

Inês Marques de Matos Dias

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Impacto do Consumo de Alimentos Ricos em Polifenóis no Eixo Intestino-Cérebro na Doença de Parkinson" referente à Unidade Curricular "Estágio", sob orientação, do Dr. Jorge Augusto e da Professora Doutora Sónia Pereira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagem da Ilustradora Haidee Merritt.

Inês Marques de Matos Dias

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Impacto do Consumo de Alimentos Ricos em Polifenóis no Eixo Intestino-Cérebro na Doença de Parkinson” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Jorge Augusto e da Professora Doutora Sónia Pereira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Inês Marques de Matos Dias, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013135360, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Impacto do Consumo de Alimentos Ricos em Polifenóis no Eixo Intestino-Cérebro na Doença de Parkinson” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de julho de 2018.

Inês Marques Dias

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Sónia Pereira, minha orientadora de Monografia, por me ter confiado este tema, por todos os conselhos e sábias palavras, pela confiança depositada e pela excelente orientação. Sem ela, este trabalho não seria possível. Muito obrigada!

Ao Dr. Jorge Augusto, Diretor Técnico da Farmácia Nuno Álvares, por prontamente ter aceite o meu pedido para estagiar na sua Farmácia, por tão bem me ter recebido e por me ter sempre integrado em todas as atividades.

À Dra. Helena Mateus por todo o conhecimento transmitido, por todo o carinho e compreensão, por tudo, muito obrigada.

Ao Dr. Pedro Santos por toda a paciência, boa-disposição e ensinamentos que tão essenciais foram para a minha formação.

À Dra. Ana Marta Belo, Dra. Inês Margalho e Dra. Patrícia Pereirinha, mais do que toda a paciência e conhecimentos transmitidos, por ter sido merecedora da amizade.

À Dra. Joana Valentim que, mesmo em menos tempo partilhado, sempre teve um sorriso e um esclarecimento.

Ao Sr. Valentim e Sr. João pelas sugestões e pelo acolhimento.

Um agradecimento muito especial à Dra. Ana Caldeira, médica gastroenterologista do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Amato Lusitano em Castelo Branco, por tão calorosamente se ter disposto a ajudar e me ter cedido alguns artigos e outras referências bibliográficas, bem como pelos esclarecimentos no que à sua área diz respeito. Foi uma ajuda preciosa para a conclusão deste trabalho.

À Sara M., Inês, Diana, Zé, Sara A., Bia e Carolina pela amizade e por terem sido os meus companheiros ao longo destes 5 anos.

À minha família e restantes amigos por todo o apoio.

O meu maior agradecimento àqueles que estão sempre lá, a minha irmã Margarida e os meus pais, Helena e Victor, por todo o apoio, pela inspiração, pela confiança que sempre depositaram em mim. Sem vocês nunca teria chegado até aqui.

A todos o meu mais sincero bem-haja!

ÍNDICE

CAPÍTULO I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. ANÁLISE SWOT.....	6
2.1. FORÇAS.....	6
2.1.1. Conhecimento Científico.....	6
2.1.2. Localização e Utentes.....	6
2.1.3. Organização do Estágio.....	7
2.1.3.1. Receção de encomendas e aprovisionamento.....	7
2.1.3.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica.....	7
2.1.4. Interação com os utentes.....	8
2.1.5. Sifarma 2000®.....	8
2.1.6. Prestação de Serviços.....	9
2.2. FRAQUEZAS.....	10
2.2.1. Atendimento ao público.....	10
2.2.2. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	11
2.2.3. Indicação Farmacêutica.....	11
2.3. OPORTUNIDADES.....	12
2.3.1. Equipa.....	12
2.3.2. Formações.....	12
2.3.3. Preparação de Medicamentos Manipulados.....	13
2.3.4. Única estagiária.....	13
2.4. AMEAÇAS.....	13
2.4.1. Nomes Comerciais.....	13
2.4.2. Estruturação das Unidades Curriculares.....	14
3. CONCLUSÃO.....	15
CAPÍTULO II - Impacto do Consumo de Alimentos Ricos em Polifenóis no Eixo Intestino-Cérebro na Doença de Parkinson.....	16
RESUMO.....	17
ABSTRACT.....	18
LISTA DE ABREVIATURAS.....	19
1. INTRODUÇÃO.....	21
2. DOENÇA DE PARKINSON.....	22

2.1. Diagnóstico e Tratamento Atual.....	23
2.2. Influência do Sistema Gastrointestinal na Doença de Parkinson.....	24
2.2.1. Alterações do Epitélio Intestinal	24
2.2.2. Alterações do Microbioma.....	25
2.2.3. Inflamação e Stress Oxidativo.....	26
A. Via de Sinalização do NF-kB.....	26
B. Via de Sinalização do Nrf2	27
2.2.4. Vias de Comunicação entre o GI e o SNC	29
A. Nervo Vago	30
B. Resposta Imunitária	30
C. Ácidos Gordos de Cadeia Curta.....	31
D. Triptofano.....	31
2.3. Oportunidades Terapêuticas.....	32
3. EFEITOS BENÉFICOS DA DIETA.....	32
3.1. Polifenóis.....	33
3.1.1. Propriedades dos Polifenóis	34
A. Ação Anti-inflamatória e Antioxidante no GI.....	35
B. Ação sobre o Microbioma	36
3.1.2. Benefícios dos Polifenóis no Cérebro.....	36
A. Mecanismos de Ação com Impacto da Doença de Parkinson.....	37
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
5. BIBLIOGRAFIA.....	39

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS

DCI – Denominação Comum Internacional

IMC – Índice de Massa Corporal

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

I. INTRODUÇÃO

Na Unidade Curricular – Estágio Curricular, que se insere no plano de estudos do 5º Ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), optei por realizar o Estágio de 810 horas exclusivamente em Farmácia Comunitária.

O meu estágio foi na Farmácia Nuno Álvares, em Castelo Branco, sob a orientação do Dr. Jorge Manuel da Rocha Augusto e restante equipa. Decorreu entre 8 de janeiro e 8 de junho de 2018.

A farmácia tem uma equipa com 7 farmacêuticos e 1 técnico de farmácia e dispõe de vários serviços que disponibiliza aos utentes.

Ao longo do estágio participei em todas as etapas do circuito do medicamento do aprovisionamento à sua dispensa ao utente, bem como a determinação de parâmetros bioquímicos e a preparação individualizada da medicação.

O Relatório de Estágio está esquematizado sobre a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Esta análise apresenta uma listagem de pontos fortes e fracos, oportunidades e ameaças, relativamente à frequência do estágio, à integração da aprendizagem teórica, em contexto simulado na prática profissional e à adequação do Curso às perspetivas profissionais futuras.

2. ANÁLISE SWOT

De acordo com as Normas Orientadoras, o presente relatório, apresenta-se sob a forma de análise SWOT: Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças.

2.1. FORÇAS

2.1.1. Conhecimento Científico

Uma força sentida durante o estágio foi o conhecimento científico transmitido nos 5 anos de formação académica. As diversas Unidades Curriculares conferem uma formação essencial no que diz respeito à dispensa e aconselhamento de medicamentos, adesão à terapêutica e, também, à gestão e organização da Farmácia.

2.1.2. Localização e Utentes

A Farmácia Nuno Álvares, localiza-se numa zona privilegiada no centro de Castelo Branco (Av. 1º de Maio). Está rodeada de inúmeros serviços e comércio (ex: Mercado Municipal, Câmara Municipal, Hipermercado, ...) e relativamente próxima do Hospital.

Os utentes que habitualmente frequentam a farmácia são bastante heterogéneos, abrangendo diversas classes etárias e socioeconómicas. Por isso, tive oportunidade de contactar com diversas realidades, às quais tive que me adaptar, existindo sempre uma diversidade de situações clínicas que requeriam diferentes respostas, tornando o estágio bastante enriquecedor.

Existiam alguns utentes estrangeiros, pelo que os conhecimentos da Língua Inglesa vieram a revelar-se bastantes úteis.

2.1.3. Organização do Estágio

A forma como o plano de estágio foi organizado contribuiu para o seu sucesso.

2.1.3.1. Receção de encomendas e aprovisionamento

Numa fase inicial, estive maioritariamente em contacto com o circuito de aprovisionamento, nomeadamente, na receção de encomendas. Este processo permitiu-me uma familiarização com cartonagens, nomes comerciais e respetivos princípios ativos. Além disso, compreendi as diversas etapas desde que o medicamento chega à farmácia através do armazenista/laboratório até à sua arrumação, aprendendo o local de cada produto o que, posteriormente, conferiu uma maior rapidez no atendimento.

O facto de a Farmácia Nuno Álvares estar robotizada facilita bastante a arrumação dos medicamentos. Também permite uma maior rapidez na dispensa ao utente, ajudando na diminuição dos erros, permitindo que nunca se volte costas ao utente durante o atendimento e desta forma possamos esclarecer o utente relativamente a posologia, duração do tratamento e eventuais necessidades adicionais do utente.

Simultaneamente, fui tendo contacto com todo o processo de gestão de *stocks*. Tive a oportunidade de perceber e fazer encomendas, tanto instantâneas como diárias, bem como de estar presente em visitas de comerciais de diversos laboratórios de dermofarmácia e cosmética. A gestão de *stocks* é realizada tendo sempre por base os utentes, hábitos de prescrição, sazonalidade e fazendo sempre um reforço de stock na aproximação do dia de serviço permanente.

2.1.3.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

Constituindo a grande maioria do trabalho do farmacêutico comunitário, a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) é um ato de bastante responsabilidade. Ao longo do estágio pude realizar a dispensa deste tipo de medicação, com base em diferentes tipos de receitas e organismos de comparticipação, o que foi bastante enriquecedor e motivante.

A Receita Eletrónica Sem Papel é uma mais valia para o farmacêutico pois contribui para a diminuição dos erros relativos à dispensa da medicação prescrita.

A prescrição por denominação comum internacional (DCI) apresenta outra vantagem, especialmente enquanto estagiária, dado que durante a nossa formação académica o nosso conhecimento de Farmacologia e Farmacoterapia é transmitido, quase exclusivamente, por princípio ativo. Esta prescrição facilita a compreensão dos grupos terapêuticos a que pertencem os medicamentos nela contidos, sendo mais fácil a associação com possíveis patologias.

Durante o estágio também fiz a dispensa de receitas manuais, tendo sido esse o meu primeiro contacto com estas, que exigiu uma maior responsabilidade e concentração, pois era necessário validar toda a medicação para me certificar que correspondia ao prescrito, bem como selecionar os planos de comparticipação.

Também pude perceber como funciona o processo de gestão de um grupo especial de medicamentos: os psicotrópicos e estupefacientes. Estes medicamentos são substâncias legalmente controladas desde a sua prescrição, dispensa em Farmácia Comunitária e armazenamento, obrigando a um registo de entradas e saídas. Assim, foi possível aprender como proceder no momento da receção destes produtos, na sua dispensa e o envio dos respetivos registos ao Infarmed.

2.1.4. Interação com os utentes

Desde o início do estágio que tive liberdade de interagir com os utentes, uma vez que é nessa interação que assenta a maioria do trabalho do farmacêutico comunitário. Esta experiência, devidamente acompanhada por um farmacêutico, permitiu-me compreender as diversas realidades e adequar a linguagem e profundidade da explicação a cada uma delas. Pude aprender com uma equipa bastante experiente a melhor forma de aconselhar e esclarecer os utentes sobre as posologias corretas e possíveis reações adversas ou interações.

2.1.5. Sifarma 2000®

O sistema informático utilizado – Sifarma 2000® – é uma ferramenta essencial para o trabalho diário. É utilizado nas mais diversas tarefas: realização e receção de encomendas, devoluções, faturação, inventário, controlo de prazos de validade, listagens de stocks e histórico de vendas, controlo de psicotrópicos e estupefacientes e dispensa de medicamentos. É uma ferramenta bastante útil no atendimento, pois dispõe de informação

sobre a composição qualitativa e quantitativa dos medicamentos (princípio ativos e excipientes), posologia, interações, reações adversas e indicações terapêuticas, sendo um auxiliar indispensável no atendimento aos utentes, quando algum esclarecimento é pedido.

Durante todo o estágio trabalhei com este programa, compreendendo melhor o seu funcionamento e a multiplicidade de funções que apresenta, o que poderá ajudar-me na vida profissional futura, pois é o programa utilizado pela maioria das farmácias comunitárias.

2.1.6. Prestação de Serviços

Tal como já foi referido, a Farmácia Nuno Álvares dispõe de vários serviços que disponibiliza à comunidade. Os serviços prestados incluem: administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, GPT, ureia), medição da pressão arterial, peso, altura e índice de massa corporal (IMC), testes de gravidez e preparação individualizada da medicação (Medical Dispenser®).

No estágio presenciei a prestação dos serviços referidos e participei ativamente em todos, com exceção da administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação.

A preparação individualizada da terapêutica é realizada com recurso ao sistema Medical Dispenser®. Durante o estágio aprendi a manusear o aparelho e respetivo sistema informático, e pude realizar a preparação da medicação, percebendo as vantagens deste serviço. Este sistema melhora a adesão à terapêutica, permite identificar alguns erros como duplicações ou interações, para além de permitir a preparação dos blisters semanais para cada utente de forma rápida e higiénica.

A medição de parâmetros bioquímicos é realizada com recurso ao aparelho Reflotron® Plus. Este é um aparelho bastante fiável e que permite realizar a determinação de todos os parâmetros no mesmo aparelho. Tive oportunidade de compreender o funcionamento do aparelho e realizar diversas medições aos utentes, podendo aconselhar medidas não farmacológicas quando os resultados obtidos sofriam um desvio relativamente aos valores de referência. A formação que realizei no ano de 2016 na Fundação Portuguesa de Cardiologia revelou-se bastante útil, permitindo-me uma maior facilidade na realização das medições e no aconselhamento prestado.

Do mesmo modo, tive um papel ativo na medição de pressão arterial, peso, altura e IMC, na medida em que realizei essas medições, analisando os resultados obtidos.

Quanto à administração de medicamentos injetáveis, apesar de não ter realizado nenhuma administração (por não possuir o curso que me confere as devidas competências), pude, por diversas vezes, presenciar a preparação da medicação e a sua administração, começando a perceber alguns cuidados que estão inerentes a esta ação.

A prestação deste tipo de serviços é uma mais valia para os utentes, pois vai ao encontro das suas necessidades, permitindo um aconselhamento com uma base científica fiável e criando um sentimento de confiança em relação à farmácia e ao farmacêutico.

2.2. FRAQUEZAS

2.2.1. Atendimento ao público

O atendimento ao público foi um processo evolutivo. Numa primeira fase, enquanto estava mais dedicada ao aprovisionamento, fui sempre assistindo a atendimentos realizados por colegas farmacêuticos. Isso permitiu-me perceber a dinâmica do atendimento e todos os passos que lhe estão inerentes. Mais tarde, comecei a realizar atendimentos, sempre sob a supervisão de um farmacêutico, onde comecei a deparar-me com algumas dificuldades e percebi que existiam diversas lacunas no meu nível de conhecimentos. Senti algumas dificuldades no funcionamento do Sifarma2000® o que me levou a questionar os colegas sobre como proceder. Ao fim de algum tempo, tornou-se algo mais intuitivo e já conseguia realizar a maioria das tarefas de forma autónoma, questionando os colegas sempre que surgia alguma dúvida.

No que ao aconselhamento farmacêutico diz respeito, procurei sempre fazê-lo desde o início do estágio, no entanto, deparei-me com algumas dificuldades, que me obrigaram a pedir ajuda aos colegas e fazer alguma pesquisa para melhorar o meu nível de conhecimentos.

Considero que o atendimento é uma aprendizagem gradual e que só a prática e experiência profissional podem levar a um atendimento de excelência, notando mais facilidade no atendimento com a decorrer do tempo. De qualquer forma, considero o atendimento uma fraqueza, pois não me sentia totalmente preparada e penso que o curso

carece de uma parte prática, mais direcionada para o aconselhamento, especialmente a partir do momento em que contactamos com os diversos grupos farmacológicos. De qualquer forma, a realização de estágios de verão que procurei concretizar pôde, também, ajudar a superar estas dificuldades e ter um contacto mais real com o trabalho desenvolvido pelo farmacêutico.

2.2.2. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

A dispensa de MSRM foi considerada uma força mas, ao mesmo tempo, foi também uma fraqueza. Este foi um processo durante o qual me deparei com algumas dificuldades, desde planos de comparticipação, erros na prescrição e exceções aplicadas.

Apesar da prescrição por DCI ser uma vantagem para o farmacêutico, pude constatar que os utentes ainda têm bastantes dúvidas no que diz respeito aos medicamentos genéricos e de marca, especialmente no que se refere à eficácia e segurança, não percebendo, muitas vezes, as diferenças de preço e de comparticipação.

Apesar da receita eletrónica já estar totalmente implementada, às vezes a prescrição vem com erros num código ou na quantidade de comprimidos da embalagem, o que dificulta a dispensa dos medicamentos e a sua comparticipação.

A solicitação de MSRM sem apresentação da respetiva receita foi outro obstáculo que tive de ultrapassar. Expliquei sempre ao utente que alguns medicamentos não podem ser dispensados sem receita pois podem constituir um risco para a saúde do utente.

2.2.3. Indicação Farmacêutica

A indicação e aconselhamento de alguns produtos disponíveis na farmácia foi outra dificuldade que senti. Quando me solicitavam produtos das áreas de dermofarmácia e cosmética, puericultura, veterinária, suplementos alimentares, produtos de tratamento capilar e alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) sentia bastante insegurança no aconselhamento, tendo de pedir ajuda na maioria das vezes. Após participar em algumas formações, pesquisa própria e explicações mais aprofundadas por parte dos colegas adquiri mais conhecimentos, passando a sentir-me mais segura no aconselhamento deste tipo de produtos.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Equipa

A equipa da Farmácia, como já foi referido, é constituída por 7 farmacêuticos e 1 técnico. É uma equipa bastante unida, dotada de uma simpatia e profissionalismo extremos, bem como de um grande sentido de responsabilidade aliado sempre a um bom ambiente, daí que todos os utentes se sintam à vontade para expor os mais diversos problemas e situações.

Durante o período em que decorreu o estágio houve sempre um bom ambiente de trabalho permitindo-me uma mais fácil integração. Todos os elementos da equipa estiveram sempre disponíveis e demonstraram muita paciência para me ajudar e foi graças a eles que muitas das minhas dúvidas foram esclarecidas. Transmitiram-me novos conhecimentos principalmente na área de dermofarmácia e ajudaram-me a consolidar os que já tinha adquirido através da formação académica, contribuindo de forma muito positiva para o meu crescimento enquanto futura profissional.

A autonomia que sempre me conferiram foi outro aspeto bastante importante, uma vez que me permitiu começar a perceber quais as dúvidas que tinha, bem como aprender a solucionar pequenos problemas de forma autónoma.

2.3.2. Formações

As formações são, geralmente, fonte de aquisição de novos conhecimentos para o farmacêutico. Estas revelam uma grande importância na medida em que contribuem para uma constante atualização, permitindo a prestação de um serviço cada vez com mais qualidade.

Durante o estágio, tive oportunidade de participar tanto em formações internas como externas à farmácia, que aumentaram o meu conhecimento e permitiram um melhor aconselhamento ao utente, enriquecendo o estágio.

2.3.3. Preparação de Medicamentos Manipulados

A Farmácia Nuno Álvares prepara alguns medicamentos manipulados. Durante o estágio participei ativamente na realização dos mesmos, sempre sob a supervisão de um farmacêutico.

A farmácia dispõe de um laboratório que cumpre todos os requisitos de higiene e segurança, que inclui todos os materiais necessários à preparação de medicamentos manipulados, nomeadamente um agitador mecânico, o Unguator®.

Com esta experiência pude adquirir conhecimentos sobre a correta preparação de manipulados, bem como do cálculo do respetivo preço e elaboração do rótulo. Apesar de não ter sido uma das atividades mais frequentes, sinto que contribuiu para o aumento dos conhecimentos.

2.3.4. Única estagiária

Considero o facto de ter sido a única estagiária, durante o estágio, uma oportunidade, no sentido em que permitiu que todos os colegas estivessem focados em apoiar-me e ajudar-me. Deste modo, sinto que a aprendizagem foi mais rápida e bastante personalizada, de acordo com as minhas dúvidas e dificuldades.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Nomes Comerciais

A nossa formação é feita baseando-se, sobretudo, na DCI. Assim, a dificuldade na associação entre nome comercial e respetivo princípio ativo foi evidenciada quando o medicamento era solicitado pelo seu nome comercial. O tempo passado no aprovisionamento, a pesquisa no Sifarma2000®, e a ajuda dos colegas farmacêuticos foram cruciais para superar esta dificuldade que se foi atenuando ao longo do tempo.

2.4.2. Estruturação das Unidades Curriculares

A estruturação de algumas unidades curriculares representou, em parte, uma ameaça, pois senti algumas dificuldades no aconselhamento, nomeadamente no que diz respeito a produtos de dermofarmácia e cosmética, MNSRM, puericultura, suplementos alimentares e produtos de uso veterinário. As dificuldades que senti obrigaram-me a pedir ajuda e a fazer pesquisas que permitiram tornar mais fácil, com o tempo, o aconselhamento destes produtos.

De qualquer forma, penso que algumas unidades curriculares como, por exemplo, Dermofarmácia e Cosmética, Nutrição Humana e Fitoterapia poderiam ser alvo de uma reestruturação. Penso que os produtos podiam ser abordados de outra forma, uma vez que a variedade e finalidade a que se destinam os produtos referidos é cada vez maior.

Assim, penso que algumas unidades curriculares poderiam ser mais adequadas à realidade do farmacêutico em Farmácia Comunitária, para uma melhor preparação dos estudantes.

3. CONCLUSÃO

A realização do estágio Curricular na Farmácia Nuno Álvares foi uma experiência extremamente enriquecedora pois permitiu-me ter um contacto mais próximo com a profissão farmacêutica. Durante o estágio pude aplicar as competências profissionais adquiridas durante a formação académica, consolidando-as. Também tive oportunidade de aprender com profissionais de excelência sobre uma diversidade de temas com que o farmacêutico comunitário contacta no seu dia-a-dia profissional.

As dificuldades e nervosismo inicial, devido à responsabilidade inerente, foram ultrapassadas ao longo do tempo, graças ao apoio de todos os colegas da farmácia e ao aumento da minha autoconfiança. Sinto que há ainda todo um caminho a percorrer e que só a formação contínua e a prática profissional podem levar a que seja cada vez mais uma melhor farmacêutica.

O estágio curricular permitiu-me perceber que o trabalho do farmacêutico comunitário é de extrema importância para a comunidade.

Resumindo, considero que o estágio curricular foi uma experiência bastante positiva e em que me senti bastante realizada, da qual retirei inúmeros ensinamentos que me enriqueceram como futura profissional e que contribuiram para o meu crescimento pessoal.

CAPÍTULO II

Impacto do Consumo de Alimentos Ricos em Polifenóis no Eixo Intestino-Cérebro na Doença de Parkinson

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns, caracterizada pela perda de neurónios dopaminérgicos. É geralmente diagnosticada já numa fase avançada da doença, onde os doentes apresentam sintomas motores que diminuem significativamente a sua qualidade de vida, além de que dificulta o seu tratamento.

A comunicação entre o trato gastrointestinal (GI) e o cérebro, denominada *Eixo Intestino-Cérebro*, parece estar correlacionada com o desenvolvimento e progressão da DP. Esta interação é possível através de várias vias: neuronal, endócrina, imune ou metabólica. Este conhecimento abre a possibilidade de novas formas de atuação na DP, através de estratégias que foquem o trato GI.

Neste contexto, a utilização de alimentos ricos em polifenóis surge como uma alternativa terapêutica promissora. Estas moléculas estão especialmente presentes na dieta Mediterrânea, rica no consumo de frutos e vegetais. Estes compostos têm propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes relevantes, bem como a capacidade de modular o microbioma intestinal, componentes críticos da comunicação intestino-cérebro e da patofisiologia da DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Eixo Intestino-Cérebro; Inflamação; Stress Oxidativo; Microbioma Intestinal; Polifenóis.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases, characterized by the loss of dopaminergic neurons. It is usually diagnosed at an advanced stage of the disease, where patients have motor symptoms that significantly reduce their quality of life and make treatment difficult.

Communication between the gastrointestinal tract (GI) and the brain, called the *Gut-Brain Axis*, seems to be correlated with the development and progression of PD. This interaction occurs through several pathways: neuronal, endocrine, immune or metabolic. This knowledge brings alternatives in PD management, using strategies that focus the GI tract.

In this context, the use of polyphenol-rich food appears as a promising therapeutic alternative. These molecules are vastly present in the Mediterranean diet, due to fruit and vegetable consumption. These compounds have relevant anti-inflammatory and antioxidant properties as well as the ability to modulate the intestinal microbiome, critical components of GI-brain communication and the pathophysiology of PD.

Keywords: Parkinson's Disease; Gut-Brain Axis; Inflammation; Oxidative Stress; Intestinal Microbiota; Polyphenols.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT – Serotonina

ADN – Ácido Desoxiribonucleico

AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

ARE – Elementos de Resposta Antioxidante, do inglês *Antioxidant Response Element*

CCK – Colecistoquinina, do inglês *Cholecystokinin*

CEE – Células Enteroendócrinas

COMT – Catecol O-metiltransferase

COX-2 – Cicloxigenase 2

DII – Doença Inflamatória Intestinal

DP – Doença de *Parkinson*

FFAR – Recetor de Ácidos Gordos Livres, do inglês *Free Fatty Acid Receptor*

GABA – Ácido *Gamma* Aminobutírico, do inglês *Gamma- AminoButyric Acid*

GI – Trato Gastrointestinal

GLP-1 – do inglês *Glucagon-like Peptide 1*

GSH – Glutatião

HO-1 – Hemoxigenase 1

IL – Interleucina

iNOS – Sintase do Óxido Nítrico Indutível, do inglês *Inducible Nitric Oxide Synthase*

Keap 1 – do inglês *Kelch-like ECH-associated Protein 1*

LPS - Lipopolissacarídeo

MAO B – Monoamina Oxidase B

MI – Microbioma Intestinal

NF-kB – Fator Nuclear *kappa* B

NQO1 – NADPH Quinona Oxirredutase 1

Nrf2 – do inglês *Factor-erythroid-2-related Factor 2*

PYY – Peptídeo Y

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio, do inglês *Reactive Oxygen Species*

SI – Sistema Imunitário

SM – Sintomas Motores

SNC – Sistema Nervoso Central

SNE – Sistema Nervoso Entérico

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SNM – Sintomas Não Motores

TLR – do inglês, *Toll-like receptors*

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral *Alpha*, do inglês *Tumoral Necrosis Factor Alpha*

I. INTRODUÇÃO

A Doença de *Parkinson* (DP) é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns. O diagnóstico da DP é realizado numa fase tardia, onde o doente apresenta sintomas motores (SM) graves e em que já há um elevado grau de neurodegeneração. Além disso, os fármacos utilizados não impedem a progressão da doença, apenas aliviam os SM¹. Assim, seria importante realizar um diagnóstico mais precoce e encontrar alternativas para a prevenção e tratamento da DP.

Recentemente, alterações e patologias do trato gastrointestinal (GI) têm vindo a ser correlacionadas com alterações cerebrais e comportamentais, nomeadamente com a DP¹. Entre as alterações que poderão ter mais impacto na DP encontram-se alterações da permeabilidade intestinal e do microbioma intestinal (MI), e o desenvolvimento de respostas inflamatórias e stress oxidativo. Estas alterações são comuns a doenças inflamatórias intestinais (DII), o que tem sugerido a correlação entre estas patologias². Nas DII, pensa-se que poderá ocorrer uma resposta imune descontrolada contra um estímulo agressor (microorganismos ou estímulos ambientais), associada a uma predisposição genética. Com a ativação de células do sistema imunitário, através de complexas cascatas de sinalização celular, ocorre a produção de quantidades exageradas de mediadores pro-inflamatórios³. Uma vez que o GI se encontra em estreita comunicação com o cérebro, estes estímulos podem alcançar esse órgão e assim contribuir para o desenvolvimento e progressão da DP. Assim, a avaliação mais atenta de sintomas relacionado com o GI poderão auxiliar num diagnóstico mais precoce da DP e, simultaneamente, poder-se-ão utilizar estratégias terapêuticas da DII como alternativas ao tratamento atual da DP.

Nos últimos anos, a utilização compostos naturais presentes na dieta Mediterrânea, como os polifenóis, em doenças como a DII tem suscitado bastante curiosidade. Por um lado conseguem modular vias de sinalização celular cruciais às respostas inflamatórias e antioxidantes e, por outro, devido à sua origem natural, apresentam um perfil de segurança melhor que a maioria dos tratamentos convencionais⁴. Consequentemente, os polifenóis apresentam-se como uma alternativa ou adjuvante terapêutico também para a DP.

Assim, tendo por base a comunicação estabelecida entre o trato GI e o cérebro, nesta monografia será descrito à luz do conhecimento atual a influência do eixo intestino-cérebro na DP e a forma como a dieta, particularmente o consumo de alimentos ricos em polifenóis, poderá influenciar esta comunicação.

2. DOENÇA DE PARKINSON

A DP é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum do Sistema Nervoso Central (SNC), afetando cerca de 7 a 10 milhões de pessoas no mundo inteiro. Prevê-se no entanto que, com envelhecimento da população, este número possa duplicar nos próximos anos¹. Desta forma, é crucial estudar a patogénese e o desenvolvimento desta doença, procurando tratamentos mais eficazes para melhorar a qualidade de vida destes doentes.

A DP é normalmente diagnosticada através de SM, discinesias que normalmente se manifestam como rigidez muscular, tremores, lentidão nos movimentos e problemas na marcha. Estes sintomas parecem resultar da perda de neurónios dopaminérgicos numa região do cérebro denominada substância *nigra*, fundamental no controlo dos gânglios basais⁵. Para além dos SM, os doentes com *Parkinson* apresentam uma diversidade de outros sintomas não motores (SNM), nomeadamente depressão, demência e disfunção sensorial¹.

Por outro lado, cerca de 70% dos doentes apresenta uma acumulação de polímeros insaturados e insolúveis de α -sinucleína, designados por *Corpos de Lewy*, sendo por isso considerado um dos marcadores da DP. Estes agregados podem ser encontrados em vários locais do SNC, Sistema Nervoso Periférico (SNP) e Entérico (SNE), podendo desta forma justificar sintomas manifestados que não se correlacionem diretamente com a perda de neurónios da substância *nigra*⁵.

Outro mecanismo patofisiológico igualmente descrito envolve um processo de neuroinflamação, caracterizado por uma ativação excessiva das células da microglia. Estas células encontram-se presentes maioritariamente na substância *nigra*, e quando estimuladas produzem diversos mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *Reactive Oxygen Species*). As ROS são também um elemento crucial na ativação destas células, agravando assim o stress oxidativo. Desta forma, o stress oxidativo e o desenvolvimento de inflamação crónica nesta região do cérebro, estão intimamente ligados ao processo de neurodegeneração dos neurónios produtores da dopamina⁶. A origem do stress oxidativo neuronal na DP não está ainda totalmente clarificada. No entanto, pensa-se que possa ser devido a uma interação entre propensão genética e exposição a fatores ambientais, como certas moléculas tóxicas⁷.

2.1. Diagnóstico e Tratamento Atual

Apesar dos avanços da medicina, o diagnóstico da DP é ainda realizado numa fase tardia da doença, onde o doente já apresenta SM. Por outro lado, tendo em consideração a heterogeneidade de sintomas apresentado por estes doentes, a distinção face a outras patologias é ainda complicada⁸. Assim, o diagnóstico diferencial tem de recorrer muitas vezes a técnicas de imagem cerebral, como a ressonância magnética ou tomografia por emissão de positrões. Estas permitem avaliar a estrutura e funcionamento cerebral, e medir a presença de recetores e transportadores da dopamina, o que tem auxiliado igualmente o estudo dos mecanismos patofisiológicos da DP⁹.

Relativamente aos tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis na DP, estes visam principalmente melhorar a função da região nigro-estriada, de forma a aliviar quer os SM como os SNM. No entanto a sua eficácia é limitada, não impedindo a progressão desta doença, ou perdendo a sua eficácia ao longo do tempo⁶. É o que acontece com o fármaco mais utilizado nestes doentes, o precursor da dopamina *Levodopa*. Este em combinação com a *Carbidopa* são, no entanto, a opção mais eficaz até à data. São também utilizados agonistas da dopamina, inibidores da monoamina oxidase B (MAO B) e inibidores da catecol O-metiltransferase (COMT). Uma vez que este tipo de tratamento assenta na reposição dos níveis de dopamina, é frequente apresentarem efeitos adversos motores e psiquiátricos⁸. Em casos mais avançados, cujos sintomas não estejam controlados com a medicação, pode ser mesmo necessário recorrer à estimulação cerebral profunda. Simultaneamente, os doentes deverão igualmente ser expostos a fisioterapia para melhorar os movimentos e a fala⁸.

O diagnóstico tardio da DP e a ausência de fármacos capazes de impedir a sua progressão, são dois obstáculos bastante limitantes no tratamento destes doentes. Assim, é crucial estudar a patogénese da doença para permitir um diagnóstico mais precoce, e encontrar alternativas mais eficazes para a prevenção e tratamento da DP.

2.2. Influência do Sistema Gastrointestinal na Doença de Parkinson

Nos últimos anos, a comunidade científica tem vindo a reconhecer o papel que o sistema GI tem ao nível da fisiopatologia do cérebro, dando origem ao termo eixo intestino-cérebro, ou seja, a capacidade de comunicação bidirecional dinâmica entre o intestino e o cérebro¹⁰. O cérebro recebe do intestino sinais neuronais e endócrinos que permitem a resposta fisiológica à ingestão de comida¹¹. O sistema nervoso regula assim funções intestinais como a permeabilidade, motilidade, secreção de ácido, bicarbonato e muco. Para além de controlar processos relacionados com a absorção de nutrientes, o SNC também é capaz de afetar mecanismos de defesa contra microrganismos invasores. O SNC regula a libertação no lúmen intestinal de moléculas sinalizadoras, como citocinas e peptídeos antimicrobianos, por neurónios e células imunitárias¹². Apesar de se saber que o cérebro é capaz de regular muitas das funções do intestino, era bastante desvalorizado o impacto do sistema GI em funções cerebrais e comportamentais¹³. No entanto, estudos recentes têm reforçado este impacto e correlacionado transtornos GI com doenças do foro neurológico¹⁰.

A DP é um desses exemplos, sendo comum estes doentes apresentarem sintomas claros de alterações da motilidade do trato GI. Assim, dentro das comorbilidades mais comuns da DP encontra-se a obstipação. Curiosamente, a maioria destes doentes apresenta já sinais de obstipação cerca de 20 anos antes de se manifestarem os SM da DP, podendo eventualmente ser considerado um marcador precoce desta doença. Por outro lado, uma vez que o lúmen intestinal contribui na produção de dopamina, alterações do GI podem agravar o desenvolvimento da DP pela sua contribuição na depleção deste neurotransmissor¹⁴. Além disso, muitos deles apresentam alterações da permeabilidade da barreira intestinal, o que pode facilitar a penetração de agentes químicos nefastos ou bactérias patogénicas, iniciando assim respostas inflamatórias indesejáveis e favorecendo a formação de corpos de Lewy⁷.

2.2.1. Alterações do Epitélio Intestinal

O GI é um órgão central na absorção de nutrientes e água, desempenhando simultaneamente funções de defesa face a microrganismos patogénicos e substâncias nefastas provenientes do ambiente¹⁶. Neste contexto, a sua função de barreira representa um

mecanismo de defesa crucial que impede a passagem de moléculas indesejadas. Consequentemente, alteração da sua permeabilidade debilita este mecanismo de defesa e está muitas vezes associado ao desenvolvimento das DII. Esta alteração pode desencadear uma resposta inflamatória exacerbada e stress oxidativo na mucosa intestinal, as quais podem afetar o cérebro através do eixo intestino-cérebro e levar ao desenvolvimento de mecanismo de neuroinflamação nesse órgão¹⁷. Este pode ser outro dos mecanismos responsáveis pela formação dos agregados de α -sinucleína característicos da DP⁶.

Desta forma, a alteração da permeabilidade intestinal parece estar intimamente correlacionada com o desenvolvimento da DP.

2.2.2. Alterações do Microbioma

O MI, nome dado ao conjunto de microrganismos que coloniza o GI, é constituído por cerca de 10^{13} – 10^{14} microrganismos (bactérias, vírus, fungos e protozoários), incluindo cerca de 1800 filos e aproximadamente 40000 espécies de bactérias diferentes, em conjunto com o seu perfil genético¹⁸. A maioria destes microrganismos, cuja composição varia ao longo do trato GI, é dependente do estilo de vida e hábitos alimentares do hospedeiro, e desempenham funções cruciais em processos fisiológicos como a digestão, a regulação da imunidade e a homeostase metabólica¹³. Por outro lado, a presença de disbioses tem a ser associada com o desenvolvimento de DII e de doenças do foro neurológico como a DP².

Frequentemente, os doentes com *Parkinson* apresentam alterações significativas no MI comparativamente a indivíduos saudáveis¹⁹, sendo possível correlacionar a presença de determinados grupos taxonómicos no MI com o aparecimento desta doença². Em estudos com biópsias intestinais e matéria fecal de doentes com *Parkinson* verificou-se um aumento dos grupos *Akkermansia*, *Bifidobacterium* e *Enterobacteriaceae*. Por outro lado, os grupos *Prevotellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Enterococcaceae* e *Faecalibacterium* (especialmente *Faecalibacterium prausnitzii*) parecem diminuídos²⁰. Destas alterações, destaca-se o papel do grupo *Enterobacteriaceae* na destabilização da barreira intestinal, e do grupo *Faecalibacterium* no controlo de respostas inflamatórias. Assim, o aumento de bactérias do primeiro grupo facilita a entrada de bactérias e moléculas com potencial imunogénico, enquanto a diminuição das *Faecalibacterium* deixa de regular as respostas inflamatórias induzidas²⁰. A inflamação intestinal crónica na DP, por sua vez, pode igualmente levar à diminuição da diversidade das espécies do MI¹⁹. Estudos realizados em ratinhos corroboram esta informação. Em modelos animais de DP sem flora intestinal (*germ-free*) ocorre exacerbação

dos SM associada à agregação de α -sinucleína quando transplantados com o microbioma fecal de doentes com *Parkinson*²¹.

2.2.3. Inflamação e Stress Oxidativo

Apesar da resposta inflamatória ser uma resposta imunitária crucial para a proteção contra agentes patogénicos ou dano tecidual, quando se torna uma resposta exagerada é a base de várias patologias, nomeadamente das DII²². Pela ativação do SI no GI, iniciam-se cascatas de sinalização celular que resultam na produção de mediadores pro-inflamatórios, atingindo o cérebro direta ou indiretamente através da circulação sanguínea ou de células nervosas. Esta sinalização pode estar na base da neuroinflamação no cérebro na DP¹⁴. De facto, estudos realizados com biópsias do cólon de doentes com *Parkinson* revelaram uma maior expressão de RNAm de citocinas pro-inflamatórias nestes tecidos¹.

Tendo em consideração a relação entre a DP e a resposta inflamatória e o stress oxidativo intestinais, algumas das vias de sinalização celular que poderão contribuir para o desenvolvimento desta doença poderão ser a via do fator nuclear kappa B (NF-kB, do inglês *nuclear factor kappa B*) e da via do *factor-erythroid-2-related factor 2* (Nrf2), respetivamente^{17,24}.

A. Via de Sinalização do NF-kB

Durante a resposta inflamatória, células como macrófagos (na DII) ou da microglia (na DP) produzem mediadores pro-inflamatórios como óxido nítrico (NO), citocinas, prostaglandinas (PGE), leucotrienos e ROS²⁵. A via de sinalização celular do NF-kB, presente na maioria das células animais, desempenha um papel de extrema importância na expressão destes mediadores pro-inflamatórios²⁶. Além disso, este fator regula a expressão de grande parte dos mediadores da neuroinflamação e neurodegeneração na DP²⁵.

Este fator de transcrição encontra-se normalmente no citoplasma das células, numa forma inativa, ligado a um inibidor (IkB- α). Na presença de certos estímulos, nomeadamente o fator de necrose tumoral α (TNF- α , do inglês *Tumoral Necrosis Factor*) ou a interleucina-1 (IL-1)²⁷, o fator de transcrição NF-kB é ativado através da fosforilação e degradação do seu inibidor²⁷, ficando o NF-kB livre para translocar para o núcleo, onde se liga às regiões de DNA alvo (**Fig. 1**). Uma vez ligado, promove a expressão de genes pro-inflamatórios, resultando na produção de mediadores pro-inflamatórios como o TNF- α , a sintase do óxido

CAPÍTULO II: Impacto do Consumo de Alimentos Ricos em Polifenóis no Eixo Intestino-Cérebro na Doença de Parkinson
 nítrico indutível (iNOS, do inglês *Inducible Nitric Oxide Synthase*) e a cicloxigenase 2 (COX-2)²⁵.

Como consequência, a ativação da sinalização celular pelo NF-kB no GI e/ou no SNC, poderá ter impacto na DP. O que, de facto, é suportado pelo aumento da ativação do NF-kB no cérebro destes doentes em ensaios *postmortem*²⁸. Assim, a via de sinalização do NF-kB poderá ser um alvo terapêutico promissor na DP.

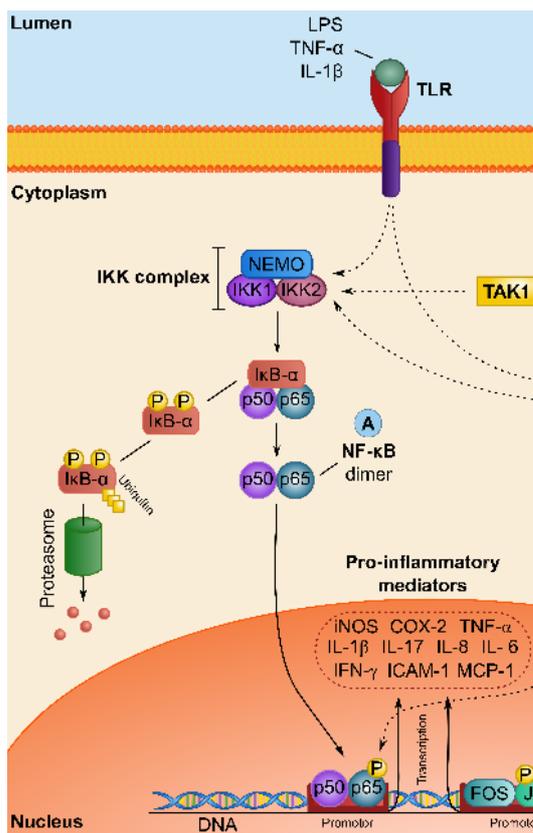


Figura 1: Via de sinalização do NF-kB. Como resposta a certos estímulos, o fator NF-kB é libertado do seu inibidor IκB-α. O fator é translocado para o núcleo, onde se liga a regiões promotoras do DNA promovendo a transcrição de mediadores pró-inflamatórios. (Adaptado de Pereira SR, 2018²⁹)

LPS – Lipopolissacarídeo; TNF-α – do inglês, *Tumoral Necrosis Factor*; TAK-1- do inglês *Transforming Growth Factor Beta-activated Kinase 1*; IKK – do inglês, *IκB Kinase*; iNOS – do inglês, *Inducible Nitric Oxide Synthase*; COX-2 – Cicloxigenase 2; IL - Interleucina; IFN-μ - do inglês, *Interferon Gamma*; ICAM-1 – do inglês, *Intercellular Adhesion Molecule 1*; MCP-1 – do inglês, *Monocyte Chemoattractant Protein 1*; DNA – Ácido Desoxirribonucleico, do inglês *Deoxyribonucleic Acid*

B. Via de Sinalização do Nrf2

O Nrf2 é, por sua vez, um fator de transcrição que regula genes envolvidos nos mecanismos antioxidantes endógenos e, por outro lado, é capaz de regular a atividade do NF-kB²⁴. Em condições fisiológicas, este fator é mantido no citoplasma das células pelo seu

antagonista Keap1 (do inglês *Kelch-like ECH-associated Protein 1*), sendo ativado quando é exposto a estímulos oxidativos, nomeadamente ROS ou xenobióticos. Após a sua ativação, o Keap1 é oxidado, libertando o Nrf2 que é translocado para o núcleo³⁰. Uma vez no núcleo, este fator liga-se nas regiões reguladoras dos genes alvo, modulando a expressão de genes antioxidantes, nomeadamente dos elementos de resposta antioxidante (ARE, do inglês *antioxidant response element*)³¹ (**Fig. 2**). Assim, é induzida a expressão de proteínas antioxidantes, tais como o glutatião (GSH), NADPH quinona oxirredutase I (NQO1) e hemoxigenase I (HO-1)³².

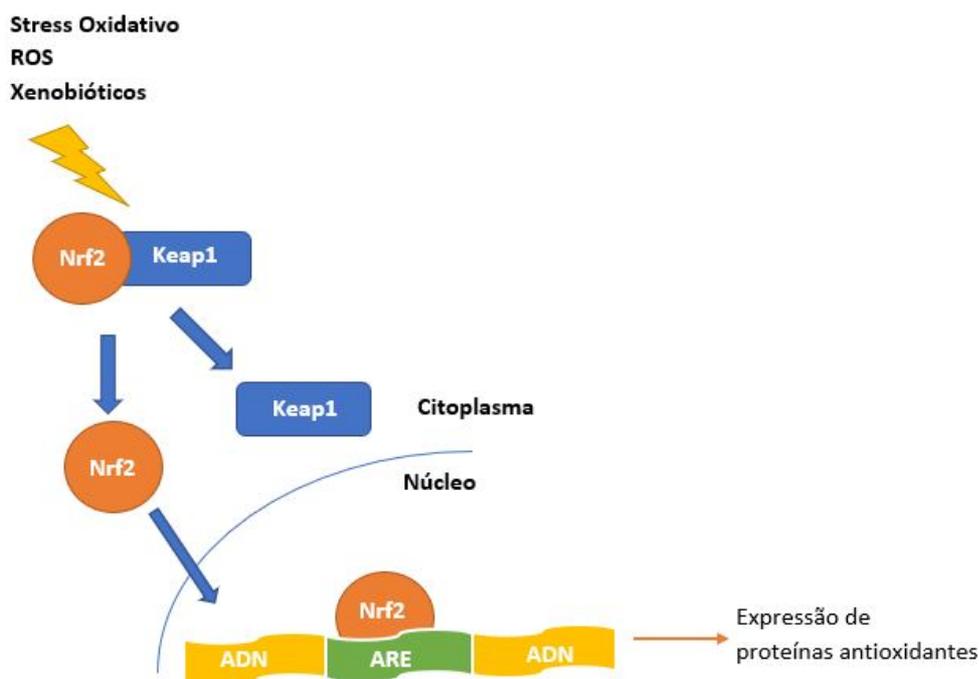


Figura 2: Via de sinalização do Nrf2. Em resposta aos estímulos de stress oxidativo e xenobióticos, o antagonista Keap1 é oxidado e liberta o fator Nrf2 que é translocado para o núcleo. Aqui, o fator liga-se a regiões reguladoras dos genes iniciando a transcrição de proteínas antioxidantes.

ARE – do inglês *antioxidant response element*; ADN – ácido desoxirribonucleico; Keap1 – do inglês *Kelch-like ECH-associated protein 1*

O facto de a DP aparecer normalmente numa idade avançada pode estar correlacionado com a diminuição da ativação da via de sinalização do Nrf2 nesta fase da vida. Para mais, nestes doentes o Nrf2 encontra-se maioritariamente no núcleo, o que demonstra a tentativa de debelar o stress oxidativo. No entanto, a proteção assim conferida parece ser insuficiente²⁴. Em ratos, a completa ausência de sinalização pelo Nrf2 parece correlacionar-se com o aumento de neuroinflamação e perda de neurónios dopaminérgico³³.

À semelhança da via de sinalização do NF-kB, também a via de sinalização do Nrf2 poderá ser um potencial alvo terapêutico na DP.

2.2.4. Vias de Comunicação entre o GI e o SNC

Como anteriormente descrito, certas bactérias do MI contribuem para a produção de neurotransmissores, nomeadamente dopamina, que podem atuar localmente no SNE. Outras moléculas conseguem atingir o cérebro através da corrente sanguínea, órgãos circunventriculares ou através do nervo vago. Desta forma, a comunicação intestino-cérebro pode ocorrer de várias formas, tal como evidenciado na **Fig 3**: a) *via neuronal* (nervo vago ou medula espinhal), b) *endócrina* (através do eixo hipotálamo-hipófise), c) *imune* (citocinas) ou d) *metabólica* (ácidos gordos de cadeia curta, triptofano)³⁴.

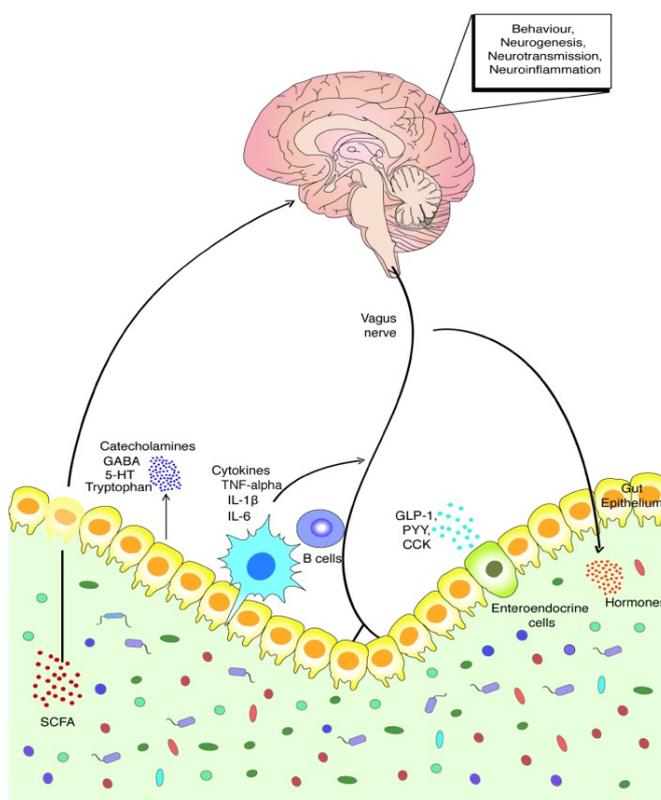


Figura 3: Vias de Comunicação entre o Intestino e o Cérebro. As principais vias de comunicação entre o GI e o cérebro incluem a ativação do nervo vago, a produção de peptídeos pelas células enteroendócrinas, a produção de mediadores do SI e de metabólitos bacterianos. Alterações da homeostase intestinal podem induzir alterações no cérebro através destas vias, provocando assim alterações na neurogênese e neurotransmissão, que se podem refletir a nível da neurodegeneração, neuroinflamação e alterações comportamentais.

SCFA – Ácidos gordos de cadeia curta (do inglês, *Short Chain Fatty Acids*); GABA – Ácido gama-aminobutírico (do inglês, *Gamma- AminoButyric Acid*); 5-HT – Serotonina; TNF-alpha – Fator de necrose tumoral α (do inglês, *Tumoral Necrosis Factor*); IL – Interleucina; GLP-1 – Peptídeo *Glucagon-like 1* (do inglês, *Glucagon-like Peptide*); PYY – Peptídeo Y; CCK – Colecistoquinina (do inglês, *Cholecystokinin*). (Retirado de Sherwin et al, 2016¹⁸)

A. Nervo Vago

O nervo vago é o décimo nervo craniano e a principal via de comunicação bidirecional entre a cavidade abdominal e o cérebro¹⁸, contendo 80% de fibras aferentes e 20% de fibras eferentes. Apesar destas fibras acompanharem as várias camadas do trato GI, estas nunca atingem o lúmen, não tendo por isso um contacto direto com o MI. Consequentemente, a comunicação deverá realizar-se indiretamente, através da difusão de compostos produzidos pela bactérias e metabolitos provenientes do lúmen, ou mediada por outras células do epitélio intestinal, mais especificamente pelas células enteroendócrinas (CEE)³⁴.

No caso particular das CEE, estas são células especializadas capazes de detetar sinais do MI através de recetores como os *Toll-like receptors* (TLR), e produzir moléculas como a 5-HT, ou hormonas como a colecistoquinina, o peptídeo Y e o peptídeo *glucagon-like* (GLP)-I. Estas moléculas, quando secretadas pelas CEE, conseguem interagir diretamente com recetores específicos nas fibras aferentes do nervo vago, conseguindo assim comunicar com o cérebro. É desta forma que processos envolvidos na digestão podem ser controlados, com particular realce no controlo da motilidade intestinal, a qual se encontra muitas vezes alterada na DP³⁴.

O papel do nervo vago na comunicação entre o GI e o cérebro tem sido evidenciado em inúmeros estudos *in vivo* utilizando probióticos. Nesses ensaios, foi possível observar sintomas depressivos em ratos expostos a um lipopolissacarídeo (LPS) de *E. Coli*, em simultâneo com uma maior ativação neuronal. A inativação da comunicação através do nervo vago revertia o comportamento observado³⁵, provando a sua importância na comunicação entre o intestino e o cérebro.

B. Resposta Imunitária

O SI é outro componente fundamental na comunicação GI-cérebro. A ativação de células do SI pelo MI, através dos já mencionados TLR, leva à produção de moléculas sinalizadoras pro-inflamatórias, das quais se destacam as citocinas. Estas, por sua vez, conseguem alcançar o cérebro através do nervo vago ou diretamente através da corrente sanguínea, pelos órgãos circunventriculares, nos quais a barreira hemato-encefálica é relativamente mais permeável¹⁸.

A IL-6 e IL-1 β são exemplos de citocinas pro-inflamatórias produzidas por monócitos, macrófagos e células da microglia em resposta a estímulos bacterianos. Estas células são capazes de reconhecer LPS da parede bacteriana e assim iniciar uma resposta inflamatória adequada³⁶. No entanto, em situações patológicas como a DII e depressão, o aumento da permeabilidade das células epiteliais permite a passagem de bactérias do lúmen para a circulação. Deste modo, ocorre uma estimulação exagerada destes recetores, levando a uma resposta inflamatória descontrolada, que pode afetar funções cerebrais e comportamentos³⁷.

C. Ácidos Gordos de Cadeia Curta

Como anteriormente mencionado, as bactérias comensais do MI têm a capacidade de sintetizar diversos compostos, nomeadamente ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) como os ácidos acético, propiónico e butírico. Quando estes compostos se ligam aos seus recetores (FFARs, do inglês *free fatty acid receptors*), têm a capacidade de modular várias funções fisiológicas do organismo. A sinalização gerada por estas moléculas pode ser realizada indiretamente, através da ativação de FFARs em fibras nervosas da veia porta (ácido propiónico), ou de forma direta pelo controlo da neurotransmissão (ácidos propiónico e butírico)¹⁸.

A ação dos ácidos propiónico e butírico é particularmente relevante, uma vez que parece ser capaz de induzir uma maior expressão da enzima tirosina hidroxilase, a qual é uma enzima limitante na síntese de dopamina e noradrenalina. Adicionalmente, os AGCC parecem ser também capazes de reduzir a expressão de hidroxilase β da dopamina, diminuindo assim a conversão de dopamina em noradrenalina¹⁸.

Os AGCC são também capazes de promover proteção contra respostas inflamatórias induzidas por LPS, o que pode ser igualmente um mecanismo de regulação da neuroinflamação relevante na DP¹⁸.

D. Triptofano

Outro composto metabólico importante é o triptofano, um aminoácido essencial que tem como produtos do metabolismo a quinurenina e a 5-HT. O triptofano é maioritariamente metabolizado a quinurenina para produção de energia ou na sequência de um estímulo inflamatório com indoleamina-2,3-dioxigenase³⁸. A 5-HT é um neurotransmissor

capaz de regular processos fisiológicos como o apetite, humor, agressividade e o sono, razão pela qual é o alvo terapêutico de muitos antidepressivos³⁹. Em ensaios com ratos *germ-free* foi demonstrado como o MI consegue regular o metabolismo do triptofano, uma vez que nesses animais os níveis de triptofano em circulação são mais elevados em oposição aos níveis dos seus metabolitos. De facto, os níveis mais baixos de quinurenina e de 5-HT devem-se, provavelmente, à ausência de bactérias no sistema digestivo, afetando a expressão de enzimas responsáveis pelo seu metabolismo⁴⁰.

De facto, na DP observa-se uma degeneração do sistema serotoninérgico, havendo uma neurotransmissão alterada da 5-HT, que contribui para o aparecimento de SM e SNM⁴¹.

2.3. Oportunidades Terapêuticas

O impacto que alterações da homeostase intestinal têm demonstrado ao nível do cérebro traz-nos novas oportunidades de atuação na DP. Este trabalho demonstra a correlação da DP com alterações da permeabilidade intestinal, do MI, e das respostas imunitárias intestinais, fatores também eles cruciais nas DII. Assim, estratégias terapêuticas para as DII podem não só ser utilizadas na prevenção da DP, bem como ser introduzidas no esquema terapêutico de referência já existente.

Entre as várias estratégias em estudo na DII, a utilização de compostos provenientes da dieta, em especial da dieta Mediterrânica, tem suscitado bastante interesse⁴². Atuando através da dieta, surge a hipótese de controlar o desenvolvimento e progressão da DP de uma forma mais natural e, conseqüentemente, com menos efeitos adversos indesejados.

3. EFEITOS BENÉFICOS DA DIETA

A função primária da alimentação tem por base suprir as necessidades energéticas e nutricionais do organismo. Para além disso, é fundamental na homeostase intestinal e pode exercer efeitos benéficos anti-inflamatórios e antioxidantes, desempenhando um papel crucial na composição do MI⁴³. Mudanças no estilo de vida, associadas normalmente ao consumo de alimentos mais processados, ricos em gorduras e açúcar, em detrimento de legumes e fruta têm vindo a ser associados ao desenvolvimento de distúrbios GI como as DII⁴⁴.

Apesar de não existir uma dieta definida como ideal, a dieta Mediterrânea característica da região que lhe confere o nome, tem demonstrado vários benefícios. Esta consiste em padrões alimentares típicos da bacia do Mediterrâneo, onde é privilegiado o consumo de legumes, frutas, frutos secos e cereais não processados, e um consumo mais reduzido de carne e seus derivados. Devido à proximidade ao mar, o consumo de peixe é moderado. A gordura mais utilizada nesta dieta é o azeite. Por tradição, é geralmente associado o consumo de vinho em moderação⁴⁵. Largamente presente neste tipo de alimentação encontra um grupo de compostos designados de Polifenóis, os quais apresentam características anti-inflamatórias e antioxidantes bastante promissoras em doenças como as DII⁴⁶. Assim, o consumo destes compostos poderá igualmente exercer benefícios em doenças neurodegenerativas como a DP, quer de forma direta no cérebro ou indireta pela sua ação no trato GI.

3.1. Polifenóis

Os polifenóis são um grupo heterogéneo de compostos de origem natural, presentes na maioria dos legumes e fruta da nossa dieta. Estes compostos são normalmente metabolitos secundários de plantas, desempenhando principalmente funções de defesa antimicrobiana e antifúngica, proteção contra radiação UV e radicais livres que se formam durante a fotossíntese. Na indústria são largamente utilizados como corantes e quelantes de metais pesados⁴⁶.

Existem várias classes de polifenóis, as quais se podem encontrar em vários alimentos comuns na dieta Mediterrânica (**Fig. 4**)⁴⁷. A característica comum às suas estruturas químicas é a presença de um ou mais anéis fenólicos e pelo menos um grupo hidroxilo. A diversidade estruturas deve-se ao número de anéis fenólicos que apresentam, e também ao número e local de ligação dos grupos hidroxilos⁴⁶.

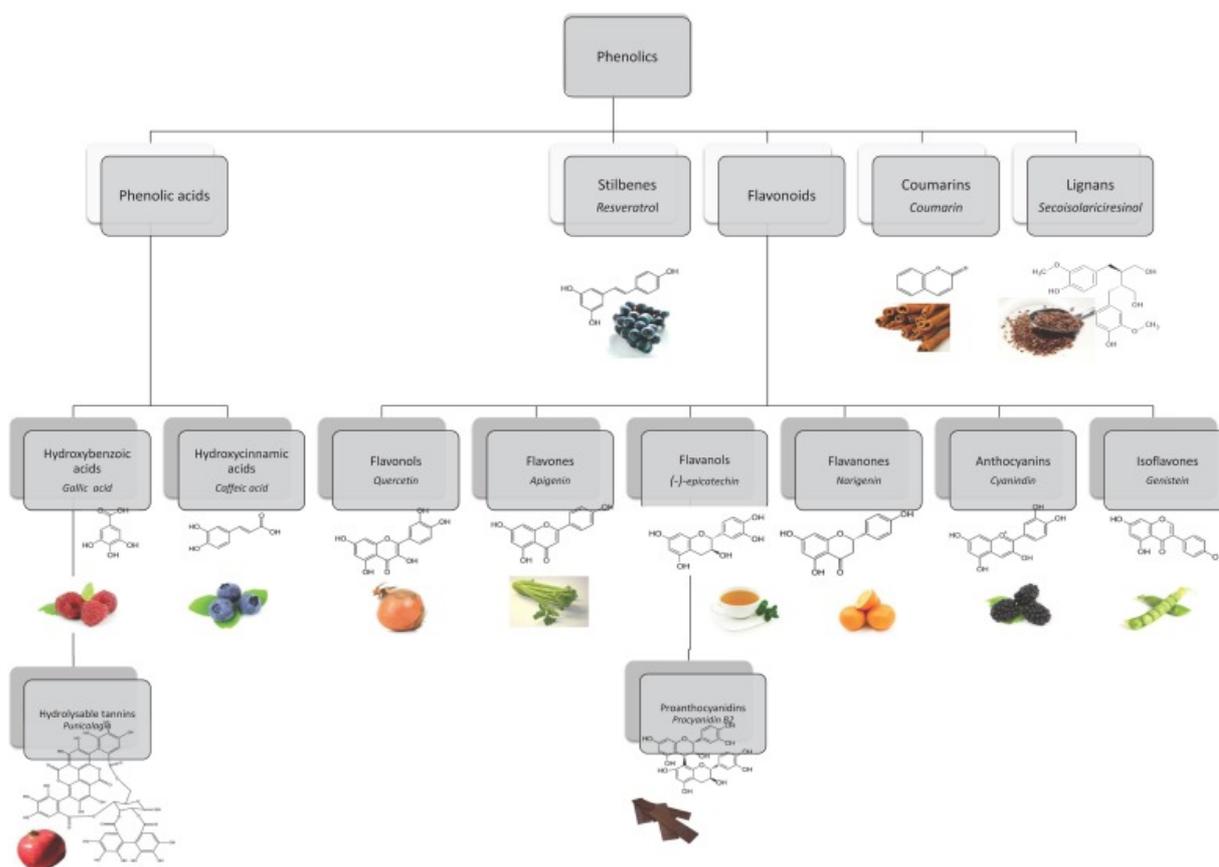


Figura 4: Fontes Alimentares dos Polifenóis. Na figura estão ilustradas as estruturas químicas das diferentes classes de polifenóis, bem como um exemplo de uma fonte alimentar do respetivo derivado polifenólico. (Retirado de Menezes et al., 2017⁴⁷)

3.1.1. Propriedades dos Polifenóis

Dada a vasta investigação que tem sido desenvolvida com esta variedade de compostos polifenólicos, reconhece-se o benefício do seu consumo na saúde. Muitos destes compostos apresentam propriedades que impedem a oxidação, apoptose, envelhecimento, carcinogénese/proliferação de células e inflamação⁴⁶.

Os primeiros estudos desenvolvidos com polifenóis justificavam os seus efeitos benéficos pela sua ação antioxidante direta, sequestrando diretamente radicais livres de oxigénio e nitrogénio. Atualmente reconhece-se que a sua ação não se limita apenas a esta ação direta. Na realidade, estes compostos conseguem exercer a sua ação por vários mecanismos (**Fig. 5**), sendo extremamente relevante a sua capacidade de interagir com vias de sinalização celular, reduzindo a ativação de vias pro-inflamatórias e induzindo vias antioxidantes⁴⁸. Além disso, os polifenóis têm a capacidade de modular o MI e, em contrapartida, o MI é também responsável pela forma como estes compostos são metabolizados, influenciando-se assim mutuamente⁴⁹.

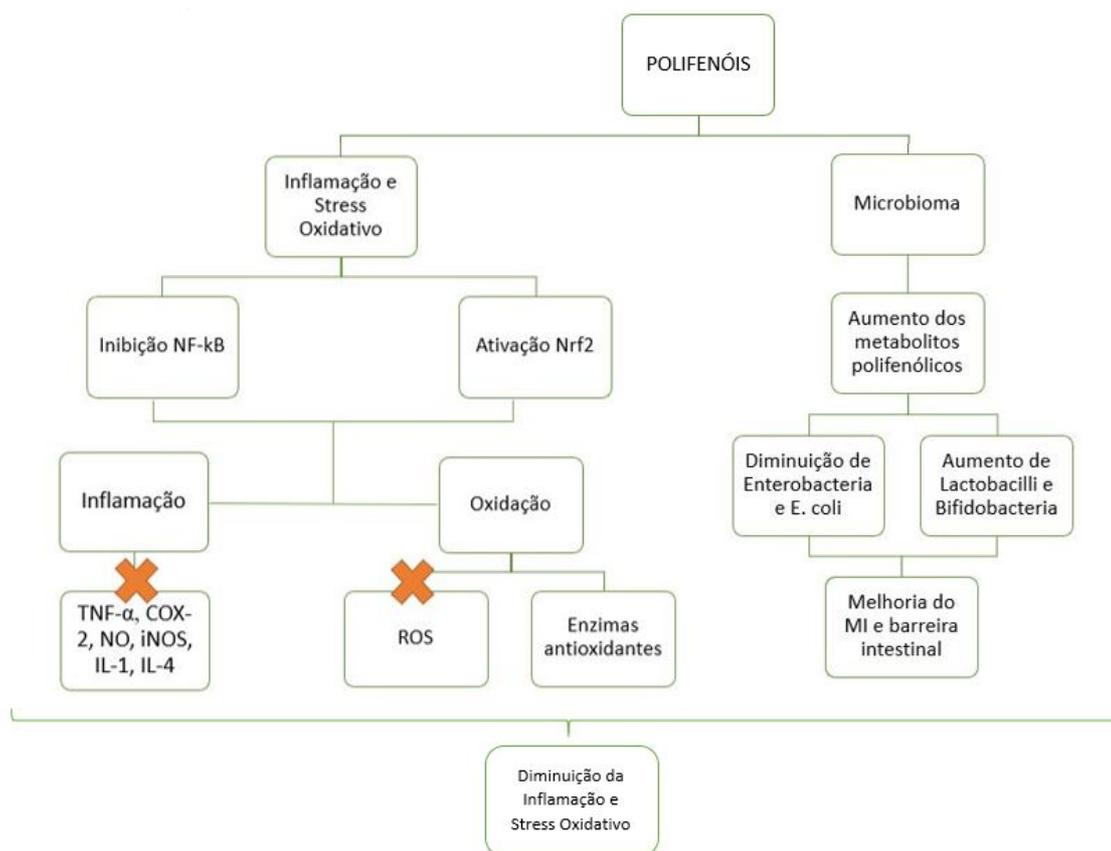


Figura 5: Ação dos polifenóis na inflamação, stress oxidativo e microbioma. Os polifenóis podem modular vias de sinalização inflamatórias e antioxidantes, inibindo a via de sinalização do NF-kB e facilitando a ativação da via do Nrf2. Vários polifenóis têm ainda a capacidade de controlar a composição do MI, aumentando a presença de certas bactérias em detrimento de outras.

Para exercerem os seus efeitos benéficos, os polifenóis estão dependentes de diversos fatores, tais como hábitos alimentares do indivíduo, processamento dos alimentos, absorção, metabolismo, bioatividade e biodisponibilidade dos seus compostos derivados⁵⁰. Apesar da interindividualidade, estima-se que em média um ser humano adulto ingira cerca de 1g de polifenóis por dia, especialmente numa dieta Mediterrânea equilibrada⁵¹.

A. Ação Anti-inflamatória e Antioxidante no GI

Os polifenóis têm então uma ação marcadamente anti-inflamatória e antioxidante (**Fig. 5**). Estes compostos demonstraram ter capacidade de inibir vias de sinalização celular inflamatórias (NF-kB), resultando numa menor expressão de mediadores pro-inflamatórios. Simultaneamente, demonstraram facilitar a ativação de vias de proteção antioxidante (Nrf2), havendo uma maior produção de proteínas antioxidantes⁵¹.

Em estudos *in vitro* e *in vivo*, os polifenóis derivados da dieta demonstraram a capacidade de inibir a ativação da via de sinalização do NF-kB através de vários mecanismos.

Estes demonstraram inibir a fosforilação e degradação do seu inibidor, impedindo a sua translocação para o núcleo e atividade transcricional ou até a expressão de recetores TLR4¹⁵. A inibição desta via resulta numa diminuição da expressão de enzimas e mediadores inflamatórios como: iNOS, COX-2, TNF- α , NO, PGE, IL-1 e IL-4⁶. Compostos como a curcumina no açafrão, o ácido elágico da romã e a quercetina da maçã revelaram potencial inibitório desta via⁴⁸.

Também relativamente à via do fator Nrf2, vários polifenóis parecem facilitar a sua ativação, favorecendo a expressão de enzimas antioxidantes, nomeadamente glutathione redutase, HO-1 e NQO1. Um composto polifenólico que promove a ativação desta via é o resveratrol, que pode ser encontrado em uvas e vinho tinto⁴⁸.

B. Ação sobre o Microbioma

Os polifenóis exercem ação sobre o MI através do aumento ou diminuição de determinadas espécies de bactérias (**Fig. 5**). Esta capacidade foi demonstrada através de suplementação com polifenóis provenientes de extrato de romã, mais especificamente pelo seu metabolito ativo urolitina-A. Num modelo animal de colite induzida, verificou-se um aumento de bactérias *Bifidobacteria* e *Lactobacilli* e uma redução da *E. coli* e *Enterobacteria*. As bactérias *Bifidobacteria* e *Lactobacilli*, como probióticos que são, melhoram parâmetros patológicos como a reparação epitelial, diminuindo a produção de citocinas inflamatórias e lesões oxidativas. Por outro lado, conseguem impedir a colonização do intestino por bactérias patogénicas, como a *E. coli*. Assim, os polifenóis apresentam propriedades capazes de melhorar o MI, suprimindo respostas inflamatórias⁴⁸.

3.1.2. Benefícios dos Polifenóis no Cérebro

Os polifenóis têm sido igualmente bastante estudados devido à sua contribuição antienvhecimento e doenças neurodegenerativas⁵¹. Estes compostos conseguem atravessar o epitélio da barreira hemato-encefálica, não estando ainda claro se por difusão passiva ou por transporte mediado⁵². Assim, poder-se-ão justificar as ações benéficas descritas por vários autores ao nível deste órgão, dentro das quais se pode destacar a sua contribuição na preservação da massa cerebral e integridade das mitocôndrias, na plasticidade sináptica, funções de memória e na redução da neuroinflamação. De facto, ensaios realizados em ratos

demonstram a capacidade dos polifenóis reduzirem as taxas de declínio cognitivo, aumentando a memória, aprendizagem e coordenação motora⁵¹.

A. Mecanismos de Ação com Impacto da Doença de Parkinson

Tendo em consideração que um dos elementos característicos da DP é a presença de neuroinflamação crónica⁶, a atividade anti-inflamatória dos polifenóis poderá ter um impacto bastante positivo na DP, intervindo na sinalização celular pro-inflamatória de células do SI (inibição da via de sinalização do NF-kB). O stress oxidativo, nomeadamente derivado da exposição a tóxicos, tem igualmente um peso muito importante na DP⁶. Tendo em consideração as propriedades antioxidantes dos polifenóis provenientes da dieta já descritas, uma alimentação rica nestes compostos poderá a fazer face a este tipo de dano oxidativo, quer diretamente como quelantes ou indiretamente pelo aumento da sinalização antioxidante (indução da via de sinalização do Nrf2)⁵³. Por último, visto o impacto do MI na DP, a modulação do microbioma através de uma dieta rica em polifenóis pode igualmente melhorar o controlo da doença.

Em geral, os dados atualmente disponíveis, proveniente de modelos animais da DP, demonstram que estes mecanismos de ação dos polifenóis podem ter realmente um efeito significativo na prevenção do desenvolvimento e progressão da DP, reduzindo o stress oxidativo, a neuroinflamação e a neurodegeneração dos neurónios dopaminérgicos⁴⁹. No entanto, os ensaios clínicos que relacionam o consumo de polifenóis com a incidência de doenças neurodegenerativas como a DP são ainda bastante limitados, havendo por vezes resultados algo contraditórios⁴⁹. Enquanto alguns estudos conseguem demonstrar efeitos neuroprotetores e menor risco de desenvolvimento da DP ou de SM com o consumo de polifenóis, especialmente provenientes de frutos vermelhos, maçãs e chá, outros contradizem esta informação⁴⁹. Consequentemente, este é um tema que é necessário explorar, uma vez que pode trazer estratégias preventivas ou tratamento complementares para a DP.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente Monografia teve como objetivo perceber de que forma o consumo de alimentos ricos em polifenóis pode ter impacto na DP. Este tema surge tendo em consideração os efeitos benéficos do consumo de alimentos ricos em polifenóis em doenças neurodegenerativas, pelos seus mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes. Por outro lado, tendo em consideração a estreita relação entre a homeostase GI e a DP, este trabalho dá igualmente atenção aos efeitos que os polifenóis têm no sistema GI que podem, direta ou indiretamente, atuar sobre a DP. O maior conhecimento da comunicação entre o GI e o SNC traz a possibilidade de encontrar novos marcadores pré-clínicos, para um diagnóstico mais precoce da DP, e alvos terapêuticos alternativos para a prevenção e controlo desta doença ainda incurável. No entanto, apesar benefícios descritos para os polifenóis serem bastante promissores, ainda existem poucos estudos e alguns deles apresentem resultados contraditórios. É por isso necessário continuar a investigar a sua ação específica na DP, de forma a melhorar o tratamento e a qualidade de vida destes doentes.

5. BIBLIOGRAFIA

1. NAIR, A.T.; RAMACHANDRAN, V.; JOGHEE, N. M.; ANTONY, S.; RAMALINGAM, G. – **Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson’s Disease: A Critical Review.** *J. Neurogastroenterol. Motil.* 24, (2018) 30-42
2. GILBERT, J. A.; QUINN, R. A.; DEBELIUS, J.; XU, Z. Z.; MORTON, J.; GARG, N.; JANSSON, J. K.; DORRESTEIN, P. C.; KNIGHT, R. - **Microbiome-wide Association Studies Link Dynamic Microbial Consortia to Disease.** *Nature* 535, (2016) 94-103
3. ZHANG, Y-Z.; LI, Y-Y. – **Inflammatory bowel disease: Pathogenesis.** *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20, (2014) 91-99
4. SHAPIRO, H.; SINGER, P.; HALPERN, Z.; BRUCK, R. – **Polyphenols in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Acute Pancreatitis.** *Gut* 56, (2007) 426-435
5. GIGUÈRE, N.; BURKE, S.; TRUDEAU, L-E. – **On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson’s Disease.** *Front. Neurol.* 9, (2018) 455
6. REGLODI, D.; RENAUD, J.; TAMAS, A.; TIZABI, Y.; SOCÍAS, S. B.; DEL-BEL, E.; RAISMAN-VOZARI, R. – **Novel tactics for neuroprotection in Parkinson’s disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides.** *Prog. Neurobiol.* 115, (2017) 120-148
7. FORSYTH, C. B.; SHANNON, K.M.; KORDOWER, J. H.; VOIGT, R. M.; SHAIKH, M.; JAGLIN, J. A.; ESTES, J. D.; DODIYA, H. B.; KESHAVARZIAN, A. - **Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease.** *PLoS One* 6, (2011) 1-10
8. GAZEWOOD, J. D.; RICHARDS, D. R.; CLEBAK, K. – **Parkinson disease: Na update.** *Am. Fam. Physician* 87, (2013) 267-273
9. PAGANO, G.; NICCOLINI, F.; POLITIS, M. – **Imaging in Parkinson’s Disease.** *Clin. Med.* 16, (2016) 371-375
10. WESTFALL, S.; LOMIS, N.; KAHOUALI, I.; DIA, S. Y.; SINGH, S.; PRAKASH, S. – **Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis.** *Cell. Mol. Life Sci.* 74, (2017) 3769-3787
11. ROMJIN, J. A.; CORSSMIT, E. P.; HAVEKES, L. M.; PIJL, H. – **Gut-brain axis.** *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11, (2008) 518-521
12. RHEE, S. H.; POTHOUKAKIS, C.; MAYER, E. A. – **Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis.** *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 6, (2009) 306-314
13. MOCO, S.; MARTIN, F. P.; REZZI, S. - **Metabolomics View on Gut Microbiome Modulation by Polyphenol-rich Foods.** *J. Proteome Res.* 11, (2012) 4781-4790
14. LOMBARDI, V. C.; MEIRLEIR, K. L.; SUBRAMANIAN, K.; NOURANI, S. M.; DAGDA, R. K.; DELANEY, S. L.; PALOTÁS, A. - **Nutritional modulation of the intestinal microbiota: future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease.** *J. Nutr.*

Biochem. 61, (2018) 1-16

15. QUIGLEY, E. M. M. – **Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases.** *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 17, (2017) 94
16. GREENWOOD-VAN, B.; JOHNSON, A. C.; GRUNDY, D. – **Gastrointestinal Physiology and Function.** *Handb. Exp. Pharmacol.* 239, (2017) 1-16
17. TOKUNAGGA, F. – **Linear ubiquitination-mediated NF- κ B regulation and its related disorders.** *J. Biochem.* 154, (2013) 313-323
18. SHERWIN, E.; SNDHU, K. V.; DINAN, T.G.; CRYAN, J. F. – **May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatry.** *CNS Drugs* 30, (2016) 1019-1041
19. PETROV, V. A.; SALTYSKOVA, I. V.; ZHUKOVA, I. A.; ALIFIROVA, V. M.; ZHUKOVA, N. G.; DOROFEEVA, Y. B.; TYAKHT, A. V.; KOVARSKY, B. A.; ALEKSEEV, D. G.; KOSTRYUKOVA, E. S.; MIRONOVA, Y. S.; IZHBOLDINA, O. P.; NIKITINA, M. A.; PEREVOZCHIKOVA, T. V.; FAIT, E. A.; BABENKO, V. V.; VAKHITOVA, M. T.; GOVORUN, V. M.; SAZONOV, A. E. - **Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease.** *Bull. Exp. Biol. Med.* 162, (2017) 734-737
20. UNGER, M. M.; SPIEGEL, J.; DILLMANN, K. U.; GRUNDMANN, D.; PHILIPPEIT, H.; BÜRMAN, J.; FABBENDER, K.; SCHWIERTZ, A.; SCHÄFER, K. H. - **Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls.** *Park. Relat. Disord.* 32, (2016) 66-72
21. SAMPSON, T. R.; DEBELIUS, J. W.; THRON, T.; JANSSEN, S.; SHASTRI, G. G.; ILHAN, Z. E.; CHALLIS, C.; SCHRETTTER, C. E.; ROCHA, S.; GRADINARU, V.; CHESSELET, M. F.; KESHAVARZIAN, A.; SHANNON, K. M.; KRAJMALNIK-BROWN, R.; WITTUNG-STAFSHED, P.; KNIGHT, R.; MAZMANIAN, S. K. - **Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease.** *Cell* 167, (2016) 1496 – 1480
22. OHLAND, C. L.; JOBIN, C. – **Microbial activities and intestinal homeostasis: A delicate balance between health and disease.** *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 1, (2015) 28-40
23. JANDHYALA, S. M.; TALUKDAR, R.; SUBRAMANYAM, C.; VUYURU, H.; SASIKALA, M.; REDDY, D. N. – **Role of gut microbiota.** *World J. Gastroenterol.* 21, (2015) 8836-8847
24. TODOROVIC, M.; WOOD, S. A.; MELLICK, G. D. – **Nrf2: a modulator of Parkinson's disease.** *Parkinsons. Dis.* 2011, (2011) 11-14
25. FLOOD, P. M.; QIAN, L.; PETERSON, L. J.; ZHANG, F.; SHI, J. S.; GAO, H. M.; HONG, J. S. - **Transcriptional Factor NF- κ B as a Target for Therapy in Parkinson's Disease.** *Parkinsons. Dis.* 2011, (2011) 11-14
26. KARUNAWEEER, N.; RAJU, R.; GYENGESI, E.; MUNCH, G. – **Plant polyphenols as inhibitors of NF- κ B induced cytokine production - a potential anti-inflammatory treatment for Alzheimer's disease?** *Front. Mol. Neurosci.* 8, (2015) 1-5
27. BONIZZI, G.; KARIN, M. – **The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity.** *Trends Immunol.* 25, (2004) 280-288
28. MOGI, M.; KONDO, T.; MIZUNO, Y.; NAGATSU, T. – **p53 protein, interferon-**

- gamma, and NF-kappaB levels are elevated in the parkinsonian brain.** *Neurosci. Lett.* 414, (2007) 94-97
29. PEREIRA, S. M. – **Efeito Protetor de Antocianinas na Inflamação Intestinal em Comparação com o Ácido 5-Aminosalicílico: Abordagens In Vitro e In Vivo.** Coimbra: [s.n.] (2018)
30. LASTRES-BECKER, I. – **Role of the Transcription factor Nrf2 in Parkinson's Disease: New Insights.** *J. Alzheimer's Dis. Parkk.* 07, (2017) 1-9
31. KANSANEN, E.; KUOSMANEN, S. M.; LEINONEN, H.; LEVONEN, A-L. - **The Keap 1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer.** *Redox Biol.* 1, (2013) 45-49
32. JOHNSON, J. A.; JOHNSON, D. A.; KRAFT, A. D.; CALKINS, M. J.; JAKEL, R. J.; VARGAS, M. R.; CHEN, P. C. - **The Nrf2-ARE pathway: an indicator and modulator of oxidative stress in neurodegeneration.** *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1147, (2008) 61-69
33. LASTRES-BECKER, I.; ULUSOY, A.; INNAMORATO, N. G.; SAHIN, G.; RÁBANO, A.; KIRIK, D.; CUADRADO, A. - **α -Synuclein expression and Nrf2 deficiency cooperate to aggravate protein aggregation, neuronal death and inflammation in early-stage Parkinson's disease.** *Hum. Mol. Genet.* 21., (2012) 3173-3192
34. BONZ, B.; BAZIN, T.; PELLISSIER, S. – **The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis.** *Front. Neurosci.* 12, (2018) 1-9
35. MARVEL, F. A.; CHEN, C-C.; BADR, N.; GAYKEMA, R. P. A.; GOEHLER, L. E. - **Reversible inactivation of the dorsal vagal complex blocks lipopolysaccharide-induced social withdrawal and c-Fos expression in central autonomic nuclei.** *Brain. Behav. Immun.* 18, (2004) 123-134
36. DAULATZAI, M. A. – **Chronic functional bowel syndrome enhances gut-brain axis dysfunction, neuroinflammation, cognitive impairment, and vulnerability to dementia.** *Neurochem. Res.* 39, (2014) 624-644
37. KELLY, J. R.; KENNEDY, P. J.; CRYAN, J. F.; DINAN, T. G.; CLARKE, G.; HYLAND, N. P. - **Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders.** *Front. Cell. Neurosci.* 9, (2015) 392
38. DANTZER, R.; O'CONNOR, J. C.; LAWSON, M. A.; KELLEY, K. W. – **Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine.** *Psychoneuroendocrinology* 36, (2011) 426-436
39. O'MAHONY, S. M.; CLARKE, G.; BORRE, Y. E.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. – **Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis.** *Behav. Brain Res.* 277, (2015) 32-48
40. WIKOFF, W. R.; ANFORA, A. T.; LIU, J.; SCHULTZ, P. G.; LESLEY, S. A.; PETERS, E. C.; SIUZDAK, G. - **Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, (2009) 3698-3703
41. POLITIS, M.; NICCOLINI, F. – **Serotonin in Parkinson's disease.** *Behav. Brain Res.* 277, (2015) 136-145
42. MARLOW, G.; ELLETT, S.; FERGUSON, I. R.; ZHU, S.; KARUNASINGHE, N.;

- JESUTHASAN, A. C.; HAN, D. Y.; FRASER, A. G.; FERGUSON, L. R. - **Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients.** *Hum. Genomics* 7, (2013) 1-9
43. SHIVASHANKAR, R.; LEWIS, J. D. – **The Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease.** *Curr. Gastroenterol. Rep.* 19, (2017) 1-7
44. HASKEY, N.; GIBSON, D. L. – **An examination of Diet for the Maintenance of Remission in Inflammatory Bowel Disease.** *Nutrients* 9, (2017) 1-20
45. TRICHOPOULOU, A.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; TONG, T. Y.; FOROUHI, N. G.; KHANDELWAL, S.; PRABHAKARAN, D.; MOZAFFARIAN, D.; DELORGERIL, M. - **Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world.** *BMC Med.* 12, (2014) 112
46. ROMIER, B.; SCHNEIDER, Y. J.; DURNG, A. – **Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response.** *Nutr. Rev.* 67, (2009) 363-378
47. FIGUEIRA, I.; MENEZES, R.; MACEDO, D.; COSTA, I.; DOS SANTOS, C. N. – **Polyphenols Beyond Barriers: A Glimpse into the Brain.** *Curr. Neuropharmacol.* 15, (2017) 562-594
48. FAZAEI, M.; RAHIMI, R.; ABDOLLAHI, M. – **The Role of Dietary Polyphenols in the Management of Inflammatory Bowel Disease.** *Curr. Pharm. Biotechnol.* 16, (2015) 196-210
49. KUJAWSKA, M.; JODYNIS-LIEBERT, J. – **Polyphenols in Parkinson's Disease: A Systematic Review of In Vivo Studies.** *Nutrients* 10, (2018) 1-34
50. BIASI, F.; ASTEGIANO, M.; MAINA, M.; LEONARDUZZI, G.; POLI, G. – **Polyphenol Supplementtion as a Complementary Medicinal Approach to Treating Inflammatory Bowel Disease.** *Curr. Med. Chem.* 18, (2011) 4851-4865
51. SARUBBO, F.; MORANTA, D.; PANI, G. – **Dietary polyphenols and neurogenesis: Molecular interactions and implication for brain ageing and cognition.** *Neurosci. Biobehav Rev.* 90, (2018) 456-470
52. FIGUEIRA, I.; GARCIA, G.; PIMPÃO, R. C.; TERRASSO, A. P.; COSTA, I.; ALMEIDA, A. F.; TAVARES, L.; PAIS, T. F.; PINTO, P.; VENTURA, M. R.; FILIPE, A.; MCDUGALL, G. J.; STEWART, D.; KIM, K. S.; PALMELA, I.; BRITES, D.; BRITO, M. A.; BRITO, C.; SANTOS, C. N. - **Polyphenols journey through blood-brain barrier towards neuronal protection.** *Sci. Rep.* 7, (2017) 11456
53. SANDOVAL-ACUNA, C.; FERREIRA, J.; SPEISKY, H. – **Polyphenols and mitochondria: an update on their increasingly emerging ROS-scavenging independent actions.** *Arch. Biochem. Biophys.* 559, (2014) 75-90