar uma resposta com tanta prontidão aos utentes e, algumas vezes, tinha até que recorrer aos meus colegas para me auxiliarem e tirarem alguma dúvida que eu pudesse ter. Nestas ocorrências, a maioria dos utentes tinha total compreensão pela situação e o atendimento decorria normalmente. Por outro lado, alguns utentes ao se aperceberem do meu estatuto de estagiária, ainda que acompanhada por outro membro da equipa, preferiam esperar por um farmacêutico e não ser atendidos por mim.

Esta situação, mesmo não sendo recorrente, considero que representou uma ameaça à minha aprendizagem porque me impediu de contactar com casos diferentes, por vezes mais complexos, e adquirir novas competências e, inevitavelmente, abalava a minha confiança no atendimento ao balcão.

2.4.3 Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

Os locais de venda de MNSRM representam nos dias de hoje uma grande ameaça para as farmácias comunitárias. A nível económico, estes locais de venda, nomeadamente locais de venda *on-line*, vendem produtos ao seu preço de custo, preços estes com os quais as farmácias comunitárias não conseguem competir, uma vez que não seria rentável para as mesmas. No entanto, não é a nível económico que estes estabelecimentos apresentam a maior ameaça, mas sim a nível da saúde pública. Os medicamentos, ainda que não sujeitos a receita médica, nunca devem ser dispensados a um utente sem o devido aconselhamento farmacêutico, situação que não se verifica nestes locais.

O farmacêutico é considerado o especialista do medicamento e, deste modo, é a pessoa mais qualificada para fazer a sua dispensa, informando e aconselhando o utente de forma a garantir a eficácia, segurança e boa utilização da medicação.

3 Casos Práticos

3.1 Lesões da pele causadas por radioterapia

Uma utente do sexo feminino, entre os 30 e 40 anos, desloca-se à farmácia para solicitar um gel de banho com pH neutro. De imediato lhe coloquei algumas questões relativamente à necessidade do mesmo e às características que procurava no produto. A utente referiu ser doente oncológica, sofria de cancro da mama e estava de momento a realizar tratamentos de radioterapia que, segundo a mesma, lhe deixavam a “pele queimada”.

Posto isto, aconselhei um óleo de limpeza sem sulfatos. A escolha de uma formulação galénica em óleo, em detrimento de uma formulação em gel, baseia-se no facto desta ser mais hidratante. Os sulfatos são compostos com ação detergente, comumente presentes nos géis de banho e champôs, deste modo destroem a barreira lípida natural da pele o que, consequentemente, pode irritar a mesma, especialmente se esta estiver num estado mais fragilizado. Dadas as lesões referidas pela utente, optei por um produto livre de sulfatos para prevenir qualquer exacerbação dos sintomas já presentes.

Adicionalmente, aconselhei a utilização de um creme hidratante formulado especificamente para a situação em questão, o ISDIN Ureadin Rx Rd[®]. Dada a sua composição, este produto pode ser utilizado como adjuvante no tratamento da pele irradiada associada a tratamentos de radioterapia. A ureia ISDIN 3%[®] presente na formulação atua favorecendo a defesa da pele e os seus mecanismos de renovação, o ácido hialurónico tem a função de hidratação, a niacinamida ajuda a reduzir a vermelhidão e as manchas, o dexpanthenol auxilia a pele na sua recuperação ao seu estado natural ao mesmo tempo que a protege de agressões externas, a alantoína promove a eliminação de células mortas da camada superior da pele, a vitamina E é um antioxidante, o policadanol alivia o prurido e, por fim, a glicerina ajuda a manter a suavidade e flexibilidade da pele¹.

3.2 Picada de inseto

Um utente do sexo masculino, com cerca de 40 anos, chega a farmácia a queixar-se de uma picada de inseto na zona da perna. Estava a aplicar Fucidine[®] pomada mas não notava melhorias.

A pomada Fucidine[®] tem como princípio ativo o ácido fusídico, um antibiótico bacteriostático que está indicado no tratamento de feridas de infeções da pele localizadas causadas por microorganismos sensíveis à substância². Dada a localização da picada foi possível analisar a mesma na farmácia, permitindo perceber que a mesma não apresentava quaisquer

sinais de infeção, o que poderia indicar que o tratamento que estava a ser feito poderia não ser o mais indicado.

Questionei o utente se sentia dor ou comichão e este queixou-se de alguma dor e de comichão. Deste modo, aconselhei Ben-U-Ron[®] 500 mg comprimidos de 6 em 6h, constituído por paracetamol que, dada a sua ação analgésica, aliviaria a dor sentida³. Uma vez que havia comichão, aconselhei a aplicação de Martiderm Calamina Plus Creme[®], que tem na sua constituição calamina e óxido de zinco, substâncias ativas que auxiliam na regeneração, alívio e proteção da pele lesada⁴. Caso o utente não sentisse melhorias dentro de alguns dias, aconselhei-o a consultar um médico.

3.3 Constipação

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 20 anos, dirige-se à farmácia e queixa-se de uma constipação. Imediatamente a questiono relativamente aos seus sintomas e a mesma refere que se encontra congestionada, sente dores de cabeça e que apresenta alguma expetoração. Não sofrendo quaisquer patologias nem estando a tomar nenhum outro medicamento, aconselhei a toma de Flucavex[®] e Fluimucil[®].

Flucavex[®] é um medicamento indicado no tratamento de constipações e dos sintomas associados, este apresenta-se em saquetas, contendo um granulado para solução oral, e é constituído por 500 mg de paracetamol, que através da sua ação analgésica vai atuar nas dores sentidas pela utente, 25 mg de maleato de feniramina, um anti-histamínico com propriedades anti-colinérgicas que vai atuar no tratamento da congestão nasal, e 200 mg de ácido ascórbico, que ajuda no reforço do sistema imunitário. Alertei ainda para não tomar paracetamol enquanto fazia tratamento com Flucavex[®], dado que este já contém o princípio ativo e tomas adicionais poderiam levar a sobredosagens⁵.

Por sua vez, o Fluimucil[®] 600 mg comprimidos efervescentes é um medicamento contendo como princípio ativo a acetilcisteína, um adjuvante mucolítico que vai atuar na fluidificação das secreções. Adicionalmente, aconselhei a ingestão de muita água para auxiliar na excreção das mesmas. O Fluimucil[®] deve ser tomado uma vez por dia e, uma vez que um dos efeitos secundários da acetilcisteína pode ser alguma tosse, aconselhei a que esta toma fosse feita de manhã em vez de à noite para não interferir com o sono da utente⁶.

Por fim, realcei que se não notasse melhorias dos sintomas dentro de 5 dias, a utente deveria ser consultada por um médico.

3.4 Diarreia aguda

Um utente do sexo masculino, com cerca de 40 anos, chega à farmácia a queixar-se de dejeções líquidas há 2 dias.

Iniciei o atendimento fazendo-lhe algumas perguntas, ficando posteriormente a saber que tem cerca de 5 dejeções por dia, sem indícios de sangue ou muco, não tem vômitos, sofre de dores abdominais e apresenta cerca de 38°C de febre. Não toma qualquer medicação habitual e nega ter quaisquer problemas de saúde conhecidos.

Tendo em conta a duração dos sintomas, o utente apresenta uma diarreia aguda, que, normalmente, tem causa viral e é autolimitada.

Posto isto, o meu aconselhamento passou por recomendar o uso de um antidiarreico que não provocasse efeito tampão, optando assim por SmectaGo® suspensão oral saquetas, que tem como princípio ativo a diosmectite, um silicato de alumínio e magnésio utilizado para o tratamento de diarreias agudas. Aconselhei iniciar a toma com 2 saquetas, seguidas de 1 saqueta após cada dejeção líquida, com um máximo de 6 saquetas diárias⁷.

Adicionalmente, sugeri a toma de Dyoralite®, um pó para solução oral, composto por glicose, cloreto de sódio, cloreto de potássio e citrato dissódico, que atua colmatando a perda de líquidos e eletrólitos, prevenindo assim a desidratação do utente⁸. Adicionalmente, aconselhei medidas não farmacológicas, como a ingestão de líquidos, evitando refrigerantes, café e bebidas alcoólicas, e ainda algum cuidado com a alimentação. Por fim, alertei o utente para que se a situação não estivesse resolvida ao fim de 3 dias ou a febre aumentasse até aos 38,5°C, deveria dirigir-se a um serviço de urgências.

3.5 Infecção do trato urinário

Uma utente, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia com uma receita de fosfomicina granulado para ingestão oral, visto se encontrar com uma infecção do trato urinário.

Quando questionei a utente se era a primeira vez que fazia esta terapêutica, a mesma respondeu-me que não e que era habitual sofrer de infeções urinárias recorrentemente.

Cada saqueta de Fosfomicina Monuril®, granulado para solução oral, contém 3000 mg de fosfomicina. Este medicamento é um antibiótico indicado no tratamento da cistite aguda não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino. Após a dispensa, informei a utente que o medicamento deve ser dissolvido num copo de água e tomado de bexiga e estômago vazio, 2 a 3 horas antes ou depois das refeições, e, preferencialmente, ao deitar⁹.

Adicionalmente, aconselhei a ingestão de água, para promover a diurese, e a lavagem íntima com um produto de higiene adequado com propriedades antibacterianas, como, por exemplo, Lactacyd® antisséptico¹⁰.

Uma vez que a utente tem infeções do trato urinário regularmente, recomendei a toma de Advancis® Uritabs, um suplemento alimentar que contém extratos de arando vermelho e uva-ursina, numa fórmula reforçada com frutooligossacarídeos. O arando vermelho possui propriedades antioxidantes, a uva-ursina, por sua vez, tem propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias, anti-sépticas e diuréticas e os frutooligossacarídeos são prebióticos¹¹. Deste modo, esta associação atua no alívio dos sintomas das infeções urinárias não complicadas e na prevenção das mesmas. Informei a utente que, para prevenção de recidivas, deveria tomar um comprimido todos os dias após o pequeno-almoço.

4 Considerações Finais

Findo o meu estágio na Farmácia de Celas, considero que este superou todas as minhas expectativas. Permitiu-me consolidar os conhecimentos que adquiri ao longo do MICEF, assim como munir-me de valências como organização, adaptação e espírito de equipa, que vão ser fundamentais para o meu futuro profissional. Tive a oportunidade de conhecer, quase na plenitude, todo o trabalho realizado numa farmácia comunitária e compreender assim a sua relevância e o seu contributo na população.

Concluo que, ao fim destes 4 meses de EC, saio mais capacitada para o futuro e com uma consciência inconformista de que o conhecimento nunca é demasiado e, enquanto agente de saúde pública, o farmacêutico tem o dever e responsabilidade de se manter informado e atualizado, de modo a oferecer ao utente o melhor atendimento e aconselhamento possível, pois a sua saúde e bem-estar são a força motriz de todo o ato farmacêutico.

Por fim, não poderia deixar de agradecer a toda a equipa da Farmácia de Celas, por todo o apoio que me deram ao longo desta etapa e por terem, de alguma forma, contribuído para que me possa tornar uma melhor farmacêutica no futuro.

5 Bibliografia

1. **Ureadin Rx Rd Loção hidratante Pele irradiada | ISDIN** - [Consult. 29 abril 2023]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/ureadin/locao-hidratante-pele-irradiada>
2. INFARMED, I. P. - **Fucidine 20 mg/g pomada - Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 29 abril 2023]. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/IDirPjetyUWj6vgkrQ9ypZ2KMUe8EdDtR/view?usp=sharing>
3. INFARMED, I. P. - **Ben-U-Ron 500 mg comprimidos - Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 29 abril 2023]. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/IYkusFeBWYiTSE_IdzR-FG_8Ect8byjoY/view?usp=sharing
4. **Calamina Plus Creme | MartiDerm** - [Consult. 29 abril 2023]. Disponível em: <https://www.martiderm.com/pt/produto/calamina-plus-creme>
5. INFARMED, I. P. - **Flucavex, 500mg + 25mg + 200mg granulado para solução oral em saqueta - Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 30 abril 2023]. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/ISbvpbQcNgKbadw_SFCIWUjggaiZ62Yay/view?usp=sharing
6. INFARMED, I. P. - **Fluimucil 600 mg Comprimidos efervescentes - Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 30 abril 2023]. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/IX26NY_GP8iKICQrCrHQNDEOcDYi5RMzx/view?usp=sharing
7. **SmectaGo | Smecta® Malaysia %** - [Consult. 30 abril 2023]. Disponível em: <https://www.smecta.com.my/smectago/>
8. INFARMED, I. P. - **Dioralyte, pó para solução oral - Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 30 abril 2023]. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/IsaL9FMMr_kUtheaI6v09CTgMi0FdoMkR/view?usp=sharing
9. INFARMED, I. P. - **Fosfomicina Monuril 3 g granulado para solução oral** [Consult. 6 maio 2023]. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/I66gBCFOgTTr2N6Pfn49IbT3IrQZVA63/view?usp=sharing>
10. **Lactacyd® Pharma Antisséptico | Lactacyd®** - [Consult. 6 maio 2023]. Disponível em: <https://www.lactacyd.pt/product/lactacydr-pharma-antisseptico>.

11. **Advancis Uritabs - Cuidados Femininos | Advancis - [Consult. 6 maio 2023].**
Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/cuidados-especificos/uritabs/>

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.



Departamento de Assuntos Regulamentares
Sob orientação da Dra. Maria Miguel Bandeira

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AR – Assuntos Regulamentares

BLGN – Bluepharma Genéricos Comércio de Medicamentos, S.A.

BLPH – Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

CV – *Curriculum Vitae*

EC – Estágio Curricular

EUA – Estados Unidos da América

IF – Indústria Farmacêutica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RH – Recursos Humanos

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I Introdução

A extensa variedade de saídas profissionais ligadas ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) impõe a necessidade de um plano curricular diversificado e multidisciplinar, de modo a abranger as diversas vertentes da atividade farmacêutica. Deste modo, após o término do curso, os profissionais recém-formados encontram-se aptos a exercer funções em todas as áreas onde o farmacêutico se insere.

No último ano do MICF, durante a unidade curricular “Estágio Curricular”, para além da obrigatoriedade do estágio curricular (EC) em Farmácia Comunitária, é concedida aos estudantes a oportunidade de realizar um segundo estágio numa área do setor farmacêutico à sua escolha, como Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica (IF), Análises Clínicas, Investigação, entre outras.

Assim sendo, com o objetivo de complementar a minha formação académica, optei por realizar um estágio em IF, mais concretamente na área de Assuntos Regulamentares (AR). A minha escolha foi impulsionada pela forte presença de unidades curriculares relacionadas com a IF ao longo do curso e por ser uma área preponderante no ciclo de vida do medicamento, em constante evolução e que possui uma presença cada vez mais notória no mundo atual.

Posto isto, realizei o meu EC na Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. (BLPH), no Departamento de AR, entre os dias 2 de maio e 28 de julho, sob orientação da Dra. Maria Miguel Bandeira.

Neste relatório encontra-se contemplada a minha experiência durante o EC, apresentada sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), que se divide numa vertente interna – Forças e Fraquezas – e numa vertente externa – Oportunidades e Ameaças, destacando os pontos que considerei mais relevantes ao longo destes 3 meses.

2 Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

A BLPH é uma IF portuguesa fundada em 2001, após aquisição da unidade industrial da multinacional alemã Bayer, e encontra-se sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra. Esta empresa conta com 22 anos de história e destaca-se a nível nacional e internacional, pelo seu nível de empreendedorismo e inovação no setor farmacêutico¹.

O Grupo Bluepharma é atualmente constituído por 20 empresas, distribuídas mundialmente, e emprega mais de 750 trabalhadores. A empresa tem sofrido um grande crescimento a nível internacional ao longo dos anos, tendo estabelecido delegações em vários países, como Estados Unidos da América (EUA), Angola e Moçambique. Nos dias de hoje, 89% da produção da Bluepharma é exportada para mais de 40 territórios¹.

A atividade da Bluepharma engloba todo o ciclo de vida do medicamento, desenvolvendo-se assim em três grandes áreas: investigação e desenvolvimento de medicamentos; produção de medicamentos próprios e para terceiros; e comercialização de medicamentos genéricos¹.

2.1 Departamento de Assuntos Regulamentares

Com a necessidade de corresponder a exigentes padrões de qualidade, eficácia e segurança, o setor farmacêutico é uma das áreas mais regulamentadas a nível mundial. Assim sendo, os farmacêuticos que trabalham na área dos AR devem ter conhecimento dos padrões exigidos e devem primar para que estes sejam cumpridos. A atividade destes profissionais é impriscindível nos processos de desenvolvimento, registo, acesso ao mercado, informação e apoio aos profissionais de saúde, bem como na monitorização da utilização dos medicamentos e dispositivos médicos².

Na Bluepharma, o Departamento de AR encontra-se dividido em duas equipas: BLPH e Bluepharma Genéricos Comércio de Medicamentos, S.A. (BLGN).

A equipa BLPH encontra-se responsável por todo o ciclo de vida do medicamento até à sua aprovação no mercado, a nível da Europa, EUA e resto do mundo. A sua atividade passa pela preparação de *dossiers* de desenvolvimento e registo para introdução de medicamentos no mercado, assim como pelo acompanhamento de todas as questões que antecedem a aprovação do medicamento. Assim sendo, de modo a construir um *dossier* robusto e coeso que adquira com facilidade uma autorização de introdução no mercado (AIM), a equipa BLPH tem a necessidade de manter contacto constante com diversos departamentos da empresa, com autoridades reguladoras e, ainda, com clientes. Após aquisição de AIM, o ciclo de vida do

medicamento continua, passando as questões regulamentares a serem responsabilidade do departamento da *Compliance*.

Por outro lado, a equipa BLGN desempenha atividades ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, intervindo em todas as questões que antecedem e sucedem a obtenção da AIM. Esta equipa está encarregue do lançamento do medicamento no mercado, bem como de diversos outros processos inerentes ao ciclo de vida do medicamento, como renovações e alterações. A equipa BLGN encontra-se responsável pelo mercado nacional e pelo mercado de Angola, Moçambique e Cabo Verde.

3 Análise SWOT

3.1 Strengths (Pontos Fortes)

3.1.1 Sessão de acolhimento e integração

No primeiro dia de EC, todos os estagiários foram recebidos nas instalações da Bluepharma, em São Martinho do Bispo, para uma sessão de acolhimento. Esta sessão foi dinamizada por um membro da equipa dos Recursos Humanos (RH) onde foi feita uma breve apresentação sobre a empresa e o seu modo de funcionamento.

Dias mais tarde, foi nos ainda concedida a oportunidade de assistir a uma sessão ministrada pelo Dr. Paulo Barradas Rebelo, Presidente da Bluepharma, onde nos foi explanada a história da empresa, a sua evolução, missão e valores. Posteriormente à sessão, decorreu uma visita guiada às instalações da Bluepharma, em São Martinho, onde podemos ficar a conhecer melhor os diversos departamentos e as atividades que realizam.

A receção no departamento de AR foi feita de igual modo com a maior simpatia e boa disposição. A equipa de AR denota-se pelo seu dinamismo, profissionalismo e espírito de equipa, características estas que considero pilares fundamentais para o sucesso. Desde o meu primeiro dia que todos os membros desta equipa se mostraram prontamente dispostos a auxiliar-me no decorrer das minhas tarefas e sempre disponíveis para esclarecer qualquer dúvida que pudesse surgir. Posto isto, ainda que tenha realizado maior parte do meu estágio via remota, fui sempre acompanhada de forma próxima pelos meus colegas e senti-me sempre membro integrante da equipa.

3.1.2 Equipamento disponibilizado

Na sessão de acolhimento dinamizada no primeiro dia do EC, foi cedido a cada estagiário o material tecnológico necessário para a execução do seu trabalho, incluindo um computador portátil pessoal.

Tendo em conta que o trabalho realizado no departamento de AR é feito na sua totalidade através do computador, a aquisição deste equipamento foi uma mais-valia, uma vez que este já vinha formatado com todas as plataformas e aplicações com as quais iria ter que contactar ao longo do EC, proporcionando assim uma integração mais rápida nas dinâmicas da Bluepharma e uma maior segurança na concretização do meu trabalho.

3.1.3 Metodologia Kaizen

A Bluepharma implementou na sua organização interna a metodologia *Kaizen*, uma metodologia de gestão sistemática de origem japonesa, criada em 1986, que visa promover a melhoria contínua. Esta filosofia assenta no reconhecimento de falhas e/ou oportunidades de melhoria, procurando, subsequentemente, soluções para as mesmas, através da implementação de metas e objetivos, envolvendo sempre todos os colaboradores nos processos de melhoria³.

No departamento de AR, a metodologia *Kaizen* era aplicada através de breves reuniões diárias de equipa, com duração aproximada de 15 minutos. Neste período, os membros da equipa tinham oportunidade de partilhar comunicações que considerassem de maior relevância, novas lições aprendidas e o ponto de situação dos seus projetos, os que estavam a decorrer, os que iam iniciar e os que já tinham concluído. Assim, estas reuniões permitiam à equipa ter conhecimento de todo o trabalho que estava a ser desenvolvido no departamento, bem como criar um espaço de discussão e partilha de ideias, o que promovia o trabalho de equipa e fomentava o espírito crítico individual.

Do ponto de vista de estagiária, considero que estas reuniões se demonstraram bastante benéficas para uma melhor integração e para um melhor conhecimento geral do trabalho que era realizado no departamento e da dinâmica da equipa. Sendo um estágio maioritariamente remoto, as reuniões diárias proporcionaram ainda uma maior aproximação aos meus colegas, quebrando algumas barreiras de constrangimento inicial que pudessem existir.

3.2 Weaknesses (Pontos Fracos)

3.2.1 Estágio maioritariamente remoto

A pandemia de COVID-19 forçou diversas empresas a adotarem um regime de teletrabalho. Passado o período pandémico, muitas dessas empresas não retornaram ao regime de trabalho presencial, mantendo o teletrabalho ou optando por um regime híbrido, isto é, certos dias da semana os colaboradores devem trabalhar a partir das instalações da empresa, enquanto que nos restantes dias realizam teletrabalho.

O departamento de AR da Bluepharma assume um regime híbrido, em que a equipa trabalha maioritariamente via remota e apenas tem a obrigatoriedade de se dirigir à empresa um ou dois dias por semana. Durante o teletrabalho a equipa encontra-se ligada através da plataforma *Teams*, estabelecendo todos os contactos através da mesma.

Enquanto estagiária, nunca senti falta de apoio e acompanhamento devido ao trabalho à distância. No entanto, creio que esta falta de contacto e interação física com a equipa, num período inicial do estágio, apresenta-se como uma barreira que dificulta e atrasa o processo de adaptação.

3.3 Opportunities (Oportunidades)

3.3.1 Processo de seleção dos estagiários

Como supramencionado, os alunos do 5º ano do MICF têm obrigatoriamente de realizar um EC em Farmácia Comunitária e, posteriormente, a faculdade oferece a possibilidade de realização de um segundo estágio numa área do setor farmacêutico da preferência do estudante. O processo de seriação, tanto em Farmácia Comunitária, como nos restantes possíveis locais de estágio, é feito segundo uma lista ordenada dos estudantes de acordo com a sua média curricular. Contudo, a Bluepharma adota um processo de seleção diferente.

Inicialmente, é requerido aos estudantes que enviem o seu *Curriculum Vitae* (CV) e selecionem três dos departamentos da Bluepharma onde têm maior interesse em estagiar. Posteriormente, as candidaturas são avaliadas pela equipa dos RH e é agendada uma entrevista com um responsável da equipa dos RH e, no meu caso, com a diretora do departamento de AR, uma vez que foi este o meu departamento de preferência. Mais tarde, os candidatos são contactados via telefónica para serem informados relativamente ao departamento onde foram colocados e a outros detalhes relativos ao EC.

Do meu ponto de vista, este processo de seleção é uma ótima oportunidade para os alunos, uma vez que a empresa não se foca apenas na sua média curricular, mas tem em conta as características individuais de cada candidato, os seus interesses, motivações e *soft-skills*. Para além disto, a entrevista realizada durante o processo é uma excelente oportunidade de preparar estes estudantes para o futuro, quando ingressarem no mercado de trabalho.

3.3.2 Contacto com requisitos regulamentares de diversos países

A Bluepharma apresenta uma vasta rede de clientes espalhados por todo o mundo. Deste modo, é necessário ter um conhecimento amplo dos requisitos regulamentares exigidos por cada país.

Neste sentido, para conseguir responder a todas as questões levantadas pelos clientes de forma assertiva e com a prontidão necessária, o departamento de AR funciona de maneira dependente de diversas bases de dados. Assim, uma das minhas tarefas consistiu, através da leitura de *guidelines*, na pesquisa e consolidação de informação relativamente aos requisitos necessários para obtenção de uma AIM nos mais diversos países.

O contacto com documentação de diferentes autoridades regulamentares, deu-me oportunidade de compreender o quão variável pode ser a regulamentação de um mesmo medicamento consoante o território onde o pretendemos registar e, ainda, o quão dinâmica é a atividade dentro desta área do medicamento, dado que é uma área em constante mudança e evolução e que requer uma aprendizagem contínua por parte do gestor de AR.

3.3.3 Revisão de *Dossiers*

Um dos objetivos da metodologia *Kaizen* do departamento de AR, consistia na revisão de *dossiers* de desenvolvimento e registo para introdução de medicamentos no mercado, elaborados por diferentes entidades, que tivessem obtido aprovação na Europa ou nos EUA. O intuito desta revisão era dar a conhecer diferentes abordagens de escrita de um *dossier*, assim como fazer um levantamento dos aspetos mais relevantes presentes em cada um. O objetivo final era preparar a equipa para a futura escrita de *dossiers* e, possivelmente, criar um *dossier* “modelo” de modo a facilitar a escrita dos mesmos e garantir que estes sejam facilmente aprovados pelas autoridades regulamentares.

Do meu ponto de vista, enquanto estagiária, participar neste projeto foi uma excelente oportunidade pois permitiu-me ficar familiarizada com a estrutura de um *dossier*, reconhecer os pontos críticos e os menos críticos, bem como os requisitos necessários para a sua

aprovação. Infelizmente, devido à curta duração do estágio, não tive oportunidade de testemunhar a implementação dos resultados obtidos deste projeto.

3.4 Threats (Ameaças)

3.4.1 Duração do Estágio Curricular

Como referido anteriormente, o meu EC na Bluepharma decorreu entre os dias 2 de maio e 28 de julho de 2023, tendo assim uma duração aproximada de 3 meses. Não obstante do vasto conhecimento que adquiri durante este período de tempo, no final acabou por se demonstrar insuficiente para conseguir acompanhar certos projetos até ao fim.

Sendo que existe uma clara necessidade de um período inicial de adaptação, realização de formações e leitura de documentos, o restante tempo acaba por não ser suficiente para aprofundar devidamente os conhecimentos adquiridos. Durante o estágio tive a oportunidade de contactar com diferentes tipos de tarefas e conhecer o trabalho de ambas as equipas do departamento, no entanto, não foi possível cumprir na totalidade o plano de estágio inicialmente delineado.

3.4.2 Estágio em Indústria Farmacêutica não creditado

De acordo com a legislação atualmente em vigor, para obtenção do título de farmacêutico é requerida uma formação de pelo menos cinco anos, em que, no mínimo, quatro anos devem corresponder a formação teórica e prática a tempo inteiro e, no decurso ou no fim dessa formação, deve ocorrer a realização de um estágio, com a duração mínima de seis meses, em Farmácia Comunitária ou Farmácia Hospitalar, não reconhecendo outras áreas onde o farmacêutico se insere⁴.

Sendo a IF, uma das áreas do setor farmacêutico com maior destaque nos dias de hoje, devido à evolução tecnológica e científica, e uma das saídas profissionais mais aprofundadas ao longo do plano curricular do MICF, a não creditação deste estágio encontra-se, a meu ver, inadequada. Na minha opinião, e tendo em conta a minha experiência, considero que este estágio foi uma mais-valia e um ótimo complemento para a minha formação académica e, mesmo não sendo um fator de exclusão, considero que um contacto prévio com a IF pode ser um fator diferenciador para quem quer futuramente envergar nesta área do setor farmacêutico.

Posto isto, a não creditação dos estágios, quer em IF, quer noutras áreas onde se insere o farmacêutico, pode ser um fator desencorajador para a sua realização, levando assim o

estudante a perder a oportunidade de contactar com diferentes áreas do medicamento e alargar os seus conhecimentos.

4 Considerações Finais

Findo o meu estágio no departamento de AR da Bluepharma, considero que este foi uma experiência bastante profícua e que superou todas as minhas expectativas. Permitiu-me contactar pela primeira vez com o dia-a-dia do farmacêutico na IF e obter uma compreensão mais ampla de todo o ciclo de vida do medicamento.

Ao fim destes 3 meses de estágio, acredito que saio mais capacitada para o meu futuro profissional, com uma maior facilidade de adaptação e resposta a certas adversidades que possam eventualmente surgir. Para além dos conhecimentos técnicos que adquiri, esta experiência permitiu-me desenvolver outras capacidades igualmente importantes para a realização de um trabalho de excelência, como responsabilidade, rigor, espírito crítico e trabalho de equipa.

Para concluir, termino este relatório, endereçando o meu maior e mais sincero agradecimento a toda a equipa da Bluepharma, em especial ao departamento de AR, que me acompanhou ao longo desta etapa e me proporcionou uma experiência de estágio tão enriquecedora.

5 Bibliografia

1. **Bluepharma** - [Consult. 15 julho 2023]. Disponível em: <https://www.bluepharma.com/pt>
2. **Assuntos Regulamentares - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 22 julho 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/assuntos-regulamentares/>
3. **KAIZEN INSTITUTE - What is KAIZEN™**. [Consult. 23 julho 2023]. Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>
4. **PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO - Diretiva 2013/55/EU, de 20 de novembro**. [Consult. 30 julho 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>

PARTE III

Monografia

“O Papel dos Probióticos como Adjuvantes no Tratamento e
Prevenção da Diabetes *Mellitus*”

Sob orientação do Professor Doutor Tiago Ventura Lourenço Lima

Resumo

A *Diabetes Mellitus* (DM) descreve um conjunto de desordens metabólicas caracterizadas pela presença de hiperglicemia, que ocorrem quando o organismo não possui capacidade de produzir insulina ou após a sua produção não consegue utilizar de forma eficaz. Atualmente, a DM representa um grave problema de saúde a nível mundial devido à sua crescente incidência, assim como pelos elevados níveis de mortalidade e morbidade a ela associados.

Os distúrbios da microbiota intestinal, condição designada de disbiose, têm sido associados ao desenvolvimento de diversas doenças, como obesidade, doenças cardiovasculares e DM, de tal modo que a sua modulação pode constituir um possível alvo no tratamento destas patologias.

O consumo de probióticos parece desempenhar um papel importante quer no controlo quer na prevenção da DM através da regulação da composição da microbiota intestinal, verificando-se a diminuição da resposta inflamatória, a promoção da libertação de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) e ácidos biliares e o controlo da obesidade. Deste modo, os probióticos apresentam capacidade de aumentar a sensibilidade à insulina e suprimir a resposta autoimune. Contudo, mais estudos são ainda necessários para elucidar de que forma, em que quantidade e quais as estirpes de probióticos que devem ser utilizadas no controlo da DM, de modo a assegurar a sua máxima eficácia e segurança.

Neste trabalho estão reunidas as últimas evidências científicas relativamente ao papel dos probióticos enquanto possíveis adjuvantes no tratamento e prevenção da DM, estabelecendo-se a relação entre probiótico, microbiota intestinal e DM.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal; Probiótico; Disbiose; Distúrbios Metabólicos; *Diabetes Mellitus*.

Abstract

Diabetes *Mellitus* (DM) describes a group of metabolic disorders characterized by the presence of hyperglycaemia, which occurs when the body is unable to produce insulin or after producing insulin is unable to effectively use it. Currently, DM represents a serious health problem worldwide due to its growing incidence, as well as the high levels of mortality and morbidity associated with the disease.

Disorders of the intestinal microbiota, a condition known as dysbiosis, have been associated with the development of various diseases, such as obesity, cardiovascular diseases and DM, so its modulation could be a possible target in the treatment of these pathologies.

The use of probiotics seems to play an important role both in controlling and preventing DM throughout the regulation of the gut microbiota composition, reducing the inflammatory response, promoting the release of short-chain fatty acids (SCFAs) and bile acids and controlling obesity. This way probiotics are able to increase insulin sensitivity and suppress the autoimmune response. However, more studies are still required to elucidate how probiotics should be applied in the management of DM, which is the right quantity and the right strain of probiotics that should be used in order to guarantee their maximum efficacy and safety.

This work brings together the latest scientific evidence on the role of probiotics as possible adjuvants in the treatment and prevention of DM, establishing the relationship between probiotic, gut microbiota and DM.

Keywords: Gut Microbiota; Probiotic; Dysbiosis; Metabolic Disorders; Diabetes *Mellitus*.

Lista de Abreviaturas

AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

BHE – Barreira Hematoencefálica

DGS – Direção-Geral da Saúde

DM – Diabetes *Mellitus*

DM1 – Diabetes *Mellitus* tipo 1

DM2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2

DMG – Diabetes *Mellitus* Gestacional

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GBA (*Gut-Brain Axis*) – Eixo Intestino-Cérebro

GIP – Peptídeo Inibidor Gástrico

GLP-1 – Glucagon-like peptide 1

GLP-1r – Recetor GLP-1

GLP-2 – *Glucagon-like peptide 2*

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

IFN- γ – Interferão-Gama

IgA – Imunoglobulina A

IL-1 – Interleucina-1

IL-10 – Interleucina-10

IL-6 – Interleucina-6

LPS – Lipopolissacarídeos

NF-Kb – Fator Nuclear Kappa B

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Proteína C-Reativa

PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral

PYY – Peptídeo YY

ROS (*Reactive Oxygen Species*) – Espécies Reativas de Oxigénio

SNC – Sistema Nervoso Central

SNE – Sistema Nervoso Entérico

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TGF- β – Transforming Growth Factor β

TGI – Trato Gastrointestinal

TGR5 – *Takeda G protein-coupled receptor 5*

TLR – *Toll-like receptors*

TLR4 – *Toll-like receptors 4*

I Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica que se caracteriza pela presença de elevados níveis de glucose no sangue, originados pela incapacidade do organismo de produzir insulina ou por não conseguir utilizar eficazmente a insulina produzida. São vários os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da DM, entre os quais, a destruição autoimune de células β pancreáticas e anomalias que provocam resistência à insulina¹. A longo prazo, um déficit insulínico, se não for devidamente controlado, está associado a complicações incapacitantes e dispendiosas que representam uma ameaça para a vida humana e, em muitos casos, uma redução na esperança média de vida. Assim, a DM tem vindo a surgir como uma das doenças mais graves e comuns da atualidade, sendo que, em 2021, estima-se que mais de 500 milhões de pessoas no mundo sofriam de DM e que mais de 6 milhões faleceram devido a complicações associadas à mesma. Posteriormente, estudos preveem um aumento destes números nos próximos anos².

Os seres humanos são colonizados por uma abundância de microrganismos em diferentes partes do corpo, como a pele, a boca, a vagina e o trato gastrointestinal (TGI). Estima-se que a população microbiana que habita o TGI seja aproximadamente 10^{14} microrganismos³. Assim, a microbiota intestinal encontra-se intimamente ligada à saúde humana, estando associada, por exemplo, à regulação de processos inflamatórios, do sistema imunitário e do metabolismo da glucose. Deste modo, o desequilíbrio da sua composição tem sido relacionado com o desenvolvimento de diversas patologias, entre as quais, a DM⁴.

Os probióticos são um grupo de bactérias que conferem benefícios à saúde do hospedeiro. As bactérias probióticas têm vindo a ser consumidas pelo ser humano desde há vários anos, com o objetivo de melhorar a saúde gastrointestinal através da manutenção da microbiota, prevenindo quadros de disbiose⁵. Mais recentemente, estudos têm sido realizados sobre a ação dos probióticos no tratamento de doenças, como infeções bacterianas, perturbações do sistema imunitário e distúrbios metabólicos⁶.

Este trabalho tem como principal objetivo reunir as últimas evidências sobre o papel dos probióticos no tratamento e prevenção da DM, fazendo uma breve revisão sobre a fisiopatologia da DM, e a sua associação com a microbiota intestinal, identificando possíveis alvos e mecanismos através dos quais estes poderão exercer o seu efeito como adjuvantes no tratamento desta doença.

2 Microbiota Intestinal

O corpo humano é colonizado por um elevado número de microrganismos que estabelecem com ele uma relação de simbiose. A este conjunto de microrganismos dá-se o nome de microbiota, e o mesmo é constituído por bactérias, archaea, vírus e eucariotas, como protozoários, fungos e nemátodas. Estes habitam todo o organismo humano, estando presentes na pele, na vagina, na boca e, maioritariamente, no TGI, designando-se assim por microbiota intestinal^{7,8}.

A microbiota intestinal, e todo o seu genoma (microbioma intestinal), confere ao corpo humano uma enorme variabilidade genética, proporcionando-lhe assim características genéticas e metabólicas que este por si só não conseguiria adquirir. Deste modo, a microbiota desempenha um papel fulcral na saúde do ser humano, através de funções fisiológicas, tais como a regulação do sistema imunitário, o reforço da integridade intestinal e modulação do epitélio intestinal, e ainda confere proteção contra agentes patogénicos. Todavia, o desequilíbrio da composição da microbiota intestinal, designada por disbiose, está associado a uma grande diversidade de patologias, nomeadamente alergias, doenças inflamatórias intestinais, cancro, doenças cardiovasculares, dislipidémias e DM^{3,9}.

2.1 Composição

A microbiota intestinal é um ecossistema complexo constituído por bactérias, fungos, archaea e vírus. Estima-se que o número total de microrganismos que colonizam o TGI se encontre entre os 10^{13} e os 10^{14} , um número semelhante ao número total de células constituintes do corpo humano¹⁰.

A composição microbiana da microbiota intestinal varia ao longo do TGI, como demonstrado na Figura 1. O número de espécies bacterianas presentes no estômago e no intestino delgado é relativamente reduzido. Em contraste, o cólon é colonizado por uma densa população microbiana, atingindo um valor de 10^{12} microrganismos por grama de conteúdo intestinal¹¹. A microbiota intestinal é constituída pelos filos bacterianos *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Euryarchaeota* e *Verrucomicrobia*, sendo que, os microrganismos presentes em maior quantidade pertencem aos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, representando mais de 90% da composição microbiana do TGI¹⁰.

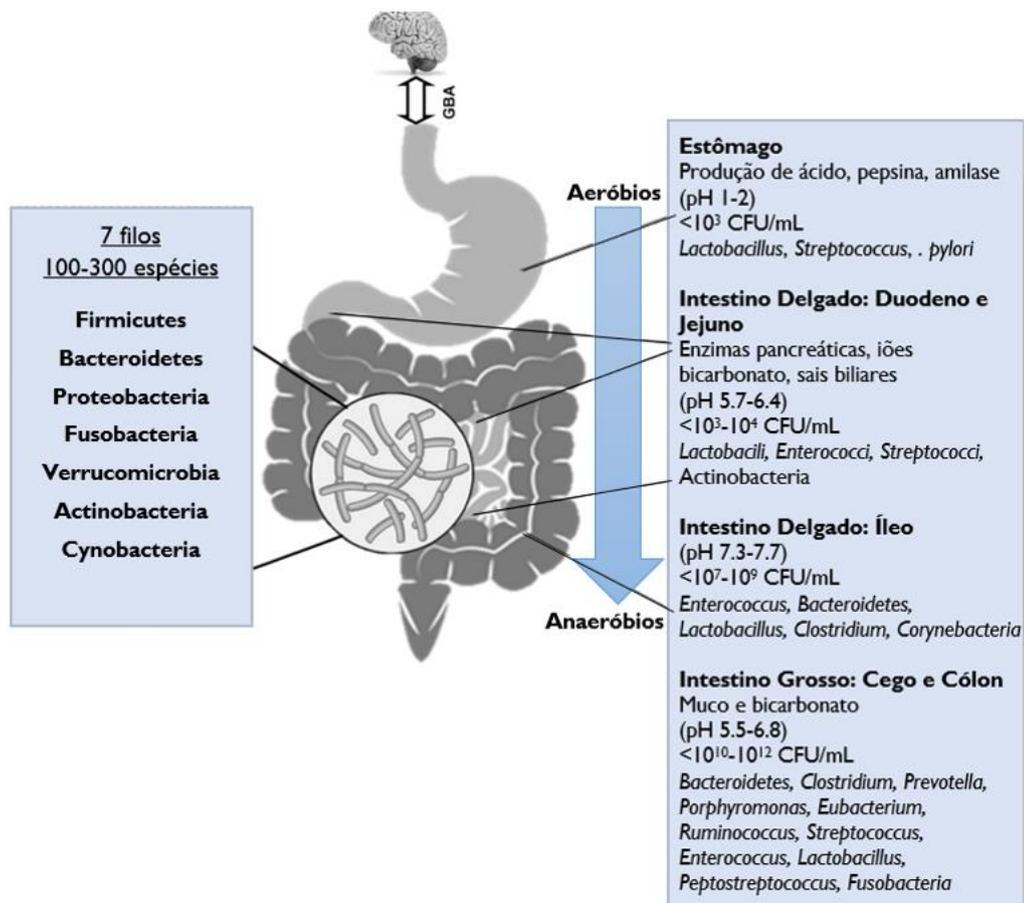


Figura 1 - Composição e distribuição da microbiota intestinal ao longo do TGI. Adaptado de Adak et al. (2019)¹²

A microbiota intestinal começa a desenvolver-se logo após o nascimento e vai sofrendo alterações ao longo da vida. O momento do parto é, desde logo, o primeiro fator a afetar a composição da microbiota intestinal, tendo em conta que esta apresenta diferenças entre bebés que nasceram por parto vaginal e bebés que nasceram por cesariana. Assim, os primeiros apresentam, nos primeiros dias de vida, uma maior quantidade de *Lactobacillus*, dada a sua elevada quantidade presente na flora vaginal da mãe, ao passo que os bebés que nascem por cesariana apresentam uma microbiota intestinal menos desenvolvida e maioritariamente constituída por organismos anaeróbios facultativos. A composição da microbiota intestinal parece estabilizar na vida adulta, no entanto é suscetível a perturbações por diversos fatores como a idade, situações de doença, dieta e terapêutica com antibióticos. A etnia é também um fator que exerce influência na composição da microbiota intestinal, existindo, por isso, tipos específicos de bactérias presentes em indivíduos de certos países, sugerindo que a composição da microbiota está relacionada com fatores ambientais, estilo de vida e genética do hospedeiro³.

2.2 Funções

Como supramencionado, os microrganismos colonizadores da microbiota intestinal estabelecem uma relação de simbiose com o hospedeiro, desempenhando um papel significativo no normal funcionamento do organismo humano¹¹.

2.2.1 Metabólicas

A microbiota intestinal é responsável pela metabolização de elementos da dieta em compostos bioativos. As bactérias presentes no TGI possuem a capacidade de metabolizar hidratos de carbono que não são digeridos pelo organismo, como a celulose, hemicelulose, amidos resistentes, pectina, oligossacarídeos e lignina, e transformá-los em ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), como os ácidos acético, propiónico e butírico¹¹.

A microbiota apresenta também benefícios para a saúde do hospedeiro através da síntese de vitaminas. Bactérias ácido-lácticas são organismos fundamentais na síntese da vitamina B12, uma vitamina essencial, que não pode ser sintetizada por animais, plantas ou fungos. As bifidobactérias são as principais produtoras de folato, uma vitamina envolvida em processos metabólicos essenciais, como a síntese e reparação do ADN. Além disso, as bactérias colonizadoras da microbiota intestinal têm, ainda, a capacidade de síntese de outras vitaminas, como a vitamina K, riboflavina, biotina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina e tiamina. As bactérias colonizadoras do cólon atuam, ainda, na metabolização dos ácidos biliares não reabsorvidos pelo organismo de forma a serem biotransformados em ácidos biliares secundários³.

Adicionalmente, a microbiota intestinal parece estar envolvida na síntese de alguns neuroquímicos que possuem capacidade de afetar o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP), como, por exemplo, o ácido gama-aminobutírico (GABA), um importante neurotransmissor inibitório do cérebro que, aquando da sua disfunção, tem sido associado a diversas perturbações neurológicas¹¹.

Por fim, a microbiota intestinal tem, ainda, demonstrado forte potencial no metabolismo de fármacos e xenobióticos¹³.

2.2.2 Protetoras

Para manter a homeostase é necessária uma microbiota intestinal saudável, assim, o sistema imunitário presente na mucosa intestinal precisa de ser tolerante aos microrganismos comensais benéficos, e ao mesmo tempo limitar a entrada e crescimento de agentes

patogénicos. Deste modo, em conjunto com o sistema imunitário inato e adaptativo, a microbiota intestinal contribui para a imunomodulação intestinal¹³.

A barreira intestinal é constituída por vários componentes, incluindo componentes físicos, como a camada epitelial e a camada mucosa, bioquímicos, como enzimas e proteínas antimicrobianas, e imunológicos, como a imunoglobulina A (IgA) e células imunitárias epiteliais³. Ademais, a dupla camada de muco, constituída por glicoproteínas, constitui um dos mecanismos de proteção antimicrobiana, mantendo os organismos presentes no lúmen afastados da camada epitelial, promovendo assim, a proteção contra a fixação de micróbios diretamente no epitélio intestinal^{12,13}.

A microbiota intestinal, através dos seus componentes estruturais e metabolitos, tem demonstrado, também, capacidade de estimular a síntese de proteínas antimicrobianas. Estas proteínas, que incluem as defensinas, as catelicidinas e as lectinas do tipo C, são secretadas pelas células caliciformes e pelas células de Paneth, presentes na mucosa do epitélio intestinal, e restringem o acesso de microrganismos comensais assim como de agentes patogénicos ao epitélio¹³.

Por fim, as propriedades metabólicas, que permitem a produção de AGCC, desempenham um papel protetor no organismo humano. Estes produtos metabólicos são utilizados como uma fonte de energia pelo epitélio intestinal e, conseqüentemente, auxiliam no fortalecimento da barreira intestinal, o que, por sua vez, impede a entrada de agentes patogénicos. Além disso, os AGCC apresentam propriedades anti-inflamatórias e anti-carcinogénicas promissoras¹¹.

2.2.3 Neurológicas

À constante comunicação bidirecional que ocorre entre o intestino e o cérebro dá-se o nome de eixo intestino-cérebro (GBA), cujas funções passam por coordenar a atividade intestinal e ligar os centros emocionais do cérebro com as funções e mecanismos intestinais periféricos, como o reflexo entérico, a permeabilidade intestinal, a ativação imunitária e a sinalização enteroendócrina^{11,12}. O intestino e o cérebro encontram-se ligados através do sistema nervoso entérico (SNE). O SNE, também conhecido como “segundo cérebro”, faz parte do SNP, está organizado em dois plexos, plexo mioentérico e plexo submucoso, e encontra-se contido na parede do TGI, tendo a capacidade de funcionar de forma independente do SNC. A microbiota intestinal consegue controlar o SNE e o SNC através da expressão de neurotransmissores e fatores neurotróficos, da manutenção da barreira

intestinal e da integridade das *tight junctions*, da modulação dos neurónios sensoriais entéricos, da produção de metabolitos bacterianos e da regulação da resposta imunitária^{12,14}.

Os AGCC produzidos pela microbiota intestinal potenciam a integridade da barreira hematoencefálica (BHE) a partir do aumento da síntese de proteínas constituintes das *tight junctions*. Este reforço da BHE limita a entrada a agentes patogénicos que possam atingir o cérebro¹¹.

3 Probióticos

O termo ‘probiótico’ surgiu pela primeira vez em meados do século XX, após um cientista russo, Elie Metchnikoff, ter descoberto o papel benéfico da microbiota intestinal na manutenção da saúde humana¹⁵. Não obstante, o consumo de probióticos através de alimentos fermentados, como pão, queijo e vinho, remete há milhares de anos atrás^{16,17}.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro¹⁷. Muitos dos probióticos hoje conhecidos são constituintes da microbiota intestinal, tendo-se vindo a verificar uma crescente incorporação destes em alimentos, com o propósito de melhorar a saúde intestinal de quem os ingere, através da manutenção e equilíbrio da microbiota intestinal⁵. Para além da modulação da função intestinal, os probióticos têm apresentado diversos benefícios, nomeadamente no que diz respeito à função cerebral, ao sistema imunitário, à redução dos níveis de colesterol e na promoção da homeostase metabólica, tal como representado na Figura 2¹⁵.

Os probióticos e os seus efeitos na saúde têm sido alvo de estudos por parte da comunidade científica mundial, mostrando-se eficazes na proteção contra infeções, no alívio dos sintomas da síndrome do colón irritável, na inibição do crescimento de *Helicobacter pylori*, na prevenção do cancro, na diminuição da resposta inflamatória intestinal e na prevenção de alergias, isto, em modelos animais. Em seres humanos, os estudos envolvendo próbioticos têm mostrado resultados promissores e parecem ser particularmente úteis na modulação e tratamento de diversas patologias, nomeadamente em infeções causadas por agentes patogénicos multirresistentes, na síndrome do colón irritável e na DM. Contudo, são, ainda, necessários mais estudos de investigação de modo a que a incorporação de probióticos na nutrição e na saúde humana seja uma prática cada vez mais comum⁵.

Para que um determinado microrganismo seja considerado probiótico é necessário que este obedeça a determinados critérios. Assim, e acima de tudo, estes microrganismos devem

ser considerados seguros, tanto para indivíduos saudáveis como imunodeprimidos, não devem ser patogênicos nem desencadear uma reação imunológica no hospedeiro, deste modo, ainda que não seja uma obrigatoriedade, é aconselhável que estes sejam de origem humana. Por outro lado, e uma vez que é necessário que estes tenham a capacidade de sobreviver e proliferar em locais específicos do organismo humano, devem apresentar resistência a baixo pH, dado o meio ácido presente no TGI; devem possuir uma boa capacidade de adesão ao epitélio e à mucosa intestinal; possuir resistência a antibióticos; e, por fim, devem ter a capacidade de produzir substâncias antimicrobianas contra agentes patogênicos intestinais^{4,18}.

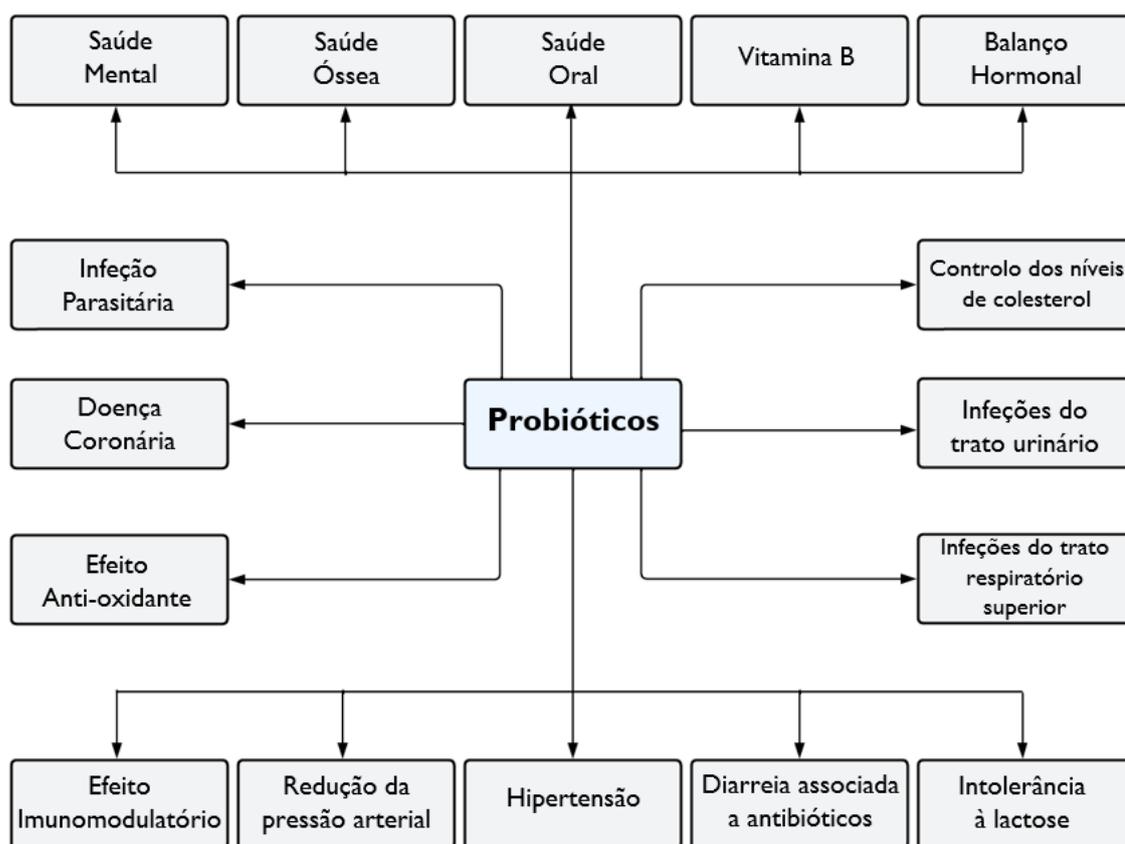


Figura 2 - Efeitos benéficos dos probióticos na modulação e/ou tratamento de doenças no organismo humano. Adaptado de Yakoob et al. (2019)¹⁹

3.1 Classificação e Propriedades

A evolução e o estudo das interações estabelecidas entre o organismo humano e os microrganismos que lhe fornecem propriedades benéficas deu origem a uma elevada diversidade de probióticos, tal como hoje conhecemos¹⁶. Alguns géneros bacterianos, são, hoje, conhecidos como probióticos, nomeadamente *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Pediococcus* e *Propionibacterium*. Adicionalmente, algumas leveduras, como *Saccharomyces cerevisiae*, *S. carisbergensis* e *S. boulardi*, e fungos, como *Aspergillus niger* e *A. Oryzae*, são também considerados probióticos. Apesar desta larga

variedade, os probióticos mais comuns hoje em dia pertencem aos gêneros bacterianos *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*¹⁵.

Para além da enorme variedade de probióticos existentes, existe ainda variabilidade intraespecífica. Diferentes estirpes de probióticos apresentam diferenças entre si, tanto a nível de eficácia e segurança como de propriedades funcionais, isto é, diferentes estirpes conferem diferentes benefícios, em diferentes doses, ao ser humano. Deste modo, foi necessária a criação de uma nomenclatura própria para estes microrganismos, passando assim a serem identificados de acordo com o seu género, espécie e, caso aplicável, subespécie, seguido de uma denominação alfanumérica correspondente a uma estirpe específica²⁰.

Na prática clínica, é recomendado que a escolha e utilização de um probiótico seja feita de acordo com os objetivos pretendidos, tendo em conta as capacidades e benefícios específicos dos microrganismos, previamente demonstrados cientificamente em estudos, idealmente, envolvendo seres humanos. Posto isto, e como supramencionado, os probióticos mais comumente utilizados atualmente pertencem aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, uma vez que as suas espécies são alvo de um maior número de estudos científicos²⁰.

3.1.1 *Bifidobacterium* spp.

As bactérias que constituem o género *Bifidobacterium* são bactérias de Gram-positivo, anaeróbias obrigatórias, imóveis e não formadoras de esporos, pertencentes à família *Bifidobacteriaceae* e ao filo *Actinobacteria*²¹. São bactérias tipicamente encontradas no TGI, nomeadamente em bebés e crianças, visto serem os primeiros microrganismos colonizadores da microbiota intestinal. Após o nascimento, cerca de 90% das bactérias presentes no TGI pertencem ao género *Bifidobacterium*, possuindo deste modo um papel importante no desenvolvimento e fisiologia do recém nascido. Esta percentagem vai reduzindo à medida que a criança vai crescendo, até atingir a idade adulta, sendo que as bifidobactérias representam, nesta altura, cerca de 3-5% das bactérias constituintes da microbiota intestinal, verificando-se, posteriormente, o seu declínio em idades mais avançadas^{22,23}.

As espécies bacterianas do género *Bifidobacterium* têm vindo a ser, tradicionalmente, utilizadas em produtos lácteos fermentados, e certas estirpes são, de um modo geral, consideradas como seguras para o ser humano. São, normalmente, conhecidas pelo seu papel na regulação do trânsito intestinal e têm, também, vindo a demonstrar o seu potencial antibacteriano, antifúngico e na estimulação do sistema imunitário. As bifidobactérias possuem, ainda, a capacidade de síntese de vitaminas, como riboflavina, tiamina, ácido fólico, niacina e

vitamina K. Em termos clínicos, estas propriedades contribuem para a proteção do indivíduo contra agentes patogênicos, hipertensão, inflamação, stress oxidativo, DM, entre outros²⁴.

3.1.2 *Lactobacillus* spp.

O género *Lactobacillus* é o género que inclui o maior número de bactérias ácido lácticas, sendo constituído por mais de 170 espécies e subespécies, pertencentes à família *Lactobacillaceae* e ao filo *Firmicutes*. As espécies bacterianas que constituem este género são, constantemente, expostas a fatores ambientais que induzem variações físicas e químicas nas mesmas, existindo assim uma enorme diversidade intraespecífica²⁶. São bactérias de Gram-positivo, anaeróbias facultativas, não formadoras de esporos. Encontram-se amplamente distribuídas não só na natureza, mas também na flora vaginal bacteriana e na microbiota intestinal humana. São, ainda, frequentemente, encontradas em alimentos, desempenhando um papel importante no processo de fermentação de produtos lácteos, como o queijo e o iogurte, o que faz com que a sua utilização no ser humano seja, de um modo geral, considerada segura²⁶.

Os lactobacilos são, também, bactérias produtoras de enzimas que apresentam potencial antibacteriano, anticancerígeno e imunossupressor²⁶. A principal atividade antibacteriana destas bactérias deve-se, essencialmente, à sua capacidade de produção e libertação de ácido láctico, o que provoca uma redução no pH do meio envolvente, assim como no pH intracelular dos agentes patogênicos. Adicionalmente, têm a capacidade de produzir outros ácidos orgânicos, como o ácido acético, propiónico e fenil-láctico, que contribuem, de igual forma, para a diminuição do pH do meio e inibem o crescimento de agentes patogênicos²⁷. À semelhança das bifidobactérias, os lactobacilos apresentam propriedades benéficas em situações de desequilíbrio gastrointestinal, e ainda, propriedades imunomoduladoras, através da libertação de monoaminas, como histamina e tiamina^{27,28}.

3.2 Mecanismos de ação

Como mencionado anteriormente, as características dos probióticos variam de acordo com a sua estirpe. Portanto, os mecanismos de ação que apresentam são também específicos tendo em conta as suas propriedades. Os probióticos podem influenciar o ecossistema intestinal, alterando os mecanismos imunológicos da mucosa, interagindo com microrganismos comensais ou patogênicos, sintetizando produtos metabólicos e comunicando, através de sinalização química, com as células do hospedeiro²⁰. Posto isto, é necessário ter em conta que os mecanismos de ação exatos através dos quais os probióticos exercem as suas propriedades não são, ainda, totalmente conhecidos e compreendidos²⁹.

As bactérias probióticas produzem substâncias designadas por pós-bióticos. Estas substâncias podem ser AGCC, enzimas, ácido láctico, entre outros, além de se verificar, em alguns casos, a secreção de peptídeos antimicrobianos que matam e/ou inibem o crescimento de estirpes bacterianas patogênicas. Os probióticos competem ainda com os agentes patogênicos, de modo a inibirem a sua adesão ao epitélio intestinal. Além disso, desempenham, também, um papel importante na modulação do sistema imunitário, pela ativação de macrófagos, células NK e células T citotóxicas, regulação da produção de IgA, estimulação de *toll-like receptors* (TLR) e alteração da expressão de citocinas. Alguns probióticos têm, ainda, apresentado potencial de secreção de metabolitos antioxidantes e anticarcinogênicos. Paralelamente, alguns estudos têm demonstrado que através da sinalização das funções nervosas do SNC, os probióticos apresentam potenciais benefícios no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e quadros clínicos relacionados com situações de *stress*^{6,15,29}.

4 Diabetes Mellitus

A DM compreende um grupo de desordens metabólicas, caracterizadas pela presença de hiperglicemia crônica, na ausência de tratamento. A etiologia heterogênea inerente a esta doença inclui defeitos na secreção e/ou ação da insulina e distúrbios no metabolismo de hidratos de carbono, gorduras e proteínas^{1,30}.

A DM manifesta-se comumente através de poliúria, polidipsia e polifagia. Podem, ainda, verificar-se outros sintomas, como perda de peso, fadiga, visão turva e maior suscetibilidade para o desenvolvimento de infecções. Numa situação mais grave, um doente com DM pode apresentar cetoacidose ou um estado hiperglicêmico hiperosmolar, que pode levar a quadros graves de desidratação, coma ou, à morte, se não tratado corretamente¹.

A longo prazo, a hiperglicemia associada à DM está na origem da disfunção e falência de diferentes órgãos, nomeadamente os olhos, os rins, as terminações nervosas, o coração e os vasos sanguíneos. As complicações associadas incluem a retinopatia, com possível perda total de visão; nefropatia, que pode levar a insuficiência renal; e neuropatia, que, a nível periférico, aumenta o risco de úlceras nos pés, amputações e artropatia de Charcot e, por outro lado, a nível autonómico, pode ter efeitos no sistema gastrointestinal, genitourinário e cardiovascular e, ainda, provocar disfunção sexual. Além disso, doentes com DM apresentam uma maior incidência de aterosclerose, assim como hipertensão arterial e anormalidades no metabolismo das lipoproteínas³⁰.

4.1 Epidemiologia

É difícil determinar a real prevalência da DM na população, uma vez que esta se apresenta, muitas vezes, sob forma assintomática, havendo deste modo muitos casos ainda por diagnosticar.

Segundo o Observatório Nacional da Diabetes, estima-se que, em 2021, em Portugal, o número de indivíduos entre os 20 e os 79 anos com DM tenha atingido os 1,1 milhões, o que corresponde a 14,1% da população total dentro deste intervalo de idades. Destes 14,1%, 7,9% corresponde a indivíduos devidamente diagnosticados, enquanto que 6,1% corresponde a casos ainda não diagnosticados³¹.

A nível mundial, de acordo com um estudo realizado pela *International Diabetes Federation*, em 2021, o número de indivíduos com DM alcançou os 537 milhões, com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, ou seja, 10,5% da população total mundial dentro desta faixa etária. Este estudo prevê ainda que o número de doentes com DM aumente, em 2030, para 643 milhões e, em 2045, para 783 milhões².

A DM constitui uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. Em 2021, cerca de 6,7 milhões de adultos, entre os 20 e os 79 anos, morreram devido à DM ou a complicações a ela associadas, número este que corresponde a 12,2% das mortes totais verificadas durante esse ano².

4.2 Classificação e Fisiopatologia

A classificação da DM assume particular importância, uma vez que vai influenciar o plano de tratamento do doente. No entanto, esta não é uma tarefa fácil dado que muitos doentes não se enquadram facilmente numa única classe, nomeadamente os adultos mais jovens³².

Deste modo, e do ponto de vista fisiopatológico, a DM pode ser dividida em quatro tipos principais: tipo 1, tipo 2, gestacional e outros tipos específicos, verificando-se que a grande maioria dos doentes com DM se inclui nas duas primeiras classes³³.

4.2.1 Diabetes Mellitus Tipo I

A diabetes *mellitus* tipo I (DMI) caracteriza-se pela perda de células β pancreáticas, produtoras de insulina. Na maioria dos doentes com DMI, esta perda tem origem num processo autoimune, em que o sistema imunitário ataca essas mesmas células e, como

consequência, o organismo do doente produz pouca ou nenhuma insulina. As causas para a ocorrência deste processo destrutivo não são, ainda, totalmente compreendidas, no entanto, alguns estudos apontam para uma combinação de fatores genéticos e estímulos ambientais que possam despoletar a reação autoimune. Noutros casos, em que não há presença de anticorpos, a DM1 é considerada idiopática^{2,34}.

4.2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de diabetes a nível mundial e caracteriza-se pela resistência à insulina, isto é, as células β pancreáticas produzem insulina, no entanto, não há resposta dos recetores insulínicos, levando assim a um estado de hiperglicemia. Em resposta a esta hiperglicemia, o pâncreas começa a produzir cada vez mais insulina, mas como esta não é utilizada, origina-se, também, hiperinsulinémia. Com o passar do tempo e mantendo-se este quadro, as células β do pâncreas não conseguem suportar o ritmo de síntese de insulina de modo a acompanhar a necessidade do organismo, podendo-se desenvolver uma situação de défice da sua produção. Tal como na DM1, as causas da DM2 não são ainda totalmente compreendidas, no entanto, fatores como o excesso de peso, idade avançada, etnia e história familiar podem estar fortemente relacionados com o desenvolvimento de DM2².

4.2.2.1 Pré-Diabetes Mellitus tipo 2

A pré-diabetes define-se como uma condição clínica, na qual se verifica um estado de hiperglicemia intermédia, isto é, os valores de glicemia de um determinado doente encontram-se elevados comparativamente ao valor considerado normal e abaixo do valor correspondente ao diagnóstico de DM³⁵. Estes valores de glicemia alterados podem ser observados quando se verifica uma tolerância diminuída à glucose e/ou uma glicemia em jejum alterada. Assim, indivíduos com tolerância diminuída à glucose apresentam valores de glicemia entre 140-199 mg/dL, 2 horas após a prova de tolerância à glucose oral (PTGO) e, no que respeita à glicemia em jejum alterada, os indivíduos apresentam valores de glicemia em jejum compreendidos entre 100-125 mg/dL. Tanto a tolerância diminuída à glucose como a glicemia em jejum alterada não devem ser consideradas patologias, devem, no entanto, ser encaradas como fatores de risco para o desenvolvimento de DM³⁰.

O estado de pré-diabetes está associado à obesidade, hipertensão e dislipidémias, onde os níveis de triglicéridos se encontram elevados e/ou os valores do colesterol HDL se encontram baixos. É possível reverter ou retardar a evolução de um caso de pré-diabetes para

DM2 através da alteração do estilo de vida do doente, com a prática de exercício físico e a adoção de hábitos alimentares saudáveis³⁰.

4.2.3 Diabetes Mellitus Gestacional

A diabetes *mellitus* gestacional (DMG) surge, entre o primeiro e o segundo trimestre da gravidez, em mulheres sem capacidade de secreção de insulina suficiente, geralmente, devido à produção hormonal da placenta. Os factores de risco para o desenvolvimento de DMG incluem idade avançada, excesso de peso, desenvolvimento de DMG numa gravidez anterior, aumento excessivo de peso durante a gravidez, história familiar de DM, síndrome dos ovários poliquísticos, tabagismo e um historial de nado-morto ou de nascimento de um bebé com uma anomalia congénita. A DMG surge normalmente como um distúrbio transitório que se resolve com o término da gravidez^{2,36}.

4.3 Diagnóstico

Segundo a norma da Direção-Geral da Saúde (DGS), o diagnóstico da DM é feito com base nos seguintes parâmetros³⁷.

- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou
- Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na PTGO com 75 g de glicose; ou
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

Importa, ainda, realçar que o diagnóstico da DM num indivíduo assintomático não se deve fundamentar apenas num único valor anormal de glicemia em jejum ou HbA1c, devendo-se sempre confirmar este valor com uma segunda medição, passadas duas semanas³⁷.

É, contudo, aconselhável fazer o diagnóstico tendo apenas por base um parâmetro, glicemia em jejum ou HbA1c, no entanto, se, numa avaliação simultânea dos dois parâmetros, houver concordância entre os dois valores, confirma-se o diagnóstico, se um dos valores for discordante, deve-se proceder a uma segunda avaliação do parâmetro anormal³⁷.

5 Ação dos Probióticos na Diabetes Mellitus

O estudo da microbiota intestinal tem despertado o interesse da comunidade científica mundial, uma vez que esta pode ser considerada um possível alvo terapêutico para diversas patologias, como distúrbios metabólicos, obesidade, infeções bacterianas e problemas

imunitários. Neste conjunto de patologias, está incluída a DM, uma doença de origem multifactorial em que, no seu desenvolvimento, estão envolvidos diversos mecanismos relacionados com a microbiota intestinal. O consumo de probióticos assume-se, portanto, como uma estratégia promissora no tratamento da disbiose, através do restauro da composição da microbiota intestinal através dos seus mecanismos de ação específicos, os quais, como referido anteriormente, ainda não se encontram completamente esclarecidos⁶.

5.1 Diabetes Mellitus tipo 2

Perante uma situação de disbiose, a composição da microbiota intestinal encontra-se alterada e, conseqüentemente, verifica-se um aumento da permeabilidade da barreira intestinal e a presença de inflamação⁹. Estes fatores, decorrentes do desequilíbrio da população microbiana do TGI, podem induzir resistência à insulina e, posteriormente, resultar no desenvolvimento de DM2³⁸. Estudos envolvendo uma análise à microbiota intestinal de doentes com DM2, demonstraram uma diminuição significativa das bactérias pertencentes ao filo *Firmicutes*, assim como nos géneros bacterianos *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, pertencente ao filo *Bacteroidaceae*, e *Akkermansia*, pertencente ao filo *Verrucomicrobiota*. Verificou-se também um aumento na classe bacteriana *Betaproteobacteria*, pertencente ao filo *Proteobacteria*, e nas bactérias do género *Lactobacillus*³⁹. O uso de probióticos em casos de DM2, parece não só desempenhar um papel fundamental na manutenção equilibrada da composição da microbiota, mas também parece funcionar como um adjuvante eficaz em tratamentos que visam a diminuição da resistência à insulina⁹.

5.1.1 Ácidos Gordos de Cadeia Curta

Os AGCC são ácidos carboxílicos produzidos principalmente pelas bactérias colonizadoras do TGI³⁸. O processo catabólico das fibras ingeridas através da alimentação, pela microbiota intestinal origina ácidos orgânicos, gases e uma grande quantidade de AGCC, sendo o acetato, o propionato e o butirato os AGCC produzidos em maior quantidade a nível intestinal⁴⁰. A fermentação das fibras alimentares em AGCC no cólon provoca uma diminuição do pH circundante, assim como do pH fecal, promovendo a proliferação e diversificação da microbiota intestinal. Os AGCC funcionam como mediadores em diversos mecanismos que têm impacto a nível local, imunológico e endócrino, atuando ainda no chamado eixo microbiota-intestino-cérebro³⁸.

A DM está associada à degeneração dos neurónios do sistema nervoso entérico (SNE) que desempenham um papel no desenvolvimento da neuropatia diabética periférica. Além

disso, a DM é uma doença que apresenta diversos sintomas gastrointestinais, como diarreia ou obstipação, dor abdominal e inchaço, sintomas estes relacionados com uma disfunção no SNE. O SNE desempenha um papel importante em diversas funções fisiológicas do TGI com a finalidade de manter a homeostase intestinal, nomeadamente a secreção e a absorção de nutrientes, troca de fluídos através do epitélio mucoso, modulação da barreira epitelial, fluxo sanguíneo local, sistema imunitário e motilidade intestinal^{14,41}. Os AGCC têm a capacidade de modular o SNE através da interação com os seus recetores, GPR41 e GPR43, que são altamente expressos no SNE⁴¹.

Assim, a produção de AGCC por bactérias intestinais tem demonstrado benefícios neuromoduladores, atuando nas células gastrointestinais de modo a estimular a síntese de hormonas, como a leptina, o peptídeo inibidor gástrico (GIP), o peptídeo YY (PYY), o *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e o *glucagon-like peptide 2* (GLP-2), o que, por sua vez, pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina, diminuição do processo inflamatório e sensação de saciedade^{39,42}.

Os AGCC ativam os recetores acoplados à proteína G, promovendo, deste modo, a libertação de GLP-1 e do PYY a partir da ativação dos recetores GPR43 e GPR41, respetivamente⁴³. O GLP-1 é uma incretina cuja estimulação é benéfica em doentes com DM2⁴². O recetor GLP-1 (GLP-1r) encontra-se amplamente distribuído pelo corpo humano, sendo expresso em diversos tecidos, como no pâncreas, no TGI, no coração, nos pulmões, nos rins, no SNC e no SNP. Esta vasta distribuição do GLP-1r permite que o GLP-1 exerça um variado conjunto de efeitos fisiológicos no organismo, entre os quais, a homeostase da glicose através do aumento da secreção de insulina, promoção da proliferação e diferenciação das células β pancreáticas, inibição da secreção de glucagon, retardamento do esvaziamento gástrico e inibição dos efeitos do ácido gástrico no SNC⁴⁴. Por outro lado, a hormona neuroendócrina PYY atua a nível da ingestão de alimentos e do balanço energético. Desta forma, o peptídeo PYY liga-se aos recetores Y2 e Y5 do neuropeptídeo Y e apresenta um efeito anoréxico, levando, conseqüentemente, à diminuição da ingestão de alimentos em 33%, durante um período de 24 horas^{38,43}. Neste sentido, a diminuição da produção de AGCC, originada perante uma situação de disbiose, acarreta algumas conseqüências, tal como esquematizado na Figura 3³⁸.

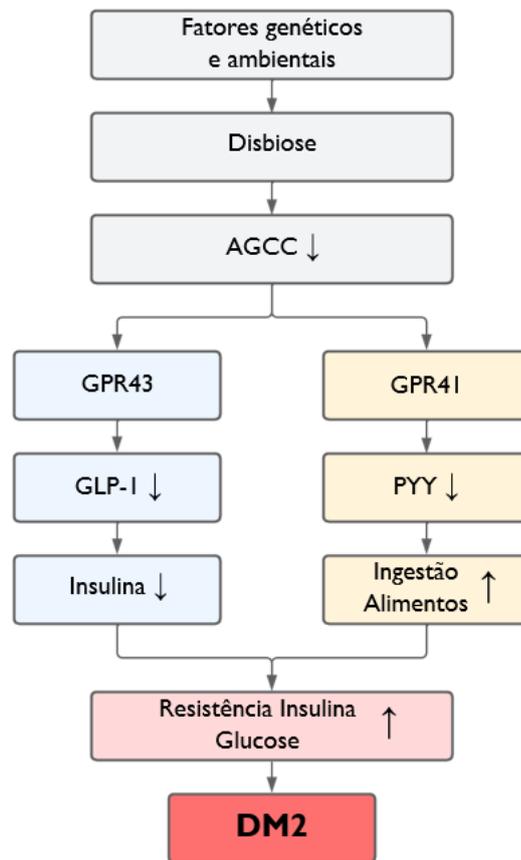


Figura 3 - Efeito da disbiose intestinal na produção de AGCC e nas hormonas GLP-I e PYY. Adaptado de *Aydin et al. (2023)*³⁸

5.1.2 Ácidos Biliares

Os ácidos biliares são os produtos finais da metabolização do colesterol no fígado. A microbiota intestinal está envolvida no processo de hidrólise dos ácidos biliares primários, sintetizados no fígado, em ácidos biliares secundários, isto é, os ácidos biliares conjugados são hidrolisados a ácidos biliares livres por microrganismos colonizadores do íleo, nomeadamente bactérias do género *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*³⁹. Os ácidos biliares desempenham um papel fulcral na metabolização lipídica e na manutenção da homeostase da glucose. Os seus efeitos são mediados através da ativação do recetor farnesóide X, no fígado e no intestino, pelos ácidos biliares primários, e pela ativação do *Takeda G protein-coupled receptor 5* (TGR5), nas células enteroendócrinas e nas células β pancreáticas, pelos ácidos biliares secundários³⁸.

A ativação do TGR5 estimula a secreção de GLP-I pelas células L enteroendócrinas, promovendo assim a secreção de insulina pelas células β pancreáticas e aumentando a sensibilidade dos tecidos à insulina⁴⁵. Deste modo, o desequilíbrio da microbiota intestinal leva a uma diminuição da síntese de ácidos biliares secundários, resultando na desregulação do metabolismo da glucose e, posteriormente, pode conduzir ao desenvolvimento de DM2³⁸.

5.1.3 Inflamação

A inflamação tem-se mostrado como um importante mecanismo subjacente à resistência à insulina e ao desenvolvimento de obesidade e DM2. Este estado de inflamação está associado tanto à obesidade como à DM2 e tem origem no aumento da produção de citocinas inflamatórias, nomeadamente o factor de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e o fator nuclear kappa B (NF-Kb)⁴⁶. Perante uma situação de disbiose, onde se verifica a existência de uma maior quantidade de bactérias de Gram-negativo, ocorre ativação dos TLR pelo LPS presente na membrana externa da parede celular das bactérias de Gram-negativo. Assim, o LPS liga-se aos *toll-like receptors 4* (TLR4) que se encontram presentes em diversos tecidos, os quais constituem alvos da ação da insulina. A ação da insulina nestes tecidos pode, portanto, ficar comprometida devido à estimulação dos TLR4, dado que após a sua ativação vão ser expressas citocinas pró-inflamatórias, dando-se início à cascata de inflamação e ao aumento da concentração de espécies reativas de oxigénio (ROS)⁹. As ROS e os seus subprodutos podem levar ao aumento da resistência à insulina, por um lado através de alterações estruturais e funcionais da molécula de insulina, diminuindo, assim, a sua bioatividade, e, por outro lado, através da ativação de vias celulares que interferem com a sinalização da insulina nos tecidos e com o transporte da glucose⁴⁷.

O aumento de LPS está, portanto, associado a uma diminuição de bactérias de Gram-positivo, especialmente bactérias do género *Bifidobacterium*, na microbiota intestinal. Deste modo, a suplementação com probióticos específicos, nomeadamente *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, tem-se demonstrado eficaz na redução da resposta inflamatória e no aumento da sensibilidade à insulina³⁹.

5.1.4 Permeabilidade Intestinal

A barreira intestinal impede a entrada de agentes patogénicos, através da mucosa intestinal, impedindo assim que estes alcancem a circulação sanguínea. O muco que reveste as paredes do epitélio intestinal é fundamental para manter a função barreira do intestino. Todavia, em caso de distúrbio no organismo, a função barreira da mucosa intestinal pode ficar comprometida e, conseqüentemente, há um aumento da permeabilidade intestinal, facilitando assim a entrada de LPS e outras endotoxinas na circulação sanguínea que, como já mencionado, são responsáveis pelo desencadeamento de uma resposta inflamatória que culmina no aumento da resistência à insulina. Além disso, a perda da função barreira da mucosa intestinal

pode perturbar a homeostase intestinal, originar infecções e inflamações sistêmicas e levar ao surgimento de doenças metabólicas crônicas⁴⁸.

Os AGCC, referidos anteriormente, têm a capacidade de fortificar a barreira intestinal, bem como, a de promover a produção de muco pelas células caliciformes intestinais, o que constitui um fator de extrema importância na manutenção da função de barreira. Deste modo, a inclusão de estirpes específicas de probióticos produtores de AGCC na dieta humana, tem-se mostrado vantajosa na modulação da barreira intestinal e na diminuição da sua permeabilidade³⁹.

5.1.5 Controlo da Obesidade

A obesidade é uma doença caracterizada pela acumulação excessiva de tecido adiposo ao longo do tempo, acompanhada por um declínio no estado de saúde do doente e na sua qualidade de vida⁴⁹. Esta condição engloba uma variedade de fatores individuais, sociais, económicos, psicológicos, comerciais e ambientais, que necessitam ser avaliados de modo a compreender o seu desenvolvimento. Atualmente, segundo a OMS, a obesidade constitui uma epidemia mundial, com impacto significativo na esperança média de vida da população, uma vez que representa um fator de risco para diversas patologias, como doenças cardíacas, hipertensão arterial, doenças do trato respiratório e DM2, estando, por isso, associada a elevados índices de mortalidade e morbidade⁵⁰. A DM2 ocorre, frequentemente, em indivíduos com esta condição, estimando-se que cerca de 85,2% dos diabéticos com DM2 sejam obesos. Ademais, estima-se ainda que, em 2025, mais de 300 milhões de pessoas no mundo irão ser portadoras de DM2 associada à obesidade⁴⁹.

O tratamento mais eficaz no combate à obesidade e, conseqüentemente, para prevenção do desenvolvimento de DM2 é a cirurgia bariátrica, também denominada por gastroplastia. No entanto, esta cirurgia não é uma opção de tratamento viável para todos os doentes. Deste modo, é necessário encontrar novos tratamentos eficazes no combate à obesidade⁵¹. Tal como mostrado na Figura 4, existe uma estreita correlação entre a microbiota intestinal, obesidade e DM2. Esta correlação, em particular, entre a obesidade e a microbiota intestinal, está relacionada com a presença de alterações na quantidade de bactérias pertencentes aos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, de tal modo que os probióticos dos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* têm sido alvo de estudo para a modulação do TGI e tratamento da obesidade²⁷. Alguns estudos realizados identificam três potenciais mecanismos através dos quais a microbiota intestinal possui capacidade de modular o peso corporal e, conseqüentemente, intervir numa situação de obesidade, nomeadamente a produção de

AGCC, a regulação do metabolismo dos ácidos biliares e indução/proteção contra a endotoxemia metabólica⁵².

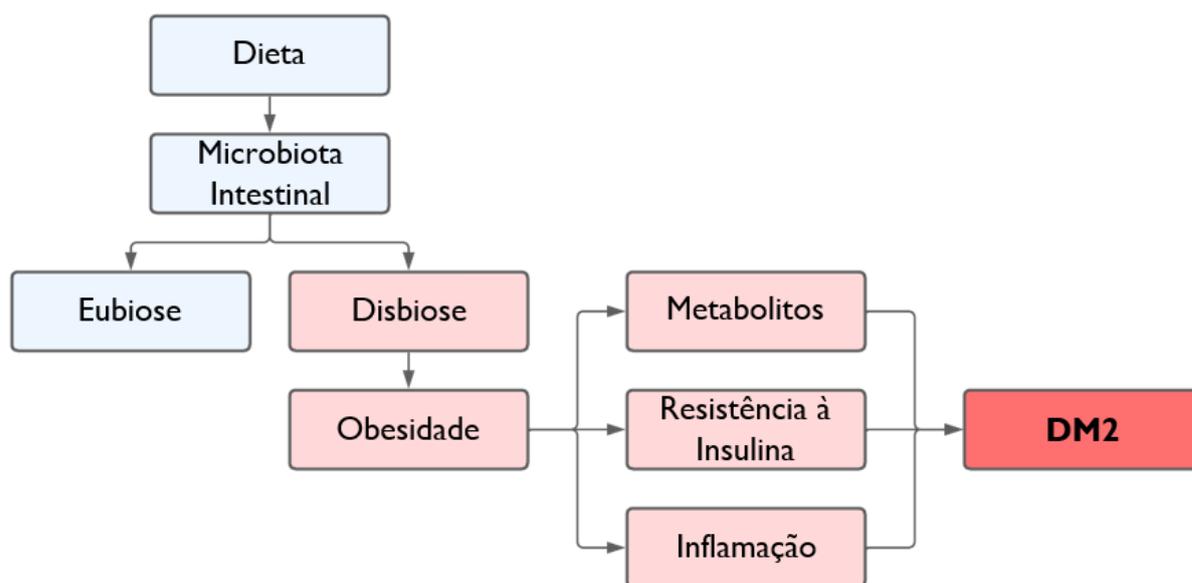


Figura 4 - Correlação entre microbiota intestinal, obesidade e DM2. Adaptado de *Sikalidis et al. (2020)*⁴⁶

Como mencionado anteriormente, os probióticos possuem a capacidade de estimular a produção de AGCC, assim como de promover o metabolismo dos ácidos biliares e, posteriormente, estimular a produção de GLP-I e PYY³⁹. Portanto, além de aumentar a secreção de insulina, estudos indicam que a ativação dos GLP-Ir, e subsequente liberação da incretina, leva à inibição do esvaziamento gástrico e da motilidade intestinal, conduzindo assim a uma diminuição da velocidade de absorção de nutrientes pelo organismo⁵³. Deste modo, a produção contínua de GLP-I leva a uma redução do apetite e, conseqüentemente, perda de peso. Similarmente, o PYY também tem como efeito a diminuição do apetite e a redução da ingestão de alimentos. Posto isto, verifica-se que o GLP-I e o PYY possuem efeitos sinérgicos, o que se traduz em resultados positivos na perda de peso e, deste modo, no controlo da obesidade⁵¹.

O LPS, que em situações de disbiose se encontra aumentado no TGI, possui a capacidade de induzir respostas inflamatórias através da ativação dos TLR4. A deteção de LPS na corrente sanguínea é incomum, exceto em situações patológicas, designando-se este fenómeno por endotoxemia metabólica. No entanto, alguns estudos indicam que os níveis de LPS no sangue são mais elevados em indivíduos com obesidade, DM2, doença do fígado gordo não-alcoólico, pancreatite, esclerose lateral amiotrófica e doença de Alzheimer, comparativamente a indivíduos saudáveis⁵⁴.

Como supramencionado, o aumento da concentração de LPS está associado a um distúrbio na composição da microbiota intestinal, de tal modo que o papel desempenhado pelos probióticos na sua diminuição tem sido alvo de estudo nos últimos anos. Assim, existem diversos géneros bacterianos que apresentam potencial efeito na diminuição dos níveis de LPS na corrente sanguínea, nomeadamente bactérias do género *Lactobacillus*, existindo já diversos estudos comprovando a sua eficácia⁵⁴.

5.2 Diabetes Mellitus tipo I

As doenças autoimunes ocorrem quando o organismo humano ataca as suas próprias células e tecidos saudáveis, destruindo-os. A causa da maioria das doenças autoimunes é desconhecida, no entanto a disbiose tem sido, também, apontada como um possível fator envolvido no desenvolvimento destas patologias. Como referido anteriormente, a DMI é uma doença autoimune, em que ocorre a destruição das células β pancreáticas em indivíduos geneticamente predispostos. Estudos recentes, em modelos animais, sugerem a existência de discrepâncias ao nível da composição da microbiota intestinal em indivíduos suscetíveis a desenvolver DMI comparativamente a indivíduos sem propensão para o desenvolvimento da doença, como demonstrado na Figura 5¹⁰. Contudo, os mecanismos envolvidos nesta relação entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento de DMI não estão ainda totalmente esclarecidos⁵⁵.

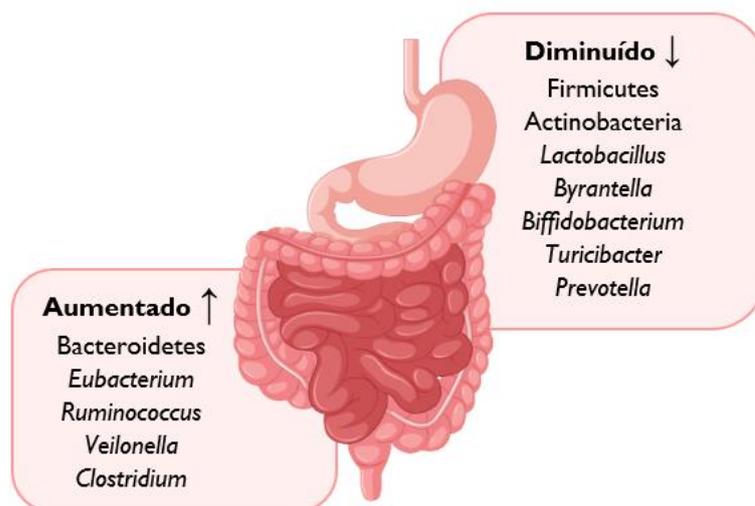


Figura 5 - Alteração na composição da microbiota intestinal num indivíduo com DMI. Adaptado de Piccione et al. (2023)¹⁰

5.2.1 Ácidos Gordos de Cadeia Curta

Assim como na DM2, os AGCC encontram-se em défice e desempenham um papel de relevância na DMI. As propriedades benéficas dos AGCC na obesidade e na resistência à

insulina estão bem descritas na literatura. Adicionalmente, estudos recentes em animais têm vindo a demonstrar a ação dos AGCC no aumento da insulina plasmática⁵⁶. O mecanismo pelo qual esta ação ocorre ainda não está totalmente esclarecido, no entanto os AGCC conseguem manipular diferentes tipos de células, nomeadamente células do sistema imunitário e células β pancreáticas, ambas envolvidas na patogénese da DMI¹⁰.

Os AGCC apresentam, ainda, a capacidade de restaurar e promover as ações da barreira epitelial intestinal. A mucosa intestinal confere proteção ao organismo contra a invasão de agentes patogénicos. Portanto, indivíduos com DMI e outras doenças autoimunes apresentam um funcionamento inadequado da barreira intestinal, possibilitando uma maior exposição dos antigénios ao sistema imunitário. Ademais, os doentes com DMI apresentam uma alteração estrutural ao nível das *tight junctions* devido a uma diminuição da expressão de zonulina, uma proteína relacionada com a permeabilidade intestinal. O aumento da permeabilidade intestinal facilita a absorção de antigénios que podem atingir e atacar as células β pancreáticas⁹.

Além disso, os AGCC inibem a produção de fatores pró-inflamatórios e aumentam a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10), desencadeando posteriormente a ação das células T reguladoras, que têm como função a modulação do sistema imunitário. Os AGCC possuem ainda a capacidade de fornecer energia aos enterócitos, diminuir a produção de substâncias tóxicas e prevenir a inflamação, através da inibição da proliferação de bactérias patogénicas ao organismo⁵⁷.

Por fim, como mencionado anteriormente, os AGCC promovem a libertação de GLP-1. Também como já referido, o GLP-1 é uma incretina derivada do proglucagon, que atua de modo a promover a libertação de insulina de forma dependente da glucose, inibir a secreção de glucagon, diminuir a glicemia em diabéticos e diminuir a ingestão de alimentos. Adicionalmente, tem a capacidade de regular o crescimento das células β pancreáticas⁵⁷. Por outro lado, nem todas as ações do GLP-1 derivam da sua ação sobre as células β pancreáticas, por exemplo, este apresenta capacidade de reduzir os níveis de glicemia em doentes com DMI através do atraso de esvaziamento gástrico⁵⁸.

Estudos realizados em animais utilizando estirpes probióticas de lactobacilos, demonstraram eficácia na prevenção do desenvolvimento de DMI através do aumento da síntese de GLP-1⁵⁹. Deste modo, e similarmente à DM2, o GLP-1 é um peptídeo de elevada importância no controlo e prevenção da DMI.

5.2.2 Inflamação

Alterações na composição da microbiota intestinal podem resultar no desencadeamento de respostas inflamatórias, um acontecimento importante na patogênese de doenças autoimunes, como a DMI. Diversas vias patogênicas através das quais pode ocorrer destruição das células β pancreáticas têm sido identificadas nos últimos anos. Por exemplo, as células T CD8⁺ apresentam capacidade de destruir as células β pancreáticas através da expressão de perforina, uma proteína citotóxica formadora de poros expressa especificamente nas células T. A produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias também induz danos nas células β pancreáticas e moléculas da família do TNF induzem a sua apoptose. Por outro lado, ainda que não destruam as células β pancreáticas, as células T CD4⁺ estão, também, envolvidas na patogênese da DMI, uma vez que possuem capacidade de invadir os ilhéus de Langerhans⁹.

Os probióticos atuam, ainda, inibindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas e TNF- α , através da promoção da maturação e atividade de células T reguladoras na mucosa intestinal. A sua ingestão, para além de diminuir a concentração de citocinas pró-inflamatórias, aumenta a concentração de citocinas anti-inflamatórias, como o *transforming growth factor* β (TGF- β) e a IL-10, que estão fortemente ligados à DMI⁵⁷.

5.3 Diabetes Mellitus Gestacional

A disbiose da microbiota intestinal está também presente no caso de DMG⁶⁰. Durante a gravidez estão documentadas grandes alterações na composição da microbiota intestinal, devido à adiposidade, à condição inflamatória e à resistência à insulina inerente à própria gravidez. A disbiose observada no último trimestre da gravidez assemelha-se à composição da microbiota intestinal de indivíduos com distúrbios metabólicos. Regra geral, as alterações na composição da microbiota intestinal verificadas em mulheres grávidas que desenvolvem DMG, são semelhantes às alterações verificadas na microbiota intestinal de mulheres não grávidas com DM2⁶¹.

Pelas suas capacidades em modular a microbiota intestinal, o uso de probióticos para prevenir o desenvolvimento de DMG em mulheres grávidas saudáveis tem sido objeto de estudo nos últimos anos, verificando-se que a suplementação com probióticos conduz a uma redução da incidência de DMG⁶². Contudo, os estudos nesta população são reduzidos e não são ainda totalmente congruentes, uma vez que é necessário em primeiro lugar comprovar a

segurança da utilização de probióticos durante a gravidez, mostrando-se que a sua utilização não acarreta riscos nem para a grávida nem para o feto⁶¹.

5.3.1 Ácidos Gordos de Cadeia Curta

Nas grávidas com DMG, níveis elevados de gordura corporal e uma alimentação rica em gorduras podem alterar a composição da microbiota intestinal, ocorrendo, nestes casos um aumento na concentração de *Firmicutes* e *Faecalibacterium*, bactérias produtoras de butirato, podendo desenvolver-se, posteriormente, uma sobreexpressão de AGCC. O excesso de AGCC aumenta o armazenamento de lípidos no músculo esquelético e no fígado, o que, conseqüentemente, conduz ao desenvolvimento de distúrbios no metabolismo dos lípidos e da glucose. Deste modo, os probióticos atuam regulando os níveis de AGCC que, em níveis normais, como outrora mencionado, têm capacidade de regular o metabolismo da glucose⁶³.

5.3.2 Inflamação

Durante uma gravidez normal desenvolve-se uma situação de inflamação com o objetivo de auxiliar o corpo da grávida a adaptar-se ao crescimento do feto. Este processo inflamatório altera a sinalização dos recetores de insulina e está associado ao aumento da resistência à mesma⁶¹.

As mulheres grávidas segregam uma maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias, como leptina, IL-6, IL-10, TNF- α , interferão-gama (IFN- γ) e proteína C-reativa (PCR). As concentrações elevadas de citocinas, juntamente com a elevada libertação de hormonas, como o lactogénio placentário, a progesterona e o estrogénio, podem aumentar consideravelmente a resistência à insulina e a intolerância à glucose. Além disso, este processo inflamatório é também resultado do *stress* oxidativo originado pela condição de hiperglicemia, que leva a uma diminuição na captação de glucose pelos tecidos periféricos e a um aumento da produção de glucose no fígado⁶⁴.

Assim, a suplementação com probióticos em mulheres grávidas e com DMG, parece estar associada à diminuição da condição de inflamação através da sua ação no controlo da libertação de citocinas⁶⁴.

5.3.3 Controlo do peso/obesidade

O excesso de peso/obesidade, o aumento excessivo de peso durante a gravidez e o desequilíbrio da composição da microbiota intestinal representam fatores de risco para o desenvolvimento de DMG. A obesidade e uma alimentação rica em gorduras, só por si, podem aumentar a concentração de LPS quer no intestino, quer no plasma, levando a um quadro de inflamação crónica, normalmente, associada a resistência à insulina⁶⁰.

Na microbiota intestinal de mulheres grávidas obesas foi detetada uma redução na concentração de bactérias do género *Bifidobacterium* e um aumento na concentração de *Staphylococcus* e *Enterobacteriaceae*, quando comparada com a microbiota de mulheres grávidas não obesas. Adicionalmente, durante os primeiros 6 meses de vida, bebés de mães com excesso de peso apresentaram menores concentrações fecais de *Bifidobacterium* e concentrações mais elevadas de *Bacteroides* e *Staphylococcus* quando comparado com bebés nascidos de mães com um peso saudável⁶⁰.

Posto isto, a utilização de probióticos para regular a microbiota intestinal e controlar o peso em mulheres grávidas, através de mecanismos anteriormente referidos, parece ser um alvo promissor para investigação futura, de modo a definir quais as espécies, doses e quantidades de probiótico adequadas a administrar de forma segura e eficaz durante a gestação^{60,64}.

6 Conclusão

Uma vez que a microbiota intestinal está intimamente ligada à saúde humana e que o seu desequilíbrio pode contribuir para o desenvolvimento de diversas patologias distintas, entre as quais a DM, esta torna-se um possível alvo terapêutico para o controlo e prevenção desta doença.

A DM representa um problema de saúde a nível mundial, sendo uma das principais causas de mortalidade no mundo. A população com DM atingiu níveis alarmantes, sendo que, hoje em dia, mais de meio bilião de pessoas vive com DM e estudos com previsões futuras apontam para um aumento deste valor nos próximos anos. Deste modo, é de extrema relevância não só a descoberta de novas terapêuticas e otimização das terapêuticas já existentes para esta patologia mas também focalizar na sua prevenção.

Dada a correlação verificada entre a microbiota intestinal e a DM, os probióticos constituem uma alternativa às terapêuticas convencionais. Através dos seus diversos mecanismos de ação, apresentam potencialidades no tratamento e prevenção de situações de disbiose e, posteriormente, apresentam benefícios no controlo dos níveis de glicemia.

A primeira linha de prevenção e tratamento da DM consiste em abordagens não farmacológicas, como a prática de exercício físico e a adoção de hábitos alimentares saudáveis, seguida de medidas farmacológicas, como insulina e antidiabéticos orais. Pelas suas propriedades, os probióticos podem vir a ser utilizados como adjuvantes destas terapias, tanto na prevenção como na gestão da DM.

Muitos dos estudos efetuados até à data sobre o papel dos probióticos na DM apresentam resultados promissores, principalmente no que diz respeito à DM2 tendo em conta a sua etiologia relacionada com a alimentação e desordens do TGI, como a obesidade. Por outro lado, apesar dos resultados encorajadores, existe ainda alguma discordância entre os diversos estudos, sobretudo naqueles que incidem sobre a DMI e a DMG. Os estudos existentes relativamente à ação dos probióticos nestas duas patologias são menos numerosos e apresentam resultados menos consisos, dadas as características das doenças e, no caso particular da DMG, por questões de segurança da mulher grávida e do feto. A discrepância de resultados entre estudos pode ser justificada através da heterogeneidade dos participantes nos estudos em questão, isto é, diferenças étnicas, características base dos participantes e o seu historial médico prévio podem influenciar os resultados obtidos. Adicionalmente, diferenças nos probióticos utilizados também podem conduzir a resultados contraditórios, uma vez que, como visto anteriormente, verifica-se uma elevada variabilidade intraespecífica

entre espécies bacterianas, sendo que cada espécie tem a si associada uma variedade específica de características e funções, funções estas que são dependentes e podem variar consoante a dosagem, modo de administração, duração e frequência do tratamento. Posto isto, mais estudos deverão ser realizados antes de se implementar o consumo de probióticos como um adjuvante à terapêutica da DM. Uma vez que os efeitos e eficácia dos probióticos são específicos de cada estirpe, é fundamental encontrar a estirpe bacteriana adequada, na concentração, dose e duração de tratamento adequadas para cada indivíduo, garantindo assim a segurança e eficácia da sua utilização, o que pode constituir um verdadeiro desafio.

7 Bibliografia

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Classification of diabetes mellitus** - [Consult. 2 junho 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>.
2. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - **IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas** - [Consult. 2 junho 2023]. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
3. THURSBY, Elizabeth; JUGE, Nathalie - Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical Journal**. ISSN 14708728. 474:11 (2017) 1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
4. DALIRI, Eric Banan-Mwine; LEE, Byong H. - New perspectives on probiotics in health and disease. **Food Science and Human Wellness**. ISSN 22134530. 4:2 (2015) 56–65. doi: 10.1016/j.fshw.2015.06.002.
5. MALDONADO GALDEANO, Carolina *et al.* - Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. **Annals of Nutrition and Metabolism**. ISSN 14219697. 74:2 (2019) 115–124. doi: 10.1159/000496426.
6. SINGH, Rajnish Prakash; SHADAN, Afreen; MA, Ying - Biotechnological Applications of Probiotics: A multifarious weapon to disease and metabolic abnormality. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**. ISSN 18671314. 14:6 (2022) 1184–1210. doi: 10.1007/s12602-022-09992-8.
7. SCHWIERTZ, Andreas (ED.) - **Microbiota of the Human Body**. Cham: Springer International Publishing, 2016. ISBN 978-3-319-31246-0.
8. CAMMAROTA, Giovanni *et al.* - Gut microbiota modulation: Probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? **Internal and Emergency Medicine**. ISSN 19709366. 9:4 (2014) 365–373. doi: 10.1007/s11739-014-1069-4.
9. GOMES, Aline Corado *et al.* - Gut microbiota, probiotics and diabetes. **Nutrition Journal**. ISSN 14752891. 13:1 (2014). doi: 10.1186/1475-2891-13-60.
10. PICCIONI, Andrea *et al.* - Gut microbiota, LADA, and type 1 diabetes mellitus: An evolving relationship. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 11:3 (2023). doi: 10.3390/biomedicines11030707.

11. GOMAA, Eman Zakaria - Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**. ISSN 15729699. 113:12 (2020) 2019–2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7.
12. ADAK, Atanu; KHAN, Mojibur R. - An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**. ISSN 14209071. 76:3 (2019) 473–493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4.
13. JANDHYALA, Sai Manasa *et al.* - Role of the normal gut microbiota. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 21:29 (2015) 8836–8847. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
14. FRIED, Steven *et al.* - Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. **Neuropharmacology**. ISSN 18737064. 197:2021). doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108721.
15. YOHA, K. S. *et al.* - Targeted delivery of probiotics: perspectives on research and commercialization. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**. ISSN 18671314. 14:1 (2022) 15–48. doi: 10.1007/s12602-021-09791-7.
16. MILNER, Erin *et al.* - Utilizing probiotics for the prevention and treatment of gastrointestinal diseases. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 12:2021). doi: 10.3389/fmicb.2021.689958.
17. LAWS, Gemma A.; KEMP, Roslyn A. - Probiotics and health: understanding probiotic trials. **NZMJ**. ISSN 1175-8716. 12:2019).
18. MARTINEZ, Rafael Chacon Ruiz; BEDANI, Raquel; SAAD, Susana Marta Isay - Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: An update for current perspectives and future challenges. **British Journal of Nutrition**. ISSN 14752662. 114:12 (2015) 1993–2015. doi: 10.1017/S0007114515003864.
19. YAKOOB, Rahila; PRADEEP, B. V. - *Bifidobacterium* sp as probiotic agent - Roles and applications. **Journal of Pure and Applied Microbiology**. ISSN 09737510. 13:3 (2019) 1407–1417. doi: 10.22207/JPAM.13.3.11.
20. WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION - **Probiotics and Prebiotics | World Gastroenterology Organisation** - [Consult. 17 junho 2023]. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>.

21. WONG, Chyn Boon; ODAMAKI, Toshitaka; XIAO, Jin Zhong - Insights into the reason of Human-Residential *Bifidobacteria* (HRB) being the natural inhabitants of the human gut and their potential health-promoting benefits. **FEMS Microbiology Reviews**. ISSN 15746976. 44:3 (2020) 369–385. doi: 10.1093/femsre/fuaa010.
22. LI, Jiayu *et al.* - *Bifidobacterium*: a probiotic for the prevention and treatment of depression. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 14:2023). doi: 10.3389/fmicb.2023.1174800.
23. DURANTI, Sabrina *et al.* - Characterization of the phylogenetic diversity of five novel species belonging to the genus *Bifidobacterium*: *Bifidobacterium castoris* sp. nov., *Bifidobacterium callimiconis* sp. nov., *Bifidobacterium goeldii* sp. nov., *Bifidobacterium samirii* sp. nov. and *Bifidobacterium dolichotidis* sp. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**. ISSN 14665034. 69:5 (2019) 1288–1298. doi: 10.1099/ijsem.0.003306.
24. SHARMA, Muskan; WASAN, Arunima; SHARMA, Rakesh Kumar - Recent developments in probiotics: An emphasis on *Bifidobacterium*. **Food Bioscience**. ISSN 22124306. 41:2021). doi: 10.1016/j.fbio.2021.100993.
25. ANGELIS, Maria DE *et al.* - Functional proteomics within the genus *Lactobacillus*. **Proteomics**. ISSN 16159861. 16:6 (2016) 946–962. doi: 10.1002/pmic.201500117.
26. KULLAR, Ravina *et al.* - *Lactobacillus* bacteremia and probiotics: A review. **Microorganisms**. ISSN 20762607. 11:4 (2023). doi: 10.3390/microorganisms11040896.
27. ABUQWIDER, Jumana; ALTAMIMI, Mohammad; MAURIELLO, Gianluigi - *Limosilactobacillus reuteri* in health and disease. **Microorganisms**. ISSN 20762607. 10:3 (2022). doi: 10.3390/microorganisms10030522.
28. MARÍA REMES TROCHE, José *et al.* - *Lactobacillus acidophilus* LB: a useful pharmabiotic for the treatment of digestive disorders. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**. ISSN 17562848. 13:2020). doi: 10.1177/1756284820971201.
29. UMBRELLO, Giulia; ESPOSITO, Susanna - Microbiota and neurologic diseases: Potential effects of probiotics. **Journal of Translational Medicine**. ISSN 14795876. 14:1 (2016). doi: 10.1186/s12967-016-1058-7.
30. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. ISSN 01495992. 37:SUPPL.1 (2014). doi: 10.2337/dc14-S081.

31. SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA - **Apresentação do relatório "Diabetes: Factos e Números - Os anos de 2019, 2020 e 2021"** - [Consult. 1 julho 2023]. Disponível em: <https://www.spd.pt/#!/apresentacao-do-diabetes-factos-e-numeros-os-anos-de-2019-2020-e-2021>.
32. KHARROUBI, Akram T. - Diabetes *mellitus*: The epidemic of the century. **World Journal of Diabetes**. ISSN 1948-9358. 6:6 (2015) 850. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850.
33. GENUTH, Saul M.; PALMER, Jerry P.; NATHAN, David M. - **Chapter I: Classification and Diagnosis of Diabetes**. 2015
34. REDONDO, Maria J.; STECK, Andrea K.; PUGLIESE, Alberto - Genetics of type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**. ISSN 13995448. 19:3 (2018) 346–353. doi: 10.1111/pedi.12597.
35. BEULENS, J. W. J. *et al.* - Risk and management of pre-diabetes. **European Journal of Preventive Cardiology**. ISSN 20474881. 26:2_suppl (2019) 47–54. doi: 10.1177/2047487319880041.
36. DICKENS, Laura T.; THOMAS, Celeste C. - Updates in gestational diabetes prevalence, treatment, and health policy. **Current Diabetes Reports**. ISSN 15390829. 19:6 (2019). doi: 10.1007/s11892-019-1147-0.
37. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus - Portal das Normas Clínicas** - [Consult. 8 julho 2023]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus/>.
38. AYDIN, Ozlem Celik; AYDIN, Sonay; BARUN, Sureyya - Role of natural products and intestinal flora on type 2 diabetes *mellitus* treatment. **World Journal of Clinical Cases**. ISSN 23078960. 11:1 (2023) 65–72. doi: 10.12998/wjcc.v11.i1.65.
39. BARLOW, Gillian M.; MATHUR, Ruchi - Type 2 diabetes and the microbiome. **Journal of the Endocrine Society**. ISSN 2472-1972. 7:2 (2022). doi: 10.1210/jendso/bvac184.
40. MARTIN-GALLAUSIAUX, Camille *et al.* - Conference on diet and digestive disease symposium 2: Sensing and signalling of the gut environment: Scfa: Mechanisms and functional importance in the gut. Em **Proceedings of the Nutrition Society**. [S.l.] : Cambridge University Press, 2021.

41. NEAG, Maria Adriana *et al.* - Short-chain fatty acids as bacterial enterocytes and therapeutic target in diabetes *mellitus* type 2. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 11:1 (2023). doi: 10.3390/biomedicines11010072.
42. SAYEHMIRI, Fatemeh *et al.* - Gut microbiota modification via glucagon-like peptide-1 with beneficial neuroprotective effects. **Middle East Journal of Digestive Diseases**. ISSN 20085249. 14:2 (2022) 235–243. doi: 10.34172/mejdd.2022.278.
43. WANG, Dongmei *et al.* - Effects of oral glucose-lowering agents on gut microbiota and microbial metabolites. **Frontiers in Endocrinology**. ISSN 16642392. 13:2022). doi: 10.3389/fendo.2022.905171.
44. HUNT, Jenna Elizabeth *et al.* - Glp-1 and intestinal diseases. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 9:4 (2021). doi: 10.3390/biomedicines9040383.
45. FERRELL, Jessica M.; CHIANG, John Y. L. - Understanding bile acid signaling in diabetes: From pathophysiology to therapeutic targets. **Diabetes and Metabolism Journal**. ISSN 22336087. 43:3 (2019) 257–272. doi: 10.4093/dmj.2019.0043.
46. SIKALIDIS, Angelos K.; MAYKISH, Adeline - The gut microbiome and type 2 diabetes *mellitus*: Discussing a complex relationship. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 8:1 (2020). doi: 10.3390/biomedicines8010008.
47. MCKEEGAN, Kathryn *et al.* - Reactive oxygen species in exercise and insulin resistance: Working towards personalized antioxidant treatment. **Redox Biology**. ISSN 22132317. 44:2021). doi: 10.1016/j.redox.2021.102005.
48. WANG, Guangqiang *et al.* - Probiotics-based interventions for diabetes *mellitus*: A review. **Food Bioscience**. ISSN 22124306. 43:2021). doi: 10.1016/j.fbio.2021.101172.
49. ORTEGA, Miguel A. *et al.* - Type 2 diabetes *mellitus* associated with obesity (Diabesity). The central role of gut microbiota and its translational applications. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:9 (2020) 1–29. doi: 10.3390/nu12092749.
50. BEN OTHMAN, Rym *et al.* - A clinical trial about effects of prebiotic and probiotic supplementation on weight loss, psychological profile and metabolic parameters in obese subjects. **Endocrinology, Diabetes and Metabolism**. ISSN 23989238. 2023). doi: 10.1002/edm2.402.
51. ALEXIADOU, Kleopatra; TAN, Tricia M. M. - Gastrointestinal peptides as therapeutic targets to mitigate obesity and metabolic syndrome. **Current Diabetes Reports**. ISSN 1534-4827. 20:7 (2020) 26. doi: 10.1007/s11892-020-01309-9.

52. DANIALI, Marzieh; NIKFAR, Shekoufeh; ABDOLLAHI, Mohammad - A brief overview on the use of probiotics to treat overweight and obese patients. **Expert Review of Endocrinology and Metabolism**. ISSN 17448417. 15:1 (2020) 1–4. doi: 10.1080/17446651.2020.1719068.
53. FRIED, Steven *et al.* - Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. **Neuropharmacology**. ISSN 18737064. 197:2021). doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108721.
54. FUKE, Nobuo *et al.* - Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:10 (2019). doi: 10.3390/nu11102277.
55. TURRONI, Francesca *et al.* - Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: A *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* perspective. **Cellular and Molecular Life Sciences**. ISSN 1420682X. 71:2 (2014) 183–203. doi: 10.1007/s00018-013-1318-0.
56. LIN, Hua V. *et al.* - Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via Free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. **PLoS ONE**. ISSN 1932-6203. 7:4 (2012) e35240. doi: 10.1371/journal.pone.0035240.
57. DOVI, Kodzovi Sylvain; BAJINKA, Ousman; CONTEH, Ishmail - Evidence and possible mechanisms of probiotics in the management of type 1 diabetes *mellitus*. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**. ISSN 22516581. 21:1 (2022) 1081–1094. doi: 10.1007/s40200-022-01006-2.
58. MÜLLER, T. D. *et al.* - Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Molecular Metabolism**. ISSN 22128778. 30:2019) 72–130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
59. WEI, Shih Hung; CHEN, Yen Po; CHEN, Ming Ju - Selecting probiotics with the abilities of enhancing GLP-1 to mitigate the progression of type 1 diabetes in vitro and in vivo. **Journal of Functional Foods**. ISSN 17564646. 18:2015) 473–486. doi: 10.1016/j.jff.2015.08.016.
60. DENG, Ya Fang; WU, Li Ping; LIU, Yan Ping - Probiotics for preventing gestational diabetes in overweight or obese pregnant women: A review. **World Journal of Clinical Cases**. ISSN 23078960. 10:36 (2022) 13189–13199. doi: 10.12998/wjcc.v10.i36.13189.
61. KABIRI, Doron *et al.* - Preventive effect of probiotics supplementation on occurrence of gestational diabetes *mellitus*: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Frontiers in Medicine**. 9:2022). doi: 10.3389/fmed.2022.1031915.

62. CHATZAKIS, Christos *et al.* - Prevention of gestational diabetes *mellitus* in overweight or obese pregnant women: A network meta-analysis. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 01688227. 158:2019) 107924. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107924.
63. MU, Jinhao *et al.* - The effects of probiotics/synbiotics on glucose and lipid metabolism in women with gestational diabetes *mellitus*: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrients**. ISSN 20726643. 15:6 (2023). doi: 10.3390/nu15061375.
64. KAMIŃSKA, Klaudia *et al.* - Probiotics in the prevention and treatment of gestational diabetes *mellitus* (GDM): A Review. **Nutrients**. ISSN 20726643. 14:20 (2022). doi: 10.3390/nu14204303.