



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Francisco Borges Mota

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nutrigenética e Nutrigenómica: Será Este o Futuro da Nutrição?” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação da Dra. Cláudia C. S. C. Correia Dias Silvestre, do Dr. José Pedro Teixeira, e da Mestre Maria João de Barros Campos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Francisco Borges Mota

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nutrigenética e Nutrigenómica: Será Este o Futuro da Nutrição?” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação da Dra. Cláudia C. S. C. Correia Dias Silvestre, do Dr. José Pedro Teixeira, e da Mestre Maria João de Barros Campos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

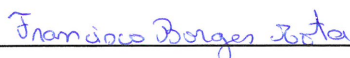
Setembro de 2021

Declaração de Honra

Eu, Francisco Borges Mota, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016232732, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nutrigenética e Nutrigenómica: Será Este o Futuro da Nutrição?” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 29 de setembro de 2021.



(Francisco Borges Mota)

Agradecimentos

Ao Dr. José Teixeira e a toda a equipa do departamento *Quality Management System*, dos Laboratórios Basi, pela experiência e pelos conhecimentos transmitidos.

À Dra. Cláudia Silvestre e a toda a equipa da Farmácia de Celas pelo acolhimento, paciência e aprendizagem nestes 4 meses de estágio.

À Mestre Maria João de Barros Campos pela sua orientação na realização da minha monografia, pela sua disponibilidade e por todo o seu trabalho.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todos os conhecimentos adquiridos e formação enquanto farmacêutico.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra pelas memórias, festivais, convívios e amizades que levo comigo para a vida.

A todos os meus grandes amigos que fiz em Coimbra nos últimos 5 anos, por todos os obstáculos que ultrapassamos juntos e pelos grandes momentos vividos, e pelos que ainda serão vividos.

Aos meus amigos de Gouveia, que apesar da distância, sempre me apoiaram e ajudaram a crescer.

Aos meus pais e irmã que me apoiaram para que tudo isto fosse possível.

A todos eles, um eterno obrigado!

Índice

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT	9
2.1 Pontos Fortes	9
2.1.1 Plano de estágio.....	9
2.1.2 Localização.....	10
2.1.3 Serviços Farmacêuticos.....	11
2.1.4 Preparação de Medicamentos Manipulados	11
2.2 Pontos Fracos.....	12
2.2.1 Falta de formação complementar	12
2.3 Oportunidade	12
2.3.1 Filosofia <i>Kaizen</i>	12
2.3.2 Regime excecional de comparticipação de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional.....	13
2.4 Ameaças.....	14
2.4.1 Plano Curricular MIFC.....	14
2.4.2 Pandemia COVID-19.....	14
3. Considerações Finais	15
Bibliografia	17
Anexos	18

Capítulo II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

1. Introdução.....	21
2. Análise SWOT	23
2.1 Pontos Fortes	23
2.1.1 Equipa dedicada e integração dos novos colaboradores.....	23
2.1.2 Trabalho documental e contacto com outros departamentos.....	24
2.1.3 Desenvolvimento de competências a nível informático e inglês	25
2.2 Pontos Fracos.....	26
2.2.1 Falta de plano de estágio bem definido	26
2.2.2 Curto período de estágio.....	26
2.3 Oportunidades	27
2.3.1 Relevância no Setor Farmacêutico	27
2.3.2 Ciclo do medicamento.....	27
2.4 Ameaças.....	27
2.4.1 Plano curricular do MIFC	27
2.4.2 Pandemia COVID-19.....	28
3. Considerações Finais.....	28
Bibliografia	30

Capítulo III - Monografia

1. Introdução	36
1.1 Nutrição na era pós-genómica.....	36

2. Epidemiologia nutricional: interação dieta – doença.....	36
3. Interface genética-nutrição: Nutrigenética e Nutrigenômica.....	38
3.1 Nutrigenética: Influência da genética na nutrição.....	38
3.1.1 Variabilidade genética: implicações nutricionais	39
3.1.2 Nutrigenética na ingestão e metabolismo de Hidratos de Carbono.....	40
3.1.3 Nutrigenética e o metabolismo de lípidos e lipoproteínas na dislipidemia	45
3.1.4 Alergias e intolerâncias	49
3.2 Nutrigenômica: Influência da nutrição na genética	51
3.2.1 Tecnologias “Omic” (genômica; transcriptômica; proteômica; metabolômica) ..	51
3.2.2 Regulação direta e indireta da expressão genética por nutrientes	53
3.2.3 Nutrientes e a expressão genética na Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2.....	54
3.2.4 Nutrientes e a expressão genética nas Doenças Cardiovasculares.....	57
3.2.5 Nutrientes e a expressão genética na Obesidade	58
4. Farmaconutrigenética.....	61
5. Riscos e obstáculos da nutrigenômica e nutrigenética	62
6. Papel do farmacêutico.....	63
7. Conclusão e perspectivas futuras.....	65
8. Bibliografia	67
Anexos	80

Capítulo I



Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia de Celas

Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FC – Farmácia de Celas

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM – Medicamento Manipulado

PIM – Preparação individual da medicação

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) integra um plano curricular de 5 anos de estudo, onde no quinto ano é realizado um estágio curricular obrigatório em Farmácia Comunitária, onde o aluno tem o seu primeiro contacto com o mundo profissional, podendo pôr em prática todo o conhecimento adquirido nas áreas abordadas ao longo do curso como farmacologia, fitoterapia e indicação farmacêutica, entre outros.

O farmacêutico enquanto profissional de saúde, tem o dever de assegurar a saúde e bem-estar do doente e da sociedade em geral, em tudo o que toca ao medicamento, de modo a salvaguardar a saúde pública, e sempre exercendo a sua profissão consciente do elevado grau de responsabilidade que nela se encerra[1]. Como futuros profissionais de saúde é importante que consigamos absorver o máximo de conhecimentos que conseguirmos durante o estágio, para que, quando entrarmos no mercado de trabalho, consigamos exercer a profissão de modo exímio enquanto agentes da saúde pública e especialistas do medicamento.

Dentro da farmácia comunitária, a função do farmacêutico abrange muito mais do que o aconselhamento e dispensa do medicamento, sendo este responsável pela gestão de *stocks*, a entrada de encomendas, receituário, e prestação de outros serviços. Todas estas tarefas garantem o bom funcionamento da farmácia. Durante o meu estágio além de pôr em prática os conhecimentos que adquiri ao longo dos 5 anos no MICF, pude aprender novas competências e conhecimentos relativos ao funcionamento da farmácia, que me serão muito úteis no meu futuro profissional.

Entre o dia 12 de abril e o dia 6 de agosto, realizei o meu estágio curricular na Farmácia de Celas (FC), sob a orientação da Diretora Técnica, Dra. Cláudia Silvestre que, juntamente com o resto da equipa, proporcionaram-me um ambiente cheio de profissionalismo e exigência que contribuiu para o meu desenvolvimento e aprendizagem, proporcionando assim um estágio de excelência.

O presente relatório de estágio está estruturado sob a forma de uma análise SWOT, onde serão analisados os Pontos Fortes (S - *Strengths*), os Pontos Fracos (W - *Weaknesses*), as Oportunidades (O - *Opportunities*) e as Ameaças (T - *Threats*), relativos a todo o trabalho realizado e conhecimentos adquiridos durante o estágio na farmácia de Celas.

ANÁLISE SWOT

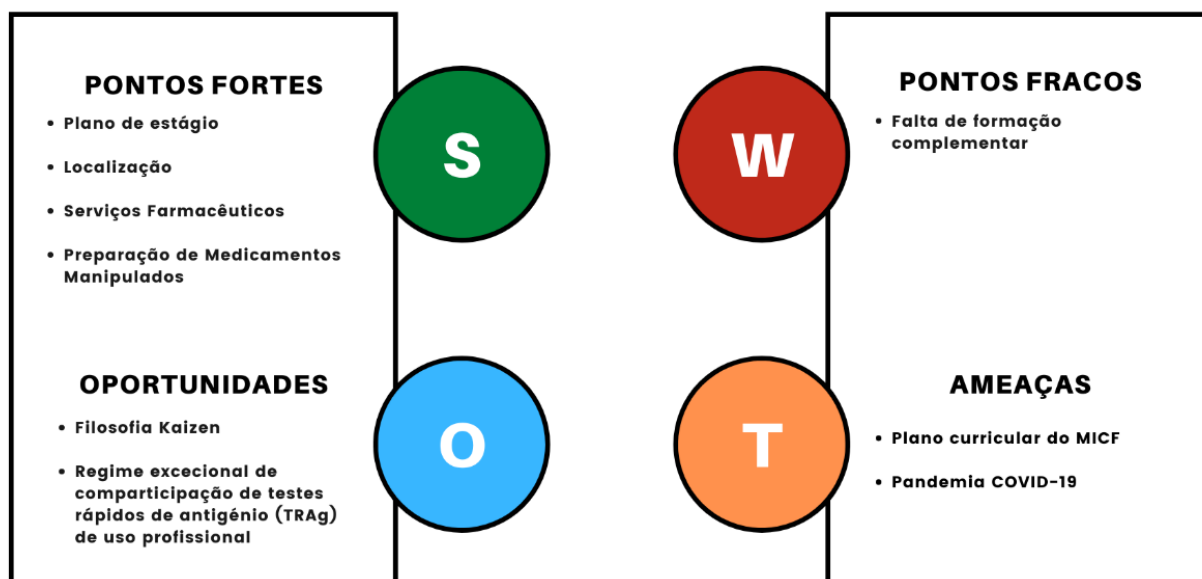


Figura 1 – Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao estágio na Farmácia de Celas.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Plano de estágio

Ao fim de 5 anos de aprendizagem teórica no MICF, o início do estágio curricular em Farmácia Comunitária permite que aluno tenha o seu primeiro contacto com o mundo profissional, onde este poderá aplicar e reforçar todos os conhecimentos adquiridos, aplicando-os à realidade profissional. Tendo isto em conta, é fundamental um plano de estágio bem organizado e adaptado à realidade do estagiário, onde, a meu ver, o plano definido pela equipa da farmácia foi bem delineado e fundamental para a minha integração e processo de aprendizagem.

Numa fase inicial, e com o intuito de conhecer melhor a farmácia e o seu funcionamento, o estágio consistiu num trabalho essencialmente ao nível do *backoffice*. Nesta fase de trabalho no *backoffice*, consegui aprender como se procedia a receção das encomendas e a trabalhar nos sistemas informáticos utilizados pela farmácia (Sifarma 2000® e os Novos Módulos) tanto ao nível de encomendas como de atendimento. Além disto, com a arrumação das encomendas, fui aprendendo o local de arrumação dos medicamentos e produtos de saúde e bem-estar, o que me ajudou a conhecer a variedade de produtos vendidos na farmácia e que facilitou, já na fase em que me encontrava a atender, a saber onde se localizavam os medicamentos pedidos pelos utentes, permitindo assim que o atendimento fosse feito em

tempo útil. Nos tempos em que estava menos ocupado, foi-me sugerido estudar os produtos presentes na farmácia e também alguns fluxogramas de aconselhamento, no sentido de aprofundar os meus conhecimentos e estar mais orientado aquando o aconselhamento ao utente, tendo em conta os produtos existentes na farmácia. Com o passar do tempo comecei a acompanhar alguns atendimentos ao público, onde comecei a compreender a dinâmica dos mesmos, assim como as funcionalidades do Sifarma envolvidas no atendimento. Após algum tempo mais observacional, comecei a realizar alguns atendimentos sempre sob a orientação e supervisão de um membro da equipa, onde foi possível tirar algumas dúvidas que me surgiam. Com o passar das semanas e com o acúmulo de alguma prática, passei a realizar os atendimentos de forma mais autónoma, estando sempre seguro que teria o auxílio de um membro da equipa caso necessitasse.

Considero, então, que o plano de estágio que me foi proposto se demonstrou um ponto forte durante o meu estágio, na medida em que consegui desenvolver algumas competências de forma gradual assim como autonomia e confiança nos atendimentos.

2.1.2 Localização

A FC localiza-se no início da Estrada de Coselhas, em Coimbra, junto às Circulares Externa e Interna, vias de acesso a 5 unidades hospitalares: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Hospital da Luz, CUF Coimbra, Hospital Pediátrico de Coimbra e Hospital Veterinário Universitário de Coimbra. Esta localização permite à farmácia atrair uma grande heterogeneidade de utentes, com várias faixas etárias e classes sociais, tornando-a numa farmácia de passagem. A grande diversificação de utentes proporciona uma maior variedade de situações, o que torna cada atendimento num desafio, seja pela questão de ser mais difícil a fidelização do utente, como é necessário saber adaptar o atendimento de acordo com cada utente. Esta grande heterogeneidade de atendimentos contribuiu para a minha formação de forma positiva, já que me permitiu contactar com várias situações diferentes, desde as mais simples às mais complexas, o que não aconteceria numa farmácia com uma grande porção de clientes habituais, levando à aquisição de conhecimentos em várias áreas distintas. Além disto, a farmácia apresenta ainda os seus clientes habituais, já conhecidos pelos membros da farmácia, que da sua forma também contribuíram para a minha formação.

Esta dualidade de utentes foi certamente um desafio, mas, simultaneamente, considero como um ponto forte para a minha formação durante o estágio na FC. O contacto com esta diversidade de utentes permitiu-me presenciar várias situações que podem ocorrer durante

um atendimento e como proceder para as resolver, levando ao desenvolvimento dos meus conhecimentos e capacidades de comunicação.

2.1.3 Serviços Farmacêuticos

Reconhecendo a importância de dinamizar a farmácia e de melhorar a qualidade de vida dos utentes, a FC tem ao seu dispor uma variedade de serviços farmacêuticos que disponibiliza aos utentes. Dos serviços disponibilizados dentro da farmácia destacam-se a medição de pressão arterial, medição de parâmetros bioquímicos, consultas de nutrição, consultas de podologia, administração de injetáveis e vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação, *shiatsu* e fotodepilação. Além destes serviços, a farmácia dispõe ainda de serviço de entrega ao domicílio, realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional para deteção do SARS-CoV-2, serviço de preparação de medicamentos manipulados (MM), que surge quando existe a falta de uma opção terapêutica para um determinado utente, e também o serviço de preparação individual da medicação (PIM), que consiste na preparação quinzenal da medicação num dispositivo de múltiplos compartimentos, onde a medicação é organizada conforme a posologia descrita[2].

A existência destes serviços demonstrou-se um ponto forte no meu estágio, onde pude pôr em prática alguns conhecimentos teóricos adquiridos em MICF e conhecer de que forma a farmácia pode contribuir para a qualidade de vida do utente além do atendimento.

2.1.4 Preparação de Medicamentos Manipulados

Os MM são descritos como qualquer “fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”[3]. A preparação de MM é um dos serviços disponibilizados na FC, com o objetivo de dar resposta à falta de uma opção terapêutica disponível no mercado, necessária numa determinada terapêutica personalizada do utente. Atualmente, a prescrição de MM é bastante reduzida, devido ao atual desenvolvimento da Indústria Farmacêutica, que apresenta uma grande variedade de formas farmacêuticas para responder às mais diversas necessidades. Contrariamente ao panorama atual, na FC é preparado um grande número de MM por ano, muito devido à localização da mesma, que se encontra próxima do Hospital Pediátrico e do Hospital Veterinário Universitário de Coimbra. Por esta razão, as preparações mais comuns na FC são para uso veterinário ou pediátrico.

Os MM são preparados de acordo com uma ficha de preparação preenchida no início da preparação, e onde constam toda a informação referente ao MM (matérias-primas utilizadas

com o devido lote e validade, identificação do utente e do médico prescriptor, as características organolépticas do preparado, o cálculo do preço de venda ao público, material de acondicionamento, as condições de armazenamento e o prazo de utilização). Posteriormente dá-se a preparação do MM, seguida de acondicionamento e rotulagem do mesmo. Toda a informação relativa aos MM preparados na FC (ficha de preparação, verificação da pesagem, rótulo e prescrição médica) estão arquivadas dentro de uma pasta própria sendo mantidas nas instalações durante um período de 3 anos.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar alguns MM, destacando a suspensão oral de Propanolol de uso pediátrico, ajudando também na realização de algumas fichas de preparação.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Falta de formação complementar

A profissão de Farmacêutico exige uma grande responsabilidade face ao compromisso profissional que é a dispensa do medicamento, sendo necessário garantir que o utente retira o melhor benefício terapêutico do medicamento fornecido. Para tal, é imperativo uma formação contínua no contexto da farmácia comunitária que permita a atualização constante do progresso da prática farmacêutica, assim como a consolidação de conhecimentos. Isto demonstra-se ainda mais importante no caso de estagiários que estão a contactar pela primeira vez com o atendimento ao balcão, e também devido à grande variedade de produtos existentes na farmácia. Devido à situação pandémica atual, durante o meu estágio a realização de formações foi bastante reduzida, tendo assistido apenas a 2 formações, o que, a meu ver, se demonstrou um ponto fraco.

2.3 Oportunidade

2.3.1 Filosofia Kaizen

A filosofia *Kaizen* teve a sua origem no Japão após a segunda guerra mundial, onde começou a ser implementada em várias em empresas e atualmente encontra-se nos mais variados negócios, incluindo as farmácias. Esta filosofia é uma ferramenta de gestão e melhoria contínua (“*Kai*” - mudança; “*Zen*” - para melhor), sendo reconhecida mundialmente como um pilar importante da estratégia competitiva a longo prazo de uma organização[4]. Esta ideologia foi implementada na FC através do serviço de consultoria da *Glintt*, com o objetivo de maximizar a produtividade e rentabilidade da farmácia e diminuir o tempo e recursos despendidos nas várias tarefas realizadas.

A filosofia *Kaizen* encontra-se presente nas várias tarefas realizadas diariamente na farmácia, desde a receção de encomendas até ao momento do atendimento. No *backoffice*, a receção de encomendas inicia-se com a introdução dos produtos no sistema informático, seguido da sua organização por forma farmacêutica e se possível por ordem alfabética, de modo a facilitar a arrumação dos produtos. As várias campanhas promocionais e atividades a decorrer eram enumeradas num placar situado num local próprio e de fácil visualização de modo a ser facilmente consultado. Neste placar constava ainda as várias tarefas internas, sugestões de melhoria e os objetivos implementados, assim como os resultados dos mesmos. Periodicamente eram feitas reuniões de curta duração onde era feito um pequeno ponto de situação atual das tarefas de cada membro da equipa, discutido novas sugestões de melhoria e propunham-se novos objetivos. Outro aspeto implementado com a filosofia *Kaizen*, e que contribui mais para o meu estágio foi o *cockpit*. O *cockpit* é o local de arrumação destinado aos produtos com mais rotação na farmácia, existindo dois *cockpits* iguais, situados atrás de cada dupla de balcões. Esta estratégia permite um atendimento mais rápido e eficiente, já que permite o acesso rápido a estes medicamentos, não sendo assim necessário a ida ao *backoffice*, o que diminui o tempo de espera do utente.

2.3.2 Regime excecional de comparticipação de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional

Com o decorrer da pandemia, e no intuito de ajudar na testagem, a FC começou a realizar testes rápidos de antigénio (TRAg) para deteção do SARS-CoV-2. No dia 30 de junho de 2021, foi emitido uma portaria que estabelece um regime excecional e temporário, a começar dia 1 de junho de 2021, de comparticipação de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional, realizados tanto nos laboratórios como nas farmácias autorizadas para a realização dos mesmos. Esta portaria surgiu da necessidade de aumentar a testagem a nível nacional, de forma a reforçar o controlo da pandemia, e para garantir o acesso da população à realização destes testes, facilitando aos cidadãos adquirirem o certificado Digital COVID-19 da União Europeia[5]. Sendo uma das farmácias autorizadas a realizar a testagem para deteção do SARS-CoV-2, e vendo a necessidade deste aumento de testagem, a FC decidiu aderir à lista de farmácias que realizam testes rápidos antigénio (TRAg) abrangidos pelo regime excecional e temporário de comparticipação. Com o começar deste regime de comparticipação, a farmácia começou a receber inúmeros telefonemas e pedidos para a realização dos testes, tendo o número de testes realizados por dia começado a aumentar de forma abrupta. Isto levou a que a farmácia se tivesse de adaptar a este aumento do fluxo de trabalho, assim como os estagiários. Além de me permitir acompanhar este serviço de mais perto, o regime

excepcional de comparticipação de testes mostrou-se uma oportunidade para que eu pudesse aprender a me adaptar a novas situações, assim como a trabalhar sobe pressão, e mostrou-me como uma farmácia se tem de adaptar em tempo real, para conseguir responder às necessidades da população e exigências da Direção-Geral de Saúde.

2.4 Ameaças

2.4.1 Plano Curricular do MICF

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas abrange diversas áreas que se enquadram a todo o setor farmacêutico. No entanto, apesar de adquirirmos instrução nessas diversas áreas, é notável a falta de alguns conhecimentos relacionados com a farmácia comunitária, mais especificamente nas áreas de medicamentos veterinários e dermofarmácia e cosmética. Mesmo que durante o plano curricular do MICF existam disciplinas que abranjam estas áreas, o conteúdo dado não se enquadra muito à realidade pratica numa farmácia, causando algumas dificuldades no início do estágio. No entanto, esta falha foi sendo colmatada à medida que foram surgindo novas situações, que abrangiam estas áreas, durante os atendimentos.

2.4.2 Pandemia COVID-19

A principal ameaça ao estágio curricular realizado na FC foi sem dúvida a Pandemia COVID-19. A situação pandémica atual exige o cumprimento de várias regras e restrições tanto a nível dos atendimentos como dos serviços prestados, o que influenciou de certa forma o meu estágio. Os balcões disponíveis para atendimento estavam reduzidos a 3, em vez de 4 (número de balcões antes da pandemia), estando também o número de utentes dentro da farmácia limitado a 3. Esta redução no número de balcões e de utentes aliada ao facto de continuarmos em pandemia e ainda haver o receio de infeção por parte das pessoas, contribui para uma menor afluência da farmácia o que diminui o número de atendimentos por colaborador/estagiário, e assim de situações e aconselhamentos diferentes que podiam ser realizados. Além disto, o uso de máscaras dificulta de certa forma a comunicação com utente, principalmente com os mais idosos, e, ao não serem visíveis as expressões faciais, os atendimentos tornavam-se mais impessoais, dificultando a proximidade com o utente.

Como foi dito anteriormente, no dia 1 de junho de 2021, começou regime excepcional e temporário de comparticipação de testes rápidos de antígeno (TRAg) de uso profissional, que levou a que, a farmácia comesasse a realizar inúmeros testes por dia. A realização do teste exige ainda que haja uma recolha prévia dos dados pessoais por causa do consentimento

informado e da comparticipação, e além disto, após sair o resultado é necessário ainda a emissão do certificado para facultar à pessoa testada. Normalmente esta recolha dos dados e emissão do certificado era facilmente feita nos balcões de atendimento entre cada atendimento, já que a abundância de testes realizados era pequena. No entanto, com o aumento exacerbado de testes realizados, e aliado ao facto de este período coincidir com o período de férias de alguns dos membros da equipa, esta recolha de dados e emissão do certificado passou a exigir uma logística mais complexa, comprometendo de certa forma o resto dos atendimentos. Nos dias mais lotados com testes, o número de atendimentos realizados por mim era bastante reduzido devido a toda a logística envolvida de recolha de informação dos utentes e emissão dos certificados. Tendo isto em conta, o surgimento deste período de comparticipação de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional impactou de forma negativa o meu estágio, já que, tendo este período coincido com o último mês do mesmo, e onde normalmente se realizariam mais atendimentos pelo facto de estarmos mais confortáveis ao balcão, o número de atendimentos que realizei no mês de julho foi bastante reduzido, pois a maior parte do tempo que estava dentro da farmácia era passado a realizar o trabalho relativo aos testes rápidos.

3. Considerações Finais

O estágio curricular é a etapa final do desenvolvimento do farmacêutico antes da sua entrada no mundo profissional, onde são postos à prova os conhecimentos adquiridos nos 5 anos de aprendizagem no MICF na Faculdade de Farmácia de Coimbra. Este primeiro contacto com o mundo profissional, numa primeira face é sempre acompanhado com alguns medos e inseguranças, mas que vão sendo ultrapassados à medida que vamos adquirindo novos conhecimentos durante o estágio.

Finalizando o estágio em Farmácia Comunitária, pude perceber o importante papel que o farmacêutico desempenha na sociedade, podendo com certeza afirmar que este papel vai muito mais além do que a dispensa do medicamento. Sinto que esta experiência foi bastante enriquecedora para o meu futuro profissional, onde consegui consolidar muito do conhecimento adquirido ao longo do MICF, além de ter aprendido bastante sobre o mundo do farmacêutico comunitário graças a toda a equipa da FC, que desde o primeiro dia auxiliou-me para que eu tivesse um estágio de excelência. Concluo assim esta etapa, com plena noção do trabalho exigente que é ser farmacêutico comunitário, e com os conhecimentos suficientes para poder ingressar no mundo profissional, tendo ainda muita margem de aprendizagem.

Como nota final, resta-me apenas agradecer à Dra. Cláudia Silvestre, e a toda a equipa da FC, pela oportunidade e por todos os ensinamentos e orientações prestadas ao longo do estágio, e que certamente contribuíram para a minha formação enquanto futuro farmacêutico.

Bibliografia

- [1] Ordem dos Farmacêuticos, - “Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos,” pp. 1–9, (1998).
- [2] Ordem dos Farmacêuticos, - “Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação,” no. 30-NGE-00-010–02, pp. 1–21, (2018).
- [3] “Portaria n.º 594/2004, 2004-06-02 - DRE.” <https://dre.pt/pesquisa/-/search/261875/details/maximized> (accessed Aug. 10, 2021).
- [4] “What is KAIZEN™.” <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html> (Accessed Aug. 11, 2021).
- [5] D. República, - “Diário da República,” n.º 2, pp. 2020–2022, (2021).

Anexos

Anexo I - Casos Clínicos

Caso 1

Uma utente dirigiu-se à farmácia e refere que um parente se apresentava desnutrido e tinha problemas em se alimentar, referindo que nunca tinha fome e por essa razão, queria algo que lhe pudesse estimular o apetite. Durante a conversa que mantive comigo, a utente mencionou que este problema surgiu após alguns problemas pessoais, e que devido a esta falta de apetite, tinha vindo a perder algum peso nos últimos tempos. Tendo em conta que o doente não se alimentava corretamente a algum tempo, era provável que também apresentasse alguma carência em micronutrientes. Com isto em mente, decidi aconselhar um suplemento nutricional hipercalórico, o *Fresubin*[®], uma opção que mesmo não estimulasse o apetite diretamente, iria ser fácil de ingerir, e teria um aporte calórico equivalente a uma refeição, com uma quantidade equilibrada proteína, gordura e hidratos de carbono, o que ajudava a que mesmo que houvesse uma ingestão alimentar pequena iria haver um aporte energético maior, sendo ainda bastante rico em vitaminas e minerais. Adicionalmente, e tendo a noção que este seria um problema que não se iria resolver tão facilmente, indiquei ainda que o doente deveria ter um acompanhamento médico e nutricional. Passado algum tempo, a utente voltou à farmácia satisfeita pelo aconselhamento e quis adquirir mais unidades, pois o doente sentia-se melhor e com mais apetite.

Caso 2

Uma utente dirigiu-se à farmácia com uma prescrição de um antibiótico, referindo que quando toma certos antibióticos apresenta episódios de diarreia, querendo assim algo que lhe ajudasse a prevenir o aparecimento da diarreia. Adicionalmente, durante a conversa com a utente, ela refere ainda que tem intolerância à lactose, e se possível preferia uma opção sem lactose na sua composição. Perante esta situação, resolvi aconselhar a utente a tomar 1 cápsula até 3 vezes ao dia de *UL-250*[®], um probiótico isento de lactose e cuja substância ativa é o *Saccharomyces boulardii*, e que contribui para a regulação do equilíbrio da microflora intestinal, prevenindo assim a diarreia.

Capítulo II



Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica S.A.

Abreviaturas

CAPA – *Corrective and Preventive Action*

EC – Estágio Curricular

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GMPs – *Good Manufacturing Practices*

IF – Indústria Farmacêutica

IJM – *Injectable Manufacture*

KPIs – *Key Performance Indicators*

LSM – *Liquid and Semi-solid Manufacture*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NCC – Gestão de Não Conformidades e CAPA's

PM – Monitorização de Processos

QMS – *Quality Management System*

RI – Relatório de Investigação

I. Introdução

Ao fim de 5 anos de estudos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), os alunos têm o seu primeiro contacto com o mundo profissional através da realização do Estágio Curricular (EC), que está inserido no plano de estudos do MICF.

A área de Ciências Farmacêuticas contempla uma vasta área de conteúdos programáticos, pelo que o MICF, oferece um grande conjunto de saídas profissionais. Para além do estágio em Farmácia Comunitária, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite que os alunos realizem um EC numa outra área, como é o exemplo da Indústria Farmacêutica (IF). Devido ao grande interesse e curiosidade em conhecer melhor como funciona todo o processo por detrás do ciclo de vida do medicamento antes de chegar às prateleiras das farmácias e hospitais, além da expectativa de adquirir novos conhecimentos e competências que me enriquecessem como futuro farmacêutico e profissional de saúde, decidi realizar um EC na área de IF.

Tendo isto em vista, candidatei-me a uma das vagas para EC no departamento de *Quality Management System* (QMS) nos Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica S.A, IF Portuguesa sediada no Parque Industrial de Mortágua, que iniciou a sua atividade em 1956, dedicando-se no desenvolvimento e produção de uma variedade de produtos farmacêuticos, oferecendo várias soluções terapêuticas em mais de 50 áreas diferentes, com os melhores padrões de qualidade[1]. Os Laboratórios Basi apresentam duas unidades de fabrico, a unidade de *Liquid and Semi-solid Manufacture* (LSM) onde são fabricadas emulsões, suspensões, soluções, medicamentos semi-sólidos, e supositórios, e a unidade de *Injectable Manufacture* (IJM) onde são produzidos medicamentos injetáveis de pequeno e grande volume.

O EC decorreu no período compreendido entre o dia 11 de janeiro e o dia 9 de abril, onde consegui ter uma melhor visão sobre a dinâmica da IF, assim como toda a exigência, no que toca à qualidade presente em toda a cadeia do medicamento, e que é necessária no mundo da IF. Durante o meu estágio, fui inserido no subdepartamento de *Compliance*, na função de Monitorização de Processos (PM), sob a orientação do Dr. José Teixeira. O PM é responsável por monitorizar e analisar a *performance* de todos os processos dentro da empresa, através da recolha dos *Key Performance Indicators* (KPIs), tentando arranjar soluções juntamente com os responsáveis dos processos para melhorar a rentabilidade dos mesmos. Mais tarde, tive a oportunidade de fazer algum trabalho na Gestão de Não Conformidades e *Corrective and Preventive Action* (CAPA) (NCC), onde tive também o apoio dos colaboradores Dra. Mariana Verga e José Penetra. O NCC é responsável pela gestão dos desvios e das reclamações. Um

desvio é aberto sempre que aconteça algo não programado e, que esteja não conforme com as instruções aprovadas, procedimentos ou especificações, cabendo ao departamento gerir o processo de investigação para apurar a causa-raiz do desvio e as ações corretivas necessárias para mitigar o acontecimento. As reclamações podem ser efetuadas tanto por um cliente direto (empresa que contrata os Laboratórios Basi para a produção do medicamento), ou por clientes indiretos (como é o exemplo de algum utente, que após adquirir determinado medicamento, efetua uma reclamação em relação ao mesmo), e podem abranger qualquer produto fabricado pelos Laboratórios Basi. Ao fim da receção da reclamação, esta é registada e avaliada quanto à sua procedência, onde sendo procedente é analisado o risco e extensão da ocorrência. Ao fim de se ter estabelecido o risco e extensão é efetuado um processo de investigação de forma a se identificar a(s) respetiva(s) causa(s)-raiz. Após a identificação da(s) causa(s)-raiz ou da(s) causa(s)-raiz mais provável, são indicados, se aplicável, os CAPAs a adotar, de modo a mitigar o risco de recorrência da ocorrência reportada. No final do processo de investigação, é comunicado ao reclamante o processo de investigação seguido e os seus resultados, e caso a extensão e complexidade da ocorrência o justifiquem, é elaborado um Relatório de Investigação (RI), onde consta um resumo da reclamação reportada e todo o processo de investigação adotado, assim como os resultados e conclusões da investigação e CAPAs, sendo posteriormente enviado ao reclamante.

O presente relatório de estágio está estruturado sob a forma de uma análise SWOT, onde serão analisados os pontos fortes (*S - Strengths*), os pontos fracos (*W - Weaknesses*), as oportunidades (*O - Opportunities*) e as ameaças (*T - Threats*), relativos a todo o trabalho realizado e conhecimentos adquiridos durante o estágio nos Laboratórios Basi.

ANÁLISE SWOT

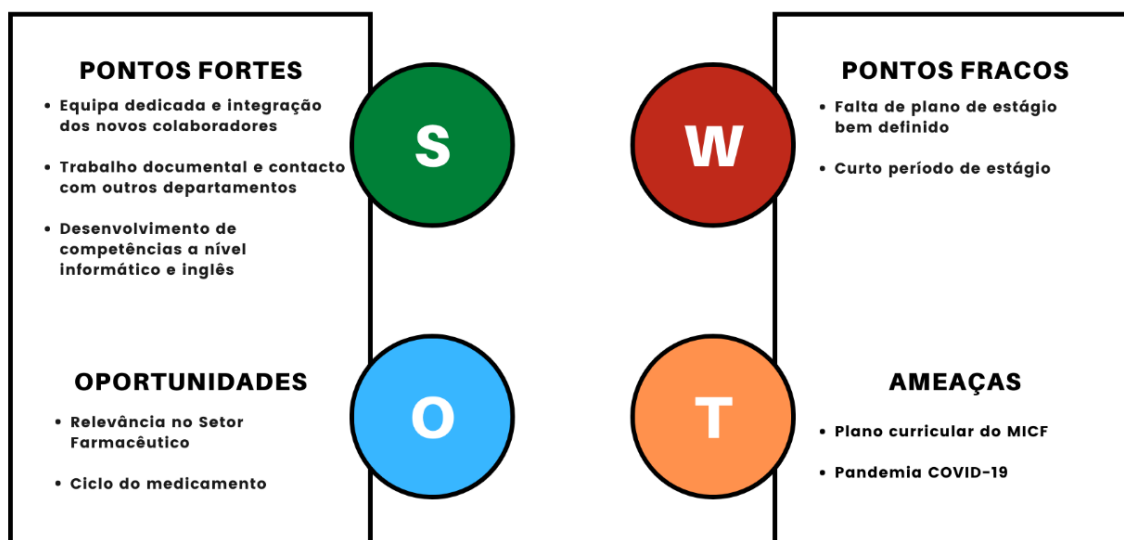


Figura I – Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao estágio nos Laboratórios Basi.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Equipa dedicada e integração dos novos colaboradores

Aquando do início das funções nos Laboratórios Basi, todos os novos colaboradores (tanto estagiários como outros colaboradores admitidos sob contrato) são recebidos pelos membros dos Recursos Humanos, onde é fornecida toda a informação geral sobre o funcionamento das instalações. Posteriormente cada colaborador é direcionado para o respetivo departamento, onde é recebido pelo orientador de estágio que dá uma pequena introdução sobre o funcionamento do departamento e o apresenta aos restantes colaboradores do departamento. É concretizada uma formação onde nos é apresentado toda a informação sobre o funcionamento da empresa, assim como é feita uma visita a todas as instalações. Este processo de integração foi bastante importante, contribuindo para que eu, enquanto colaborador, desempenhasse corretamente as funções que me foram atribuídas, assim como me adaptasse ao ambiente profissional.

Além disto, sendo o estágio em IF um primeiro contacto com esta área, e não sendo suficiente o conhecimento teórico adquirido nos 5 anos de curso para que seja possível ter uma ideia mínima da complexidade organizacional e exigência da indústria, é necessário um grande apoio dos profissionais presentes nos departamentos onde estamos inseridos. Este apoio permite uma maior integração dos estagiários, contribuindo para um melhor crescimento e desenvolvimento das competências adquiridas ao longo do estágio.

2.1.2 Trabalho documental e contacto com outros departamentos

Como foi referido acima, durante o meu EC integrei o subdepartamento de *Compliance*, na função de PM, e mais tarde realizei algumas tarefas no NCC. Todos estes subdepartamentos estão inseridos no QMS. O QMS é um sistema de gestão de qualidade integrado, baseado numa estrutura organizacional orientada por processos e procedimentos devidamente documentados, estando desenhado de forma a estar em conformidade com todos os conceitos de qualidade da *International Standards Organization* (ISO) e com as *Good Manufacturing Practices* (GMPs). O QMS facilita a inovação e melhoria contínua, usando uma análise de gestão periódica para identificar oportunidades de melhoria nos produtos, processos e no próprio sistema[2]. Ao nível do PM o meu plano de estágio consistiu na recolha, tratamento e análise dos KPIs. Os KPIs são ferramentas de gestão, em forma de parâmetros mensuráveis, e que são pré-estabelecidos conforme os objetivos de qualidade definidos, onde medem o progresso e efetividade dos vários processos dentro do QMS, sendo, usados para promover a melhoria do próprio sistema de qualidade da empresa[2]. Os KPIs são recolhidos mensalmente no *Enterprise Quality Management Software System* utilizado nos Laboratórios Basi, o *Q-Pulse*[®], e também através da recolha junto dos próprios departamentos, sendo posteriormente organizados em *templates* já criados no *Microsoft Excel*[®]. Os KPIs estão presentes em todos os departamentos e processos, sendo, definidos consoante os parâmetros relevantes a serem monitorizados em cada departamento, possibilitando a avaliação da *performance* de cada departamento ao longo do tempo. Com a análise dos KPIs é possível perceber que aspetos é que precisam de ser melhorados ou mantidos em cada departamento e processo, de forma a permitir o desenvolvimento contínuo da empresa. Ainda dentro do PM, pude ajudar na elaboração do documento “Análise de Contexto da Organização e Revisão pela Gestão”, que é um relatório com o objetivo de compilar toda a informação operacional e de sistema referente a cada ano, sendo apresentado à administração de forma a auxiliar a projetar os períodos seguintes e a tomada de decisões. A minha colaboração neste documento foi no âmbito da análise dos KPIs, que são integrados no relatório, onde eu pude ter uma noção mais prática da aplicação dos KPIs dentro do contexto organizacional da empresa. Ao nível do NCC, pude contactar com a gestão de reclamações e desvios. No âmbito das reclamações elaborei alguns RIs, onde, através da leitura e análise das reclamações redigia um resumo de todo o processo de investigação adotado, assim como a causa-raiz encontrada e ações corretivas tomadas. Em relação aos desvios, durante o meu estágio foi-me pedido que reunisse informação sobre todos os desvios relativos a fornecedores de material de acondicionamento que ocorreram no ano de 2020. Para isto, analisei os desvios de forma

conseguir reunir informação da extensão dos materiais de acondicionamento afetados, e que fornecedores entregavam maior n.º de lotes de material de acondicionamento fora das especificações acordadas, o que levava à abertura de desvios. Além disto, foi também pedido numa fase inicial no NCC a leitura de alguns desvios sempre que tivesse algum tempo mais livre, de forma a me inteirar melhor sobre o procedimento por detrás da gestão dos desvios. Tanto a gestão das reclamações como dos desvios abrangem todo o funcionamento da empresa, já que cada ocorrência ou desvio podem envolver qualquer departamento, o que permite conhecer um pouco melhor sobre o funcionamento de cada um.

Todo o trabalho realizado no PM e NCC requer um contacto permanente com todos os outros departamentos. Ao longo do meu estágio tanto a recolha dos KPIs como a realização dos RIs e leitura dos desvios permitiram um contacto constante com todos os departamentos. Este contacto interdepartamental permitiu com que pudesse ficar com uma visão geral sobre o funcionamento de todos os departamentos e da indústria na sua totalidade, assim como do fabrico dos medicamentos, o que considero uma mais-valia para a minha aprendizagem sobre a indústria farmacêutica.

2.1.3 Desenvolvimento de competências a nível informático e inglês

Durante o meu estágio nos Laboratórios Basi, a maior parte do meu trabalho exigiu grande contacto com vários sistemas informáticos, grande parte dos quais desconhecidos por mim até então. Os Laboratórios Basi constam com um *Entreprise Quality Management Software System*, o *Q-Pulse*®, onde é efetuada toda a gestão documental, de desvios, CAPAs, controlos de mudança, auditorias e equipamentos. Ao trabalhar e explorar o *software Q-Pulse*®, quer através da recolha dos KPIs, quer com a análise de desvios e reclamações na elaboração dos RIs, adquiri competências no *software* que me ajudaram a ter um melhor entendimento de como esta ferramenta opera no seio da empresa, e que, a meu ver, são uma mais-valia no futuro se quiser envergar por esta área. Os Laboratórios Basi contam ainda com outro *software*, o *Primavera*®, muito utilizado pela Produção na gestão e planeamento de recursos, quer seja a nível de *stocks* de substância ativa, excipientes, material de acondicionamento ou produto acabado, onde tive um pouco menos de contacto. Além destes *softwares*, tive bastante contacto com o *Microsoft Excel*® através do trabalho no PM com os KPIs que, apesar de já ter tido contacto antes, consegui conhecer novas funcionalidades e desenvolver muito as minhas capacidades no funcionamento com o *Microsoft Excel*®. Sendo o uso deste programa transversal a quase todas as empresas na IF, foi uma mais-valia ter desenvolvido várias competências no uso deste *software*, no sentido que me pode ser útil no futuro se eu prosseguir na área da IF,

e além disto, o uso do *Microsoft Excel*[®] está presente em muitas outras áreas profissionais abrangentes ao MICF, tendo ainda sido útil no meu caso, nalguns momentos durante o meu estágio em Farmácia Comunitária. Além disto, todo o trabalho desenvolvido por mim nos Laboratórios Basi exigiu o contacto constante com a língua inglesa, quer seja na leitura de documentos, nos sistemas informáticos usados na empresa e na elaboração de RI. Isto permitiu-me melhorar as minhas competências relativamente ao uso da língua inglesa.

Em suma, todas estas competências adquiridas nos vários sistemas informáticos e ao nível do inglês demonstraram, a meu ver, ser uma mais-valia para o meu futuro profissional.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Falta de plano de estágio bem definido

Embora que, ao longo do meu estágio tive a oportunidade de realizar diversas tarefas nos departamentos em que integrei, houve certos momentos em que tendo acabado as tarefas que me foram propostas, não me era dado mais nenhuma tarefa para realizar, fazendo com que tivesse alguns tempos parados. Mesmo que nesses momentos tentasse explorar melhor os *softwares* com que os laboratórios Basi trabalham (*Q-Pulse*[®] e *Primavera*[®]), ou tentasse ler alguns desvios e reclamações, parecia que o plano de estágio não estava bem definido. Tendo isto em conta, na minha opinião esta falta de planeamento demonstrou-se um ponto negativo no meu EC.

2.2.2 Curto período de estágio

Tendo em consideração o atual plano de estudos do MICF e a impossibilidade de os alunos terem um estágio em IF mais prolongado, considero mesmo assim que os 3 meses de estágio se mostram insuficientes para que o estagiário adquira uma experiência profissional totalmente completa, relativamente às funções do farmacêutico nos vários setores dentro da IF, assim como o funcionamento da mesma. Tendo em conta o período de adaptação, aliado ao facto de este estágio ser um primeiro contacto com a IF, quando nos começamos a habituar ao ritmo de trabalho e a ter um melhor entendimento como se processa o trabalho dentro do departamento em que estamos inseridos, é quando o estágio acaba. Isto é devido principalmente à complexidade e diversidade das funções dentro da IF, o que requer uma formação extensa e contínua.

Posto isto, julgo que um período de estágio mais prolongado seria mais enriquecedor e possibilitaria ao aluno adquirir uma maior experiência e conhecimentos, refletindo-se no futuro, como uma vantagem no mercado de trabalho.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Relevância no Setor Farmacêutico

Os Laboratórios Basi são uma IF com grande relevância no mercado farmacêutico tanto a nível nacional como internacional. Atualmente encontram-se integrados no grupo FHC | Farmacêutica, empresa com atividade nas áreas de produção distribuição, promoção, consultoria e serviços tecnológicos no âmbito de produtos de saúde[3]. Os Laboratórios Basi possuem mais de 60 anos de atividade, onde conseguiram desenvolver uma forte presença no setor, tanto a nível nacional e internacional, tendo atualmente mais de 240 produtos farmacêuticos em 17 áreas terapêuticas diferentes, abrangendo mais de 60 países[1]. Tendo em conta que os Laboratórios Basi são uma referência no setor farmacêutico tanto a nível nacional como internacional, é de notar que foi uma oportunidade única ingressar num estágio nesta empresa, sendo possível observar diferenças globais a nível documental e procedimental, no que toca à gestão e garantia de qualidade.

2.3.2 Ciclo do medicamento

O departamento em que fui inserido apresenta-se como uma vantagem para os estagiários que entram pela primeira vez na IF, já que é um departamento que contacta constantemente com todos os outros processos, e até com empresas que detêm uma parceria com os Laboratórios Basi, principalmente empresas internacionais. Assim, ao trabalhar neste departamento, tive a oportunidade contactar com todo o ciclo do medicamento, e todos os departamentos nele envolvidos, assim como outras entidades relevantes no setor farmacêutico internacional.

2.4 Ameaças

2.4.1 Plano curricular do MICF

Durante o plano curricular do MICF são algumas as unidades curriculares que nos entregam conhecimentos teóricos sobre a IF, como é o exemplo de Tecnologia Farmacêutica e Gestão e Garantia de Qualidade. Estando num departamento responsável pela gestão de qualidade do produto, uma ameaça que senti ao longo do meu estágio foi a falta de algum conhecimento relacionado com o conteúdo abordado na unidade curricular Gestão e Garantia de Qualidade. A unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade aborda de maneira geral as GMPs, as Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos e Boas Práticas Farmacêuticas, assim como as Normas ISO 9001, 14001 e 19001, no entanto, é de notar uma falta de enquadramento prático no que toca à realidade da Indústria Farmacêutica. No entanto,

esta falha foi colmatada ao longo do estágio à medida que fui realizando várias tarefas no âmbito da qualidade e que fui percebendo a realidade dentro da IF.

Assim, após a realização do estágio nos Laboratórios Basi, e ao ter um contacto mais direto com a área de gestão e garantia de qualidade, concluo que o conteúdo teórico abordado na cadeira de Gestão e Garantia de Qualidade é insuficiente e fica aquém do que é a realidade de um Sistema de Gestão de Qualidade numa IF.

2.4.2 Pandemia COVID-19

O meu estágio em IF decorreu maioritariamente num dos períodos mais complicados da pandemia, onde o país se encontrava em período de confinamento. Mesmo com este constrangimento, tive a sorte de realizar o estágio presencialmente, sempre com todas as medidas de segurança asseguradas pelos Laboratórios Basi. No entanto, desde o início da pandemia, que os vários colaboradores da empresa começaram a ter de trabalhar remotamente de forma rotativa, realizando alguns dias de trabalho presencial e outros em teletrabalho. O meu orientador ao não estar presente diariamente, afetou de certa forma o meu estágio, pois, mesmo que ele estivesse a trabalhar remotamente, era mais difícil de o contactar para tirar alguma dúvida que me surgisse ou para que ele me desse mais tarefas para realizar.

3. Considerações Finais

Como futuro farmacêutico, apercebo-me da necessidade que é elevar os nossos conhecimentos e competências no intuito de nos tornarmos bons profissionais. Além do plano curricular do MICF é importante que os alunos consigam aproveitar todas as outras oportunidades de formação profissional. Mesmo que o estágio em IF seja não obrigatório, é na minha opinião uma mais-valia para os alunos do MICF tenham uma primeira impressão do que é a IF e possam entender um pouco melhor o funcionamento deste setor.

Dado por terminado o meu estágio nos Laboratórios Basi, considero que esta foi uma experiência extremamente enriquecedora e, ao mesmo tempo desafiante. Consegui certamente alcançar os objetivos que tinha em mente quando iniciei o estágio: conhecer melhor o funcionamento por detrás do setor exigente e complexo que é a IF, ganhando novas competências e conhecimentos, além de aplicar e reforçar todo o conhecimento teórico adquirido durante o percurso académico; perceber melhor o ciclo do medicamento, principalmente no que toca aos requisitos no âmbito da qualidade necessários no desenvolvimento do medicamento, e onde pude contactar com vários departamentos

envolvidos no desenvolvimento e fabrico dos mesmos; e entender de que forma o farmacêutico pode atuar dentro da IF.

Por fim, resta-me apenas deixar o meu agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pela oportunidade, e a toda a equipa dos Laboratórios Basi que tive o prazer de contactar, onde nestes três meses de estágio me acolheram e orientaram através da transmissão de conhecimentos.

Bibliografia

- [1] “Laboratórios Basi - Your Health, Our World - Sobre os Basi.” <https://www.basi.pt/sobre-basi/> (Accessed Aug. 04, 2021).
- [2] E. Medicines Agency, - “Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system Step 5 Transmission to CHMP Date for coming into effect,” 2015, (Accessed: Aug. 05, 2021). Available: www.ema.europa.eu/contact
- [3] “FHC | Farmacêutica - A Nossa Atividade.” <https://www.fhc.pt/a-nossa-atividade/> (Accessed Aug. 07, 2021).

Capítulo III

Monografia

“Nutrigenética e Nutrigenómica: Será Este o Futuro da Nutrição?”

Orientado pela Mestre Maria João de Barros Campos

Resumo

Nos últimos anos, o grande desenvolvimento nas áreas da biologia molecular, genética e nutrição, juntamente com a sequenciação completa do genoma humano, permitiram que a nutrição entrasse numa nova era, onde os nutrientes são reconhecidos como sendo capazes de interagir e alterar os mecanismos moleculares envolvidos nos processos fisiológicos do corpo humano, e, onde o perfil genético de cada indivíduo consegue determinar a resposta do nosso organismo a certos nutrientes. Surgem assim a nutrigenética, que estuda a influência que as variações genéticas têm na resposta do corpo à nossa alimentação, e a nutrigenómica, que estuda a influência dos nutrientes na expressão do nosso genoma. Estas duas ciências apresentam-se como o futuro promissor da nutrição, tendo o potencial para que, no futuro, consigam explicar a interação complexa entre os nutrientes e o genoma humano, permitindo aplicar estes conhecimentos na prevenção e controlo de doenças genéticas e crónicas. No entanto, a nutrigenética e a nutrigenómica ainda são áreas embrionárias, sendo necessário ainda muitos estudos para se conseguir perceber totalmente esta relação complexa, e de que forma podemos aplicar isso na prática clínica. O presente trabalho, pretende demonstrar que papel a nutrigenética e a nutrigenómica poderão ter no futuro desenvolvimento da nutrição, onde será apresentado de que forma a nutrigenética e a nutrigenómica, tentam perceber o papel da interação nutriente-genoma no aparecimento das várias doenças dentro da população, e de que forma a nutrição personalizada permite auxiliar na prevenção e controlo dessas doenças, melhorando assim a saúde da população. Além disto, serão abordados alguns riscos e obstáculos inerentes ao desenvolvimento destas ciências, e também qual o papel que o farmacêutico poderá desempenhar nestas áreas.

Palavras-chave: nutrigenética; nutrigenómica; nutrição personalizada; genoma; SNP; interação nutriente-genoma.

Abstract

In the last few years, the great development in the fields of molecular biology, genetics and nutrition, alongside with the whole human genome sequencing, allowed nutrition to enter a new era, where the nutrients are capable of interacting and modulating the molecular mechanisms underlying the physiological processes of the human body, and where the genetic profile of each individual, can determine the organism's response to the diet. Thus, this led to the arise of nutrigenetics, that studies the influence of genetic variations on the body's response to the diet, and nutrigenomics, that studies the impact of the nutrients on genome expression. These two sciences are presented as the promising future of the nutritional science, having the potential in the future, to explain the complex interaction between nutrients and the human genome, allowing the application of this acknowledgments in the prevention and management of genetic and chronic diseases. However, nutrigenetics and nutrigenomics still are embryonic sciences, and numerous studies will be necessary for the understanding of this complex interaction, and how we can apply this to the clinical practice. This present work aims to demonstrate what role, nutrigenetic and nutrigenomics will have on the future development of nutrition, where it will be presented how nutrigenetics and nutrigenomics try to understand the nutrient-genome interaction's role in the occurrence of the various diseases in the human population, and, how personalized nutrition can assist in the prevention and management of these diseases, improving the population's overall health. Furthermore, it will be discussed the inherent risks and barriers in the development of this sciences, as well as the pharmacist's role in these areas.

Keywords: nutrigenetics; nutrigenomics; personalized nutrition; genome; SNP; nutrient-genome interaction.

Abreviaturas

ABCA1 – Transportador de cassete ligador de ATP I

AGRP – Péptido homólogo à proteína *Agouti*

ApoA1 – Apolipoproteína A1

ApoB-100 – Apolipoproteína B-100

ApoCII – Apolipoproteína CII

ApoE – Apolipoproteína E

ATP – Adenosina trifosfato

BCAA – Aminoácidos de cadeia ramificada

ChREBP – Proteína ligadora ao elemento responsivo a hidratos de carbono

COX-2 – Cicloxigenase 2

DAG – Doenças do Armazenamento de Glicogénio

DCV – Doenças Cardiovasculares

DHA – Ácido docosaexaenoico

DMT2 – Diabetes *Mellitus* Tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DRD2 – Recetores de dopamina D2

FADS – Desnaturases de ácidos gordos

FGM – Fosfoglucomutase

GIP – Glucose-1-Fosfato

G6P – Glucose-6-Fosfato

G6Pase – Glucose-6-Fosfatase

GF – Glicogénio-fosforilase

GS – Glicogénio-sintase

HDL – Lipoproteínas de alta densidade

HLA – Antígeno leucocitário humano

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA

HPLC – Cromatografia Líquida de alta performance

ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular

IgE – Imunoglobulina E

IRS1 – Substrato do recetor de insulina 1

IRS2 – Substrato do recetor de insulina 2

LCAT – Lecitina-Colesterol aciltransferase

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

LDLR – Recetores de lipoproteínas de baixa densidade

LH – Lípase hepática

LPL – Lipoproteína lípase

mRNA – RNA mensageiro

MTHFR – Metilenotetrahidrofolato Redutase

mTOR – *Mammalian target of rapamycin*

NF-κB – Fator nuclear de transcrição sensível a reações redo

PCR – Reação de polimerase em cadeia

PDX-1 – *Pâncreas duodenum homebox-1*

PPAR – Recetores ativados por proliferadores de peroxissoma

PUFA – Ácidos gordos polinsaturados

QM – Quilomícrons

RNA – Ácido ribonucleico

SAM – S-Adenosilmetionina

SNP – Polimorfismo de nucleótido único

SREBP-1c – Proteína de ligação ao elemento regulador do esterol 1c

TG – Transglicosilase

TRC – Transporte reverso do colesterol

UDPG – UDP-Glucose

VCAM-1 – Molécula de adesão às células vasculares

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade

VS – Variante estrutural

I. Introdução

I.1 Nutrição na era pós-genómica

O aparecimento da Nutrição como uma ciência aconteceu por volta do ano de 1785. Os cientistas, nos primeiros séculos de investigação na área de nutrição, tinham à sua disposição uma área cheia de oportunidades, no entanto, estavam limitados devido à tecnologia da época[1]. Com o desenvolvimento tecnológico e o avanço dos estudos, não só alguns nutrientes começaram a ser reconhecidos como essenciais, mas também, que há uma ligação com as quantidades de nutrientes ingeridas e o estado de saúde dos indivíduos. Isto levou ao aparecimento das recomendações nutricionais, ao aparecimento da epidemiologia nutricional, e à convicção que a comida poderia influenciar na incidência de doenças[2].

Hoje em dia com o desenvolvimento tecnológico tanto ao nível da genética e da nutrição, podemos dizer que a nutrição entrou numa nova era, onde os nutrientes são reconhecidos como tendo a capacidade de alterar mecanismos moleculares, como a expressão dos genes, influenciando indiretamente as funções fisiológicas do organismo humano, e onde a genética de cada indivíduo consegue alterar a resposta metabólica aos alimentos que ingerirmos. Para o entendimento da interação entre os genes e os nutrientes, a área da nutrição começou a empreender no desenvolvimento de novas tecnologias e métodos analíticos. Surgiram assim duas novas ciências, a nutrigenética e a nutrigenómica, que mesmo tendo abordagens diferentes perante a elucidação da relação entre os genes e os nutrientes, têm o mesmo objetivo final, promover a saúde através da nutrição personalizada, fornecendo abordagens sólidas para o estudo da relação complexa entre os nutrientes, polimorfismos genéticos, e o sistema biológico na sua totalidade[2].

2. Epidemiologia nutricional: interação dieta – doença

A epidemiologia estuda a distribuição quantitativa de doenças na população humana, e os seus fatores determinantes e condicionantes[3]. A epidemiologia nutricional tem como objetivo o estudo do papel da nutrição na causalidade e prevenção de doenças dentro da população humana, de forma a assegurar o estabelecimento de recomendações que promovam a saúde e previnam a doença[4]. A principal vantagem do estudo epidemiológico nutricional é conseguir perceber a relação direta que a nutrição tem perante a saúde humana, ao contrário dos estudos *in vitro* e em animais[3,4]. No entanto, o facto de haver o consumo de diversos alimentos com origens e composições diferentes, e de este consumo diferir sazonalmente e ainda nas diferentes fases da vida humana, faz com que estes estudos sobre a ingestão alimentar sejam incoerentes e pouco fáceis de reproduzir[5]. Além disto, a

interpretação dos resultados dos estudos epidemiológicos pode ser um desafio, devido a potenciais vieses e outros fatores que podem afetar o resultado[3,4]. O processo de desenvolvimento de doenças é complexo, onde múltiplos fatores de risco podem interagir no desenvolvimento da doença. A causalidade da doença não pode ser determinada por estudos epidemiológicos observacionais, já que estes apenas revelam a prevalência da doença e desenvolvem uma hipótese para a possível etiologia da doença. Já os estudos epidemiológicos experimentais fornecem uma forte evidência para a causalidade, através do estudo das hipóteses geradas pelos estudos observacionais, estabelecendo o efeito que as mudanças na alimentação têm na saúde[6].

A identificação da ligação entre a exposição a um fator de risco e a alteração do estado de saúde começa por um estudo epidemiológico. Um exemplo disto é a associação da obesidade com a concentração elevada de certos aminoácidos no plasma, onde o consumo de certo tipo de proteínas pode estar associado com o risco de obesidade[7]. Em alguns estudos epidemiológicos, a elevada concentração de cisteína plasmática foi fortemente associada ao desenvolvimento de massa gorda e a uma maior prevalência de obesidade na população adulta[7,8]. No entanto, como estes resultados advêm de estudos não experimentais, a interpretação dos resultados necessita de cuidado. A concentração elevada de cisteína no plasma pode contribuir para o desenvolvimento de obesidade, ou então, a obesidade pode influenciar o metabolismo da cisteína levando à sua elevação no plasma[6]. Para clarificar os mecanismos moleculares que correlacionam a cisteína e a obesidade, foram efetuados estudos *in vitro* e em animais[6]. Estes estudos demonstraram que a cisteína diminui o metabolismo, estimulando a síntese de tecido adiposo e inibindo a lipólise[9]. Além disto, estudos em humanos e em animais mostraram que defeitos genéticos em enzimas que aumentam ou diminuem a concentração de cisteína influenciam a regulação do peso corporal[10]. Assim, mesmo que os dados fornecidos por estudos celulares, animais e epidemiológicos apontem para uma ação obesogénica da cisteína, mais estudos precisam de ser efetuados[10].

Coletar informação de estudos celulares, animais e epidemiológicos é essencial para clarificar mecanismos, consequências e a importância da interação entre a exposição a certos nutrientes e alterações no estado de saúde dos indivíduos, como é demonstrado no exemplo da cisteína[11]. Os estudos epidemiológicos não conseguem sozinhos fornecer uma resposta absoluta para esta interação, sendo por isso necessário a associação dos dados obtidos pelos vários estudos observacionais, estudos dos mecanismos biológicos, e pela epidemiologia experimental para conseguirmos atribuir uma causalidade, e para que seja possível fornecer recomendações nutricionais que ajudem a melhorar o estado de saúde dos indivíduos[12].

3. Interface genética-nutrição: Nutrigenética e Nutrigenômica

Um ser vivo é constituído por milhares de genes, sendo que o desenvolvimento das características que constituem o seu fenótipo, resultam de complexas interações não só entre os genes que constituem o genoma, mas também devido a fatores externos ao organismo, também conhecidos por fatores ambientais[13]. A nutrição é um dos fatores ambientais de grande relevância, já que toda a população a ela está exposta, devido à sua necessidade básica de se alimentar. Com o tempo, a nutrição pode modular o nosso genoma, mas, simultaneamente, no nosso genoma vão haver genes que vão influenciar a resposta à dieta, e a predisposição a doenças metabólicas, como a obesidade, que dependem dos nutrientes que ingerimos e a resposta do nosso corpo aos mesmos[14].

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento nas áreas da genética e da nutrição, tanto o estudo de doenças hereditárias ao nível do ácido desoxirribonucleico ou DNA, como o estudo do efeito dos nutrientes ao nível molecular sofreram uma grande evolução. Isto levou ao aparecimento de duas ciências distintas, mas, ao mesmo tempo, com o mesmo objetivo, descobrir a interação entre a dieta e o genoma. Uma delas estuda a relação entre as variações genéticas, no nosso DNA, e a nossa resposta à dieta - Nutrigenética (ex.: diferentes indivíduos têm uma resposta diferente à mesma dieta, por terem diferentes níveis de, por exemplo, colesterol ou de pressão arterial devido a variações genéticas). A outra ciência estuda a evolução das dietas usadas na população humana e como os nutrientes afetam a expressão dos genes - Nutrigenômica (i.e. o consumo de ácidos gordos polinsaturados (PUFA) afeta a síntese de ácidos gordos, através da diminuição da expressão do gene que codifica este processo metabólico)[15].

3.1 Nutrigenética: Influência da genética na nutrição

Como foi referido anteriormente, a nutrigenética é a ciência cujo objetivo é perceber como o nosso perfil genético responde aos nutrientes que ingerimos, resultando em diferentes respostas metabólicas[16]. Por outras palavras, a nutrigenética tem como por base a identificação e caracterização das várias variantes de cada gene, e como essas variações produzem respostas diferentes aos nutrientes, podendo assim, estar relacionadas com algum estado de doença[17].

3.1.1 Variabilidade genética: implicações nutricionais

Variabilidade genética e adaptação nutricional

A evolução dos organismos resulta de uma interação complexa entre o genoma e a exposição ao meio ambiente, que resulta em fenótipos adaptativos. Alterações na sequência do DNA constituem a base para a evolução humana, gerando novos genes adaptados, e que alteram a resposta do organismo aos desafios do meio ambiente. Variações no genoma humano que afetam o metabolismo e utilização dos nutrientes, advém provavelmente desta adaptação[18]. Populações que viveram em ambientes semelhantes apresentam genótipos semelhantes[15]. A nutrição está presente durante todo o período de vida do ser humano, conseguindo exibir uma pressão seletiva na eliminação de genomas que não são compatíveis com o ambiente nutricional em que se encontram. Assim, genótipos que conferem uma variação extrema na necessidade por certos nutrientes têm uma prevalência menor dentro da população, enquanto que, alelos que conferem diferenças menores nos requisitos nutricionais são expectáveis de ter uma frequência maior contribuindo para o aparecimento das doenças em certos contextos ambientais[18].

Polimorfismos de nucleótido único (SNPs)

O genoma humano é constituído por cerca de 3,1 bilhões de pares de base de nucleótidos, em que estão organizados em 24 cromossomas[19]. São cerca de 30 000 os genes pertencentes ao genoma humano, que codificam informação necessária para produzir proteínas importantes na função celular e também para produzir moléculas de ácido ribonucleico, ou RNA funcionais, como o micro-RNA[18]. A sequência de nucleótidos do genoma humano é única para cada indivíduo, contendo milhões de variações genéticas comparativamente ao genoma de referência e ao de outros indivíduos. Apesar de a maioria destas variações serem funcionalmente neutras, uma parte significativa destas vai ter impacto não só ao nível dos fenótipos morfológicos e fisiológicos, mas também em certos traços como a suscetibilidade para o desenvolvimento de certas doenças, resposta a intervenções terapêuticas, resposta a nutrientes, ou até mesmo a nível comportamental. No genoma humano existem dois tipos de variações genéticas: variações num único nucleótido (polimorfismos de nucleótido único, ou SNPs), e variações que afetam genes inteiros ou até segmentos relativamente largos do DNA (variantes estruturais ou VSs). Um tipo de variantes estruturais são as variantes no número de cópias de genes, definidas como multiplicações de segmentos de DNA que contêm mais de 1000 par de bases[13]. As doenças podem ser

determinadas por estas variações num único gene (doenças monogénicas), ou então, podem resultar da combinação de pequenas variações em vários genes (doenças poligénicas)[17].

O tipo de variação genética mais comum é o SNP, e estima-se que hajam cerca de mais de 10 milhões de SNPs no genoma humano. Os SNPs podem resultar da inserção, deleção ou substituição de um par de base por outro. Quando uma mutação leva à alteração do nucleótido numa determinada posição, várias consequências podem surgir, levando muitas vezes à alteração nos aminoácidos da proteína expressa, o que pode resultar na redução de atividade da proteína, ou até na perda da sua função. A maioria das variantes genéticas com impacto na resposta aos nutrientes estão localizadas em regiões não codificantes, afetando as sequências envolvidas na regulação da expressão do gene, como a região promotora de transcrição, e sequências onde se ligam componentes da sinalização celular ou metabolitos[20]. Certos SNPs no genoma humano conseguem influenciar a resposta metabólica a certos nutrientes, podendo ter um efeito importante sobre o risco de certas doenças, sendo atualmente conhecidos importantes SNPs que determinam diferenças em alguns fenótipos[21], e que conseguem modificar a resposta individual à dieta[22]. Um exemplo bastante conhecido, é o polimorfismo c.667C>T no gene da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e o seu efeito na concentração de homocisteína no sangue. A MTHFR é a enzima responsável por regular as reações de metilação intracelulares, catalisando a conversão de um dos metabolitos do folato proveniente da dieta, o 5,10-metilenotetrahidrofolato, em 5-metiltetrahidrofolato, que por sua vez é responsável pela remetilação da homocisteína a metionina[23]. A variante desta enzima apresenta menor atividade e é menos estável. Este polimorfismo associado a uma quantidade insuficiente de folato proveniente da dieta, leva a um aumento dos níveis de homocisteína plasmática. Indivíduos com grandes níveis de homocisteína no sangue, apresentam um risco aumentado no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, défice cognitivo e ainda alguns tipos de cancro[24]. Desta forma, o estudo de novos SNPs facilita a identificação de alelos associados a doenças humanas, e ajuda a perceber o papel que a nutrição tem na saúde humana[18].

3.1.2. Nutrigenética na ingestão e metabolismo de Hidratos de Carbono

Entre todos os macronutrientes presentes na dieta, os hidratos de carbono constituem a principal fonte de calorías, segundo a Associação Portuguesa de Nutrição, sendo recomendado uma ingestão em hidratos de carbono equivalente a 50% das calorías totais, que traduzindo para alimentos vamos ao encontro das orientações da Roda da Alimentação mediterrânica, guia alimentar português[25,26].

Os hidratos de carbono por serem a principal fonte de produção de energia e por estarem presentes em diversos processos anabólicos, têm um papel muito importante no metabolismo dos seres vivos[27]. São diversos os processos biológicos que podem influenciar a nossa resposta aos hidratos de carbono ingeridos, desde a sua hidrólise no estômago, à sua absorção no intestino, e até à forma como o nosso corpo os vai utilizar como energia. Os hidratos de carbono ao serem ingeridos começam a ser degradados na boca e depois no estômago, onde são decompostos em monossacarídeos para depois poderem ser absorvidos no intestino. Quando absorvidos, existem diversos processos metabólicos que influenciam a concentração e a transformação dos hidratos de carbono no organismo, como, por exemplo, a glicólise, glicogénese, glicogenólise e gliconeogénese. Todos estes processos são sinalizados por genes específicos, sendo a sua expressão de grande importância na forma como os hidratos de carbono vão afetar o nosso balanço energético e o nosso bem-estar[28].

As diferenças interindividuais na resposta aos hidratos de carbono estão diretamente relacionadas ao nosso genótipo, havendo alguns polimorfismos que afetam tanto a ingestão como o metabolismo dos hidratos de carbono[29].

Ingestão

Variações genéticas que influenciam o consumo de hidratos de carbono podem afetar o apetite, aumentar o consumo de comida, a perceção de sabores, como também a suscetibilidade para o desenvolvimento de obesidade[29].

Um dos genes que afetam a ingestão de hidratos de carbono é o gene que expressa o peptídeo homólogo à proteína *Agouti* (AGRP). O AGRP é um péptido com uma ação extremamente orexigénica que é libertado em situações de jejum prolongado, e quando está extensamente expresso ou é administrado sistemicamente aumenta a ingestão de comida[30]. De facto, um estudo realizado por *Katsuki A. et al.*, demonstrou que os níveis sanguíneos de AGRP são maiores em indivíduos obesos comparativamente a indivíduos magros[31]. Além disso, indivíduos com baixa produção de AGRP apresentam uma taxa metabólica mais elevada e uma maior resistência à acumulação de gordura e a desenvolver diabetes[30]. O AGRP é produzido em alguns neurónios no hipotálamo e também na glândula suprarrenal controlando o balanço de energia corporal. No entanto, o mecanismo exato de como o AGRP atua ainda é desconhecido[32]. Devido ao seu papel na homeostase do metabolismo energético, o gene que codifica o AGRP é considerado um dos potenciais genes que podem estar relacionados com a obesidade no homem[30]. Um SNP do gene que codifica o AGRP, o p.Ala67Thr, foi identificado em indivíduos heterozigóticos, que apresentavam um maior aporte de hidratos de

carbono na sua dieta comparativamente a indivíduos p.Ala67Ala homozigóticos, mas menor consumo de gorduras[32,33].

Outro gene relacionado com a ingestão de hidratos de carbono, principalmente hidratos de carbono simples, é o gene que codifica os recetores de dopamina D2 (DRD2), que tem sido associado a vícios alimentares, devido ao seu papel na via de recompensa de alimentos ricos em açúcar. Quando o açúcar é consumido, há uma estimulação das zonas dopaminérgicas no cérebro que ativam a via de recompensa através da ligação da dopamina nos recetores DRD2, que levam a que o indivíduo queira consumir mais açúcar. Um polimorfismo encontrado no gene dos recetores DRD2, e que foi associado a diferentes consumos de açúcar, foi o c.957C>T. A alteração da citosina por uma timina no par de base n.º 957 leva a formação de um mRNA menos estável, havendo uma deficiência na eficácia de tradução e consequentemente na produção de recetores DRD2, havendo menos ativação da via da recompensa. Um estudo realizado em 2009 por *Eny K.M. et al.* verificou esta relação entre este polimorfismo e a alteração no consumo de açúcares em homens. Indivíduos homozigóticos TT mostraram um menor consumo de sacarose comparativamente a indivíduos heterozigóticos CT e homozigóticos CC (39±5, 48±5 e 60±5 g de açúcar/dia respetivamente). No entanto, o consumo de sacarose em mulheres foi ligeiramente diferente entre os génotipos, havendo maior consumo nas mulheres heterozigóticas CT[34]. Outro estudo realizado em indivíduos mexicanos em 2018 por *Ramos-Lopez O. et al.*, demonstrou também um maior consumo de açúcares em indivíduos com ambos os alelos CC, em relação a heterozigóticos CT e homozigóticos TT tanto em homens como em mulheres[35].

Metabolismo

As variações genéticas associadas a distúrbios no metabolismo de hidratos de carbono envolvem alterações em enzimas chave para o metabolismo da glucose. Um grande grupo de doenças causadas por este tipo de distúrbios metabólicos hereditários são as Doenças de Armazenamento de Glicogénio (DAG), ou Glicogenoses, doenças geralmente autossómicas recessivas onde a causa advém de alterações em enzimas que regulam a síntese (glicogénese) ou a degradação (glicogenólise) do glicogénio. Estas alterações levam à acumulação de glicogénio ou de compostos derivados do glicogénio que são tóxicos para os tecidos, provocando uma sintomatologia que depende do tipo de DAG. Os sintomas mais comuns são hipoglicemia, hepatomegalia, acidose metabólica, dislipidemia e hiperuricemia, podendo em alguns tipos de DAG, levar a atrasos de crescimento e a fígado gordo e em casos mais graves neuroglicopenia e cirrose[36].

O Glicogénio é um polissacarídeo que funciona como principal reserva de energia do corpo, resultando do processo de glicogénese, que estimulado pela insulina leva ao armazenamento da glucose no fígado e no músculo[37]. Como está demonstrado no Anexo I, na glicogénese a glucose é transformada a glucose-1-fosfato (G1P) pela fosfoglucomutase (FGM), e este é posteriormente convertido na forma ativa da glucose, a UDP-Glucose (UDPG) pela UDPG-pirofosforilase. A glucose no seu estado ativo (UDPG) é agrupada pela glicogénio-sintase (GS) através de ligações α -1,4 glicosídicas formando uma cadeia única de glicogénio (α -1,4 glicogénio). Quando esta cadeia possui cerca de 10 a 12 moléculas de glucose, a enzima transglicosilase (TG) começa a agrupar novas moléculas de glucose através de ligações α -1,6 glicosídicas formando ramificações na cadeia original, formando-se assim a molécula de glicogénio[37]. A falta ou alteração da enzima TG leva a que não se formem as ramificações de glucose, fazendo com que a GS continue a adicionar moléculas de glucose à cadeia principal formando uma molécula tóxica para o organismo. Isto deve-se a uma mutação no gene *GBE1*, que confere a TG e é a causa dum tipo de DAG rara, a DAG tipo IV ou doença de *Andersen*[38]. Crianças que nascem com esta doença aparentam ser saudáveis nos primeiros meses de vida, no entanto, ao longo do tempo começam a desenvolver hepatomegalia e por vezes hipotonia, devido a um atraso no seu desenvolvimento psicomotor. A doença rapidamente progride para fibrose hepática e ascite, levando geralmente à morte[36]. Além desta DAG, a falta da enzima GS leva a uma outra Glicogenóse, a DAG tipo 0, podendo haver uma mutação no gene *GYS1* ou no *GYS2*, dependendo se a enzima afetada se situa no músculo ou no fígado respetivamente[39].

Falando agora da glicogenólise, num período de jejum prolongado ou durante exercício físico o glicogénio nos hepatócitos, por ação do glucagon, forma glucose regulando a glicemia e fornecendo energia suficiente para os tecidos. Inicialmente as ligações α -1,4 glicosídicas do glicogénio vão sendo hidrolisadas pela glicogénio-fosforilase (GF), libertando algumas moléculas de G1P, e posteriormente a amilo-1,6-glucosidase começa a hidrolisar as ligações α -1,6 glicosídicas das ramificações. Estes dois processos dão origem a várias moléculas de G1P[37]. Uma falha na GF leva a que não haja hidrólise das ligações do glicogénio, prejudicando a primeira etapa da glicogenólise. Esta falha pode ocorrer no músculo ou no fígado, dependendo da mutação que ocorra[36]. Uma mutação no gene *PYGM* afeta a GF muscular dando origem à doença de *McArdle*, que provoca apenas intolerância ao exercício devido à não transformação do glicogénio armazenado em energia, durante a prática de exercício prolongado, não afetando os níveis de glicemia[40]. Por outro lado, uma mutação no gene *PYGL* vai afetar a GF hepática, impedindo que haja quebra do glicogénio no fígado, e que não

haja produção de glicose para ser libertada no sangue. Esta mutação na GF do fígado é rara e leva à doença *Hers*, ou DAG tipo 6. Os primeiros sintomas aparecem na infância e são caracterizados por hipoglicemia, hepatomegalia e atraso no desenvolvimento[41]. Em seguida, no fígado a enzima FGM converte a GIP em G6P, que é convertida posteriormente em glucose pela G6Pase para depois ser transportada para o sangue. No músculo, devido à falta de G6Pase, o glicogénio não consegue ser usado para produzir glucose, e segue diretamente para a glicólise a fim de produzir energia[37]. O gene que confere a G6Pase também pode sofrer uma mutação afetando a glicogenólise no fígado. Esta mutação dá-se principalmente no gene G6PC e dá origem à doença de Von Gierke, ou DAG tipo I. Esta doença é a DAG mais comum e os primeiros sintomas aparecem normalmente antes do primeiro ano de nascimento, sendo comum ocorrerem hipoglicemias graves, acidose láctica e hepatomegalia, podendo progredir mais tarde para adenomas hepáticos, entre outras complicações[42]. Além das DAGs abordadas existem ainda outros tipos de distúrbios no armazenamento do glicogénio. No Anexo 2 estão descritos todos os tipos de DAGs identificados até ao momento, juntamente com os sintomas e tratamento de cada um, para além das enzimas afetadas em cada doença e o seu respetivo gene.

Atualmente não existe nenhuma terapia génica aprovada para nenhum tipo de DAG[43], sendo o controlo da doença obtido por controlo dietético ou tratamento de alguma complicação que possa surgir. O controlo sob a dieta destes indivíduos tem como finalidade controlar as situações de hipoglicemia. Assim, é necessário que os doentes consumam pequenas refeições durante o dia (3-4 horas), evitando o consumo de hidratos de carbono de cadeia simples. Além disto em alguns tipos de DAG é necessário a adição de algumas doses de amido para estabilizar a glicemia, principalmente durante a noite, dietas hiperproteicas para diminuir o risco de hipotonia, e em alguns casos é necessário suplementação de certos micronutrientes[36].

Dado a grande importância dos hidratos de carbono na nossa alimentação, é imperativo que haja um estudo aprofundado dos mecanismos genéticos e moleculares relacionados com o papel dos hidratos de carbono no organismo, assim como, um estudo em como a variabilidade genética de cada indivíduo determina a resposta e comportamento de ingestão dos mesmos, sendo a nutrigenética uma ferramenta de extrema relevância neste estudo[28].

3.1.3 Nutrigenética e o metabolismo de lípidos e lipoproteínas na dislipidemia

A dislipidemia é uma doença complexa caracterizada por elevadas concentrações de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ou triglicerídeos, e ainda baixas concentrações de lipoproteínas de elevada densidade (HDL). A dislipidemia é resultante da interação entre alguns fatores biológicos, como a predisposição genética, e fatores comportamentais, como a dieta e o exercício físico[44]. O consumo de gorduras tem vindo a mostrar vários efeitos nos níveis de lípidos no sangue e como isso pode influenciar o risco cardiovascular. Por esta razão, cada vez mais recomendações a limitar a quantidade de gorduras na alimentação, principalmente de gorduras saturadas[45]. No entanto, vários estudos têm demonstrado que estes efeitos dependem não só do tipo de gorduras ingeridas, havendo gorduras (ácidos gordos mono e polinsaturados) que demonstraram ter um efeito benéfico nos níveis de lípidos no sangue, como também da variabilidade genética de cada um, sendo por isso necessário uma melhor personalização da dieta[44,45,46,47].

O surgimento da dislipidemia pode ser potenciado por fator genéticos pré-determinados, tanto por doenças monogénicas, como é o exemplo da doença de *Tangier* que resulta em níveis de HDL muito baixos, como também através de doenças poligénicas, onde cada gene produz um pequeno efeito fenotípico que contribui para o aparecimento de dislipidemia[48]. Estas alterações genéticas associadas às dislipidemias têm vindo a ser identificadas, e são várias as variações genéticas com relevância clínica e biológica, como é o exemplo dos genes que codificam as lipoproteínas lípase (LPL) ou o gene HMGCR, que codifica a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, que é o alvo terapêutico das estatinas e participa na síntese interna de colesterol[44].

Polimorfismos na captação celular de lípidos

Os lípidos são moléculas essenciais para todas as células do nosso corpo, tanto pela sua presença nas membranas celulares, como também pela sua capacidade de armazenamento de energia. O movimento dos lípidos, provenientes da dieta ou produzidos pelo nosso organismo, para os vários tecidos periféricos, dá-se o nome de captação celular de lípidos[49]. A Lipoproteína lípase (LPL) é uma das enzimas chave neste processo. Como podemos observar o Anexo 3, quando os triglicerídeos entram na corrente sanguínea através dos quilomícrons (QM), a LPL, através da interação com a Apolipoproteína CII (ApoCII) presente nos QM, começa a hidrolisar os triglicerídeos a ácidos gordos e glicerol para estes poderem entrar nas células dos tecidos periféricos. O mesmo acontece nas lipoproteínas de muito baixa

densidade (VLDL)[50]. Polimorfismos que diminuem a atividade enzimática desta enzima, como é o caso do SNP rs285, demonstraram estar relacionados com fenótipos de dislipidemia, como baixa concentração de HDL e alta concentração de triglicerídeos no plasma devido à falha na hidrólise dos mesmos nos QM e VLDL, levando à sua permanência no sangue[51,52,53]. Por outro lado, existem certas variantes, como a rs228, que conferem mais atividade à LPL, onde indivíduos com esta variante apresentam maiores níveis de HDL e menor risco cardiovascular[54,55,56]. Outra classe de proteínas importantes para este processo, são os recetores de LDL (LDLR), que estão presentes na superfície dos hepatócitos e de outras células dos tecidos periféricos. Estes recetores reconhecem as Apolipoproteínas E (ApoE) dos QM remanescentes e as Apolipoproteínas B-100 (ApoB-100) dos LDL e VLDL, promovendo a sua internalização nas células. Os níveis de recetores no fígado determinam a quantidade de LDL plasmático (menor número de recetores está associado a maiores níveis de LDL plasmáticos, e vice-versa)[50]. Assim, variantes genéticas que afetam a funcionalidade dos LDLR, podem interferir com o perfil lipídico. Existem cinco tipos de mutações diferentes que podem afetar o gene LDLR, quatro delas causando um defeito num dos quatro passos do ciclo de vida dos LDLR (transporte; ligação; internalização e reciclagem), e a quinta onde não há produção dos recetores[57,58]. A maioria de pacientes com hipercolesterolemia familiar apresentam uma mutação no gene LDLR[59]. Como foi dito, anteriormente existem duas apolipoproteínas (ApoE e ApoB-100) responsáveis por se ligarem aos recetores LDLR, permitindo que o LDL, os QM remanescentes e o VLDL sejam captados pelas células. Algumas mutações nos genes que conferem estas duas apolipoproteínas já foram identificadas como estando associadas a riscos maiores de eventos cardiovasculares. A ApoB-100 é sintetizada no fígado e é a única apolipoproteína das LDL[57,60]. A maioria das mutações no gene da ApoB-100 encontram-se na posição p.3527, já que as mutações na maioria de pacientes com hipercolesterolemia familiar ocorrem nesta posição[61]. A ApoE é a principal apolipoproteína nas lipoproteínas ricas em triglicerídeos como é o caso dos QM e VLDL[62]. O gene da ApoE pode codificar três isoformas diferentes, que apresentam diferentes afinidades com os LDLR[63]. Das três isoformas a ApoE2 é a que apresenta menos afinidade com os recetores, o que leva a que indivíduos com esta isoforma apresentem maiores níveis de triglicerídeos e menores níveis de LDL[64]. Uma isoforma bastante associada com o risco de doenças cardiovasculares (DCV) é a isoforma ApoE 4. Indivíduos que possuam a isoforma ApoE 4 têm 46% mais suscetibilidade para o desenvolvimento de DCV em comparação a portadores da ApoE 3. Além disto, alguns estudos demonstraram que portadores da ApoE 4 apresentavam níveis de colesterol total mais elevados com o consumo de dietas ricas em gordura, sendo por isso, mais benéfico para estes indivíduos dietas baixas em gorduras e em colesterol[62,65].

Polimorfismos no Transporte Reverso do Colesterol

O transporte reverso do colesterol (TRC) é responsável por remover o excesso de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, sendo posteriormente excretado[66]. Proteínas como o transportador de cassete ligador de ATP I (ABCAI), a lipase hepática (LH codificada pelo gene LIPC), e a Lecitina-Colesterol aciltransferase (LCAT), são proteínas chave neste processo, regulando as concentrações de HDL, LDL e de triglicerídeos na circulação[67]. SNPs nos genes que conferem estas proteínas têm vindo a ser associados com alterações nas concentrações de lípidos no sangue em várias populações[44]. O ABCAI é um transportador essencial no efluxo do colesterol dos tecidos periféricos, permitindo que o colesterol saia das células e possa ser incorporado pelas Apolipoproteínas AI (ApoAI) formando HDL nascente[50]. Uma série de mutações podem levar à perda de função do ABCAI resulta numa doença monogénica, a doença de *Tangier*, que é caracterizada por níveis baixos de HDL e LDL sanguíneos e hipertrigliceridemia levando ao aparecimento prematuro de DCV. Normalmente, o tratamento para a doença de *Tangier* baseia-se numa dieta com baixa quantidade de gorduras, de modo a reduzir a probabilidade de desenvolvimento de fígado gordo, já que ainda não há nenhum medicamento eficaz no aumento dos níveis de HDL[68]. A ApoAI é uma apolipoproteína produzida no fígado e no intestino, e é a principal proteína estrutural do HDL. A ApoAI além de ser essencial na formação do HDL nascente, funciona também como ativador da LCAT que vai converter o colesterol livre em ésteres de colesterol levando assim à maturação do HDL. Níveis baixos de ApoAI estão associados com maiores riscos de aterosclerose, devido ao comprometimento da formação e maturação das HDL. Dentre alguns SNPs conhecidos do gene de ApoAI os mais relevantes são o rs5070 e o rs670. Indivíduos com estes SNPs em conjunto com outras variantes de genes importantes no perfil lipídico demonstraram baixos níveis de HDL, no caso do rs5070, e altos níveis de LDL, no caso do rs670, associado ao consumo de altas quantidades de gorduras saturadas[50,69]. No entanto, estes indivíduos parecem beneficiar do consumo de ácidos gordos polinsaturados, apresentando níveis mais elevados de HDL[70]. Para além destas proteínas referidas, podemos falar ainda da lipase hepática (LH) que é codificada pelo gene LIPC. Esta enzima situa-se na superfície das células do fígado, e é responsável por hidrolisar triglicerídeos e fosfolípidos de algumas apolipoproteínas, especialmente de partículas de HDL, formando partículas menores de HDL, que libertam mais facilmente ApoAI para serem degradadas[50]. O efeito de polimorfismos do LIPC nas dislipidemias estão melhor definidos em comparação aos genes mencionados anteriormente, devido ao extenso estudo deste gene[44]. O principal polimorfismo do LIPC é o rs1800588, onde há uma substituição de uma citosina por uma

timina na posição 514, que leva ao aumento da atividade LH. Vários estudos demonstraram que indivíduos homozigóticos T/T apresentavam maiores níveis de triglicerídeos e menores níveis de HDL sanguíneos devido a uma ingestão grande de gorduras saturadas (>30% da energia total), no entanto, indivíduos com este alelo beneficiam de dietas com quantidade moderada de gorduras (<30% da energia total), especialmente em gorduras monoinsaturadas[69,71].

Polimorfismo e a formação de Lípidos e Lipoproteínas

A síntese endógena de lípidos e lipoproteínas no fígado também pode ter certa influência na dislipidemia e na obesidade, onde um excesso de ingestão de energia pode aumentar estes processos. Entre os genes que influenciam este processo, podemos referir o HMGCR e os genes que codificam o grupo de enzimas FADS[44].

O gene HMGCR codifica a enzima HMG-CoA redutase. Esta enzima é responsável por converter a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA a mevalonato, passo que é limitante na síntese do colesterol[57]. Alguns polimorfismos foram associados com alterações nos níveis de colesterol totais e LDL, dentre os quais os SNPs rs3846662, rs17244841 e rs17238540. Indivíduos com estes polimorfismos apresentavam melhores perfis lipídicos, no entanto, foi também observado que respondiam pior ao tratamento com estatinas, provavelmente devido a alterações na conformação da enzima[72,73]. Os ácidos gordos ômega-3 de longa cadeia (ácido eicosapentaenóico ou EPA, e ácido docosaexaenóico ou DHA) e ácidos gordos ômega-6 de longa cadeia (ácido araquidónico ou ARA) possuem papéis importante no metabolismo dos lípidos. A ingestão de ômega-3 e ômega-6 têm sido associada com a diminuição do risco cardiovascular[74]. As desaturases de ácidos gordos (FADS) são um grupo de enzimas envolvidas na desaturação de ácidos gordos polinsaturados (ácido α -linolénico e ácido linoleico) através da adição de ligações duplas de carbono-carbono na cadeia, transformando-os em ácidos gordos ômega-3 e ômega-6 de longa cadeia[75]. Polimorfismos no gene FADS, podem influenciar a concentração dos ácidos gordos de longa cadeia na circulação, devido à redução da funcionalidade destas enzimas. Na população caucasiana, os alelos mais comuns do gene FADS está associada com maiores níveis de ácidos gordos de longa cadeia no sangue, significando que há uma maior atividade da enzima. No entanto, também foram verificadas algumas variantes mais raras associadas com menor atividade enzimática, podendo ser benéfico para estes indivíduos o aumento da ingestão de alimentos ricos em ácidos gordos de cadeia longa, como peixes gordos, já que estes não possuem uma conversão endógena tão eficaz pelas FADS[44,75].

3.1.4 Alergias e intolerâncias

As alergias alimentares são reações adversas autoimunes a certos alimentos, geralmente envolvendo reações mediadas pela imunoglobulina E (IgE) e reações não mediadas pela IgE. Os sintomas mais comuns de alergias a alimentos envolvem reações na pele, trato gastrointestinal, trato respiratório e no sistema cardiovascular[76]. O desenvolvimento de alergias alimentares tem origem multifatorial, podendo resultar de um conjunto de fatores como o estilo de vida moderno, fatores ambientais, como também devido à predisposição genética de cada um[77]. Exemplos de alergias alimentares incluem alergia às proteínas do leite ou doença celíaca[78].

As intolerâncias alimentares são reações não imunológicas a alimentos através de processos metabólicos, tóxicos ou farmacológicos[79]. As manifestações clínicas mais comuns incluem dores de cabeça, *rash* cutânea, sintomas do trato respiratório (rinite, tosse e espirros), síndrome do intestino irritável ou outros distúrbios intestinais[80]. Tal como as alergias, as intolerâncias alimentares são resultado da interação de fatores ambientais e a predisposição genética. Intolerâncias alimentares na população incluem defeitos enzimáticos na digestão de dissacarídeos (lactose e frutose), sensibilidade ao glúten não celíaca, reação a químicos e aditivos alimentares[78].

Doença celíaca

A doença celíaca é uma doença autoimune ativada pela ingestão de glúten em indivíduos com predisposição genética. O glúten é um termo geral para as proteínas solúveis em álcool que estão presentes nos vários cereais como o trigo, centeio e a cevada[81]. Nos indivíduos sensíveis, a ingestão de glúten provoca a inflamação da mucosa do intestino, podendo resultar em atrofia das vilosidades intestinais, hiperplasia de criptas e infiltração de linfócitos que leva à má absorção de nutrientes[82]. Os sintomas mais comuns são cólicas e distensão abdominal, diarreia, flatulência, má absorção de nutrientes, náuseas, vômitos, entre outros[83]. A doença celíaca tem origem multifatorial, não dependendo apenas de mutações num único gene, mas é causada pela combinação de fatores ambientais e variações em múltiplos genes[84]. Como as outras doenças autoimunes, a ocorrência da doença celíaca possui uma componente hereditária, já que se verifica uma recorrência familiar da doença[85]. A hereditariedade da doença celíaca depende vários fatores genéticos, sendo o sistema antigénio leucocitário humano (HLA) o fator mais importante para a predisposição da doença. O HLA é um complexo de genes que codifica proteínas que têm a função de apresentar e reconhecer antigénios, sendo o HLA-DQAI e HLA-DQBI os genes com mais relevância[84]. A região

HLA confere cerca de 40% da hereditariedade[83]. Algumas variantes dos genes HLA-DQA1 e HLA-DQB1 conferem heterodímeros que estão bastante ligados com a hereditariedade da doença celíaca, o HLA-DQ2 e o HLA-DQ8. Cerca de 90% dos doentes celíacos possuem o heterodímero HLA-DQ2, sendo que a maioria dos indivíduos com o HLA-DQ2 possuem heterodímeros HLA-DQ8[86]. Indivíduos homozigóticos para HLA-DQ2 apresentam maior risco para desenvolver doença celíaca na infância caso haja algum familiar de 1º grau afetado pela doença, e para desenvolver formas mais agressivas da doença[83,87]. Atualmente o único tratamento disponível para a doença celíaca passa por uma dieta sem glúten, já que resolve todos os sintomas gastrointestinais, e protege contra as complicações. No entanto, a dieta sem glúten tem as suas desvantagens como o impacto negativo na qualidade de vida, problemas psicossociais, deficiência em certas vitaminas e minerais[88].

Intolerância à lactose

A lactose é o hidrato de carbono principal no leite e uma das principais fontes de energia nos primeiros anos de vida dos mamíferos. Para a lactose ser absorvida pelo organismo humano é necessário que a mesma seja hidrolisada a monossacarídeos pela enzima lactase[89]. A lactase é codificada pelo gene LCT, e possui o maior nível de atividade durante o período de amamentação. No fim desta fase, a maioria dos seres humanos começa gradualmente a produzir menos lactase, o que leva a que eventualmente não consigam digerir a lactose[90]. Este fenótipo, denominado normalmente por lactase não-persistente, parece ser geneticamente programado e afeta cerca de 70% da população mundial[91]. O mecanismo por trás da diminuição na produção de lactase ao longo do crescimento do ser humano ainda não é completamente conhecido, podendo dever-se à combinação da ação direta de fatores de transcrição que diminuem a transcrição do gene LCT com alterações epigenéticas (principalmente metilação do DNA)[92,93]. Por causa deste fenótipo, a maioria dos seres humanos tornam-se intolerantes à lactose na idade adulta, podendo sofrer de complicações aquando do consumo da lactose[94]. Os sintomas de intolerância à lactose incluem dor e distensão abdominal, diarreia, náuseas, flatulência e por vezes vômitos[95]. Por outro lado, indivíduos que continuam a produzir lactase mesmo durante a idade adulta possuem um fenótipo chamado lactase persistente. Este fenótipo é autossómico dominante e parece dever-se a uma mutação no gene LCT que faz com que a expressão deste não fique reprimida, sendo que o gene do tipo selvagem (não mutado) levaria a uma diminuição da produção de lactase[90,94]. Entre os SNPs que podem gerar a lactase persistente, o mais estudado é o LCT c.13910C>T. A maioria dos indivíduos apresenta dois alelos CC, sendo intolerantes à lactose. Indivíduos tolerantes à lactose possuem um ou mais alelos T (homozigóticos TT ou

heterozigóticos CT)[96,97]. Atualmente o tratamento da intolerância à lactose depende do tipo de deficiência de lactase, mas geralmente consiste na eliminação de lactose da alimentação através do consumo de alimentos sem lactose, suplementação de lactase exógena, ou ainda suplementação de cálcio e vitamina D, caso seja necessário[98].

3.2 Nutrigenômica: Influência da nutrição na genética

Como foi mencionado anteriormente, a nutrigenômica é a ciência que estuda a influência que os nutrientes têm na nossa expressão genética, e como as variações genéticas influenciam a resposta a esse nutriente, procurando aplicar esse conhecimento na prevenção de doenças[99]. Isto só é possível através de tecnologias e métodos nutrigenômicos altamente desenvolvidos e ferramentas estatísticas e bioinformáticas que permitam que os dados obtidos sejam bem interpretados[100]. Assim, a nutrigenômica utiliza ferramentas da genômica funcional (tecnologias “*omics*”), como a transcriptômica, a proteômica e a metabolômica, para entender de que forma os nutrientes ou compostos bioativos dos alimentos afetam as alterações do genoma, a expressão de RNA e micro-RNA (transcriptoma), a expressão proteica (proteoma), como também as várias variações metabólicas resultantes (metaboloma). Isto vai permitir a descoberta de novos biomarcadores que prevejam que nutrientes vão aumentar o risco de doenças a indivíduos expostos, estabelecendo melhores recomendações nutricionais individualizadas para a prevenção e controle de doenças[101,102,103].

3.2.1 Tecnologias “*Omic*” (genômica; transcriptômica; proteômica; metabolômica)

Genômica

A Genômica é o ramo da genética que analisa, sequencia e mapeia todos os genes presentes no genoma[21]. A genômica emprega vários métodos para identificar variações genéticas, desde análise a um único nucleótido (ex: ensaio *TaqMan* de SNPs) até métodos de sequenciação de genes inteiros, grupos de genes, a totalidade do exoma, e até o genoma inteiro (ex: *Microarrays*, *microchips*, sequenciação de nova geração)[100].

Transcriptômica

Todo o funcionamento celular é regulado pela expressão genética dentro das células, através da síntese de RNA mensageiro (mRNA) e outros tipos de RNA[100]. O transcriptoma é o conjunto de todo o RNA resultante da expressão do genoma de um determinado organismo (mRNA; RNA transportador; RNA ribossômico; micro-RNA). A transcriptômica é a disciplina que estuda o transcriptoma através da análise da expressão dos genes de um

organismo, num determinado tempo e sob certas condições[104]. Assim, a transcriptômica permite a análise das alterações da expressão de RNA nas células e tecidos em resposta à exposição de diferentes nutrientes e os seus metabolitos, sendo o primeiro passo no estudo do fluxo da informação molecular, desde o genoma ao proteoma e metaboloma[100,103]. Durante um período de tempo, a expressão de genes era determinada através da quantificação de mRNA com *Northern blot* e com reação de polimerase em cadeia (PCR) em tempo real. No entanto, ambas as técnicas apenas permitiam a análise de um número reduzido de genes por tempo, o que se mostrava ser uma grande desvantagem, já que a análise de uma quantidade reduzida de genes poderia não fornecer a informação necessária para perceber a relação entre o nutriente e o seu efeito biológico[105]. Nas últimas décadas, o aparecimento de novos métodos analíticos como os *Microarrays* de DNA e a sequenciação de nova geração, permitiram que fosse possível a análise de alterações nos níveis de expressão de mRNA de milhares de genes simultaneamente, possibilitando à transcriptômica uma análise global da expressão genética, e levando assim à descoberta de novos biomarcadores no diagnóstico e prognóstico de doenças[100,104].

Proteómica

Apesar da importância de perceber que genes são expressos no organismo em resposta a determinados nutrientes, é necessário perceber que proteínas são expressas a partir do genoma, para podermos traduzir a expressão de genes em funções biológicas[106]. O proteoma é o conjunto de todas as proteínas expressas a partir da tradução do RNA numa determinada espécie, incluindo as suas modificações pós-traducionais. O proteoma é um sistema dinâmico e complexo, que varia entre indivíduos, e conforme o tipo de célula e o seu estado funcional. Ao contrário dos genes, as proteínas são muito mais complicadas de caracterizar através de métodos analíticos, tanto pela sua maior complexidade física e química, como também devido às centenas de modificações pós-traducionais que podem ocorrer[105]. Estas modificações influenciam as propriedades químicas e funções das proteínas, gerando uma diversidade imensa de produtos dentro do proteoma. A proteómica é a disciplina focada no estudo do proteoma, procurando, através do uso de métodos analíticos de larga escala, caracterizar o conjunto de proteínas numa amostra biológica[106]. Os métodos mais utilizados na proteómica incluem eletroforese bidimensional, cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC), e técnicas de espectroscopia de massa[103]. No âmbito da nutrigenómica, a proteómica fornece um enquadramento do impacto de certos nutrientes no organismo, através da identificação de proteínas chave nos processos celulares e patológicos, permitindo

o desenvolvimento de biomarcadores que possibilitam a intervenção clínica e nutricional o mais cedo possível[106,105].

Metabolómica

O metaboloma é o conjunto completo de metabolitos de baixo peso molecular presentes nas células, tecidos e fluidos biológicos. Os metabolitos mais comuns são aminoácidos, lípidos, vitaminas, pequenos péptidos e hidratos de carbono[104]. A metabolómica é a disciplina que estuda o metaboloma, tentando investigar as alterações produzidas pela resposta a certos nutrientes e em determinadas condições, nos diferentes processos metabólicos[107]. Por exemplo, podemos estudar as alterações bioquímicas após uma intervenção dietética através de métodos da metabolómica[104]. Os metabolitos são o resultado final da cadeia de informação celular, sendo o seu estudo uma importante ferramenta para perceber o funcionamento celular. Alterações na concentração dos metabolitos proporcionam informação mais precisa sobre o estado bioquímico de um sistema biológico, relativamente ao estudo do proteoma e transcriptoma, já que alterações na expressão de genes e proteínas podem ocorrer sem que haja alterações metabólicas[105]. Ao contrário da análise de compostos feita na transcriptómica e proteómica (mRNA e proteínas), a metabolómica tem a necessidade de analisar vários compostos com propriedades físicas e químicas bastantes distintas, o que constitui um desafio tecnológico. Assim, como nenhuma técnica isolada permite a análise desta diversidade de compostos, o estudo do metaboloma emprega uma grande variedade técnicas analíticas, como a ressonância magnética nuclear, espectroscopia de massa e HPLC[108]. A metabolómica é uma disciplina ainda em ascensão, que tem vindo a desenvolver continuamente novas técnicas e metodologias analíticas, provando assim, ser uma mais-valia no estudo da nutrigenómica, já que consegue determinar variações nos vários processos metabólicos em resposta a vários componentes da dieta[105,107].

3.2.2 Regulação direta e indireta da expressão genética por nutrientes

Em organismos multicelulares a regulação da expressão dos genes envolve interações complexas entre fatores hormonais, neuronais e nutricionais, onde os nutrientes atuam como reguladores de reações complexas como a estimulação da secreção de hormonas e neurotransmissores[109]. Os nutrientes conseguem regular diretamente e indiretamente a expressão dos genes. Macronutrientes como hidratos de carbono, ácidos gordos e aminoácidos, assim como nucleótidos e micronutrientes como as vitaminas, conseguem interagir diretamente com os fatores de transcrição controlando a expressão de genes

específicos nas regiões promotoras de transcrição. Além disto, os nutrientes também regulam a expressão de forma indireta, através da regulação da secreção e ação intracelular de uma ou mais hormonas, como a insulina, glucagon, glucocorticoides, e a hormona tiroideia, que, por sua vez alteram a expressão de genes específicos[110]. O organismo humano consegue detetar ainda a abundância dos nutrientes ingeridos levando a uma resposta metabólica através do controlo da expressão de genes (desde a transcrição à tradução). Os açúcares ativam sinalizações celulares através da proteína ligadora ao elemento responsivo a hidratos de carbono (ChREBP), induzindo a expressão de genes envolvidos na glicólise, lipogénese e via das pentoses-fosfato. Além disto os níveis de glucose alteram a expressão destes genes através da ação da insulina e glucagon. Os recetores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR) respondem às alterações nos ácidos gordos regulando a expressão de genes envolvidos em vários processos como o metabolismo da glucose e dos lípidos, adipogénese, sensibilidade à insulina, resposta imune, crescimento e diferenciação celular. As alterações nas concentrações de aminoácidos são detetadas através sinalizações celulares que envolvem o *mammalian target of rapamycin* (mTOR), que controla a expressão de genes envolvidos na síntese proteica e na de síntese de nucleótidos, além de genes envolvidos no metabolismo de lípidos e da glucose. Alterações que ocorram neste mecanismo de controlo de expressão genética podem levar ao desenvolvimento de diversas patologias metabólicas, como a obesidade, resistência à insulina, DMT2 ou doenças cardiovasculares. Assim, o estudo do efeito que os nutrientes desempenham na expressão genética poderá melhorar o entendimento das várias doenças metabólicas, oferecendo novas estratégias terapêuticas baseadas na intervenção nutricional e na identidade genética de cada um[111].

3.2.3 Nutrientes e a expressão genética na Diabetes Mellitus Tipo 2

A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) é uma doença metabólica crónica caracterizada por hiperglicemia, que resulta do defeito na secreção da insulina, resistência à insulina ou ambos[112]. Como em todas as doenças crónicas, na DMT2 há uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Pensa-se que a prevalência de DMT2 é geralmente devida pela adoção precoce de hábitos de vida pouco saudáveis, como má nutrição e falta de exercício físico. Dietas ricas em açúcares e gordura saturada têm sido associadas com resistência à insulina e acumulo de gordura excessivo, que pode levar à obesidade, que é um fator de risco para o desenvolvimento de DMT2[113].

A exposição prolongada a dietas ricas em açúcares e gorduras saturadas conduzem ao aparecimento de uma condição chamada glucolipototoxicidade. Esta condição impacta de forma

negativa a habilidade das células β do pâncreas de produzir insulina, resultando em estados de hiperglicemia e hiperlipidemia[114]. Muito dos efeitos que os açúcares e as gorduras saturadas têm, são mediados a partir de alterações na regulação de transcrição dos genes das células β [115].

Atualmente, existe bastante evidência que relaciona concentrações elevadas de ácidos gordos livres no plasma com a desregulação na secreção de insulina e a DMT2[113]. Como se pode observar no Anexo 4, um mecanismo através do qual os ácidos gordos controlam a expressão dos genes é através do aumento da expressão e atividade dos fatores de transcrição dos PPAR α [116]. A expressão acentuada de PPAR α leva à diminuição da secreção de insulina estimulada pela glucose através da indução de genes que levam à maior oxidação de lípidos e gliconeogénese, o que inibe certos intermediários celulares envolvidos na secreção da insulina[117]. Além deste mecanismo, os ácidos gordos livres no sangue ativam os fatores de transcrição da proteína de ligação ao elemento regulador do esteroide 1c (SREBP-1c). A expressão elevada de SREBP-1c nas células β também afeta a libertação de insulina e está associada com a diminuição no número de células β . Esta redução na massa celular pode dever-se à inibição do substrato do recetor de insulina 2 (IRS2), que é uma molécula imprescindível ao crescimento e maturação das células β [118]. Adicionalmente, a massa das células β também pode ser afetada através da ação dos ácidos gordos nos fatores de transcrição c-fos e nur-77, que levam à apoptose das células β [119]. Além da ação dos ácidos gordos na secreção de insulina, o seu excesso também afeta a sensibilidade à insulina e a entrada da glucose nas células. Os ácidos gordos ao entrarem nas células são convertidos em triglicéridos para serem armazenados, no caso das células do tecido adiposo, ou são usados para gerar energia nas mitocôndrias das células musculares através da β -oxidação. O excesso de ácidos gordos livres causa uma disfunção nestes processos, levando à produção de lípidos tóxicos (diacilglicerol e ceramidas) dentro das células. Tanto o diacilglicerol como as ceramidas levam à ativação de várias enzimas, como a proteína cinase C, que induzem a fosforilação da serina/treonina em vez da tirosina no substrato do recetor de insulina 1 (IRS1), afetando a sinalização celular induzida pela insulina. Isto leva à menor captação da glucose e resistência à insulina[120].

Em relação ao papel da glucose na expressão genética da DMT2, é muito bem conhecido a importância do metabolismo da glucose na regulação da secreção de insulina. Num estado de hiperglicemia, a elevada concentração de glucose no sangue leva à expressão de vários genes diretamente envolvidos na entrada da glucose nas células β , levando à

libertação da insulina[121]. Apesar do efeito da glucose na funcionalidade das células β e na libertação da insulina, o consumo de quantidades exageradas de glucose, a longo prazo, contribui para a diminuição da libertação da insulina, estimulada pela glucose, e a acumulação de lípidos, levando ao desenvolvimento da disfunção das células β e de DMT2[122,123]. Devido a estados de hiperglicemia prolongados, certas proteínas capazes de inibir os fatores de transcrição envolvidos na expressão da insulina encontram-se sobre expressas na DMT2, diminuindo a capacidade das células β de produzir e libertar insulina. Paralelamente, a expressão do fator de transcrição pâncreas duodeno *homebox-1* (PDX-1), que é responsável por estimular a expressão de insulina, está reduzido[124]. A hiperglicemia, parece ainda poder aumentar a expressão do SREBP-1c, que como foi mencionado anteriormente afeta negativamente a função e a quantidade das células β . Isto poderá estar associado à indução da lipogénese devido ao excesso de glucose no sangue, e subsequentemente à acumulação de lípidos nas células β [125].

Os aminoácidos também são capazes de modular a expressão de genes envolvidos na secreção de insulina e na manutenção da função das células β [126]. Os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) (leucina, isoleucina e valina) são aminoácidos essenciais que desempenham um papel importante na regulação da síntese proteica a nível das células β pancreáticas, através da ativação do complexo mTOR, principalmente pela ação da leucina. O complexo mTOR regula o crescimento e a diferenciação celular, sendo ativado em condições de hiperglicemia onde há grande produção de insulina[127,128]. Dietas ricas em BCAAs mostraram melhorar a homeostase da glucose, diminuindo o risco de resistência à insulina e DMT2 em humanos[129]. Além dos BCAAs, aminoácidos como a taurina, a L-alanina e a L-glutamina provaram ter um efeito em vários genes, levando ao aumento da produção da insulina e bom funcionamento das células β [113].

A nutrição tem um profundo impacto no desenvolvimento da DMT2, podendo alterar a expressão de genes que vão afetar vários tecidos como o músculo, fígado, pâncreas e tecido adiposo, que controlam a homeostase da glucose[130]. Assim, conhecer de que forma os nutrientes que ingerimos conseguem afetar a expressão dos genes envolvidos nesta patologia, permite à nutrigenómica desenvolver recomendações mais precisas para a prevenção e controlo da DMT2[113].

3.2.4 Nutrientes e a expressão genética nas Doenças Cardiovasculares

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são um conjunto de patologias que afetam o coração e os vasos sanguíneos. O desenvolvimento destas doenças está altamente correlacionado com a aterosclerose, uma doença degenerativa inflamatória dos vasos sanguíneos. Das abordagens terapêuticas conhecidas, a mudança dos hábitos de vida e implementação de uma alimentação saudável apresentam-se como essenciais para a prevenção e tratamento de DCV[131]. Devido à importância reconhecida que a dieta tem como fator de risco na progressão da doença, juntamente com a própria predisposição genética, um melhor entendimento sobre o impacto da dieta na expressão dos genes envolvidos no aparecimento e progressão das DCV é necessário[132].

Como foi mencionado, o aparecimento de DCV está relacionado diretamente com processos pró-inflamatórios, como a aterosclerose, que levam à lesão dos vasos sanguíneos e à formação de placas. Fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose como níveis elevados de LDL, glucose e homocisteína no sangue, assim como também produtos resultantes do tabagismo, atuam de forma sinérgica, levando ao *stress* do retículo endoplasmático endotelial. A ação destes fatores ao longo do tempo, leva ao aumento da permeabilidade das paredes das artérias para as lipoproteínas, especialmente para as LDL[132]. Consequentemente, a acumulação de LDL nas artérias desencadeia a expressão de várias moléculas de adesão endotelial, de leucócitos e de citocinas, recrutando monócitos circulantes, que aderem à parede das artérias e migram para o espaço subendotelial. No espaço subendotelial, os monócitos diferenciam-se em macrófagos, onde começam a oxidar as partículas de LDL. Os macrófagos ao oxidarem as partículas LDL sofrem apoptose, depositando-se no espaço endotelial. Isto leva à libertação de mais citocinas pró-inflamatórias, que vão recrutar mais monócitos que se continuam a depositar, formando uma camada trombogénica. As plaquetas do sangue começam a aderir a esta camada, libertando fatores de crescimento, que levam a modificações nas paredes vasculares e à formação de uma placa aterosclerótica. A acumulação continua destas placas pode levar à formação de trombos e outros eventos cardiovasculares[133].

Um tipo de nutriente que tem sido extensamente estudado devido às suas propriedades de regular a expressão de genes nas células vasculares, induzindo efeitos anti-inflamatórios e anti-trombóticos, são os ácidos gordos polinsaturados (PUFA) ómega-3[134]. Um estudo *in vitro* realizado em 2011 por *De Caterina R. et al.*, tentou avaliar o efeito do ácido gordo ómega 3 mais abundante, o Ácido docosaenoico ou DHA, na inflamação endotelial.

Foi observado que o DHA inibe a produção de várias citocinas pró-inflamatórias, e inibe também a expressão de genes envolvidos na ativação endotelial, como a expressão da molécula de adesão às células vasculares, (VCAM-1), a molécula de adesão intercelular (ICAM-1), assim como a expressão da enzima cicloxigenase 2 (COX-2), uma enzima pró-inflamatória. Foi também observado que o DHA quando incorporado nas células endoteliais, diminui a geração de espécies reativas de oxigênio intracelulares, inibindo algumas vias de sinalização celular, dependentes destas moléculas, como é o caso do fator nuclear - kB (NF-kB), envolvido na expressão da maioria dos genes pro-inflamatórios das células endoteliais vasculares e monócitos. Adicionalmente, pensa-se que os ômega-3 ao regularem a expressão e atividade dos PPAR, conseguem regular a expressão de alguns genes lipogénicos, como a sintase de ácidos gordos e o PSK9[134]. Vários estudos em humanos têm sido conduzidos para avaliar o efeito dos PUFAs ômega-3 na regulação dos genes das células endoteliais e adiposas. Um estudo de 2009, conduzido por *van Dijk S.J. et al.*, avaliou a forma como os PUFAs ômega-3 afetam o perfil transcriptómico do tecido adiposo em sujeitos com sobrepeso e obesos. Conclui-se então que, enquanto dietas ricas em ácidos gordos saturados induziam a expressão de genes pro-inflamatórios, dietas ricas em ômega-3 diminuía a ativação destes genes no tecido adiposo[135]. O efeito da suplementação com PUFAs ômega-3 no perfil de expressão de genes das células mononucleares sanguíneas, foi primeiramente reportada num estudo de 2009, realizado por *Bouwens M. et al.* Foi observado uma diminuição dos níveis dos triglicerídeos no grupo que fez suplementação. A nível da regulação da expressão de genes, a suplementação com ômega-3 revelou diminuir significativamente a expressão de genes envolvidos nos processos inflamatórios e aterogénicos da aterosclerose, como a expressão de moléculas de adesão celular, do NF-kB e PPAR[136]. De uma forma geral, os estudos do efeito dos PUFAs ômega-3 na modulação da expressão genética na aterosclerose, mostraram um claro benefício associado a este nutriente no que toca a diminuir a expressão de genes pro-inflamatórios e genes associados ao metabolismo lipídico, oferecendo assim proteção no desenvolvimento de aterosclerose e as suas consequências[132].

3.2.5 Nutrientes e a expressão genética na Obesidade

A obesidade é uma condição crónica onde há uma acumulação excessiva de gordura no corpo como resultado de um desequilíbrio entre a energia consumida e a energia gasta. Além disto, a obesidade apresenta-se como principal fator de risco para o aparecimento de outras patologias como síndrome metabólica, DM2, hipertensão e dislipidemia, levando ao aumento do risco de DCV. A patogenicidade da obesidade é complexa e multifatorial, onde fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e comportamentais desempenham um importante

papel no desenvolvimento da doença[137]. O aumento epidemiológico da obesidade nos últimos anos, pode estar associado com mudanças no estilo de vida, principalmente em países mais desenvolvidos, como hábitos alimentares menos saudáveis, estilo de vida sedentário e falta de exercício[138]. Assim, podemos perceber o papel que os fatores ambientais possuem no desenvolvimento da obesidade, e que ao conseguirmos modificá-los podemos conseguir ajudar a prevenir o desenvolvimento da obesidade. Para tal, um melhor entendimento do efeito dos nutrientes na expressão dos genes e nos processos metabólicos envolvidos na obesidade é necessária[137]. Além disto, é importante também perceber de que forma estes fatores ambientais interagem com a predisposição genética de cada indivíduo no desenvolvimento da obesidade e outras doenças metabólicas[139].

A gordura proveniente da dieta é um importante macronutriente que desempenha funções relevantes no metabolismo, regulando funções celulares e contribuindo para a síntese de hormonas. Contudo, o tipo e a qualidade da gordura ingerida são fatores determinantes quando falamos no desenvolvimento de obesidade e outras doenças metabólicas. De facto, gorduras saturadas têm sido associadas com maior prevalência de obesidade e resistência à insulina, enquanto dietas ricas em ácidos gordos monoinsaturados e polinsaturados, podem prevenir e atenuar o desenvolvimento destas doenças. Uma forma de que os ácidos gordos têm de influenciar a expressão genética, é através do seu papel no metabolismo do tecido adiposo. Vários efeitos têm vindo a ser descritos na adipogénese do tecido adiposo unilocular, dependendo do tipo de gordura ingerida. Isto resulta de diferentes ações nos vários fatores de transcrição envolvidos na adipogénese, como o PPAR γ . Além disto, os ácidos gordos provenientes da dieta conseguem influenciar o desenvolvimento de obesidade através da regulação da produção de adipocinas, como a leptina e a adiponectina, que têm um papel fundamental no controlo do consumo de comida e na composição corporal. Como dito anteriormente, esta regulação depende do tipo de ácidos gordos ingeridos, onde ácidos gordos polinsaturados, por exemplo, conseguem diminuir o grau de inflamação do tecido adiposo associado com a obesidade e induzir a mudanças na produção das adipocinas, resultando num menor consumo de alimentos e melhor resistência à insulina[137].

Assim como as gorduras, os hidratos de carbono também conseguem regular a expressão de genes relacionados com a obesidade nos diferentes tipos de células e tecidos. Dietas ricas em frutose podem aumentar o risco de desenvolver obesidade, contribuindo para o aumento da resistência à insulina e o aparecimento de síndrome metabólica. Isto deve-se ao facto de quantidades excessivas de frutose poderem desencadear fígado gordo, através do aumento da síntese de ácidos gordos a partir de hidratos de carbono. O metabolismo da

frutose difere da da glucose, levando assim, a ações metabólicas diferentes. Além disto a frutose reduz a produção de adiponectina e leptina no tecido adiposo, e estimula a ativação de cinases envolvidas em vias de sinalização no hipotálamo, que induzem o consumo de alimentos, o que aumenta o risco de obesidade. Adicionalmente, a frutose altera a expressão de genes como o PPAR γ (que aumenta a sensibilidade à insulina), genes envolvidos no *stress* oxidativo, na inflamação e induz resistência à leptina. Por outro lado, o metabolismo da glucose estimula a produção de leptina e inibe a estimulação do hipotálamo que leva ao aumento da ingestão alimentar[137].

As proteínas têm como principal função no organismo a reparação de tecidos, preservar a função imunológica do organismo, sintetizar hormonas, e em certas circunstâncias conseguem ser usadas na produção de energia. Dietas com quantidades moderadamente altas em proteínas têm sido usadas com sucesso no tratamento de obesidade. Estas dietas levam ao aumento do uso de energia pelo corpo, induzida pela digestão das proteínas e pelo aprimoramento do metabolismo das proteínas, como a transaminação. A presença ou a ausência de aminoácidos é detetada maioritariamente por um processo envolvendo o complexo mTOR. Estes processos ao detetarem a disponibilidade dos nutrientes ajustam os processos celulares para irem de encontro com as necessidades bioenergéticas do nosso organismo, podendo alterar a necessidade do nosso organismo de ingerir mais ou menos alimentos. Como foi dito anteriormente, a leucina atua na ativação do complexo mTOR. Injeção central de leucina demonstrou reduzir a ingestão de comida, no entanto, ainda não é claro que a suplementação com leucina tem um impacto significativo na ingestão de comida e na redução de obesidade. Além da leucina, o aminoácido metionina também demonstrou ter potencial para influenciar a expressão de genes envolvidos na obesidade. A restrição de metionina em ratos demonstrou conseguir reduzir a esteatose de adipócitos e aumentar a sensibilidade à insulina. Isto parece dever-se a um efeito mimético da restrição calórica na redução do tecido adiposo, onde há uma compensação através do aumento do gasto calórico, e diminuição da expressão de moléculas pró-inflamatórias no tecido adiposo e fígado. Embora aminoácidos específicos parecem ter um papel na expressão genética, mais estudos precisam de ser feitos para percebermos completamente o seu papel nos processos transcriptómicos[137].

Além dos macronutrientes, existem vários compostos bioativos alimentares que têm vindo a ser descritos como capazes de modular a expressão de genes e proteínas envolvidas na regulação do consumo de alimentos, na lipogénese, na lipólise, na oxidação de ácidos gordos, sensibilidade à insulina e homeostase da glucose. Assim, o uso destes compostos

podem constituir uma potencial estratégia complementar na prevenção e tratamento da obesidade. O resveratrol, por exemplo, tem vindo a ganhar interesse científico devido à sua capacidade de mimetizar a restrição calórica. O resveratrol tem demonstrado capacidade de suprimir a lipogénese, estimular a lipólise e a oxidação de ácidos gordos, assim como demonstrou possuir um efeito termogénico. No entanto, mais estudos necessitam de ser feitos em humanos, para confirmar os potenciais benefícios da suplementação de resveratrol, na prevenção e tratamento de obesidade. Alguns alcaloides, como a capsaicina, a cafeína, a efedrina e a nicotina, também demonstraram ter um efeito na perda de peso, já que conseguem estimular o efeito termogénico. Por fim, dietas ricas em colina e betaína demonstraram estar associadas com menor resistência à insulina, melhor composição corporal, e diminuição do desenvolvimento de esteatose do fígado. No entanto, o mecanismo molecular por de trás destes efeitos ainda precisa de ser elucidado[137].

4. Farmaconutrigenética

Além da nutrição, outro fator externo a que o nosso corpo está exposto, e que influencia o estado de saúde, é a medicação. Variações genéticas também alteram a forma como os medicamentos atuam e são processados no corpo. Uma disciplina que tem vindo imergir no âmbito da ligação entre a genética e as interações nutriente-medicamento é a farmaconutrigenética, que se foca no estudo de como as variações genéticas influenciam a resposta individual à combinação de nutrientes e fármacos[140].

Um exemplo que pode ser abordado no âmbito da farmaconutrigenética é a relação dos fenótipos da sensibilidade ao sódio no aumento da pressão arterial e na hipertensão. Os fenótipos de sensibilidade ao sódio são predefinidos geneticamente e categorizam a população em diferentes grupos. Estes grupos incluem indivíduos que são mais resistentes ao sódio, onde a ingestão de sal não influencia tanto a pressão arterial, e os indivíduos sensíveis ao sódio, onde a ingestão de sal consegue influenciar significativamente a pressão arterial. Indivíduos com hipertensão e com o fenótipo de sensibilidade ao sódio têm maior risco de mortalidade, quando não existe um controlo adequado da pressão arterial e da ingestão de sal. Avaliar os indivíduos relativamente à sua sensibilidade para o consumo de sal pode ajudar os profissionais de saúde a selecionar a melhor estratégia a adotar para reduzir a pressão arterial dos seus pacientes. Para indivíduos com hipertensão e que têm maior sensibilidade ao sódio, uma restrição mais agressiva na ingestão de sal (cerca de 1500 mg de sal ingerido/dia) é bastante eficaz na diminuição da pressão arterial. No entanto, para indivíduos hipertensos, mas que são menos sensíveis ao sódio, esta abordagem pode não ser tão eficaz, sendo necessário priorizar

outras abordagens como a redução do excesso de peso ou ainda a utilização de medicação anti-hipertensiva[141]. Além disto, pacientes que usam diversos agentes anti-hipertensores e que são mais sensíveis ao sódio da dieta, poderão conseguir diminuir o número de medicamentos utilizados através de uma redução no consumo de sal[140].

Outro exemplo é a interação entre o sumo de toranja e os medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP3A4. A CYP3A4 é uma enzima presente no fígado, e é responsável por metabolizar um grande número de fármacos[142]. O gene que confere a CYP3A4 é um gene bastante conservado entre os indivíduos das populações Europeias, Africanas, Asiáticas e Americanas (o alelo do tipo selvagem tem uma prevalência de: 94,9%-99,7%)[143]. Alguns alimentos, como o sumo de toranja, conseguem inibir a CYP3A4. A inibição da CYP3A4, provoca que os fármacos metabolizados por ela, sejam menos biotransformados, levando a uma maior exposição do fármaco, o que pode provocar toxicidade. Esta inibição ocorre de forma irreversível, e parece resultar da aceleração da degradação da enzima e também da redução da tradução do seu mRNA[144]. Assim, é importante que os nutricionistas e farmacêuticos tenham conhecimento sobre este tipo de interações entre o sumo de toranja e fármacos metabolizados pela CYP3A4, e que consigam trabalhar de forma multidisciplinar, fornecendo orientações alimentares eficazes a doentes que utilizam este tipo de medicação[140].

Informação sobre os genes que influenciam a biotransformação de fármacos, assim como, informação sobre os vários genes que impactam as interações nutriente-medicamento, têm o potencial de vir a demonstrar de que forma os campos da nutrição e da farmácia conseguem ser interligados na terapia personalizada, levando à obtenção de melhores resultados na prevenção e tratamento de doenças[140].

5. Riscos e obstáculos da nutrigenómica e nutrigenética

A nutrigenética e a nutrigenómica têm gerado grandes expectativas no que toca à prevenção de doenças crónicas, como as DCV e a diabetes, através de intervenções nutricionais individualizadas. No entanto, com o desenvolvimento destas ciências emergiram também vários obstáculos à sua aplicação, como questões éticas e sociais[145].

A nutrição personalizada requer a utilização de dados pessoais de saúde, como é o caso da informação genética. Tal informação é de um carácter sensível e requer uma utilização de forma responsável e ética. Assim, na medida que este tipo de informação será cada vez mais recolhida, é necessário a criação de processos regulamentares que protejam os dados

genéticos pessoais, sendo necessário que todos os profissionais envolvidos no processamento deste tipo de informação esteja ciente da necessidade do uso responsável e profissional desta informação[146].

A realização de testes genéticos pode revelar a predisposição para uma variedade de doenças e problemas de saúde no indivíduo que realiza o teste. No entanto, existe a probabilidade de um dos seus familiares diretos tenham as mesmas características hereditárias. Esta possibilidade pode levar a alguns pais a querer realizar este tipo de testes nos seus filhos, como uma forma de identificar algum problema de saúde de forma atempada. De um ponto de vista ético, e como acontece do ponto de vista clínico, a decisão autónoma e informada da criança deve ser respeitada e priorizada. Apenas em casos em que uma intervenção individualizada precoce levará à redução de consequências graves no futuro da criança, é que se devem fazer exceções[147].

A comida está geralmente associada ao prazer e faz parte da identidade pessoal e cultural de cada um. A comida é, portanto, um aspeto felicidade e bem-estar da vida humana, onde as refeições fazem parte da vida social de cada um, não sendo apenas uma ferramenta para a saúde. A individualização da dieta, baseada na informação genética, pode ter um impacto negativo no aspeto social da comida, podendo levar à medicalização da comida, onde o indivíduo passa a ver o alimento como um medicamento, afetando assim a relação de prazer com a comida[148].

Até ao momento, apenas um número relativamente pequeno de genes foi estudado no âmbito da nutrigenética e nutrigenómica, comparativamente à dimensão e complexidade do genoma humano. Assim, a causalidade e o aspeto multifatorial das várias doenças, como a interação de diferentes genes, continua pouco conhecida. Para algumas doenças monogénicas, existe evidência clara que suporta o uso da nutrição personalizada, no entanto, o conhecimento relativamente a doenças de origem multifatorial continua ainda pouco desenvolvido[146].

6. Papel do farmacêutico

O farmacêutico como um profissional de saúde pública com uma formação académica bastante abrangente nas áreas de farmacologia, biologia molecular, fisiopatologia, bioquímica e nutrição, consegue assumir um papel importante no desenvolvimento e aplicação das áreas da nutrigenética e nutrigenómica. Apesar da nutrigenética e a nutrigenómica exigirem uma formação e conhecimentos específicos, o farmacêutico possui as bases e a formação

necessárias para conseguir cooperar de forma integrada junto dos restantes profissionais de saúde, nas áreas de farmácia comunitária, investigação, indústria farmacêutica, análises clínicas, farmácia hospitalar, entre outras.

Através da investigação e desenvolvimento, é possível descobrir novos biomarcadores para as várias patologias, detetar novos SNPs envolvidos no desenvolvimento e predisposição das doenças, desenvolver novos métodos analíticos e dispositivos, mais eficazes e menos dispendiosos, para detetar estes parâmetros, seja no âmbito da genómica e mapeamento de genes, da transcriptómica, da proteómica e da metabolómica. Além disto, o farmacêutico consegue contribuir para o desenvolvimento de novas terapias génicas para o tratamento de doenças genéticas.

Ao nível da indústria farmacêutica o farmacêutico consegue desenvolver novos dispositivos de medição dos parâmetros que afetam as várias patologias, assim como o desenvolvimento de testes genéticos acessíveis e fiáveis, que permitam a deteção de polimorfismos com impacto em determinadas doenças.

A área de análises clínicas permite a testagem genética, fornecendo informações para predisposição e deteção de patologias no ser humano.

Na área dos assuntos regulamentares, o farmacêutico tem um papel no desenvolvimento de *guidelines* que vão harmonizar os processos de decisão nas medidas nutricionais baseadas nos perfis genéticos a serem utilizadas. Além disto, esta área permite a criação de normas para a regulamentação da proteção de dados relativamente à informação genética de cada um.

Na farmácia hospitalar, o farmacêutico consegue contribuir na realização do mapeamento genético à nascença e nos doentes, sobretudo aqueles que apresentam familiares com o mesmo historial clínico.

O farmacêutico pode atuar na área da farmaconutrigenética, em colaboração com os nutricionistas, contribuindo para o melhor entendimento da influência que certos genes têm na interação medicamento-alimento e de que forma podemos transpor esta relação para a prática clínica.

Por fim, o farmacêutico na farmácia comunitária, conseguirá contribuir através da comercialização de testes genéticos e acompanhamento clínico, onde conseguirá providenciar um aconselhamento personalizado no âmbito da terapêutica e da nutrição, consoante o seu

perfil genético. Além disto, as farmácias contam com a presença serviços de nutrição, onde num futuro próximo, a realização de testes genéticos na farmácia poderá se aliar a serviços de nutrição personalizada na farmácia.

7. Conclusão e perspectivas futuras

Cada vez mais, há evidência que as áreas da nutrigenética e nutrigenómica estão a incorporar um papel fundamental no estudo dos efeitos que a nutrição tem na saúde humana, através do uso das tecnologias “omics” e novos biomarcadores. O facto de o perfil genético conseguir impactar as necessidades nutricionais de cada um, tem-se tornado cada vez mais evidente. No entanto, a tradução deste conhecimento para recomendações baseadas no genótipo individual, só é praticável nos casos em que o efeito do genótipo se sobrepõe ao efeito de outros fatores, sendo o fator determinante para o estado nutricional e de saúde desse indivíduo ou subgrupo genético. A quantidade imensa de novos conhecimentos que a nutrigenética e a nutrigenómica têm vindo a fornecer, levarão a que no futuro se torne bastante evidente quais os fatores genéticos que terão maior influência no momento de formular recomendações para certos subgrupos genéticos com bastante prevalência na população humana. Tendo em conta que, cada indivíduo, mesmo dentro do mesmo subgrupo genético, responde de forma diferente a uma determinada mudança na alimentação, será necessário a combinação dos conhecimentos fornecidos pela nutrigenética e nutrigenómica para testar se as recomendações individualizadas fornecidas aos pacientes produzem as mudanças nutricionais expectáveis de forma a melhorar o seu nível de saúde. A abordagem baseada na evidência é a única forma de se assegurar que o conhecimento gerado pela nutrigenética e pela nutrigenómica é implementado e usado de forma correta. Assim, estando a nutrição cada vez mais integrada na medicina preventiva, é necessário que os nutricionistas, assim como os médicos e os outros profissionais de saúde, como os farmacêuticos, sejam corretamente educados para o âmbito da nutrigenética/nutrigenómica, para que consigam integrar estes conhecimentos na sua área de atuação.

O desenvolvimento de uma abordagem individualizada para a prevenção de doenças dentro do campo da nutrição, necessitará de um melhor entendimento sobre a interação entre os nutrientes e os genes, assim como, do seu impacto no fenótipo. Isto levará à identificação e priorização de que estratégias são mais apropriadas para a intervenção nutricional. Enquanto que, desafios associados com o estudo da relação entre a nutrigenética/nutrigenómica e a doença não vão ser fáceis de superar, as implicações na saúde pública são enormes. É

necessário considerar em que ordem é que a saúde pública vai beneficiar com este tipo de recomendações individualizadas. Surgem por isso diversas questões:

- Qual vai ser o custo de uma nutrição personalizada e o seu aconselhamento?
- Será que as pessoas estarão motivadas para seguir este tipo de recomendações individualizadas?
- Será praticável a aplicação desta área de forma integrada com a medicina preventiva?
- Será que este tipo de abordagem levará as pessoas a começar a olhar para os alimentos como um medicamento?

Por fim, tendo em conta que, áreas como a medicina, farmacologia e a nutrição tenderão a evoluir cada vez mais para uma abordagem personalizada e individualizada, a nutrigenética e a nutrigenómica, apresentam-se como um futuro promissor da área da nutrição, onde a longo prazo, a sua aplicação poderá complementar as recomendações dietéticas atuais, conseguindo otimizar a área da nutrição e da saúde, no que toca a obter resultados na melhoria da qualidade vida e saúde da população, e a diminuir os efeitos associados com o envelhecimento.

8. Bibliografia

- [1] O. JM and M. V, “Nutrigenomics and nutrigenetics,” *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 15, no. 2, pp. 101–108, Apr. (2004).
- [2] M. DM, W. W, and W. G, “Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition,” *FASEB J.*, vol. 19, no. 12, pp. 1602–1616, Oct. (2005).
- [3] W. Willett, “Nutritional epidemiology,” *Artic. J. Nutr.*, (2012).
- [4] C. T. Sempos, K. Liu, and N. D. Ernst, “Food and nutrient exposures: What to consider when evaluating epidemiologic evidence,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 69, no. 6, pp. 1330S–1338S, (1999).
- [5] P. U, C. RI, P. H, and G.-D. K, “Implications of day-to-day variability on measurements of usual food and nutrient intakes,” *J. Nutr.*, vol. 133, no. 1, pp. 232–235, Jan. (2003).
- [6] N. F *et al.*, “Molecular nutrition research: the modern way of performing nutritional science,” *Nutrients*, vol. 4, no. 12, pp. 1898–1944, (2012).
- [7] E.-K. L, U. PM, N. O, R. H, and V. SE, “Lifestyle and cardiovascular disease risk factors as determinants of total cysteine in plasma: the Hordaland Homocysteine Study,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 70, no. 6, pp. 1016–1024, (1999).
- [8] E. AK *et al.*, “Homocysteine, cysteine, and body composition in the Hordaland Homocysteine Study: does cysteine link amino acid and lipid metabolism?,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 88, no. 3, pp. 738–746, Sep. (2008).
- [9] E. AK, C. C, V.-G. M, S. AD, R. H, and C. R, “Dietary cystine level affects metabolic rate and glycaemic control in adult mice,” *J. Nutr. Biochem.*, vol. 23, no. 4, pp. 332–340, Apr. (2012).
- [10] P. M, M. S, P. I, C. A, Y. P, and J. SJ, “Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 69, no. 1, pp. 88–95, (2001).
- [11] J. EH and K. AS, “Translating knowledge generated by epidemiological and in vitro studies into dietary cancer prevention,” *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 52 Suppl 1, no. SUPPL. 1, Jun. (2008).
- [12] B. M. Margetts and M. Nelson, “Design concepts in nutritional epidemiology,” *Des. Concepts Nutr. Epidemiol.*, pp. 1–472, Sep. (2009).
- [13] J. L. Vizmanos, N. C. P. Cross, and F. J. Novo, “The Nature of Traits, Genes and Variation,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 3–9, Jan. (2020).

- [14] R. De Caterina, J. Alfredo Martinez, and M. Kohlmeier, *Principles of nutrigenetics and nutrigenomics: Fundamentals for individualized nutrition*. Elsevier, (2019).
- [15] S. AP, “Genetic variation: nutritional implications,” *World Rev. Nutr. Diet.*, vol. 93, pp. 1–28, (2004).
- [16] O. JM and M. V, “Nutrigenomics and nutrigenetics,” *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 15, no. 2, pp. 101–108, Apr. (2004).
- [17] O. JM and C. D, “Nutritional genomics,” *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, vol. 5, pp. 71–118, (2004).
- [18] S. PJ, “Human nutrition and genetic variation,” *Food Nutr. Bull.*, vol. 28, no. 1 Suppl International, (2007).
- [19] T. SA and V. BC, “Patterns of human genetic diversity: implications for human evolutionary history and disease,” *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, vol. 4, pp. 293–340, (2003).
- [20] M. Kohlmeier, “Molecular Biology of Genetic Variants,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 11–16, Jan. (2020).
- [21] M. DM, W. W, and W. G, “Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition,” *FASEB J.*, vol. 19, no. 12, pp. 1602–1616, Oct. (2005).
- [22] L. Bordoni and R. Gabbianelli, “Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition,” *Biochimie*, vol. 160, pp. 156–171, May (2019).
- [23] R. M. Lamuela-Raventos, R. Estruch, and R. Kirwan, “Chapter 30 - Genetic Individuality and Alcohol Consumption,” R. D. E. Caterina, J. A. Martinez, and M. B. T.-P. of N. and N. Kohlmeier, Eds. Academic Press, (2020).
- [24] M. AM, “Genetic variation and nutritional requirements,” *World Rev. Nutr. Diet.*, vol. 93, pp. 153–163, (2004).
- [25] Associação Portuguesa de Nutrição, “Nutrition Fact Sheet | Hidratos de Carbono e Saúde,” vol. 3, no. visita 1, pp. 1–6, (2018).
- [26] Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto and Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável da Direção-Geral da Saúde, “Roda Da Alimentação Mediterrânica - Cultura, Tradição e Equilíbrio,” *Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável*. p. 1, (2016).
- [27] A. S. Cole and J. E. Eastoe, “Carbohydrate metabolism,” *Biochem. Oral Biol.*, pp. 224–

248, Jan. (1988).

- [28] C. Ibáñez and A. R. De Molina, “Carbohydrates and Nutrigenetics,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 203–209, Jan. (2020).
- [29] L. JW, N. SL, H. MA, and S. A, “Inter-individual differences in response to dietary intervention: integrating omics platforms towards personalised dietary recommendations,” *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 72, no. 2, pp. 207–218, May (2013).
- [30] O. Ilnytska and G. Argyropoulos, “The role of the Agouti-related protein in energy balance regulation,” *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 65, no. 17. *Cell Mol Life Sci*, pp. 2721–2731, Sep. (2008).
- [31] A. Katsuki *et al.*, “Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 5, pp. 1921–1924, (2001).
- [32] R. J. F. Loos *et al.*, “Two ethnic-specific polymorphisms in the human Agouti-related protein gene are associated with macronutrient intake,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 82, no. 5, pp. 1097–1101, (2005).
- [33] D. L. Marks *et al.*, “Ala67Thr Polymorphism in the Agouti-Related Peptide Gene Is Associated with Inherited Leanness in Humans,” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 126 A, no. 3, pp. 267–271, Apr. (2004).
- [34] K. M. Eny, P. N. Corey, and A. El-Sohemy, “Dopamine D2 receptor genotype (C957T) and habitual consumption of sugars in a free-living population of men and women,” *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*, vol. 2, no. 4–5, pp. 235–242, May (2010).
- [35] O. Ramos-Lopez, A. Panduro, I. Rivera-Iñiguez, and S. Roman, “Dopamine D2 receptor polymorphism (C957T) is associated with sugar consumption and triglyceride levels in West Mexicans,” *Physiol. Behav.*, vol. 194, pp. 532–537, Oct. (2018).
- [36] E. Szymańska *et al.*, “Hepatic glycogen storage diseases: Pathogenesis, clinical symptoms and therapeutic management,” *Arch. Med. Sci.*, vol. 17, no. 2, pp. 304–313, Feb. (2021).
- [37] M. Dashty, “A quick look at biochemistry: Carbohydrate metabolism,” *Clin. Biochem.*, vol. 46, no. 15, pp. 1339–1352, (2013).
- [38] P. C *et al.*, “Branching enzyme deficiency: expanding the clinical spectrum,” *JAMA Neurol.*, vol. 71, no. 1, pp. 41–47, (2014).
- [39] A. P. Soggia, M. L. Correa-Giannella, M. A. H. Fortes, A. M. C. Luna, and M. A. A. Pereira, “A novel mutation in the glycogen synthase 2 gene in a child with glycogen storage

- disease type 0,” *BMC Med. Genet.* 2010 111, vol. 11, no. 1, pp. 1–5, Jan. (2010).
- [40] Q. R, M. A, and S. B, “Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V),” *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 2014, no. 11, Nov. (2014).
- [41] R. A *et al.*, “The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 113, no. 3, pp. 171–176, Nov. (2014).
- [42] C. JY, J. HS, and M. BC, “Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: etiology and therapy,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 6, no. 12, pp. 676–688, Dec. (2010).
- [43] K. PS, S. B, and K. DD, “Gene therapy for glycogen storage diseases,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 28, no. R1, pp. R31–R41, Oct. (2019).
- [44] B. A. Hannon, N. A. Khan, and M. Teran-Garcia, “Nutrigenetic contributions to dyslipidemia: A focus on physiologically relevant pathways of lipid and lipoprotein metabolism,” *Nutrients*, vol. 10, no. 10. MDPI AG, Oct. 02, (2018).
- [45] H. L, M. N, A. A, and D. S. G, “Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease,” *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 2015, no. 6, Jun. (2015).
- [46] H. BA, T. SV, A. R, and T.-G. M, “Clinical Outcomes of Dietary Replacement of Saturated Fatty Acids with Unsaturated Fat Sources in Adults with Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials,” *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 71, no. 1–2, pp. 107–117, Jul. (2017).
- [47] E. R *et al.*, “Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013;368:1279-90,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 25, pp. 2441–2442, Jun. (2018).
- [48] A. D. Marais, “Familial hypercholesterolaemia,” *Clin. Biochem. Rev.*, vol. 25, no. 1, pp. 49–68, Feb. 2004, Accessed: Jul. 06, (2021).
- [49] G. IJ, E. RH, and A. NA, “Regulation of fatty acid uptake into tissues: lipoprotein lipase- and CD36-mediated pathways,” *J. Lipid Res.*, vol. 50 Suppl, no. Suppl, Apr. (2009).
- [50] K. R. Feingold, “Introduction to Lipids and Lipoproteins,” *Endotext*, Jan. 2021, Accessed: Jul. 06, (2021).
- [51] de B. TW *et al.*, “Lipoprotein lipase gene mutations D9N and N291S in four pedigrees with familial combined hyperlipidaemia,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 26, no. 8, pp. 631–639,

(1996).

- [52] D. RC *et al.*, “Genetic differences between the determinants of lipid profile phenotypes in African and European Americans: the Jackson Heart Study,” *PLoS Genet.*, vol. 5, no. 1, Jan. (2009).
- [53] M. Overgaard, C. L. Brasen, D. Svaneby, S. Feddersen, and M. Nybo, “Familial lipoprotein lipase deficiency: A case of compound heterozygosity of a novel duplication (R44Kfs*4) and a common mutation (N291S) in the lipoprotein lipase gene,” *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 50, no. 4, pp. 374–379, Jul. (2013).
- [54] K. A. Ayyappa *et al.*, “High fat diet modifies the association of lipoprotein lipase gene polymorphism with high density lipoprotein cholesterol in an Asian Indian population,” *Nutr. Metab.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, Jan. (2017).
- [55] R. V, M. V, V. R, A. AK, D. R, and M. RA, “Association of lipoprotein lipase Hind III and Ser 447 Ter polymorphisms with dyslipidemia in Asian Indians,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 97, no. 9, pp. 1337–1342, May (2006).
- [56] S. NJ *et al.*, “Genomewide association analysis of coronary artery disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 5, pp. 443–453, Aug. (2007).
- [57] C. S. Paththinige, N. D. Sirisena, and V. H. W. Dissanayake, “Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia - a comprehensive literature review,” *Lipids Health Dis.*, vol. 16, no. 1, Jun. (2017).
- [58] H. HH, B. MS, and G. JL, “Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia,” *Hum. Mutat.*, vol. 1, no. 6, pp. 445–466, (1992).
- [59] S. AK and N. RP, “Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia,” *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, vol. 4, no. 4, pp. 214–225, Apr. (2007).
- [60] M. Vrablík, R. Ceska, and A. Horínek, “Major apolipoprotein B-100 mutations in lipoprotein metabolism and atherosclerosis,” *Physiol. Res.*, vol. 50, no. 4, pp. 337–343, (2001).
- [61] A. LH, M. AR, A. Z, and A. RL, “Familial defective apolipoprotein B-100: A review,” *J. Clin. Lipidol.*, vol. 10, no. 6, pp. 1297–1302, Nov. (2016).
- [62] X. M *et al.*, “Apolipoprotein E Gene Variants and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2016, (2016).

- [63] S. M. Fullerton *et al.*, "Apolipoprotein E Variation at the Sequence Haplotype Level: Implications for the Origin and Maintenance of a Major Human Polymorphism," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 67, no. 4, pp. 881–900, Oct. (2000).
- [64] R. Chaudhary *et al.*, "Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease," *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 11, p. 36, Apr. (2012).
- [65] R. DA and A. GE, "Exercise, APOE genotype, and the evolution of the human lifespan," *Trends Neurosci.*, vol. 37, no. 5, pp. 247–255, (2014).
- [66] T. PP, "Reverse cholesterol transport: high-density lipoprotein's magnificent mile," *Curr. Atheroscler. Rep.*, vol. 5, no. 5, pp. 386–393, (2003).
- [67] A. Tall, "An overview of reverse cholesterol transport," *Atherosclerosis*, vol. 109, no. 1, p. 337, Sep. (1994).
- [68] T. Schumacher and R. A. Benndorf, "ABC transport proteins in cardiovascular disease - A brief summary," *Molecules*, vol. 22, no. 4, Apr. (2017).
- [69] I. Rudkowska *et al.*, "Gene-diet interactions on plasma lipid levels in the Inuit population," *Br. J. Nutr.*, vol. 109, no. 5, pp. 953–961, Mar. (2013).
- [70] O. JM *et al.*, "Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 75, no. 1, pp. 38–46, (2002).
- [71] O. JM *et al.*, "Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study," *Circulation*, vol. 106, no. 18, pp. 2315–2321, Oct. (2002).
- [72] L. V, B. L, P. J, and D. R, "Role of rs3846662 and HMGCR alternative splicing in statin efficacy and baseline lipid levels in familial hypercholesterolemia," *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 26, no. 1, pp. 1–11, Jan. (2016).
- [73] G. ZW *et al.*, "Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 44, no. 6, pp. 858–867, Dec. (2019).
- [74] E. A, de M. VD, R. U, and L. DE, "Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach," *Prog. Lipid Res.*, vol. 47, no. 3, pp. 172–187, May (2008).
- [75] K. B *et al.*, "FADS1 and FADS2 Polymorphisms Modulate Fatty Acid Metabolism and

- Dietary Impact on Health,” *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 39, pp. 21–44, Aug. (2019).
- [76] B. MC and M. L, “Can we produce true tolerance in patients with food allergy?,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 131, no. 1, pp. 14–22, Jan. (2013).
- [77] S. B. El Dadon and R. Reifen, “Epigenetics in Food Allergies: The Missing Piece of the Puzzle,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 403–409, Jan. (2020).
- [78] W. Manuyakorn and P. Tanpowpong, “Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances,” <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1490099>, vol. 39, no. 1, pp. 32–40, Jan. (2018).
- [79] Z. Y, B. HW, S. A, H. EG, and R. M, “The differential diagnosis of food intolerance,” *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 106, no. 21, pp. 359–370, May (2009).
- [80] H. JS, D. L. C, S. M, S. RJ, S. A, and van T. M, “Functional Disorders: Children and Adolescents,” *Gastroenterology*, vol. 150, no. 6, pp. 1456-1468.e2, May (2016).
- [81] V. U, C. G, S. V, and D. G. R, “The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center,” *BMC Gastroenterol.*, vol. 14, no. 1, Nov. (2014).
- [82] A. Fasano, “Celiac Disease — How to Handle a Clinical Chameleon,” <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe030050>, vol. 348, no. 25, pp. 2568–2570, Oct. (2009).
- [83] F. Megiorni and A. Pizzuti, “HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing,” *J. Biomed. Sci. 2012 191*, vol. 19, no. 1, pp. 1–5, Oct. (2012).
- [84] W. VM and W. C, “Genetic background of celiac disease and its clinical implications,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 1, pp. 190–195, Jan. (2008).
- [85] L. KE and W. C, “Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 12, no. 9, pp. 507–515, Sep. (2015).
- [86] M. F *et al.*, “HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 4, pp. 997–1003, Apr. (2008).
- [87] E. Liu *et al.*, “Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country,” <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoal313977>, vol. 371, no. 1, pp. 42–49, Jul. (2014).
- [88] M. G and H. C, “High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a

- gluten-free diet: controlled study,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 98, no. 9, pp. 2023–2026, Sep. (2003).
- [89] M. RK, B. HA, R. EH, and G. RJ, “Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase,” *FASEB J.*, vol. 5, no. 13, pp. 2824–2832, Oct. (1991).
- [90] S. DM, “Genetics of lactase persistence and lactose intolerance,” *Annu. Rev. Genet.*, vol. 37, pp. 197–219, (2003).
- [91] C. J. E. Ingram, C. A. Mulcare, Y. Itan, M. G. Thomas, and D. M. Swallow, “Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence,” *Hum. Genet. 2008 1246*, vol. 124, no. 6, pp. 579–591, Nov. (2008).
- [92] Z. Wang, R. Fang, L. C. Olds, and E. Sibley, “Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase promoter by PDX-1,” <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00011.2004>, vol. 287, no. 3 50-3, Sep. (2004).
- [93] L. V *et al.*, “Lactase nonpersistence is directed by DNA-variation-dependent epigenetic aging,” *Nat. Struct. Mol. Biol.*, vol. 23, no. 6, pp. 566–573, Jun. (2016).
- [94] A. Anguita-Ruiz, C. M. Aguilera, and Á. Gil, “Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies,” *Nutr. 2020, Vol. 12, Page 2689*, vol. 12, no. 9, p. 2689, Sep. (2020).
- [95] L. MC, P. GC, and S. JD, “Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 27, no. 2, pp. 93–103, Jan. (2008).
- [96] T. RC *et al.*, “Genetic variation in the lactase gene, dairy product intake and risk for prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition,” *Int. J. cancer*, vol. 132, no. 8, pp. 1901–1910, Apr. (2013).
- [97] T. S *et al.*, “Lactase persistence, dietary intake of milk, and the risk for prostate cancer in Sweden and Finland,” *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 16, no. 5, pp. 956–961, May (2007).
- [98] H. MB, “Lactose intolerance in infants, children, and adolescents,” *Pediatrics*, vol. 118, no. 3, pp. 1279–1286, Sep. (2006).
- [99] J. M. Ordovas and V. Mooser, “Nutrigenomics and nutrigenetics,” *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 15, no. 2, pp. 101–108, (2004).
- [100] A. Chirita-Emandi and M. Niculescu, “Methods for Global Nutrigenomics and Precision

- Nutrition,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 49–58, Jan. (2020).
- [101] Z. X, Y. Y, W. D, C. G, and C. F, “Novel omics technologies in nutrition research,” *Biotechnol. Adv.*, vol. 26, no. 2, pp. 169–176, Mar. (2008).
- [102] D. RM, F. CP, O. JM, and K. KS, “Nutritional genomics in practice: where do we begin?,” *J. Am. Diet. Assoc.*, vol. 105, no. 4, pp. 589–598, (2005).
- [103] M. Müller and S. Kersten, “Nutrigenomics: goals and strategies,” *Nat. Rev. Genet.* 2003 44, vol. 4, no. 4, pp. 315–322, Apr. (2003).
- [104] T. E, D. C, and M. J, “Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics,” *J. Am. Diet. Assoc.*, vol. 106, no. 3, pp. 403–413, (2006).
- [105] G.-C. V, S. C, L. C, and C. A, “Advances in Nutrigenomics research: novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 51, no. 2, pp. 290–304, Jan. (2010).
- [106] F. J. Corrales and L. Odriozola, “Proteomic Analyses,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 69–74, Jan. (2020).
- [107] S. C. J. Sumner, S. McRitchie, and W. Pathmasiri, “Metabolomics for Biomarker Discovery and to Derive Genetic Links to Disease,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 75–79, Jan. (2020).
- [108] K. A and V. DA, “Perspectives for Metabolomics in Human Nutrition: An Overview,” *Nutr. Bull.*, vol. 33, no. 4, pp. 324–330, Dec. (2008).
- [109] R. Caterina and R. Madonna, “Nutrients and Gene Expression,” *World Rev. Nutr. Diet.*, vol. 93, pp. 99–133, (2004).
- [110] D. MJ, W. P, B. KA, and K. M, “Nutrition-hormone receptor-gene interactions: implications for development and disease,” *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 60, no. 1, pp. 63–72, Feb. (2001).
- [111] H. D, M. PF, and R. J, “Nutritional Regulation of Gene Expression: Carbohydrate-, Fat- and Amino Acid-Dependent Modulation of Transcriptional Activity,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 6, Mar. (2019).
- [112] M. Georgoulis, M. D. Kontogianni, and N. Yiannakouris, “Mediterranean Diet and Diabetes: Prevention and Treatment,” *Nutrients*, vol. 6, no. 4, p. 1406, Apr. (2014).
- [113] D. Langin and N. Viguerie, “Nutrients and Gene Expression in Type 2 Diabetes,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 441–445, Jan. (2020).

- [114] M. Prentki, E. Joly, W. El-Assaad, and R. Roduit, "Malonyl-CoA Signaling, Lipid Partitioning, and Glucolipototoxicity," *Diabetes*, vol. 51, no. suppl 3, pp. S405–S413, Dec. (2002).
- [115] N.-F. R, C. T, and C. C, "Nutrigenomics, beta-cell function and type 2 diabetes," *Curr. Genomics*, vol. 8, no. 1, pp. 29–42, Mar. (2007).
- [116] F. JC, "Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease," *Atherosclerosis*, vol. 205, no. 1, pp. 1–8, Jul. (2009).
- [117] G. Martin, K. Schoonjans, A. M. Lefebvre, B. Staels, and J. Auwerx, "Coordinate Regulation of the Expression of the Fatty Acid Transport Protein and Acyl-CoA Synthetase Genes by PPAR α and PPAR γ Activators," *J. Biol. Chem.*, vol. 272, no. 45, pp. 28210–28217, Nov. (1997).
- [118] A. Takahashi *et al.*, "Transgenic Mice Overexpressing Nuclear SREBP-1c in Pancreatic β -Cells," *Diabetes*, vol. 54, no. 2, pp. 492–499, Feb. (2005).
- [119] R. E, B. J, A. I, R. JA, S. B, and P. M, "Palmitate and oleate induce the immediate-early response genes c-fos and nur-77 in the pancreatic beta-cell line INS-1," *Diabetes*, vol. 48, no. 10, pp. 2007–2014, Oct. (1999).
- [120] C. K, "The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 10, no. 4, pp. 306–315, Aug. (2010).
- [121] E. Rochet *et al.*, "Induction by Glucose of Genes Coding for Glycolytic Enzymes in a Pancreatic β -Cell Line (INS-1)," *J. Biol. Chem.*, vol. 272, no. 5, pp. 3091–3098, Jan. (1997).
- [122] E. IB *et al.*, "Glucose and tolbutamide induce apoptosis in pancreatic beta-cells. A process dependent on intracellular Ca²⁺ concentration," *J. Biol. Chem.*, vol. 273, no. 50, pp. 33501–33507, Dec. (1998).
- [123] R. E *et al.*, "Long-term exposure of beta-INS cells to high glucose concentrations increases anaplerosis, lipogenesis, and lipogenic gene expression," *Diabetes*, vol. 47, no. 7, pp. 1086–1094, (1998).
- [124] K. C, A. MC, B. TJ, and L. DR, "Chronic hyperglycemia, independent of plasma lipid levels, is sufficient for the loss of beta-cell differentiation and secretory function in the db/db mouse model of diabetes," *Diabetes*, vol. 54, no. 9, pp. 2755–2763, Sep. (2005).
- [125] A. Takahashi *et al.*, "Transgenic Mice Overexpressing Nuclear SREBP-1c in Pancreatic

- β -Cells,” *Diabetes*, vol. 54, no. 2, pp. 492–499, Feb. (2005).
- [126] de O. CA, L. MQ, de M. MA, and C. EM, “Mechanisms of insulin secretion in malnutrition: modulation by amino acids in rodent models,” *Amino Acids*, vol. 40, no. 4, pp. 1027–1034, Apr. (2011).
- [127] D. LM and R. CJ, “Pancreatic beta-cell growth and survival in the onset of type 2 diabetes: a role for protein kinase B in the Akt?,” *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 287, no. 2, Aug. (2004).
- [128] K. G, M. CA, P. KL, R. MS, and M. ML, “Signaling elements involved in the metabolic regulation of mTOR by nutrients, incretins, and growth factors in islets,” *Diabetes*, vol. 53 Suppl 3, no. SUPPL. 3, Dec. (2004).
- [129] B. F and N. E, “Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 174, no. 11, pp. 1366–1377, (2017).
- [130] B. G *et al.*, “Nutrigenetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis,” *Nutrients*, vol. 6, no. 11, pp. 5338–5369, Nov. (2014).
- [131] F. M. Sacks *et al.*, “Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 136, no. 3, pp. e1–e23, Jul. (2017).
- [132] M. Massaro, E. Scoditti, N. Calabriso, M. A. Carluccio, P. Hugenholtz, and R. De Caterina, “Nutrients and Gene Expression in Cardiovascular Disease,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 469–481, Jan. (2020).
- [133] S. C. Bergheanu, M. C. Bodde, and J. W. Jukema, “Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment,” *Netherlands Hear. J.*, vol. 25, no. 4, p. 231, Apr. (2017).
- [134] D. C. R, “n-3 fatty acids in cardiovascular disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 25, pp. 2439–2450, Jun. (2011).
- [135] van D. SJ *et al.*, “A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 90, no. 6, pp. 1656–1664, Dec. (2009).
- [136] M. Bouwens *et al.*, “Fish-oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 90, no. 2, pp. 415–424, Aug. (2009).

- [137] F. I. Milagro, M. J. Moreno-Aliaga, and J. Alfredo Martínez, “Nutrients, Obesity and Gene Expression,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 431–440, Jan. (2020).
- [138] H. A et al., “Determinants and Consequences of Obesity,” *Am. J. Public Health*, vol. 106, no. 9, pp. 1656–1662, Sep. (2016).
- [139] H. Y and Q. L, “Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 4, Apr. (2017).
- [140] O. Dong and T. Wiltshire, “Pharmacogenetics: The Impact of Genetics on Nutrient–Drug Interactions,” *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, pp. 519–524, Jan. (2020).
- [141] A. DK and C. SA, “Pharmacogenetics of antihypertensive treatment: detailing disciplinary dissonance,” *Pharmacogenomics*, vol. 10, no. 8, pp. 1295–1307, (2009).
- [142] R. Sikka, B. Magauran, A. Ulrich, and M. Shannon, “SPECIAL CONTRIBUTIONS Bench to Bedside: Pharmacogenomics, Adverse Drug Interactions, and the Cytochrome P450 System,” vol. 12, no. 12, (2005).
- [143] Z. Y, I.-S. M, and L. VM, “Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 102, no. 4, pp. 688–700, Oct. (2017).
- [144] J. Kiani and S. Z. Imam, “Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs,” *Nutr. J.*, vol. 6, (2007).
- [145] T. Hurlimann, V. Menuz, J. Graham, J. Robitaille, M. C. Vohl, and B. Godard, “Risks of nutrigenomics and nutrigenetics? What the scientists say,” *Genes Nutr.*, vol. 9, no. 1, (2014).
- [146] U. Görman, J. Ahlgren, and K. Nordström, “Chapter 72 - Ethical Considerations in Nutrigenetics and Nutrigenomics,” R. D. E. Caterina, J. A. Martinez, and M. B. T.-P. of N. and N. Kohlmeier, Eds. Academic Press, (2020).
- [147] K. Nordström, N. Juth, S. Kjellström, F. L. B. Meijboom, U. Görman, and on behalf of the F. project, “Values at stake: autonomy, responsibility, and trustworthiness in relation to genetic testing and personalized nutrition advice,” *Genes Nutr.*, vol. 8, no. 4, p. 365, Jul. (2013).
- [148] N. K, C. C, J. H, N. L, and G. U, “Food and health: individual, cultural, or scientific matters?,” *Genes Nutr.*, vol. 8, no. 4, pp. 357–363, Jul. (2013).

- [149] P. S. Kishnani *et al.*, “Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG),” *Genet. Med.* 2019 214, vol. 21, no. 4, pp. 772–789, Jan. (2019).
- [150] S. JJ and C. YT, “Molecular characterization of glycogen storage disease type III,” *Curr. Mol. Med.*, vol. 2, no. 2, pp. 167–175, Jul. (2002).
- [151] P. C *et al.*, “Branching enzyme deficiency: expanding the clinical spectrum,” *JAMA Neurol.*, vol. 71, no. 1, pp. 41–47, (2014).

Anexos

Anexo I

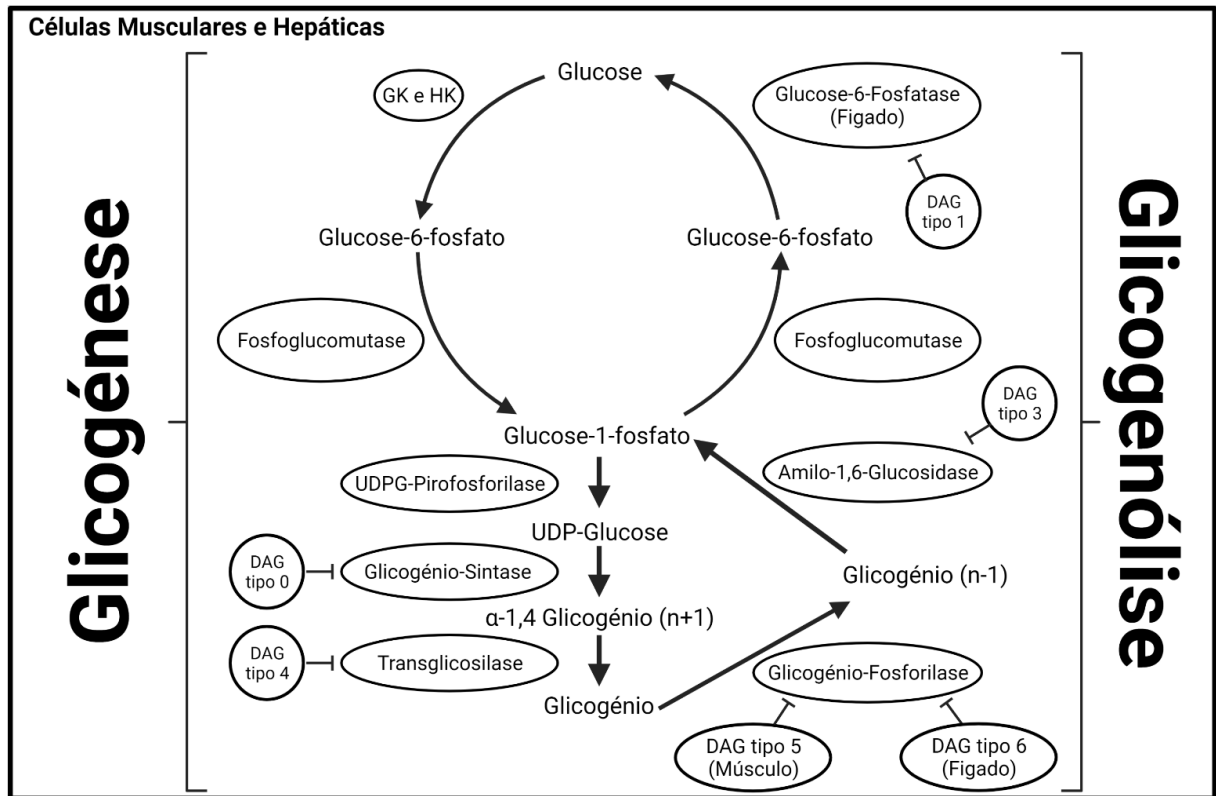


Figura I - Metabolismo do glicogénio e defeitos nas enzimas que provocam Doenças de Armazenamento de Glicogénio (DAG). DAG, Doenças de Armazenamento de Glicogénio; GK, Glucocinase; HK, Hexocinase. (Adaptado de Kishnani P.S. et al. 2019)[149].

Anexo 2

Tabela 1 - Tipos, enzimas e genes afetados, sintomas e tratamento das Doenças de Armazenamento de Glicogénio (DAG). DAG, Doenças de Armazenamento de Glicogénio; *G6Pase*, Glucose-6-Fosfatase.

Tipo de DAG	Enzima afetada	Gene	Sinais Clínicos	Cuidados na Dieta e tratamento	Ref.
DAG tipo 1 (Doença de Von Gierke)					
DAG tipo 1a	G6Pase	G6PC	Antes do 1º ano de nascimento pode ocorrer hipoglicemia grave, acidose láctica e hepatomegalia, progredindo mais tarde para adenomas hepáticos, renomegalia com insuficiência renal e hipertensão, baixo desenvolvimento, hipertrigliceridemia, hiperuricemia e anemia.	Restrição de açúcares simples na dieta. Refeições frequentes durante o dia com ingestão de amido a cada 3-4 horas para manter a glicemia estável, e com uma dose extra de amido a meio da noite. No caso de acidose láctica toma de sais de bicarbonato. Alopurinol para manter os níveis de ácido úrico < 6,4mg/dL.	[36];[42]
DAG tipo 1b	G6P translocase	SLC34A4			
DAG tipo 1c	Fosfato translocase	NPT4			
DAG tipo 1d	Glucose translocase				
DAG tipo 2 (Doença de Pompe)					
DAG tipo 2a	Ácido Lisossômico α-glucosidase no músculo cardíaco	GAA	Cardiomegalia, miocardiopatia com insuficiência cardíaca, hipotonia grave, miopatia esquelética, fraqueza muscular e respiratória. No tipo 2b também existe incapacidade intelectual.	Restrição de açúcares simples na dieta e refeições frequentes durante o dia. Para pacientes com sintomas é necessária reposição enzimática com α-glucosidase. Em caso de miocardiopatia é necessário transplante de coração.	[36]
DAG tipo 2b	Proteína da membrana lisossômica 2	LAMP2			
DAG tipo 3 (Doença de Cori)					
DAG tipo 3a	Amilo-1,6-glucosidase muscular e hepática	AGL	No início da infância ocorre hepatomegalia, hipoglicemia, atraso no crescimento. Ao longo do tempo a hepatomegalia começa a regredir e começam a aparecer sintomas de fraqueza muscular. Além destes sintomas também acontece hipotensão e cardiomiopatia. Durante a adolescência os sintomas regredem, exceto em alguns casos raros que acontece cirrose hepática. A criança geralmente nasce saudável, no entanto nos primeiros meses de vida, começa a desenvolver hepatomegalia, hipotonia, e atraso no desenvolvimento psico-motor. A doença rapidamente começa a progredir levando a fibrose do fígado, hipertensão portal em forma de ascite e cirrose levando à morte.	Restrição de açúcares simples na dieta e refeições frequentes durante o dia. Dieta rica em proteínas e ingestão de uma dose de amido à noite para manter os níveis de glicemia normais.	[36];[150]
DAG tipo 3b	Amilo-1,6-glucosidase hepática	AGL			
DAG tipo 3c	Amilo-1,6-glucosidase muscular	AGL			
DAG tipo 4 (doença de Anderson)	Transglucosilase	GBE1		Sem tratamento No caso de cirrose é necessário transplante hepático.	[36];[38]

DAG tipo 5 (doença de McArdle)	Glicogénio-fosforilase muscular	PYGM	Os primeiros sinais clínicos ocorrem durante a adolescência e caracterizam-se por intolerância ao exercício físico ocorrendo câibras e rabdomiólise.	Restrição de açúcares simples na dieta e refeições frequentes durante o dia. Administração de hidratos de carbono antes do exercício. Dieta rica em proteínas.	[36],[40]
DAG tipo 6 (doença de Hers)	Glicogénio-fosforilase hepática	PYGL	É mais grave que a DAG tipo 5. Ocorre atraso no crescimento, hepatomegalia, hipoglicemia, hiperlipidemia e cetose. Menor risco de ocorrer falência de algum órgão relativamente às DAG tipo 3.	Restrição de açúcares simples na dieta e refeições frequentes durante o dia. Dieta rica em proteínas e ingestão de uma dose de amido à noite para manter os níveis de glicemia normais.	[36],[41]
DAG tipo 7 (Doença de Tarui)	Fosfofructoquinase	PFKM	Intolerância ao exercício físico ocorrendo câibras, rabdomiólise e hemólise.	Evitar exercício intenso e prolongado.	[36],[151]
DAG tipo 8/9					
DAG tipo 8/9 ^a	Subunidade α da Fosforilase Quinase do Fígado	PHKA2 do cromossoma X	Tipo de DAG pouco grave. Os sintomas ocorrem principalmente na infância e são caracterizados por hepatomegalia e atraso no crescimento, não havendo episódios de hipoglicemia ou cetose se a doença estiver controlada.	Restrição de açúcares simples na dieta e refeições frequentes durante o dia. Dieta rica em proteínas e ingestão de uma dose de amido à noite para manter os níveis de glicemia normais	[36],[41]
DAG tipo 9b	Subunidade β da Fosforilase Quinase do Fígado	PHKB			
DAG tipo 9c	Subunidades γ ou δ da Fosforilase Kinase	PHKG2			
DAG tipo 9d	Fosforilase Quinase muscular	PHKA1			
DAG tipo 0	Glicogénio-sintase muscular e hepática	GYS1 e GYS2			

Anexo 3

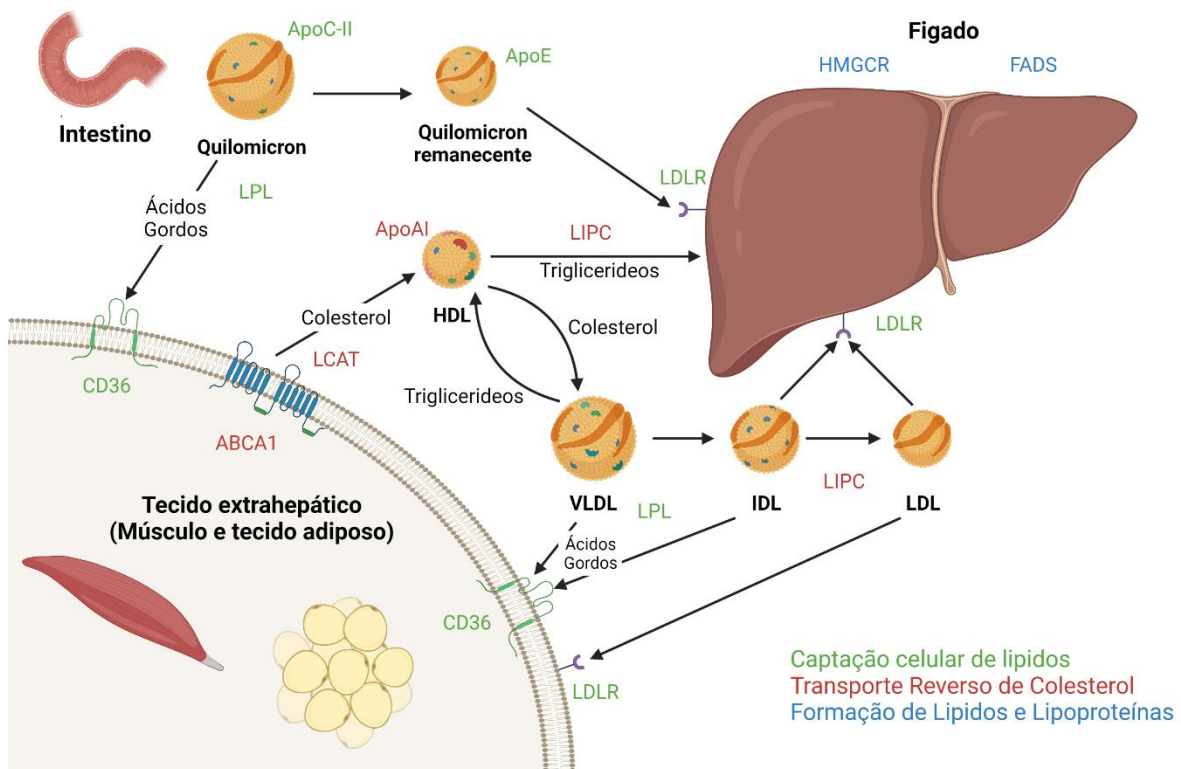


Figura 1 – Genes relevantes no metabolismo dos lipídios e lipoproteínas. *HDL*, Lipoproteína de alta densidade; *IDL*, Lipoproteína de densidade intermédia; *LDL*, Lipoproteína de baixa densidade; *VLDL*, Lipoproteína de muito baixa densidade; *ABCA1*, Transportador de cassete ligador de ATP I; *ApoC-11*, Apolipoproteína C-11; *ApoA1*, Apolipoproteína A1; *ApoE*, Apolipoproteína E; *CD36*, Cluster de diferenciação; *FADS*, Desnaturases de ácidos gordos; *LCAT*, Lecitina-Colesterol aciltransferase; *LDLR*, Recetores de LDL; *LIPC*, Lípase hepática; *LPL*, Lipoproteína lípase; *HMG-CoA*, 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA. (Adaptado de HANNON B.A. et al. 2018)[44].

Anexo 4

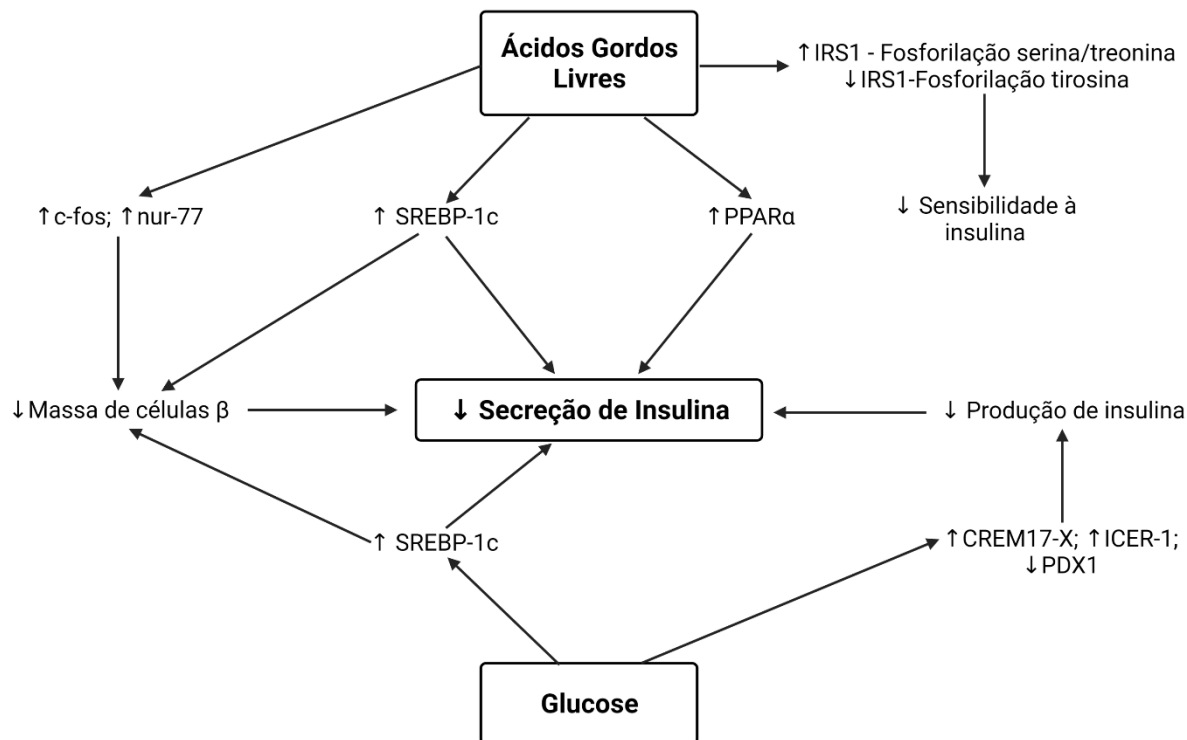


Figura 1 – Efeito dos ácidos gordos livre e da glicose na secreção e sensibilidade de insulina. IRS1, Substrato do recetor de insulina I; PPAR, Recetores ativados por proliferadores de peroxissoma; SREBP-ic, Proteína de ligação ao elemento regulador do esterol 1c; PDX1 pancreas duodenum homebox-1; CREM17-X, Elemento modulador-17X responsivo ao cAMP; ICER-1, repressor induzido pelo cAMP. (Adaptado de *Nino-Fong R et al. 2007*)[115].