



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Beatriz Rosa Filipe

Relatórios de Estágio orientados pela Engenheira Stella Gonçalves e Dr. José Fernando Bento e Monografia intitulada “Investigação translacional em polifenóis com potencial para melhorar a síndrome metabólica” orientada pela Professora Doutora Maria da Graça Campos referentes à unidade curricular “Estágio” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Beatriz Rosa Filipe

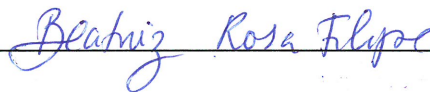
Relatórios de Estágio orientados pela Engenheira Stella Gonçalves e Dr. José Fernando Bento e Monografia intitulada “Investigação translacional em polifenóis com potencial para melhorar a síndrome metabólica” orientada pela Professora Doutora Maria da Graça Campos referentes à unidade curricular “Estágio” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Beatriz Rosa Filipe, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018289036, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Investigação translacional em polifenóis com potencial para melhorar a síndrome metabólica” 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, 7 de setembro de 2023.



(Beatriz Rosa Filipe)

## **AGRADECIMENTOS**

Após concluir esta etapa que tanto me fez crescer tanto a nível profissional como pessoal, quero deixar a minha profunda gratidão a todos os que mais me apoiaram nesta caminhada:

À minha mãe por todo o incentivo e suporte, mas também por todo o carinho e coragem que me davas todos os dias. Ao meu pai por todo o suporte, mas também, por todas as conversas sábias e interessantes.

À minha Lidinhas e Carlinhos por todo o apoio, cumplicidade e brincadeiras.

Às minhas avós por toda a ternura e amizade e, aos meus avôs que lá de cima decerto se encontram orgulhosos, e guiam o meu caminho.

Aos meus amigos, estudantes de Coimbra, pelo companheirismo, por todo o apoio e alegrias que me trouxeram. É por pessoas como vocês que guardarei para sempre Coimbra no coração.

A toda a equipa dos laboratórios *Basi*, em especial às colegas que comigo estagiaram, Beatriz e Andreia, por todo o companheirismo e amizade que aí se criou, e por me empenharem todos os dias.

A toda a equipa da Farmácia Almeida/Central pela forma calorosa com que me acolheram, pela paciência e compreensão. Um especial obrigado ao Dr. José Bento e à Aida por toda a ajuda, tolerância e amizade e acima de tudo por me terem ajudado a crescer.

Aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pela dedicação com que transmitem o conhecimento, em especial à Professora Doutora Maria da Graça Campos pela disponibilidade, cuidado e atenção na orientação desta monografia.

A ti Coimbra, a cidade “que levo comigo para a vida”, escrita no coração.

“Toda a grande obra supõe um sacrifício; e no próprio sacrifício se encontra a mais bela e a mais valiosa das recompensas.”

**Agostinho da Silva**

## ÍNDICE

### **CAPÍTULO I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA – LABORATÓRIOS BASI, INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.**

Lista de Acrónimos e Siglas .....	7
1. Nota introdutória.....	8
2. Laboratórios Basi.....	8
3. Análise SWOT .....	9
3.1. Análise interna .....	9
3.1.1. Pontos Fortes .....	9
3.1.2. Pontos Fracos .....	10
3.2. Análise externa.....	11
3.2.1. Oportunidades .....	11
3.2.2. Ameaças .....	13
4. Considerações Finais .....	13
Referências Bibliográficas .....	15

### **CAPÍTULO II: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA – FARMÁCIA ALMEIDA**

Lista de Acrónimos e Siglas .....	17
1. Introdução.....	18
2. Farmácia Almeida.....	18
3. Análise SWOT .....	19
3.1. Análise interna .....	19
3.1.1. Forças .....	19
3.1.2. Fraquezas .....	22
3.2. Análise externa.....	24
3.2.1. Oportunidades .....	24
3.2.2. Ameaças .....	26
4. Análise de Casos Práticos.....	28
4.1. Caso 1 – Prescrição <i>Off-label</i> .....	28
4.2. Caso 2 – Refluxo Gastro-esofágico .....	29
4.3. Caso 3 – Alergias .....	30
4.4. Caso 4 – Aconselhamento dermocosmético .....	30
4.5. Caso 5 – Síndrome mãos-pés-boca .....	30
5. Considerações Finais .....	31
Referências Bibliográficas .....	32

### **CAPÍTULO III: MONOGRAFIA - INVESTIGAÇÃO TRANSLACIONAL EM POLIFENÓIS COM POTENCIAL PARA MELHORAR A SÍNDROME METABÓLICA**

Lista de Acrónimos e Siglas .....	34
Resumo .....	35
Abstract .....	36

1. Introdução.....	37
2. Síndrome metabólica .....	37
2.1. Fisiopatologia da síndrome metabólica .....	38
3. Evolução nutricional do ser humano do paleolítico até ao séc. XXI .....	40
3.1. O papel do microbioma intestinal.....	42
3.2. Disbiose e inflamação.....	43
3.3. Alterações no estilo de vida e predisposição para o desenvolvimento de doenças metabólicas.....	44
4. Polifenóis .....	46
4.1. Caracterização .....	46
4.2. Polifenóis e síndrome metabólica.....	47
4.3. Polifenóis de principal interesse farmacológico .....	50
4.4. Polifenóis e o consumo de medicamentos .....	55
5. Considerações Finais .....	56
Referências Bibliográficas .....	57
Anexo .....	63

# Capítulo I

## Relatório de estágio em Indústria Farmacêutica – Laboratórios Basi, Indústria Farmacêutica S.A.

Sob a orientação da Engenheira Stella Gonçalves





## **LISTA DE ACRÓNIMOS E SIGLAS**

**FFUC:** Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**IJM:** *Injectable Manufacturing*

**LQC:** Laboratório de Controlo de Qualidade

**LSM:** *Liquid and Semisolid Manufacturing*

**MICF:** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

## **I. NOTA INTRODUTÓRIA**

O farmacêutico, como profissional especializado no medicamento, tem a capacidade de intervir em todas as etapas do ciclo de vida do medicamento, desde a sua conceção até à sua administração ao doente.

A nível da indústria farmacêutica, o farmacêutico tem uma posição crucial, pois atua desde o desenvolvimento do medicamento, coordenação de toda a documentação associada a este, até ao controlo de qualidade do mesmo.

O controlo de qualidade garante que o medicamento final cumpre todas as regras de qualidade e segurança para que possa ser comercializado. O desenvolvimento de técnicas e métodos mais precisos e robustos permite obter os medicamentos com a melhor qualidade possível, de forma a se obter os melhores resultados em saúde com a maior segurança.

O estágio que permitiu a elaboração deste relatório decorreu entre 9 de janeiro e 31 de março de 2023, sob a orientação da Dra. Stella Gonçalves. Todo o estágio foi inserido no Laboratório Físico-Químico de Controlo de Qualidade dos Laboratórios BASI (LCQ). Este relatório está estruturado sob forma de uma análise SWOT, estimulando uma análise retrospectiva e uma reflexão crítica da aplicabilidade dos conhecimentos adquiridos ao longo do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e da adaptação ao meio profissional na Indústria Farmacêutica.

## **2. LABORATÓRIOS BASI**

Os laboratórios Basi pertencem à FHC | Farmacêutica, um grupo empresarial que atua nas diversas áreas do negócio farmacêutico. O Grupo FHC | Farmacêutica está presente em mais de 60 países, sendo constituído, atualmente, por 8 empresas principais, que acompanham toda a cadeia de valor do medicamento, desde a investigação e desenvolvimento (Basinnov), produção (Laboratórios Basi), serviços de consultoria, acompanhamento em assuntos regulamentares e tecnologias da informação (Phagecon e ZeOne) até à distribuição, logística e atividades de promoção (Empifarma, FHC, Laphysan e Overpharma).

Fundados em 1956, em Coimbra, os laboratórios Basi foram adquiridos em 2007 pelo grupo FHC mudando, neste mesmo ano, as suas instalações para o parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, em Mortágua. Tem, aí, duas unidades de produção industrial. Uma para produção de injetáveis de pequeno e grande volume (IJM) e outra para produção de formas líquidas e semissólidas (LSM). (Sobre os Basi, 2023) (laboratorios-basi-industria-farmaceutica-s-a, 2023)

### 3. ANÁLISE SWOT

#### 3.1. ANÁLISE INTERNA

##### 3.1.1. PONTOS FORTES

- Formação inicial

A política interna do grupo FHC prevê que todos os colaboradores, antes de iniciarem as suas funções, tenham acesso a um plano de formações. Este plano contempla várias formações iniciais e uma visita às instalações da empresa.

Estas formações iniciais duram os 3 primeiros dias de atividade na empresa. No primeiro dia de estágio presenciei diversas formações, nomeadamente, sobre os sistemas de gestão e qualidade da empresa, Q-Pulse<sup>®</sup> e ERP Primavera<sup>®1</sup> e Farmacovigilância. No segundo dia, formações no âmbito do vestuário, higiene e segurança no trabalho, *Information Technology* (IT) e de gestão ambiental e de resíduos. Ao terceiro dia, já no laboratório de Controlo de Qualidade, é feito um roteiro pelas diferentes vertentes do laboratório.

Dado o contexto laboral, é aconselhada a leitura dos procedimentos técnicos e operacionais referentes a calibração e verificação de equipamentos, como o leitor de pH e balanças e o modo de atuação em caso de derrames e registo de operações em caderno de laboratório e *logbooks*<sup>2</sup>.

O conhecimento adquirido nestas formações facilitou o processo de compreensão e adaptação à estrutura organizacional dos laboratórios Basi. Além disso, permitiram ter um suporte teórico para a execução de tarefas que me foram propostas durante todo o período de estágio.

- Equipa multidisciplinar e formação académica diversificada

O LCQ é constituído por uma equipa multidisciplinar, composta por colaboradores com formação superior diferenciada e especializada.

A complementaridade de conhecimentos em diversos domínios é uma realidade que permite agrupar energias, de forma a trabalhar de forma mais eficaz e organizada. O LCQ encontra-se dividido em diferentes equipas, permitindo fazer uma análise sequencial dos produtos, desde as matérias-primas, produto acabado e embalagem.

---

<sup>1</sup> Sistemas de gestão internos da empresa

<sup>2</sup> No laboratório de Controlo de Qualidade dos Laboratórios Basi, cada colaborador é detentor de um caderno de laboratório, no qual deve registar todas as operações laboratoriais que realize. Todos os equipamentos têm associado um logbook para permitir uma melhor rastreabilidade das amostras e procedimentos. No logbook é necessário identificar o analista, a data de análise, a análise realizada e o lote em análise.

Apesar da multiplicidade de formações, todos os profissionais têm a capacidade e autonomia para executar as mesmas tarefas, por todos terem acesso aos mesmos protocolos.

- Autonomia gradual na execução de tarefas

O período inicial de estágio é sempre caracterizado por uma fase de dúvida e incerteza inerentes à inexperiência.

As exigências de qualidade adotadas pela empresa ditam que todas as análises devem ser realizadas por analistas qualificados, havendo um processo de qualificação gradual interno. Por este motivo, a execução de determinadas tarefas de forma totalmente autónoma não me foi permitida, dado o curto tempo de permanência na empresa. Ainda assim, tive a possibilidade de fazer algumas qualificações, nomeadamente nos equipamentos de pesagem e no condutivímetro, de forma a ter autonomia na manipulação destes equipamentos.

Outras tarefas, para as quais não estava qualificada, eram realizadas sob supervisão de analistas qualificados que, frequentemente, tinham a prontidão e a disponibilidade de esclarecer as dúvidas, fomentando a minha análise crítica.

O facto de as tarefas a que me propus terem um carácter rotineiro, estimulou a minha autonomia, espírito crítico e proatividade, contribuindo para o meu desenvolvimento profissional. A garantia de que os resultados, por mim obtidos, eram confiáveis, revelou que, efetivamente, o trabalho que desenvolvi constituiu um contributo para a empresa.

- Interação e colaboração entre as várias equipas do LCQ

A dimensão e complexidade dos processos na indústria farmacêutica exige a interligação e correlação das equipas que constituem o LCQ para que exista uma atividade organizada, coordenada e planeada. No laboratório físico-químico, há quatro equipas principais: matérias-primas, produto acabado, estabilidades e cromatografia, que são interdependentes entre si, mantendo-se em contacto e interação constantes.

Como todas as equipas estão integradas no LCQ, esta aproximação espacial permite uma interação mais fácil, permitindo a análise sequencial dos mesmos lotes e a partilha de equipamentos e reagentes.

### **3.1.2. PONTOS FRACOS**

- Difícil integração

Apesar de determinados colaboradores me terem acolhido da melhor maneira possível e se prontificarem a esclarecer todas as minhas dúvidas da melhor maneira possível, havia outros que colocaram entraves à minha integração na equipa.

Por este motivo, era muitas vezes difícil o estabelecimento de um diálogo aberto e a partilha de conhecimento, com alguns colaboradores da empresa.

- Falta de um plano de estágio organizado e estruturado

Durante o período de estágio senti que a quantidade de atividades realizadas, ficaram aquém das diferentes áreas de atividade, em que o farmacêutico pode atuar numa indústria farmacêutica.

O plano de estágio foi sendo estabelecido em função das necessidades. No LCQ, os farmacêuticos desempenham tarefas de avaliação da conformidade das análises realizadas por analistas e de criação de protocolos, algo que não tive oportunidade de acompanhar.

Além do mais, sendo três estagiárias da FFUC, no mesmo departamento e sob supervisão do mesmo colaborador, muitas vezes havia duplicação ou insuficientes tarefas para todas, apesar de haver imenso trabalho pendente. Outros estagiários, de diferentes áreas de formação eram, também, colocados a executar as mesmas tarefas.

A meu ver, se tivesse havido uma maior organização por parte da empresa no acolhimento, teríamos tido um melhor aproveitamento desta experiência curricular.

- Sistema informático

De uma forma geral, as tarefas realizadas nos laboratórios Basi exigiam acesso a vários sistemas informáticos de gestão integrada, nomeadamente, o *Q-Pulse*<sup>®</sup>, o *ERP Primavera*<sup>®</sup> e *Eazylims*<sup>®3</sup>.

Apesar de serem *softwares* bastante intuitivos e completos, como estagiária não tive oportunidade de utilizar estes *softwares*, estando dependente de outro colaborador para fazer registo de dados.

## **3.2. ANÁLISE EXTERNA**

### **3.2.1. OPORTUNIDADES**

- Adequação do Plano de Estudos do MICF à realidade profissional

As competências laboratoriais que se adquirem durante o plano de estudos do MICF, em especial nas unidades curriculares de Métodos Instrumentais de Análise, Química Analítica, Química Farmacêutica e Tecnologia Farmacêutica, foram essenciais para a aquisição de conhecimentos fundamentais para a realização de tarefas laboratoriais e para a fácil comunicação, acerca de conteúdos técnicos com os profissionais do laboratório.

---

<sup>3</sup> Sistema informático de registo de resultados do laboratório de Controlo de Qualidade

Esta experiência profissional, em contexto real, num laboratório de Indústria Farmacêutica, permitiu consolidar os conhecimentos teóricos anteriormente adquiridos, verificando-se uma aplicabilidade e encadeamento lógico entre os conteúdos adquiridos nas unidades curriculares e as tarefas laboratoriais realizadas nos laboratórios Basi.

Desta forma, sinto que o plano curricular do MICF possibilita uma preparação técnica, científica e laboratorial diversificada que possibilita o desenvolvimento de vantagem competitiva face a outros profissionais.

- Formas farmacêuticas diversificadas

Nos laboratórios Basi são produzidas formas farmacêuticas líquidas, semissólidas e injetáveis, não só de medicamentos, mas também dispositivos médicos, suplementos alimentares e dermocosméticos. O contacto com diversas formas farmacêuticas e princípios ativos, alguns dos quais nem comercializados em Portugal, permitiu tornar o meu espectro de conhecimento mais abrangente.

As especificidades de cada forma farmacêutica conduzem a formas de análise muito distinta. Tive a oportunidade de acompanhar as análises sob supervisão de analistas qualificados, como identificação de princípios ativos, determinação de densidade, pH, viscosidade e de uniformidade de massa, o que me permitiu um melhor conhecimento das técnicas analíticas e dos produtos.

Este contacto inicial com diversos produtos que se vendem na farmácia, permitiu-me à *posteriori* dispensar com confiança os medicamentos, por ter noção das características de qualidade e segurança com que são produzidos. Além do mais, a produção de injetáveis de pequeno e grande volume, nas instalações dos Basi, viabilizou o meu contacto com medicamentos que apenas são administrados a nível hospitalar, como heparina e furosemida, que de outra forma não teria sido possível.

- Dinamização de atividades para os colaboradores

O grupo FHC, sedado em Mortágua, dinamizou algumas atividades recreativas e lúdicas de modo a promover a interação dos colaboradores e o espírito de equipa entre as empresas do grupo.

Durante o período em que estagiei nos laboratórios Basi, foi promovido um torneio de Futsal entre as empresas do grupo FHC, no qual tive o privilégio de participar. Este torneio, que decorreu no Pavilhão Gimnodesportivo de Mortágua, permitiu-me criar laços de amizade com alguns dos colaboradores do grupo. Além desta atividade, também testemunhei outras, como o “mês do *Smile*”, em que se dava um *smile* aos colaboradores que reuniam determinadas

caraterísticas e o *Joker* que consistia num jogo em que o colaborador portador de uma carta com um “*Joker*” podia pedir a outro para o ajudar em determinada tarefa.

Estas atividades permite criar uma interligação entre os diversos departamentos e empresas do grupo FHC, além de incentivar a um bom ambiente de trabalho.

### **3.2.2. AMEAÇAS**

- Necessidade de transporte próprio para deslocação

A ausência de transportes públicos e de alojamento para a zona de Mortágua obriga a uma dependência de transporte próprio para o local do estágio, a que acresce um custo. Se se tiver em conta que um estagiário, normalmente não tem rendimentos, mesmo que a empresa tenha diminuído uma despesa, através da oferta de alimentação, torna-se muitas vezes difícil de gerir economicamente.

- Estágio em Indústria Farmacêutico não creditado

O Artigo 44º, secção 7, Capítulo III da Diretiva 2005/36/OE do Parlamento Europeu e do Conselho condiciona a que o título de formação do farmacêutico, seja de pelos menos, cinco anos, dos quais, no mínimo quatro anos de ensino teórico e prático, ministrado numa universidade e seis meses de estágio em farmácia comunitária ou num hospital (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2005).

Desta forma, por exigir um número total de horas de estágio muito superior, assim como ser obrigatório realizar estágio de verão, o estágio em Indústria Farmacêutica acaba por não ser equacionado por alguns estudantes que, como tal, ficam impedidos de contactar com esta realidade profissional durante o seu percurso académico. Assim, considero que deveria ser reconsiderada a creditação deste estágio, fomentando uma formação mais completa e abrangente, por forma a atrair mais farmacêuticos para uma área onde são fundamentais, mas onde estão a perder muita expressão, como se verifica atualmente na indústria farmacêutica.

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estágio curricular nos laboratórios Basi constituiu o primeiro contacto com o setor farmacêutico. Esta experiência foi bastante enriquecedora e desafiante e permitiu solidificar alguns conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICEF.

O acesso à indústria farmacêutica permitiu-me ter uma visão mais alargada da sua dinâmica, estrutura e organização. Este estágio fez-me perceber a abrangência da profissão farmacêutica, e o seu papel crucial em todas as etapas do ciclo de vida do medicamento, desde a sua

conceção até à dispensa. O farmacêutico é uma peça fulcral na indústria farmacêutica, pois possui competências que possibilitam a sua intervenção em qualquer etapa.

Pude verificar o cumprimento escrupuloso de todos os requisitos de qualidade a que os medicamentos estão sujeitos, o que me fez aumentar a confiança, quer em termos de qualidade quer em termos de segurança nos medicamentos produzidos.

Apesar de ter havido situações que considero terem corrido menos bem, a prevalência de pontos fortes corrobora o balanço positivo que faço desta experiência curricular nos laboratórios Basi. Foi um período de aprendizagem constante e de crescimento enquanto pessoa e profissional, que potenciou o desenvolvimento de competências diferenciadoras e *soft-skills* como a proatividade, espírito crítico e sentido de responsabilidade.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

*Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica S.A.* (consultado a 21.03.2023).

<https://cotecportugal.pt/associates/laboratorios-basi-industria-farmaceutica-s-a/>

Parlamento Europeu, & Conselho da União Europeia. (2005). Diretiva 2005/36/CE do parlamento europeu e do conselho de 7 de setembro de 2005 relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais. *Jornal Oficial Da União Europeia*, 18, 1–121. [http://www.dges.mctes.pt/NR/rdonlyres/9CD419F6-7CFB-4A90-AB05-56A43110E354/3027/Directiva36\\_2005.pdf](http://www.dges.mctes.pt/NR/rdonlyres/9CD419F6-7CFB-4A90-AB05-56A43110E354/3027/Directiva36_2005.pdf)

*Sobre os basi.* (Consultado a 21.03.2023). <https://www.basi.pt/sobre-basi/>

# **Capítulo II**

## **Relatório de estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia Almeida**

Sob orientação do Dr. José Fernando Bento

## **LISTA DE ACRÓNIMOS E SIGLAS**

**CNP:** Código nacional do produto

**FA:** Farmácia Almeida

**FC:** Farmácia Central

**INE:** Instituto Nacional de Estatística

**MICF:** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM:** Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM:** Medicamento Sujeito a Receita Médica

**PVP:** Preço de Venda ao Público

**SNS:** Serviço Nacional de Saúde

## **I. INTRODUÇÃO**

A farmácia comunitária é reconhecida como um espaço de saúde, sendo muitas vezes, o contacto mais próximo que a população tem com cuidados de saúde. Por este motivo, o farmacêutico comunitário assume uma relevância especial, como agente de saúde que promove a literacia em saúde e o uso racional e seguro do medicamento. Assim, o farmacêutico cumpre a responsabilidade de exercer a sua profissão de forma ética e rigorosa, procurando manter atualizados os seus conhecimentos científicos e adaptar-se em função das oportunidades e ameaças da envolvente externa.

O setor da farmácia comunitária é aquele que, dentro das valências do farmacêutico, o que ainda, assume maior expressão. Segundo o relatório do INE, de 2019, existem em Portugal, 13 854 farmacêuticos, sendo que a grande maioria (69,2%) trabalham em farmácia comunitária, assumindo-se, então, um setor que com uma importância estratégica no sistema de saúde, em integração e articulação na rede de cuidados de saúde primários. (Ordem dos Farmacêuticos, 2023); (INE, 2021).

Ao longo deste relatório, irei abordar as diversas atividades que realizei na Farmácia Almeida, na localidade de Pedreiras, Porto de Mós, que decorreu entre o dia 3 de abril e o dia 26 de julho de 2023, sob a forma de uma análise SWOT detalhada, focando os pontos fortes e fracos do meu estágio, assim como as oportunidades e ameaças do mesmo.

## **2. FARMÁCIA ALMEIDA**

Situada na freguesia de Pedreiras, concelho de Porto de Mós, a Farmácia Almeida (FA) pertence ao mesmo grupo da farmácia Central (FC), localizada na vila de Juncal.

Com quase 60 anos de história, a FC, no Juncal, é uma da farmácia de referência, principalmente a nível de produtos naturais, sendo representante oficial, em Portugal, do alburno de tília selvagem de *Roussilon*.

A FA, do mesmo proprietário, foi fundada mais tarde, em 2010, tendo inicialmente, começado como um posto farmacêutico móvel.

A FA encontra-se aberta de segunda a sábado das 9h às 19h, fechando para almoço. Já a FC funciona das 8h30 até às 22h de segunda a domingo, sendo que foi nesta última que realizei horas extraordinárias, para completar as 670 horas de estágio a que me propus.

A equipa técnica da farmácia é constituída pela diretora técnica, a Dra. Helena Almeida, um farmacêutico adjunto, o Dr. José Fernando Bento, e dois Técnica Auxiliares de Farmácia.

A competência, profissionalismo e honestidade dos colaboradores da Farmácia Central/Almeida fazem destas, farmácias de renome, permitindo criar relações mútuas de confiança para com os clientes e promover um uso racional do medicamento.

### 3. ANÁLISE SWOT

#### 3.1. ANÁLISE INTERNA

##### 3.1.1. FORÇAS

- Ambiente de trabalho ótimo

Tive o privilégio de trabalhar com uma equipa muito competente, dinâmica e altamente qualificada, que teve a disponibilidade e a prontidão de me receber da melhor forma possível e de me explicar de forma detalhada toda a dinâmica da farmácia e de esclarecer todas as dúvidas que me foram surgindo. Além do mais, o companheirismo e a entreatura entre colegas de equipa, contribui para um ambiente de trabalho bastante agradável.

- Localização

A FA situa-se na zona central da freguesia de Pedreiras, uma aldeia pertencente ao concelho de Porto de Mós. Apesar de ser um meio pequeno, a farmácia tem bastante movimento dada a sua proximidade à Unidade de Saúde de Pedreiras (USP) e a várias clínicas, o que faz com que os utilizadores destas instituições recorram a esta farmácia. Além disso, dada a sua proximidade à estrada nacional I, uma via de elevado fluxo de trânsito, faz com que tenha bastantes utentes ocasionais.

- Gestão exímia

A organização e a gestão de uma empresa são pontos basilares para um bom negócio. Toda a equipa da Farmácia Central/Almeida é extremamente organizada, havendo sempre espaço para um diálogo constante, aberto e franco entre colaboradores. Os objetivos são alcançados em equipa, o que motiva os colaboradores numa melhor relação laboral e de partilha de informação entre todos.

Todos os processos de gestão de *stock*, validades, alteração de preço estão bastante otimizados. No processo de receção de encomenda tem de se verificar a presença de uma fatura proveniente do fornecedor. Em cada produto, pica-se o código nacional do produto (CNP), confere-se a validade, a quantidade em *stock* e verifica-se se o preço de venda ao público (PVP) se encontra atualizado ou, no caso dos produtos de venda livre, se tem a margem de lucro de acordo com a estipulada pela farmácia.

A gestão de *stocks* e validade segue um conceito de *first expired first out*<sup>4</sup> (FEFO) e *first in first out*<sup>5</sup>(FIFO). E de forma a escoar os produtos com validade mais curta é criado um separador com os produtos com a validade que expira em menos de 3 meses.

Este estágio foi, para mim, uma experiência enriquecedora, porque senti-me apoiada em todos os momentos, tendo sido um período de aprendizagem constante. Sempre que tinha dúvidas, ou fazia alguma falha, inerentes à minha inexperiência, prontamente me esclareciam, ou corrigiam.

- Discrição e Cordialidade

O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a proteção da dignidade, direitos fundamentais e bem-estar da pessoa em contexto de saúde.

O farmacêutico deve promover uma relação de igualdade e de não discriminação, no acesso às terapêuticas com os melhores resultados em saúde. Deve manter uma postura honesta e íntegra, que permita criar uma relação de confiança com a pessoa em contexto de saúde, capacitando-a para uma escolha informada e esclarecida.

Apesar de estar localizada num meio pequeno, em que a maioria dos utentes se conhece, na farmácia Almeida, toda a equipa trabalha no sentido de manter a privacidade dos seus utentes. Durante o estágio, toda a equipa me incutiu para aprender a estar atenta aos sinais que os utentes dão. Apesar de se promover um atendimento igualitário entre os utentes, cada ser humano é um indivíduo diferente e, o atendimento deve ser o mais personalizado e direcionado possível

- Sensibilização e foco no doente

Apesar de o farmacêutico ser o profissional de saúde especialista do medicamento, o atendimento deve ser focado na pessoa e não apenas nos fármacos que está a tomar.

Desde o início do estágio, fui sensibilizada para a importância de um atendimento humanizado, de colocar as necessidades e desejos do utente em primeiro lugar, de forma consciente e responsável, promovendo a literacia em saúde, usando o medicamento apenas como veículo de promoção de saúde do utente.

---

<sup>4</sup> Na Farmácia Almeida, o armazenamento obedece, em regra ao princípio FEFO, que se traduz em “primeiro a expirar, primeiro a sair”, em português. Desta forma, produtos com prazo de validade mais curto, são dispostos na zona mais externa dos locais de arrumação de forma a serem escoados em primeiro lugar.

<sup>5</sup> Para produtos com prazo de validade semelhante, produtos apenas com validade pós-abertura ou aos quais não está associada uma validade, aplica-se o método FIFO, “o primeiro a entrar, o primeiro a sair”, em português. Assim, os primeiros produtos a entrar em armazém são arrumados de modo que sejam os primeiros a sair

A Farmácia Almeida tem uma percentagem considerável de utentes fidelizados, não apenas por ser a farmácia mais próxima, mas também por sentirem que têm um atendimento personalizado, humanizado e completo.

O facto de ter tantos utentes fidelizados, faz com que seja mais fácil fazer um acompanhamento próximo do doente, avaliando se a terapêutica está a ser eficaz e segura, e a analisar a evolução das patologias do doente.

Esta experiência fez-me aprender que, muitas vezes, mais que um medicamento, o doente procura na farmácia um suporte emocional e alguma atenção, portanto, nem sempre o aconselhamento ideal se traduz numa venda. Aprendi, também, que em muitas situações, em que há reações menos positivas por parte dos utentes, é importante manter a postura e continuar a ser prestável e simpático.

- Plano de estágio adequado, organizado e flexível

Durante o período de estágio tive a oportunidade de desempenhar variadas funções dentro do campo de atividade dentro da farmácia.

O plano de estágio foi sendo estabelecido e ajustado de acordo com as necessidades diárias da farmácia, sempre com a preocupação de que a minha experiência de estágio fosse o mais completa e diversa possível.

Desde o primeiro dia de estágio que tive a oportunidade de entrar em contacto com o público e começar a fazer atendimentos. O facto de ser uma farmácia em que a maioria dos utentes são reformados e, de ser um meio pequeno, permitiu ter tempo para começar a fazer vendas acompanhadas pelo farmacêutico responsável, sobretudo para ambientação com o sistema informático.

Durante todo o período de estágio realizei, também, o aprovisionamento e armazenamento dos produtos no local respetivo, o que permitiu o contacto com algumas marcas comerciais tanto de MNSRM como de MSRM, dispositivos médicos, suplementos alimentares e cosméticos e permitiu-me entender melhor a dinâmica de vendas na farmácia, ou seja, conhecer os produtos com maior e menor rotatividade dentro da farmácia e tornar atendimento mais fluido, por saber onde é o local de arrumação dos diferentes produtos.

Tive, igualmente, durante o estágio, oportunidade de observar a preparação de manipulados, assim como de observar toda a gestão de processos burocráticos associados a receituário e faturação, subsistemas de saúde e organismos de participação, controlo dos psicotrópicos e estupefacientes, controlo de temperatura e humidade, e de receção de medicação hospitalar.

- Autonomia crescente

Os primeiros passos na integração da equipa de uma farmácia são caracterizados por muitas dúvidas e insegurança, inerentes à inexperiência, mas estes são essenciais para ganhar autonomia e confiança.

Durante o início do estágio, senti que tive o acompanhamento necessário para criar os alicerces e conhecer a dinâmica da farmácia e do sistema informático, mas progressivamente foi-me dada autonomia e responsabilidade. Esta evolução foi fulcral para fazer um bom atendimento, dispensa e aconselhamento de medicamentos e produtos de saúde.

- Responsabilidade ecológica

Como agente de saúde pública e por forma a demonstrar a sua responsabilidade para com a sociedade, o farmacêutico tem o dever de atuar em ações que salvaguardem ambiente de vida humana, sadio e ecologicamente equilibrado (Diário da República, 2021).

Os resíduos de medicamentos têm de ser considerados resíduos especiais e, por isso, devem ser recolhidos seletivamente e sob controlo para depois serem processados em locais de tratamento adequados.

A Farmácia Almeida, assim como outras farmácias, tem o cuidado de conscientizar os utentes para a especificidade do medicamento enquanto resíduo. Para tal, a farmácia é aderente ao programa VALORMED.

A VALORMED procede à recolha de resíduos de embalagens de medicamentos, contendo ou não restos de medicamentos, de uso humano, veterinário e de produtos de saúde. Os contentores de recolha são selados e entregues aos distribuidores de medicamentos que os transportam para as suas instalações e os retêm em contentores estanques. Estes contentores são, depois, transportados para um Centro de Triagem, por um operador de gestão de resíduos.

Desta forma, neste circuito, a farmácia assume a responsabilidade de sensibilizar e esclarecer os cidadãos no ato da dispensa dos produtos, incutindo-lhes este como o local de receção de resíduos das embalagens vazias e de medicamentos fora de uso ou de prazo de validade.

### **3.1.2. FRAQUEZAS**

- Disposição dos lineares e organização do espaço da farmácia

O atendimento é um elemento decisivo na dinâmica farmacêutica, e da farmácia de oficina.

Um utente entra numa farmácia por duas razões básicas: por necessidade de resolver um problema que já está identificado ou que quer esclarecer, ou pelo simples prazer de adquirir produtos de conforto. De um modo geral, todos os utentes querem ser atendidos de forma



a obterem o máximo de informação possível, com a maior rapidez, segurança, com a melhor relação qualidade-preço e num ambiente adequado à venda.

A organização e a ordenação dos produtos, permite a otimização dos processos de atendimento, facilitando a pesquisa e a identificação do produto ideal em cada aconselhamento. Esta organização dos produtos e processos de atendimentos permitem que ao balcão, o atendimento seja mais eficaz, rápido e eficiente.

Na farmácia Almeida, apesar de toda a gestão de *stocks* e validades estar bastante organizada, a meu ver, o método de organização dos medicamentos nos respetivos armários e gavetas não é o mais apropriado quando se pretende fazer um atendimento mais eficiente.

Além do mais, a disposição da sala de atendimento tem algumas falhas no sentido de aumentar a notoriedade de determinados produtos ou marcas, ou seja, na minha perspetiva, a disposição dos lineares e material promocional não “puxa” o cliente a ter uma venda por impulso. Este pequeno detalhe pode ser muito importante quando se pretende aumentar as vendas e a rotação de *stocks*, porque muitos consumidores, mesmo que tenham vendas planeadas são muitas vezes estimulados no ponto de venda.

- Dermocosmética

Durante o meu período de estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de trabalhar em dois ambientes diferentes, na FC, em Juncal e na FA, em Pedreiras.

Apesar de serem 2 localidades próximas, os hábitos de consumo são bastante diferentes, mas há nichos de mercado que considero ainda não muito explorados em ambas as farmácias. A título de exemplo, toda a área da dermocosmética é uma vertente pouco explorada, essencialmente, porque o cliente não está sensibilizado para tal. Este facto, fez com que a minha experiência em termos de aconselhamento dermocosmético ficasse abaixo das expectativas.

De forma a sensibilizar o utente, seria interessante a prestação de consultas de aconselhamento, por parte de entidades externas, ou de mais ações de formação para os colaboradores, de forma a aumentar a rotatividade dos produtos.

- Equipa técnica

A FA/FC é uma farmácia que conta com já bastantes anos de experiência. Apesar de ter sido recebida da melhor forma possível, uma das coisas que me apercebi é que a equipa da farmácia tem poucos elementos jovens. Na minha perspetiva, faz falta na farmácia colaboradores mais jovens e dinâmicos, que pudessem trazer novas ideias e conceitos atualizados para a farmácia.

- Participação no digital

Uma das tendências que a sociedade atual pede, é a prestação de serviços, que permitam satisfazer as suas necessidades e desejos, com o menor esforço possível.

Atendendo a que vivemos num mundo cada vez mais digital, é quase um pré-requisito para qualquer empresa ter uma presença *on-line*.

A FA é, ainda, uma farmácia que não tem uma presença muito ativa na internet. Na minha perspetiva, acredito que seria uma boa oportunidade de modernização, apostar no *marketing* digital, quer para aumentar a divulgação de determinadas iniciativas, quer para atrair novos clientes.

Através da criação de uma plataforma *online* ou de uma página nas redes sociais, seria oportuno publicar diversos artigos informativos com conselhos práticos e respostas a determinadas questões que surgem em contexto de balcão, assim como divulgar promoções e serviços.

- Prestação de serviços

A farmácia é um espaço público de saúde, mas é, simultaneamente, uma empresa de capitais privados.

Tendo em conta, o fenómeno crescente de competitividade que se faz sentir, em especial no mercado farmacêutico, a farmácia deve ter serviços que a permitam destacar dos outros negócios, porque os produtos entre farmácias são os mesmos, mas a questão dos serviços é decisiva.

A farmácia Almeida não presta nenhum serviço. Desta forma, penso que seria oportuno criar protocolos com diversas entidades externas a fim de criar, no espaço da farmácia, diversos serviços relacionados com a promoção da saúde e bem-estar. Este tipo de serviços visa aumentar as vendas e fidelizar novos clientes.

Sendo uma farmácia localizada numa zona rural, em que ainda há muitos utentes que não tem capacidade de se deslocarem, a implantação no espaço da farmácia de serviços de aconselhamento dermocosmético, de produtos de saúde, podologia, revisão da terapêutica, entre outros, seria uma mais-valia para dinamizar a farmácia e para valorizar a profissão farmacêutica.

## **3.2. ANÁLISE EXTERNA**

### **3.2.1. OPORTUNIDADES**

- Adequação do Plano de Estudos do MICF à realidade profissional

As competências teóricas adquiridas durante o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas permitiram ter bases teóricas para o desenvolvimento de um bom

aconselhamento farmacêutico, assim como para começar a ter uma ótica diferente em termos de gestão de farmácia e de ética.

Na minha perspetiva, a preparação teórica lecionada durante todo plano de estudos do MICF é abrangente e aprofundada, permitindo facilmente ser aplicada a situações reais. No entanto, considero que existem lacunas em determinados contextos pedagógicos, que deixam a desejar quando se pretende fazer um melhor aconselhamento.

- Atualização de conhecimentos e formação contínua

O setor da saúde e do medicamento encontra-se em constante atualização. A evidência científica que se gera diariamente permite descobrir novas terapêuticas mais seguras e eficazes. Como agentes de saúde, os farmacêuticos devem atualizar-se frequentemente, de modo que, estejam ocorrentes das terapêuticas, de forma a assegurar o uso racional do medicamento.

Na farmácia Almeida, toda a equipa demonstra um interesse por se manter atualizada, de forma a prestar um aconselhamento que acrescente valor aos utentes. Desta forma, a equipa incentivou-me a participar em várias formações *online*.

Este tipo de iniciativas, estimulou-se a adquirir novos conhecimentos, por forma a preparar-me o melhor possível para a vida profissional futura.

- Preparação de medicamentos manipulados

O medicamento manipulado surge como uma resposta às necessidades específicas do doente, para as quais não existe uma resposta adequada da indústria. O Decreto-Lei 95/2004 estabelece que o farmacêutico tem a responsabilidade de garantir a qualidade e segurança das preparações farmacêuticas manipuladas, assegurando as boas práticas na preparação de medicamentos manipulados. O farmacêutico deve ainda verificar a segurança do medicamento, no que concerne às doses da(s) substância(s) ativa(s) e à existência de interações que ponham em causa a ação ou a segurança do medicamento (Ministério da Saúde, 2004).

Durante toda a duração do estágio, tive a oportunidade de acompanhar de modo participativo todo o circuito de medicamentos manipulados, desde a aquisição de matérias-primas e material de embalagem, validação da prescrição, em fórmulas magistrais, preparação do medicamento manipulado, procedimentos de preenchimento de documentação própria e fichas de cálculo de venda ao público, até dispensa informada do produto.

Tive a oportunidade, sob a supervisão e orientação do farmacêutico responsável preparar um xarope de amiodarona (prescrição pediátrica) e cápsulas de ivermectina.

- Realização de estágio de verão

A oportunidade de realizar estágio de verão, concedido pela faculdade, é uma mais-valia para qualquer estudante, abrindo portas à realidade profissional, proporcionando uma aprendizagem prática e efetiva que permite preparar para o estágio curricular e a vida profissional futura.

Em julho de 2021 tive a oportunidade de realizar um estágio de verão numa farmácia do mesmo concelho, a Farmácia Nogueira, na freguesia de Calvaria de Cima.

Apesar de se encontrarem em freguesias próximas, as realidades são muito diferentes, no entanto, a realização desta atividade extracurricular possibilitou um primeiro contacto com a realidade profissional da farmácia comunitária.

Estas 2 experiências curriculares permitiram-me conhecer as abrangências do farmacêutico comunitário, e os diferentes cenários onde pode atuar.

### **3.2.2. AMEAÇAS**

- Fraca preparação para o aconselhamento

Como foi referido anteriormente, apesar de o plano de estudos do MICF ter, ao longo dos seus anos curriculares várias unidades que nos preparam muito bem para o contexto profissional, considero haver algumas lacunas, nomeadamente em áreas como a veterinária.

Estando a farmácia Almeida localizada numa zona rural, há um grande segmento de mercado na área da veterinária e cuidado animal.

Sendo este um segmento que se encontra em franco crescimento, dado o aumento da consciencialização para os bons tratos animais, penso ser pertinente a melhor preparação académica nesta vertente. Desta forma, apesar de termos a unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário, penso que deveria haver uma análise mais aprofundada de produtos de veterinária. No entanto, é de salvaguardar que, apesar de tudo, em momento algum, a dificuldade de aconselhamento de produtos de veterinária foi impeditiva para a prestação de um bom aconselhamento ao utente, porque foi colmatada pela partilha de conhecimento com os colegas com mais experiência.

- Política governamental

O regime de comparticipação tem como função aumentar a acessibilidade ao medicamento, diminuindo o custo para o utente. Em Portugal consiste num regime de copagamento no qual o utente paga uma percentagem de cada medicamento prescrito, sem fomentar a utilização excessiva que a isenção do pagamento do medicamento geraria.

Existem várias entidades participadoras, sendo o SNS a principal. No regime geral de comparticipação, o Estado comparticipa por escalão. Este escalão está dependente da classificação farmacoterapêutica do medicamento. Desta forma, medicamentos que se insiram no escalão A, é comparticipado 95% do PVP; no escalão B, 69%; no escalão C, 37% e no escalão D, 15%. Há também, para determinadas patologias e grupos de doentes, decretos especiais, que contemplam regimes especiais de comparticipação.

No entanto, as alterações nas percentagens de comparticipação no preço dos medicamentos são constantes. O estado apenas comparticipa o preço dos cinco medicamentos mais baratos. Muitas vezes, o surgimento de um novo genérico mais barato, faz aumentar o preço dos medicamentos do mesmo grupo homogêneo, por diminuição da comparticipação. Este fenómeno gera sentimentos de desconfiança nos utentes fidelizados a determinado laboratório ou marca. Esta falta de confiança causa entropia e descentraliza o atendimento, dificultando o diálogo e colocando entraves na interação com o utente, o que pode ser prejudicial para o negócio da farmácia.

- Subsistemas de comparticipação

Além do Estado, há outras entidades que comparticipam os medicamentos, sendo que as percentagens de comparticipação diferem entre elas. Mas, para que os utentes possam usufruir da comparticipação, tem de apresentar o seu cartão de beneficiário pertencente à respetiva entidade.

Ao longo do estágio, houve várias situações de comparticipação adicional por diversas entidades, tendo levantado algumas dificuldades, uma vez que, por vezes, os utentes não informavam ou por problemas com o sistema informático.

Estes problemas com os subsistemas de comparticipação lesavam muitas vezes ou o utente, que tinha de pagar um valor superior, ou a farmácia, porque a entidade não pagava o valor da comparticipação.

- Escassez de medicamentos

Durante o meu período de estágio, experienciei um problema inerente a todo o negócio farmacêutico, que se prende com os medicamentos esgotados e rateados. Trata-se de um problema de elevada gravidade, dado que há utentes de farmácia que ficaram sem acesso a medicamentos essenciais.

A Farmácia Central/Almeida, como têm um elevado *stock* e capacidade de negociação com empresas de distribuição e mesmo com os próprios laboratórios, era das poucas farmácias da região a ter muitos dos medicamentos que se encontravam esgotados. Desta forma, a farmácia conseguiu ter vantagem competitiva em relação às outras farmácias, e fidelizar novos clientes.

Ainda assim, foi bastante afetada pela escassez de medicamentos, uma situação que gerava descontentamento por parte dos utentes, especialmente em utentes que se encontram fidelizados a determinado laboratório ou marca e que não queriam mudar para outro laboratório.

- Atualização constante de preços

Durante o meu período de estágio foram constantes as atualizações de preços, tanto de medicamentos, como de produtos de saúde. Este fenómeno acompanha a realidade atual de inflação. A maioria dos produtos começaram a ser comercializados com um preço mais elevado do que o antigamente praticado, o que gerou descontentamento por parte dos utentes, e reduziu as vendas por impulso e *cross-selling*, porque a pessoa restringia-se a levar apenas a medicação necessária.

#### **4. ANÁLISE DE CASOS PRÁTICOS**

##### **4.1. Caso I – Prescrição *Off-label***

C.S., 27 anos, sexo feminino que sofre de alopecia androgénica chega à farmácia com uma prescrição de finasterida 5mg, com uma posologia recomendada pelo médico de ¼ de comprimido por dia e uma pílula *Yasmin*® 3mg + 0,03mg (drospirenona + etinilestradiol).

Segundo o resumo das características do medicamento, a finasterida está contraindicada em mulheres grávidas ou em período fértil. Isto porque, a finasterida, como inibidor tipo 2 da 5 $\alpha$ -redutase, vai inibir a conversão da testosterona em dihidrotestosterona (DHT). Em mulheres grávidas, a inibição da conversão da testosterona a DHT pode causar anomalias nos órgãos genitais externos, especialmente se o feto for do sexo masculino.

A finasterida na dosagem de 5mg apenas está indicada para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata (HBP), sendo que está a ser utilizada *off-label* para tratamento da alopecia androgénica em mulheres.

Por análise do histórico desta utente, antes de iniciar o tratamento a utente adquiriu um teste de gravidez, para comprovar ao médico que o resultado era negativo. Depois, é-lhe prescrita a *Yasmin*® como método contraceutivo, para prevenir uma gravidez, durante toda a duração do tratamento.

Em conversa com a equipa da farmácia são vários os casos de utentes da farmácia, do sexo feminino, a quem é prescrita finasterida para tratamento da alopecia androgénica. Apesar de ser um tratamento de risco, porque não há estudos que comprovem a sua eficácia, e a segurança ser escassa, são várias as utentes que dizem que o tratamento foi efetivo.

#### 4.2. Caso 2 – Refluxo Gastro-esofágico

J.S., utente do sexo masculino, idoso, chega à farmácia com uma receita manual de esomeprazol 20 mg, sucralfato suspensão oral e solução oral *Pulmiben unidia*<sup>®</sup> 100mg/ml.

Comecei por analisar se a receita manual tinha todos os requisitos legais para ser aceite, pelo que como a data estava rasurada, pelo que a mesma não podia ser dispensada. Por conversa com o utente, e por análise do perfil farmacoterapêutico da receita fez-se o aconselhamento de medicamentos semelhantes, mas não sujeitos a receita médica.

Ao utente, que sofria de refluxo gastroesofágico, aconselhei a utilização de um esomeprazol 20mg (*Nexium Control*<sup>®</sup>), sucralfato 1000 mg/5mL (*Ulcermin*<sup>®</sup>) e a solução oral de *Pulmiben unidia* 100mg/mL.

O refluxo gastroesofágico define-se como a passagem de conteúdo gástrico para o esófago, na ausência de vômitos. Caracteriza-se por sintomas de pirose e regurgitação ácida, o que pode interferir bastante, com a qualidade de vida dos doentes. Quando se torna patológico é capaz de produzir lesões no esófago, passando a denominar-se doença do refluxo gastroesofágico. Pode também levar a sintomas extra-esofágicos como tosse crónica, falta de ar, rouquidão, dor de ouvidos ou gengivite. Pode ainda ocorrer dificuldade de deglutição e dor torácica, que se pode confundir com doenças de origem cardíaca. Nalguns casos podem surgir complicações, como as úlceras ou estenoses.

O tratamento farmacológico do refluxo gastro-esofágico consiste no controlo dos sintomas de refluxo e prevenção da recorrência sintomática frequente. O esomeprazol, é um inibidor da bomba de prótons que atua suprimindo a acidez gástrica, por inibir irreversivelmente as ATPases de H<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> das células parietais do estômago. O sucralfato 1000mg/5mL suspensão oral, é um medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) que na presença do ácido estomacal, leva à libertação de alumínio, ficando uma molécula com carga negativa, que se liga a grupos de carga positiva nas proteínas e glicoproteínas da parede estomacal. Cria, assim, um gel com o muco, prevenindo a degradação deste pela pepsina e a difusão dos iões H<sup>+</sup>. Como um dos sintomas de que o utente se queixa, associados ao refluxo, é tosse crónica, é-lhe recomendada a toma de *Pulmiben unidia* 100mg/mL, uma solução oral de carbocisteína, que atua como um expectorante, podendo de alguma forma auxiliar na remoção de secreções brônquicas.

Durante o ato de aconselhamento farmacêutico, tive ainda oportunidade de recomendar ao utente a adoção de medidas não farmacológicas, como evitar o tabagismo e elitismo, fazer uma dieta mais fracionada, menos volumosa e mais equilibrada, evitar comer alimentos pelo menos 2h antes de ir dormir e fazer a elevação da cabeceira da cama.

### 4.3. Caso 3 - Alergias

A utente C.G. dirige-se à farmácia referindo que andou no campo e queixa-se de muitas alergias. Tem muitos espirros, rinorreia, prurido nasal, dores de cabeça e pensa ter um pouco de febre. Numa primeira abordagem aconselho-lhe a toma de paracetamol 500mg, por ter ação antipirética e analgésica, um anti-histamínico, o *Claritine*<sup>®</sup> 10mg (loratadina) e um spray nasal *Vibrocil anti-alergias*<sup>®</sup> (propionato de fluticasona) para tratar os sintomas associados à rinite alérgica. Aconselho, também, a utente a fazer lavagens nasais diárias com soro fisiológico ou com uma solução salina e a beber muita água para manter a hidratação.

### 4.4. Caso 4 – Aconselhamento dermocosmético

M.C, sexo feminino, 22 anos, chega à farmácia para pedir um aconselhamento dermocosmético. Diz que sente a pele do rosto a repuxar muito, pelo que visivelmente a utente se encontra desconfortável. Alega, também, que tem muitas pápulas e pústulas nas costas, bastante dolorosas.

Desta forma, aconselhei à utente a aplicação nas costas de *Benzac*<sup>®</sup> 50mg gel (peróxido de benzoílo) e *Isdin Acniben Body Spray*<sup>®</sup>, um spray corporal com ácido salicílico e ácido glicólico, que tem uma secagem rápida que permite controlar a oleosidade e reduzir as imperfeições. Para aplicação no rosto, aconselhei a limpeza da pele com uma água micelar *Sensibio H2O AR* da *Bioderma*<sup>®</sup>, depois a aplicação de um creme *Sensibio Defensive* da *Bioderma*<sup>®</sup> e a utilização de um fotoprotetor, pelo que foi aconselhado a aplicação de *Photoderm AR SPF50+* da *Bioderma*<sup>®</sup>. A utente solicitou, ainda, um fotoprotetor corporal, pelo que foi sugerido o Fotoprotetor *ISDIN Transparent Spray Wet Skin SPF 50*<sup>®</sup>.

Alguns dias depois, voltou à farmácia, após consulta no dermatologista e uma biópsia à pele do rosto, com um guia de preparação de um manipulado (Anexo I), e um aconselhamento médico para comprar *Antirougeurs CALM Máscara Suavizante* da *Avène*<sup>®</sup>.

### 4.5. Caso 5 – Síndrome mãos-pés-boca

Durante o período de estágio na farmácia, houve nos infantários da zona, um surto de síndrome mãos-pés-boca. Várias mães recorreram à farmácia, no sentido de arranjar uma solução para alívio dos sintomas das crianças.

A síndrome mãos-pés-boca é uma doença infecciosa comum, na maioria dos casos em crianças, podendo ocasionalmente ocorrer em adultos e adolescentes. É habitualmente provocada pelo vírus *Coxsackie*. Os sintomas são dor de garganta, febre (cerca de 38°C), mal-estar geral e perda de apetite. Um a dois dias depois, surgem ulcerações dolorosas na língua e parte interna dos lábios e bochechas. De seguida, aparecem pequenas vesículas dolorosas nas mãos, braços e pés.



Na maioria dos casos, a doença é ligeira e melhora com o tempo e o tratamento deve ser dirigido para os sintomas.

Num caso específico de uma criança de 2 anos, com cerca de 12kg, com síndrome mãos-pés-boca, aconselhei a mãe a utilizar *Ib-u-ron*<sup>®</sup> 20mg/ml xarope (ibuprofeno) de 8 em 8 horas. Fiz o cálculo da dosagem, pelo que, a dose máxima por toma deve ser de 6ml de xarope.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O período de estágio na farmácia Almeida, foi um tempo de aprendizagem constante e de crescimento tanto a nível profissional, como a nível pessoal, pelo que o meu balanço final desta experiência é bastante positivo.

Ter a oportunidade de, na prática, experienciar a rotina dos farmacêuticos e o impacto da indicação farmacêutica na prevenção e tratamento da doença e no uso racional dos medicamentos, fez-me consciencializar a real importância do farmacêutico como especialista do medicamento e na promoção da saúde e do bem-estar.

A maior lição que tiro desta minha experiência de estágio, é que o farmacêutico para além de profissional de saúde e especialista do medicamento, é para muitas pessoas a única forma de ter acesso a cuidados de saúde e atua, também, como um “ombro amigo”, algo de extrema importância numa temática tão sensível, como é a da saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Diário da República, 2.<sup>a</sup> série. (2021). Diário da República: 2 série, n.º 244 (2021) - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos Regulamento n. 1015/2021. *Diário Da República*, 143–159.

INE. (2021). Estatísticas da Saúde - 2019. In *Instituto Nacional de Estatística*. <https://www.ine.pt/xurl/pub/257483090>

Ministério da Saúde. (2004). 95 — 22 de abril de 2004 *DIÁRIO DA REPÚBLICA — I SÉRIE-A* 2439. 2439–2441.

# Capítulo III

## Monografia

### Investigação translacional em polifenóis com potencial para melhorar a síndrome metabólica

Sob a orientação da Prof. Doutora Maria da Graça Campos



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

## LISTA DE ACRÓNIMOS E SIGLAS

**AGEs:** produtos de glicação avançada

**AMPK:** 5'-monofosfato-adenosina proteína quinase ativada

**C3G:** cianidina-3-glucósido

**c-HDL:** lipoproteína de alta densidade

**c-LDL:** lipoproteína de baixa densidade

**DCV:** Doença Cardiovascular

**DM2:** Diabetes *Mellitus* tipo 2

**EGCG:** epigalhocatequina galhato

**HbA1C:** hemoglobina glicada

**IL:** interleucina

**MCP-I:** Proteína quimiotática de macrófagos

**NF- $\kappa$ B:** *Redox sensitive nuclear factor  $\kappa$  light-chain enhancer of activated B cells*

**PCR:** Proteína C Reativa

**PPAR:** *peroxissome proliferator activated receptor*

**ROS:** espécies reativas de oxigênio

**SCFAs:** ácidos gordos de cadeia curta

**SM:** Síndrome Metabólica

**TEER:** resistência elétrica trans-epitelial

**TLR:** recetores *tool-like*

**TNF $\alpha$ :** fator  $\alpha$  de necrose tumoral

## RESUMO

A SM consiste na ocorrência em simultâneo de vários fatores de risco cardiovascular, desde a resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade. Nas sociedades ocidentais atuais, estas patologias crónicas constituem um problema social e de saúde, podendo ser consideradas autênticas epidemias, em contraste, com as poucas populações que ainda praticam um estilo de vida semelhante ao dos nossos ancestrais, para as quais estes desequilíbrios de saúde são ainda desconhecidos.

Apesar de a dieta e os estilos de vida se terem alterado substancialmente, o genoma humano ainda está programado para uma economia “caçadora-recoletora”, e desta forma os hábitos alimentares adotados nos últimos cem anos pelas populações ocidentais, tem um enorme contributo etiológico em doenças coronárias, hipertensão arterial, diabetes e alguns tipos de cancro.

Este trabalho teve como principal objetivo perceber, face aos dados disponíveis, se a adoção desse tipo de dietas baseadas em alimentos consumidos ancestralmente, como é o caso dos que têm conteúdo mais elevado em polifenóis, podem ter impacto na prevenção destas doenças de cariz metabólico.

Os polifenóis são uma classe bastante heterogénea de compostos que se encontram em alimentos de origem vegetal, que demonstram ter benefícios para a saúde, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, anticarcinogénicas, anti-adipogénicas, antidiabéticas e de atividade neuro e cardioprotetora. Os resultados são consistentes, na medida em que, salientam que estes compostos bioativos podem ter eficácia na prevenção e retardamento nos componentes fisiopatológicos desta síndrome, o que pode ser importante para a descoberta de novos alvos terapêuticos, permitindo obter uma abordagem personalizada na terapêutica.

**Palavras-chave:** síndrome metabólica, obesidade, polifenóis, dietas ancestrais, paleolítico.

## **ABSTRACT**

Metabolic Syndrome consists of the co-occurrence of several cardiovascular risk factors, like insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, and obesity. In current society, this condition constitutes a significant health and social problem, and may even be considered an authentic epidemic. Nevertheless, these health problems are still unknown among the few populations that still practice a lifestyle similar to our ancestors, for whom these health imbalances are still unknown.

Although diet and lifestyles have been changed, the human genome is still programmed for a “hunter-gatherer” economy and thus the eating habits adopted by Western societies in the past century have an enormous etiological contribution to heart diseases, hypertension, diabetes, and some types of cancer.

The main goal of this work, given the available data, whether the adoption of ancestral diets, with foods rich in polyphenols, would have an impact on the prevention of diseases of metabolic nature.

Polyphenols are a heterogeneous class of phytochemical molecules, which have been shown to have health benefits due to their anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, anticarcinogenic, anti-adipogenic, anti-diabetic and neuro and cardioprotective properties. The results showed that these bioactive compounds are effective in preventing and delaying the pathophysiological components of metabolic syndrome, which may be important for the discovery of new therapeutic targets, allowing a personalized approach to therapy.

**Keywords:** metabolic syndrome, obesity, polyphenols, ancestral diets, palaeolithic.

## **I. INTRODUÇÃO**

Cada vez mais a expressão “somos o que comemos” se adequa à evidência científica atual, em que se verifica que a crescente incidência de doenças inflamatórias, alérgicas, neurodegenerativas e cânceros podem estar associadas à dieta e ao microbioma intestinal.

A combinação entre a alteração dos padrões alimentares das populações ocidentais e o aumento da sanitização dos microrganismos (através da utilização de antibióticos e antissépticos), desempenham um papel sinérgico para causar um aumento acentuado da prevalência de doenças de caráter alérgico e autoimune, especialmente nos países desenvolvidos (Logan *et al.*, 2015).

A SM é uma doença crônica que se define, genericamente, como a ocorrência em simultâneo de 3 ou mais fatores de risco cardiovascular, desde obesidade, hiperglicemia, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (c-HDL), constituindo um dos principais problemas de saúde pública das sociedades ditas desenvolvidas. No entanto, este conjunto de doenças cardiovasculares é, virtualmente, desconhecido entre populações que ainda praticam um estilo de vida semelhante ao dos nossos ancestrais remotos (Logan *et al.*, 2015; Spreadbury, 2012; Zhang *et al.*, 2021).

A SM constitui um desafio para os sistemas de saúde nacionais (SNS) e economias mundiais, sendo de extrema importância conhecer estratégias que permitam prevenir e tratar esta doença.

Uma das abordagens largamente discutida e estudada integra os polifenóis como parte da solução, face à evidência científica de que dietas ricas nestes compostos possam ter um papel ativo na redução da prevalência da SM, uma vez que fazem parte de hortofrutícolas consumidos desde os primórdios da humanidade. Estes compostos encontram-se comumente na natureza e têm várias bioatividades, nomeadamente antioxidantes e anti-inflamatórias, podendo ter efeitos benéficos na redução da pressão arterial, na melhoria da dislipidemia e da diabetes. Desta forma, espera-se que os polifenóis sejam úteis na prevenção e manutenção da SM, assim como em eventuais novas opções terapêuticas para o controlo da doença (Wan *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

## **2. SÍNDROME METABÓLICA**

Diferentes organizações propuseram critérios para definir a SM, contudo em 2009 chegou-se a uma definição harmonizada que consiste na ocorrência em simultâneo de 3 ou mais fatores de risco cardiovascular, desde obesidade, hiperglicemia, hipertensão arterial,

hipertrigliceridemia e níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (c-HDL) (Alves *et al.*, 2022; Chlebus *et al.*, 2022; Finicelli *et al.*, 2019).

Há determinadas condições que aumentam o risco de doença cardiovascular (DCV), como é, entre outros, o caso do tabagismo, aumento da idade, sexo masculino, e no feminino associado ao período pós-menopausa. Alguns destes fatores de risco são modificáveis, ou seja, com alterações no estilo de vida consegue-se reduzir o risco cardiovascular, como é o caso da cessação tabágica ou a alteração da dieta. Outros fatores de risco não são modificáveis, de que é exemplo, a predisposição genética (Chlebus *et al.*, 2022). Doentes com SM tem um risco duas vezes superior, de desenvolver DCV, quando comparados com pessoas saudáveis, e 1,5 vezes maior probabilidade de mortalidade (Alves *et al.*, 2022; Chlebus *et al.*, 2022).

Portugal está classificado como país que apresenta um risco moderado de prevalência de DCV. A população portuguesa apresenta uma incidência estimada de 33,4% de SM (Alves *et al.*, 2022; Visseren *et al.*, 2021). Prevê-se que a prevalência venha a aumentar nos próximos anos, a nível mundial, por ser um conjunto de doenças muito relacionado com os estilos de vida sedentária e com a obesidade. Trata-se, portanto, de um grave problema de saúde pública, em especial nas sociedades ocidentais, sendo urgente arranjar uma solução. As estratégias atuais para prevenção e controlo da SM, assentam sobretudo, numa combinação de alterações no estilo de vida e intervenções farmacológicas.

## 2.1. FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

Existem 4 pilares que conduzem ao desenvolvimento e progressão da SM. São eles a resistência à insulina, inflamação, adiposopatia e, disfunção mitocondrial e inflexibilidade metabólica.

A flexibilidade metabólica é o processo fisiológico em que um organismo adapta o consumo de energia à quantidade de nutrientes disponíveis. Normalmente, após estimulação pela insulina (período pós-prandial), o organismo tem a capacidade de organizar a melhor forma de armazenar energia. No entanto, na SM ocorre alteração do substrato mediado pela insulina, modificando toda a plasticidade que existe entre os períodos de jejum e pós-prandial.

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia são os principais preditores da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2). Ocorrem quando há uma diminuição da resposta dos tecidos insulino-dependentes (músculo esquelético, tecido adiposo e fígado) à ação da insulina.

As evidências sugerem que em doentes com resistência à insulina há anomalias na morfologia, número e funcionalidade de mitocôndrias. Estas mitocôndrias disfuncionais deixam de realizar a  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos, causando uma acumulação de lípidos nos adipócitos, que por sua vez levam a um aumento da produção de mediadores inflamatórios.



O tecido adiposo atua como um órgão com função endócrina e imunitária, tendo um papel ativo no desenvolvimento da SM, em particular o branco visceral. Este tecido leva à liberação de adipocinas (leptina e adiponectina) e de citocinas pró-inflamatórias. A leptina tem atividade pró-inflamatória, mas a adiponectina, contrariamente à anterior, tem atividade anti-inflamatória. No entanto, quanto maior for a quantidade do tecido adiposo visceral, maior é a produção de leptina e menor a de adiponectina (Finicelli *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021).

As citocinas pró-inflamatórias libertadas pelo tecido adiposo visceral, de que é exemplo o fator  $\alpha$  de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), são produzidas por macrófagos que, ao se infiltrarem no tecido adiposo mudam o seu perfil anti-inflamatório (M2) para um perfil pró-inflamatório (M1), levando a um estado de inflamação, resistência à insulina e de glicólise aeróbia. Os lípidos têm a capacidade de interagir com recetores à superfície da célula, por exemplo os recetores *Toll-like* (TLR) e ativar cascatas de sinalização que promovem processos inflamatórios.

A proteína C reativa (PCR) é outro biomarcador inflamatório que ocorre na SM, sendo o mais estudado. Várias evidências demonstram que a PCR ligeiramente elevada é um preditor de DCV, DM2 e SM em adultos saudáveis. No entanto, os níveis de PCR diferem entre populações, sendo que a relação entre o seu aumento e estas doenças em populações não ocidentais ainda não está bem estabelecida (Finicelli *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2022).

O aumento do tecido adiposo está, também, associado a um incremento na produção de angiotensina II, uma das moléculas intervenientes no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, que regula a pressão arterial e a volémia. A angiotensina II é, ainda, um potente ativador da *nicotinamide adenine dinucleotide phosphatase* (NAD(P)H) oxidase, contribuindo para a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que criam *stress* oxidativo. Este *stress* oxidativo desempenha um papel crucial na fisiopatologia da SM, por induzir ou exacerbar processos bioquímicos como a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL), a expressão de *redox sensitive nuclear factor k light-chain enhancer of activated B cells* (NF-kB) e a agregação plaquetar.

Verifica-se, também, em doentes com SM, que ocorre uma hipertrofia dos adipócitos, ou seja, o excesso de células adiposas induz hipoxia intracelular e, conseqüentemente ocorre a liberação de ácidos gordos livres na corrente sanguínea que, por sua vez, se vão depositar em tecidos não adiposos, como o fígado, músculo, pâncreas, rim e vasos sanguíneos, causando lipotoxicidade e resistência à insulina (Finicelli *et al.*, 2019).

Desta forma, este conjunto de processos contribuem para a ativação de cascatas de sinalização que promovem o desenvolvimento de dislipidemia, diabetes e doenças cardiovasculares (Finicelli *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021).

### 3. EVOLUÇÃO NUTRICIONAL DO SER HUMANO DO PALEOLÍTICO ATÉ AO SÉC. XXI

A humanidade como género *Homo* surgiu na Terra há cerca de 2 milhões de anos. Atendendo a que o genoma humano pouco se alterou desde o aparecimento do *Homo sapiens sapiens* (40,000 anos), os seres humanos atuais têm ainda uma grande influência genética dessa época, que advém em grande parte dos padrões alimentares ancestrais.

Apesar da seleção natural ter providenciado aos seres humanos uma grande adaptabilidade nutricional somos, atualmente, confrontados com vários problemas de saúde relacionados com a alimentação, para a qual esta adaptação genética é ainda deficitária.

No período Paleolítico, em que prevalecia uma economia de caçador-recolector, os alimentos disponíveis variavam em função do período paleontológico, localização geográfica e sazonalidade, o que permitia que estas populações tivessem uma dieta muito mais variada do que as que praticavam agricultura.

Estas primeiras populações humanas, tinham uma alimentação que variava entre o consumo de 50-80% de alimentos de origem vegetal e de 20-50% de origem animal. Os nossos ancestrais “caçadores-recolectores” consumiam essencialmente: carne proveniente de herbívoros, raízes, vagens, frutos de casca rijos, caules e frutos. A título de exemplo, uma dieta paleolítica com 20% de carne e 80% vegetais, tem uma ingestão adequada de vitamina B12, proteína animal e folato, contrastando com as sociedades que praticam agricultura, que costumam ter uma deficiência nestes nutrientes. Têm, de igual forma, uma ingestão de fibra superior às das dietas típicas das sociedades ocidentais, obtida essencialmente de frutas e vegetais e não de cereais. De salvedar, que os cereais apenas se tornaram a base da alimentação após a revolução da agricultura, no período neolítico.

O Homem moderno, relativamente ao Homem do Paleolítico, consome carne com maior teor de gordura e com diferente composição nutricional. Numa dieta do período Paleolítico, a proporção de proteína ingerida, no total de calorias, era 2-5 vezes superior à proporção atual. Assim, uma dieta paleolítica tem maior teor em ácidos gordos essenciais, mais gordura saturada e polinsaturada, mas menos gordura total (Lomas *et al.*, 1989).

Portanto, uma dieta ancestral, consiste numa alimentação à base de alimentos não processados de origem animal e vegetal, sem cereais, farinhas, açúcares ou gorduras refinadas. É uma dieta adotada antes da implementação da agricultura dos cereais, há cerca de 10 000 anos (Spreadbury, 2012).

No entanto, o excesso de caça, as alterações climáticas e aumento da população humana, obrigou o Homem do Paleolítico a fixar-se num determinado local e a realizar algumas

atividades de subsistência, como a agricultura e criação animal, algo que teve um grande impacto na sua dieta.

O período Neolítico caracteriza-se por um processo gradual em que a humanidade transita de uma economia caçadora-recoletora para sistemas planejados de produção de alimentos, graças à domesticação de animais e à prática da agricultura. Este fornecimento mais estável e contínuo de alimentos levou a uma redução da diversidade da dieta, assim como da microbiota intestinal. O microbioma dos humanos do Neolítico é ainda semelhante ao de algumas comunidades rurais modernas, que fazem dietas ricas em fibras e polissacarídeos, mas diferente do microbioma das poucas tribos que ainda praticam uma economia caçador-recoletor (Álvarez *et al.*, 2022; Lomas *et al.*, 1989).

A revolução industrial, o surgimento de agroquímicos e pesticidas, e as técnicas de processamento de alimentos, são eventos demasiado recentes para causarem algum efeito evolutivo no genoma humano. Desta forma, os humanos estão ainda, geneticamente “programados” para terem uma alimentação essencialmente baseada no esquema “caçador-recoletor” e, as diferenças entre os padrões alimentares dos nossos ancestrais remotos e os padrões mais prevalentes, atualmente, nos países industrializados parecem ter implicações importantes na saúde.

O aumento da produção mundial no último século, deveu-se sobretudo a alterações nas cadeias de distribuição dos alimentos e dos padrões alimentares. Mas, cada vez menos, se pode inferir que este aumento da quantidade de alimentos leve a uma melhor qualidade de vida (Logan *et al.*, 2015). As evidências sugerem que, os hábitos alimentares adotados nos últimos cem anos pelas populações ocidentais, tem um enorme contributo etiológico em doenças coronárias, hipertensão arterial, diabetes e alguns tipos de cancro. Estas condições patológicas apenas emergiram como problemas de saúde pública, no último século, e são, ainda, virtualmente desconhecidas entre as poucas populações (algumas tribos) que ainda praticam um padrão alimentar do estilo “caçador-recoletor”, ou seja, em que os hábitos alimentares ainda se aproximam dos seres humanos pré-agricultura. Vários estudos comparativos entre comunidades rurais não industrializadas de África e América do Sul com sociedades ocidentais industrializadas da América do Norte e Europa revelam adaptações na microbiota ao estilo de vida que levam. A maioria destes estudos são congruentes nos seus resultados na medida em que, concluem que há uma maior riqueza em biodiversidade nas comunidades rurais e uma redução geral da diversidade microbiana e estabilidade do microbioma nas sociedades ocidentais (Wibowo *et al.*, 2021; Yatsunenکو *et al.*, 2012).

As comunidades rurais de pequena escala, não industrializadas, servem frequentemente de caso de estudo para entender as tendências nas interações da microbiota intestinal com o

estilo de vida porque, contrariamente às sociedades ocidentais, dependem menos da utilização de antibióticos e produtos de limpeza estéreis, além de consumirem uma maior variedade de alimentos não refinados, disponíveis sazonalmente (Schnorr *et al.*, 2014).

### 3.1. O PAPEL DO MICROBIOMA INTESTINAL

O desenvolvimento do microbioma intestinal inicia-se no nascimento, tendo um papel fundamental no desenvolvimento do sistema imunitário e na manutenção da homeostase do organismo. A sua diversidade aumenta gradualmente ao longo da vida, assim como a sua capacidade de degradar moléculas mais complexas e xenobióticos, e de produzir vitaminas. A composição do microbioma de uma criança de 3 anos já assemelha ao de um adulto, no entanto, há alguns grupos que só ficam completos na adolescência.

A composição do microbioma difere muito de pessoa para pessoa, sendo influenciado por diversos fatores, entre eles a dieta. A título de exemplo, um consumo abundante de fibra dietética, frutas e vegetais está associado a um aumento de espécies fermentativas. Já um consumo elevado de gordura pode levar a alterações no ecossistema intestinal e contribuir para o desenvolvimento de processos inflamatórios (Hills *et al.*, 2019).

Vários estudos demonstram que, muitas doenças cardiovasculares se caracterizam por alterações a nível da microbiota intestinal e dos metabolitos que produz, que têm a capacidade de se translocarem da barreira intestinal não íntegra, e afetar vários órgãos associados ao metabolismo, como o fígado e o tecido adiposo, contribuindo para um estado inflamatório (Sonnenburg & Bäckhed, 2016; Tilg *et al.*, 2020).

Há evidências de que, a gordura dietética, parece facilitar a translocação de padrões moleculares associados a patogénicos (PAMPs) do lúmen intestinal para a circulação sanguínea, promovendo uma microbiota que reduz a expressão de proteínas *tigh-junction*, essenciais para a manutenção da barreira intestinal (Hills *et al.*, 2019; Spreadbury, 2012).

Apesar de a flora intestinal de cada indivíduo ser única, há padrões gerais que se repetem em diferentes indivíduos, o que se denomina de enterotipos. Há grupos de indivíduos com uma maior abundância de *Bacteroides* (Enterotipo 1), outros com maior quantidade do género *Prevotella* (Enterotipo 2), e ainda outros com uma abundância de *Ruminococcus* e *Bifidobacterium* (Enterotipo 3). O enterotipo mais prevalente nos países industrializados é o enterotipo 1, estando associado aos hábitos alimentares das populações urbanas. O enterotipo mais prevalente nas populações rurais é o tipo 2, onde a dieta é predominantemente rica em fibras e pobre em gordura animal. Um estudo à microbiota intestinal de elementos da tribo *Hadza*, uma das poucas comunidades que ainda praticam um estilo de vida caçador-recoletor, revelou que tem uma riqueza em *Prevotella*, *Treponema* e *Bacteroidetes* ainda não classificados, assim

como, um conjunto de determinadas espécies de *Clostridium*, que podem explicar a capacidade de digestão de plantas fibrosas pelos *Hadza*. Esta tribo, é provavelmente, o modelo mais próximo que temos, atualmente, do homem do Paleolítico, não só por praticarem uma economia caçador-recoletor, mas também por viverem num meio semelhante ao dos nossos ancestrais (Schnorr *et al.*, 2014; Yatsunenکو *et al.*, 2012).

A microbiota intestinal tem a capacidade de transformar moléculas inativas em biomoléculas ativas. Há evidências de que, a microbiota e os metabolitos por esta produzidos, a partir da dieta, têm capacidade de emitir sinais neuronais e endócrinos que permitem regular a energia, assim como a função cognitiva, emocional e comportamental (eixo microbiota-intestino-cérebro). Os sinais neuronais estão maioritariamente associados a neurotransmissores, como a serotonina, dopamina e o ácido gama-aminobutírico (GABA). Uma desregulação a nível do sistema serotoninérgico está associada a inflamação crónica e a obesidade induzida pela dieta. Várias bactérias tem a capacidade de codificar tirosinases capazes de transformar tirosina a L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), molécula precursora das catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina), importantes na regulação do comportamento e dos hábitos alimentares (Álvarez *et al.*, 2022; Hills *et al.*, 2019).

Através da geração de SCFAs, a microbiota leva a que haja efeitos tróficos na mucosa intestinal e produção de recetores (GPR41 e GPR43) que, por sua vez, estimulam a produção de hormonas enteroendócrinas pelas células L, como o peptídeo glucagon-like (GLP-1) ou o peptídeo tirosina-tirosina (PYY). Os SCFAs e estes peptídeos enteroendócrinos controlam o metabolismo da glucose, sensibilidade da insulina, termogénese e o apetite permitindo, assim, regular a homeostase da energia (Hills *et al.*, 2019).

A microbiota intestinal afeta ainda o desenvolvimento e função do sistema imunitário. Uma desregulação a nível do equilíbrio intestinal pode levar a uma desregulação do sistema imune e contribuir para o surgimento de um estado de inflamação crónica e de doenças autoimunes (Álvarez *et al.*, 2022; Hills *et al.*, 2019; Sonnenburg & Bäckhed, 2016).

### 3.2. DISBIOSE E INFLAMAÇÃO

Ao estado de desregulação intestinal, em que há um aumento de espécies oportunistas e patogénicas de bactérias e uma diminuição do número de espécies benéficas, dá-se o nome de disbiose (Álvarez *et al.*, 2022).

Uma composição alterada do microbioma pode ter um papel importante no desenvolvimento de inflamação metabólica, resistência à insulina, DM2 e disfunção cognitiva. A microbiota de indivíduos obesos, demonstra ter alterações na expressão de genes bacterianos, alguns dos

quais envolvidos no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e aminoácidos (Hills *et al.*, 2019; Sonnenburg & Bäckhed, 2016).

Há uma evidência crescente, em modelos animais e estudos observacionais, de que existem interações entre alterações na microbiota intestinal e marcadores inflamatórios em pessoas obesas e com excesso de peso. Os estudos demonstram congruência de resultados, na medida em que, consideram que pessoas com uma dieta mais saudável (rica em frutas, vegetais, iogurtes e sopas), independentemente do seu peso, têm associados menos marcadores inflamatórios sistêmicos (por exemplo, CD14 solúvel no plasma), marcadores de adiposidade (massa gorda total, diâmetro dos adipócitos), marcadores de risco cardiovascular (c-LDL), mas simultaneamente um aumento da quantidade de macrófagos no tecido adiposo. Verifica-se, no entanto que, pessoas obesas, têm menores níveis de espécies *Bacteriodes/Prevotella*, *Clostridia leptum* e *C. coccoides* na flora intestinal, em comparação com pessoas mais magras (Kong *et al.*, 2014; Perler *et al.*, 2023; Sankararaman *et al.*, 2023).

A imunosenescência refere-se às alterações no sistema imunitário à medida que se envelhece. Estas alterações inerentes à condição humana, são essencialmente uma exacerbação progressiva da inflamação e uma redução da capacidade de gerar respostas imunes adaptativas. Descobriu-se que o aumento dos marcadores inflamatórios no soro (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, PCR), da fragilidade e índices de comorbilidades, está relacionado com uma diminuição da riqueza e diversidade da microbiota durante o processo de envelhecimento. Esta redução envolve frequentemente, a diminuição de espécies produtoras de butirato e um aumento de proteobactérias com potencial inflamatório.

### 3.3. ALTERAÇÕES NO ESTILO DE VIDA E PREDISPOSIÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS METABÓLICAS

Entre outras variáveis, a dieta parece ser um fator preponderante na predisposição para doenças associadas ao metabolismo.

O consumo de alimentos alterou-se significativamente ao longo dos últimos séculos. Só em Portugal, de acordo com a BAP (balança alimentar portuguesa) relativa ao quinquénio 2016-2020, os portugueses tiveram um aporte calórico médio, superior ao recomendado, com um consumo excessivo de carne, pescado e ovos, de cereais, raízes e tubérculos e de gorduras e óleos e um défice de consumo de frutas, hortícolas e leguminosas, relativamente ao recomendado pela roda dos alimentos. O consumo de produtos processados e ultraprocessados mais que duplicou em menos de um século. (Instituto Nacional de Estatística (INE), 2021). Este último tipo de consumo pode aumentar a ingestão de produtos de glicação

avançada (AGEs), que são compostos. Ocorrem principalmente em alimentos preparados a elevadas temperaturas na ausência de água (alimentos fritos, por exemplo).

Na população ocidental há um consumo elevado de alimentos com farinhas e açúcares refinados, verificando-se níveis sanguíneos de leptina superiores nesta população. Alimentos preparados a altas temperaturas e na ausência de água (por exemplo, alimentos fritos) aumentam a ingestão de produtos de glicação avançada (AGEs), que são compostos altamente oxidantes formados através de reações não-enzimáticas entre açúcares reduzidos e aminoácidos livres. Demonstrou-se que os AGEs reduzem o crescimento de microrganismos benéficos, além de que estão associados a um declínio da função cognitiva (Logan *et al.*, 2015; Wibowo *et al.*, 2021). Surge, então a hipótese, de que a resistência à insulina possa estar associada às lectinas dos cereais que vão influenciar os recetores do fator de crescimento epidermal, o recetor de IL-2 e os recetores de insulina (Fan *et al.*, 2023).

A dieta mediterrânea, por sua vez, demonstra melhorar a composição da microbiota, reverter as alterações causadas pela inflamação e reduzir os índices de fragilidade. Esta dieta mantém alguns dos aspetos inerentes às dietas ancestrais, já que, consiste no consumo diário de cereais e produtos não refinados, frutas da época, vegetais, frutos secos, um consumo moderado de vinho, peixe, carnes, batatas e ovos e o azeite como principal fonte de lípidos (Álvarez *et al.*, 2022; Finicelli *et al.*, 2019).

Além da dieta, existem outras variáveis que podem explicar o aumento da prevalência de doenças de carácter inflamatório na população humana moderna, especialmente nas comunidades urbanas, relativamente às populações ancestrais. A sociedade atual tem uma menor exposição a luz natural e menos escuridão à noite, o que pode influenciar a regulação do sono. A falta de exercício físico é outro fator que pode levar ao desenvolvimento de doenças de cariz metabólico, assim como o facto de vivermos num meio extremamente esterilizado. A falta de contacto com milhares de microrganismos inócuos no ambiente exterior desde a nascença pode retardar o desenvolvimento do sistema imune dos recém-nascidos, fazendo com que fiquem mais suscetíveis a doença.

O organismo humano está adaptado para sobreviver na natureza, sendo que cada vez mais há evidências que a falta de contacto com ambientes naturais pode impactar a saúde futura (Logan *et al.*, 2015).

## 4. POLIFENÓIS

### 4.1. CARATERIZAÇÃO

Os polifenóis são uma classe bastante heterogênea de biomoléculas. Até à data foram descritas mais de 8000 moléculas de polifenóis. Estão presentes na dieta, sobretudo na fruta, vegetais, cereais, infusões, café e vinho. Existe já uma elevada quantidade de literatura que dá conta dos seus efeitos benéficos na saúde humana. Encontram-se categorizados em 5 grupos principais, de acordo com a sua estrutura química: ácidos fenólicos, flavonóides, estilbenos, cumarinas e lignanos e taninos, mas partilham características em comum, como terem pelo menos uma estrutura em anel aromática e dois ou mais grupos hidroxilo, demonstrando capacidade antioxidante *in vitro* (Fraga *et al.*, 2019; Proença da Cunha, 2014; Zhang *et al.*, 2021).

Os ácidos fenólicos, muito presentes em frutas ácidas, estão divididos em 2 subgrupos: os derivados do ácido benzóico e os derivados do ácido cinâmico. Neste último, encontramos, a título de exemplo, os ácidos *p*-cumárico, cafeico e ferúlico, muito presentes em plantas comestíveis e medicinais. O ácido fenólico derivado do ácido benzóico de maior expressão é o ácido elágico, muito presentes em frutos de casca rija.

Os flavonóides são a classe mais abundante de polifenóis na dieta. Genericamente, definem-se como uma classe de compostos formados pela conexão de um anel benzénico (anel A) condensado a um outro anel de 6 membros (anel B), que por sua vez transporta um anel fenílico (anel C). De acordo com a posição dos substituintes benzénicos são, ainda, divididos em 6 subclasses: flavanonas, flavanóis, flavonóis, flavonas, antocianidinas e isoflavonas. Na natureza, a maioria dos flavonóides encontram-se na forma de heterósidos, podendo formar alguns polímeros como linhinas e taninos (Campos, 2014).

Os estilbenos são a classe de menor expressão na dieta humana. Quimicamente, consistem na união de 2 anéis aromáticos através de uma ponte de carbono. As plantas, normalmente, sintetizam estes compostos para se defenderem de infeções fúngicas ou de traumas. Os lignanos são polifenóis associados a fibra, encontrando-se em bastantes alimentos como o azeite. As moléculas deste grupo de fitoquímicos partilham entre si, uma estrutura 2,3-dibenzilbutano. Estes compostos são considerados fitoestrogénios, por serem metabolizados a enterodiol e enterolactona no intestino dos mamíferos, todos com capacidade de ligação aos receptores estrogénicos.

Mais de 95% dos polifenóis ingeridos não são absorvidos no intestino delgado, atingindo o cólon, onde são metabolizados pela flora bacteriana dessa região. Nessa zona do intestino, a microbiota tem um papel crucial, por conseguir fragmentar as estruturas originais dos polifenóis, a metabolitos de baixo peso molecular (Finicelli *et al.*, 2019; Wan *et al.*, 2020).



## 4.2. POLIFENÓIS E SÍNDROME METABÓLICA

A SM é uma doença complexa, principalmente devido à sua condição multifatorial, o que permite aos polifenóis agir de forma a melhorar algumas das condicionantes e contribuir para o seu controlo. Estes compostos tem a capacidade de modular a microbiota intestinal, função barreira do intestino, a resposta imune e as vias de sinalização. Na última década, têm vindo a crescer o número de evidências *in vivo* que suportam os benefícios para a saúde dos polifenóis, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, anticarcinogénicas, anti-adipogénicas, antidiabéticas e de atividade neuro e cardioprotetora (Fraga *et al.*, 2019; Kacemi & Campos, 2023; Zhang *et al.*, 2021).

- Modulação da barreira intestinal

Como foi referido anteriormente, uma das causas de SM deve-se à função da barreira intestinal estar comprometida, o que leva à entrada de antigénios no lúmen intestinal, promovendo um ambiente inflamatório.

Polifenóis como a quercetina, a epigalocatequina galato (EGCG), a genisteína e o resveratrol têm efeitos protetores conhecidos sobre as junções de oclusão intestinais. Estes compostos vão aumentar a resistência elétrica trans-epitelial (TEER), por modulação da expressão de proteínas e distribuição das junções de oclusão.

A TEER reflete o grau com que pequenas partículas carregadas (iões), atravessam passivamente a monocamada de células, tanto por via transcelular como por via paracelular. Esta proteção da mucosa intestinal consegue prevenir a translocação de antigénios luminiais para todo o corpo, que podiam destruir a homeostase da mucosa intestinal e aumentar a suscetibilidade a infeções sistémicas, inflamações crónicas e síndromes de mal-absorção.

De igual forma, têm a capacidade de modular a camada de muco que cobre todo o trato gastrointestinal. A função desta camada de gel de muco é, sobretudo, de proteger as células epiteliais dos danos enzimáticos, químicos, mecânicos e microbianos do ambiente luminal. Até à data, ainda existe um número limitado de estudos sobre a interação de polifenóis com a camada de muco. Existem 2 estudos, em modelos animais, que reportam que o ácido elágico e o resveratrol aumentam a produção de muco, pelas células de Goblet, na mucosa do cólon (Wan *et al.*, 2020).

- Modulação da resposta imune inata e adaptativa

Os polifenóis têm atividade antimicrobiana e imunomoduladora, por levarem à secreção de peptídeos antimicrobianos. Estes compostos atuam por ruptura da integridade da membrana de células microbianas, por interações peptídeo-lípidos. Desta forma, funcionam como agentes

antimicrobianos de largo espectro contra diferentes patogénicos, incluindo bactérias, fungos, leveduras e vírus.

No intestino humano, existem dois tipos de peptídeos antimicrobianos: as defensinas ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e a catelicidina. Por sua vez, há três tipos de  $\beta$ -defensinas entéricas: a  $\beta$ -defensina I (hBD-1) que é produzida de forma constante, a hBD-2 e a hBD-3. Estas duas últimas, apenas são expressas quando há infecção e inflamação, particularmente na colite ulcerosa e doença de Crohn. Além da atividade antimicrobiana, estes peptídeos também demonstram atividade imunomoduladora por aumentarem a fagocitose, promoverem o recrutamento de neutrófilos, inibirem mediadores anti-inflamatórios e estimularem a produção de citocinas pró-inflamatórias, regularem o sistema do complemento e aumentarem o uptake de antígenos das células dendríticas (Perler *et al.*, 2023; Wan *et al.*, 2020).

Vários ensaios, demonstram o efeito dos polifenóis sobre os peptídeos microbianos, por exemplo, com a EGCG, que sugere ter potencial na modulação da barreira epitelial imunológica, por induzir a expressão de defensinas. No entanto, o papel dos polifenóis é ainda pouco documentado, na forma como exercem um efeito protetor sobre a barreira epitelial intestinal (Wan *et al.*, 2020).

- Secreção de imunoglobulinas

A imunoglobulina A (IgA), é a mais abundante no lúmen intestinal humano. A informação acerca dos efeitos dos polifenóis na secreção *in vivo* de IgAs intestinais e sistémicas é ainda limitada. A maioria dos estudos nesta vertente, focam-se nos polifenóis do cacau que, parecem travar o aumento de IgA, no soro, intestino e fezes, algo inerente ao processo de envelhecimento. Uma dieta rica em cacau pode afetar a produção de IgA, por causar uma *downregulation* na expressão de genes de citoquinas, por exemplo IL-6, quimiocinas e recetores de quimiocinas. O consumo de cacau demonstrou, também, afetar a composição do microbioma intestinal em modelos animais, o que pode estar relacionado com alterações nos TLR, podendo levar a modificações no sistema imunitário (Wan *et al.*, 2020).

Um estudo (Taira *et al.*, 2015), demonstrou que polifenóis dietéticos presentes em plantas, como a arónia, haskap e mirtilo aumentam a função imunitária intestinal em modelos animais que tenham uma dieta com elevada quantidade de gordura, através do aumento da produção de IgA e a diminuição do seu mecanismo de degradação (Fan *et al.*, 2023; Wan *et al.*, 2020).

- Modulação da expressão e secreção de citocinas e quimiocinas

As citocinas e as quimiocinas são pequenas moléculas que atuam como importantes mediadores envolvidos na regulação de uma data de funções biológicas, incluindo na imunidade

inata e adaptativa e resposta inflamatória. Muitas citocinas são constitutivamente expressas pelo epitélio intestinal para manutenção do crescimento das células epiteliais e da homeostase. Mas, em caso de inflamação intestinal, há um aumento na produção de várias citocinas, como a IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , que provoca uma desregulação do sistema imune. O consumo de polifenóis, por exemplo, ácido elágico, EGCG, genisteína, quercetina e até o piroresinol, entre outros, podem provocar uma diminuição destas citocinas inflamatórias (Wan *et al.*, 2020).

- Interferência na sinalização molecular

O aumento das ROS induz stress oxidativo e alterações no ácido desoxirribonucleico (DNA), lípidos e proteínas. Este stress oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e antioxidantes.

Os polifenóis têm a capacidade de regular o estado redox das células. Esta propriedade antioxidante ocorre através de um mecanismo de mitigação dos radicais livres e de modulação de enzimas antioxidantes. A título de exemplo, a curcumina, a EGCG e o resveratrol têm a capacidade de fazer *up-regulation* do fator de transcrição NrF-2, um fator de transcrição relacionado com a resistência oxidativa e com a expressão de várias enzimas antioxidantes, e desta forma, reduzir o stress oxidativo. No entanto, é importante salvaguardar que o efeito dos polifenóis na modulação redox demonstra ser diferente dependendo da linha celular. Se por um lado atuam como antioxidantes em modelos saudáveis, por outro, podem atuar como pró-oxidantes em células oncológicas, o que pode ser benéfico caso se pretenda fazer uma terapia oxidativa, ou seja, as células cancerígenas são mortas pelos estragos feitos pelo stress oxidativo (Wan *et al.*, 2020).

- Interações recíprocas entre polifenóis e microbiota intestinal

As propriedades antimicrobianas dos polifenóis permitem inibir o crescimento de determinadas estirpes de bactérias ou leveduras, como a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. Os metabolitos de polifenóis, especialmente os que mantêm um anel aromático na sua estrutura, são aqueles que podem causar maior inibição bacteriana (Wan *et al.*, 2020).

**Tabela 1:** Agrupamento dos principais polifenóis e principais mecanismos de ação. Adaptado de Finicelli *et al.*, 2018

Classe de polifenóis	Moléculas representativas	Principais fontes na alimentação	Mecanismo de ação
Ácidos fenólicos	Ácido elágico, ácido clorogénico	Frutos secos	↓ inflamação e stress oxidativo; oxidação lipídica; disfunção endotelial.
Flavonóides	Apigenina, luteolina, quercetina, mirecetina, catequina, epicatequina, antocianinas, cianidina, delphinidina, malvidina	Azeite, mirtilos, vinho tinto	↓ inflamação e stress oxidativo; oxidação lipídica; acumulação lipídica intracelular; disfunção endotelial e resistência à insulina ↑ controlo da glucose.
Estilbenos	Resveratrol	Vinho tinto	↓ inflamação; massa corporal; armazenamento de gordura; oxidação lipídica; disfunção endotelial ↑ biogénese e funcionalidade mitocondrial; indução de Sirt I.
Lignanós	Pinoresinol; l-acetopinoresinol; l-hidroxipinoresinol	Azeite	↓ inflamação; oxidação lipídica; acumulação lipídica intracelular.
Outros	Oleuropeína; hidroxitirosol	Azeite	↓ Inflamação; oxidação lipídica; acumulação intracelular de lípidos; oxidação lipídica; disfunção endotelial; resistência à insulina ↑ controlo da glucose; biogénese e funcionalidade mitocondrial; indução de Sirt I.

#### 4.3. POLIFENÓIS DE PRINCIPAL INTERESSE FARMACOLÓGICO

Saliento de seguida os polifenóis que mais frequentemente são consumidos na dieta, e que foram sujeitos a estudos clínicos e não clínicos, para avaliar a sua potencial utilização no tratamento da SM.

- Quercetina

A quercetina é um flavonol, maioritariamente existente na forma de glicósido. É o flavonóide mais abundante na dieta humana, com um consumo médio de 10-100mg/dia. Existe numa grande variedade de alimentos, como, por exemplo, na cebola, batata, maçã, trigo-sarraceno, assim como em plantas medicinais como é caso do chá verde, espinheiro-alvar, espinheiro marítimo, ginkgo, erva de São João e até no vinho tinto. Este flavonol, tem sido alvo de grande interesse nas últimas décadas, dado o seu potencial terapêutico como anti-diabético, anti-obesogénico e agente lipotrópico. Entre outras boactividades, tem a capacidade de inibir a infiltração de macrófagos no tecido adiposo e a libertação de fatores pró-inflamatórios, como a IL-6 e proteína quimiotática de macrófagos (MCP-1), além de estimular a libertação de

adiponectina (Forney *et al.*, 2018; Wein *et al.*, 2010). Em estudos com células humanas mononucleares do sangue periférico, a quercetina demonstrou ter a capacidade de reduzir a expressão de TLR4, levando à inativação de vias de sinalização que culminam na estimulação da inflamação aterosclerótica (Bhaskar & Helen, 2016). Os seus efeitos hipoglicemiantes devem-se ao facto de aumentar a expressão da enzima glicogénio sintetase cinase  $3\beta$  (GSK3 $\beta$ ), importante na síntese de glicogénio após a estimulação pela insulina (Eseberri *et al.*, 2021). Este flavonoide tem ainda potencial para reduzir a pressão arterial, por reduzir a reabsorção de sódio pelas células epiteliais renais humanas, levando a um decréscimo da pressão arterial volume-dependente (Marunaka *et al.*, 2017).

Todos os resultados dos estudos realizados até agora com a quercetina, tendem a demonstrar um grande potencial para o controlo da SM, no entanto, os dados de eficácia ainda necessitam de mais robustez.

- Naringenina

A naringenina é uma dihidroflavona, que se encontra principalmente presente nas cascas de citrinos e no tomate. Na natureza pode encontrar-se na forma não glicosilada (naringenina) ou glicosilada (naringina). Este composto tem apresentado dados farmacológicos importantes para o controlo da SM, na medida em que aumenta a transcrição de adiponectina, diminui a peroxidação e inflamação hepática por inibição da via de transdução do sinal NF-kB (Chtourou *et al.*, 2015). Previne a aterosclerose por diminuir a atividade da acetil-CoA acetiltransferase (ACAT), uma enzima que medeia a formação de ésteres do colesterol, e promove o *downregulation* da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a MCP-1 ou a molécula de adesão à célula vascular (VCAM-1) (Lee *et al.*, 2001).

Em 2005 foi publicado um estudo que demonstrou o seu potencial na redução da pressão arterial tanto sistólica como diastólica (Reshef *et al.*, 2005). No entanto, até à data, são ainda poucos os estudos publicados, sendo necessário obter mais resultados que permitam obter dados de segurança e eficácia clínicos robustos, pois só assim se pode corroborar a evidência científica (Wan *et al.*, 2020).

- Silibina

A silibina é um dihidroflavonol. Na natureza existe na forma de uma mistura racémica de dois estereoisómeros (silibina A e silibina B). Foi primeiramente extraída das sementes do cardo mariano (*Silybum marianum*), e é o composto maioritário da silimarina. A silibina é comumente usada para tratamento do fígado gordo, por ter atividade lipolítica e anti-inflamatória. Provou-se, que a silibina, tem a capacidade de equilibrar os níveis séricos de

glucose, insulina e hemoglobina glicada (HbA1c), em ratinhos diabéticos (Wadhwa et al., 2022). Além disso, há observações clínicas que levaram à conclusão de que a administração de silibina com vitamina D e E, durante um período de 6 meses, melhora significativamente os marcadores metabólicos, stress oxidativo e disfunção endotelial em doentes com SM. Com mais dados de resultados nesta linha, poderá, no futuro, vir a ser incorporada em medicamentos para o tratamento da SM.

- Genisteína

A genisteína, é uma das isoflavonas mais abundantes na natureza. Vários estudos demonstram que interage com os recetores estrogénicos ( $\alpha$  e  $\beta$ ), o que pode conduzir a disrupção hormonal em animais, pelo que, a sua utilização clínica deve ter em atenção esta característica. A administração de genisteína parece diminuir a esteatose hepática e a apoptose dos hepatócitos por *downregulation* do recetor de proliferação de peroxissomas ativado gama (PPAR $\gamma$ ) e *upregulation* da expressão de adiponectina. Tem capacidade de promover a secreção de insulina por ativação da via de sinalização da proteína cinase A. Além do mais, a genisteína consegue regular a composição da microbiota intestinal o que, de certa forma, permite explicar o aumento da sensibilidade do músculo esquelético à insulina, em indivíduos obesos com resistência à mesma (Makena et al., 2020; Yang et al., 2021).

- Crisantemina

A crisantemina, é a cianidina-3-O-glucósido (C3G), uma das antocianinas mais comuns na natureza, existindo em bastantes leguminosas, como o feijão-frade, amendoim, lentilhas, entre outros.

Em ensaios com modelos animais e com linhas celulares, demonstrou-se que a C3G diminui a acumulação de gordura visceral e no fígado de ratinhos obesos. Estes mecanismos podem estar parcialmente associados à ativação da lipoproteína lípase a nível do músculo esquelético e no plasma, e a sua inativação no tecido adiposo (Wei et al., 2011). Parece aumentar, também a atividade da glutatona (GSH) a nível hepático, melhorando a neuropatia diabética (Qin et al., 2018).

Apesar de tudo, a ausência de informação clínica robusta limita a aplicação desta molécula no controlo e prevenção da SM, pese embora a sua bioatividade.

- Resveratrol

O resveratrol é, de longe, o estilbeno mais estudado. Encontra-se, embora em pequenas quantidades, numa grande variedade de plantas, desde uvas, amoras, entre outros.

A literatura deste composto polifenólico descreve-a como uma molécula com um potencial enorme na prevenção e tratamento de doenças metabólicas, devido essencialmente à actividade anti-inflamatória, antioxidante, mas acrescentando ainda propriedades anti-envelhecimento, e anti-cancerígenas. Os dados disponíveis revelam, por exemplo, que tem a capacidade de ativar as vias de sinalização da PKA/AMPK/PPAR $\alpha$  no fígado, restaurando a atividade da cadeia respiratória mitocondrial (Y. Huang *et al.*, 2019). A flora intestinal, é também um alvo do resveratrol, tendo a capacidade de alterar a sua composição, importante na dislipidemia e na resistência à insulina (Du *et al.*, 2021).

Pode ser, também, eficaz na prevenção e tratamento da Diabetes Mellitus e das suas complicações, por impedir a infiltração de macrófagos e a morte de células  $\beta$  e conferir efeitos neuroprotetores na neuropatia periférica induzida pela diabetes. O consumo de resveratrol parece aumentar a expressão de recetores de insulina, no músculo esquelético de ratinhos diabéticos, e aumento da expressão de GLUT4 no tecido adiposo (Szkudelska *et al.*, 2021). Num estudo piloto, de 2020, o resveratrol demonstrou reduzir eficazmente, a glucose sérica e os níveis de HbA1c, além de reduzir os valores de malondialdeído e aumentar a capacidade antioxidante total do fígado (TAC), em indivíduos com diabetes tipo I (Movahed *et al.*, 2020). Tem, de igual forma, um efeito hipotensor, provavelmente devido a um mecanismo de desacetilação da eNOS, induzindo vasodilatação (Zordoky *et al.*, 2015).

Apesar de tudo, a suplementação em excesso com resveratrol tem efeitos adversos, podendo causar dores de cabeça, tonturas, náuseas, desconforto abdominal, diarreia e rash cutâneo.

- Ácido gálico

O ácido gálico pertence ao grupo dos ácidos hidroxibenzóicos, e está presente em muitas espécies vegetais como uvas, castanhas, hamamélia, chá, sumagre, carvalho, entre muitas outras.

Estudos laboratoriais revelam que apesar de o tratamento com ácido gálico aumentar a diferenciação dos adipócitos, este aumenta a expressão de adiponectina (Makihara *et al.*, 2016). Este ácido fenólico apresenta capacidade de reduzir a dilatação da matriz glomerular mesangial e a fibrose no rim diabético. Melhora, igualmente, a disfunção endotelial, e eleva a expressão de GLUT4 no tecido adiposo de ratinhos obesos, aumentando, a sensibilidade do mesmo tecido à insulina e o *uptake* de glucose (Abdel-moneim *et al.*, 2018; Garud & Kulkarni, 2018). Parece haver um suporte forte na evidência clínica do ácido gálico na prevenção e tratamento de doenças metabólicas, como a dislipidemia, obesidade e inflamação crónica, mas também neste caso, ainda há um longo percurso de ensaios a desenvolver.

- Ácido cafeico

O ácido cafeico pertence ao grupo dos ácidos hidroxicinâmicos, estando presentes em vários constituintes da dieta, como mirtilos, grãos de café, batata-doce, e muitos outros.

A investigação desenvolvida apresenta, para este composto, propriedades na redução da massa corporal. Em células endoteliais humanas, reduziu significativamente a disfunção destas células induzidas por um ambiente com elevada concentração de glucose (Fratantonio *et al.*, 2016; Muhammad Abdul Kadar *et al.*, 2021). Este ácido diminui a glucose em circulação, assim como os níveis de HbA1c e aumentou a insulina sérica, o peptídeo C e os níveis de leptina. Apresenta resultados promissores para mais investigação.

- Ácido clorogénico

O ácido clorogénico é um éster do ácido cafeico. Tem associados efeitos protetores, como supressão da acumulação da gordura corporal e regulação do índice glicémico.

Vários estudos em animais demonstram que o consumo de ácido clorogénico aumenta a sensibilidade à insulina. Isto acontece porque tem a capacidade de controlar os níveis de glucose e dos lípidos por regulação da via do AMPK (Santana-Gálvez *et al.*, 2017). Embora escassos os dados disponíveis também oferecem uma potencial via de bioatividade na síndrome em estudo.

- 1,2,3,4,6-Penta-O-Galhoil-D-Glucopiranosose

A 1,2,3,4,6-Penta-O-Galhoil-D-Glucopiranosose (PGG) resulta da condensação de 5 moléculas de ácido gálico com D-glucopiranosose. Na natureza existe principalmente na forma de  $\beta$ -PGG, embora também exista uma forma mais rara de  $\alpha$ -PGG. A  $\beta$ -PGG é um análogo natural da insulina que, tal com esta hormona endógena, induz a fosforilação do recetor de insulina, ativando as vias de sinalização que promovem a translocação de GLUT4. Mas, interessantemente, a  $\alpha$ -PGG tem o mesmo alvo da  $\beta$ -PGG, sendo mais bioativa em estimular o transportador de glucose (Li *et al.*, 2005).

Estes dados sugerem que a PGG, especialmente sob a forma  $\alpha$ -PGG, pode ser uma molécula promissora no tratamento da inflamação crónica, associada a obesidade e resistência à insulina. No entanto, os estudos clínicos disponíveis são praticamente inexistentes, sendo necessário a realização de mais ensaios para avaliar a sua farmacocinética e farmacodinamia no corpo humano (C. Di Huang *et al.*, 2022; Sathyanarayana *et al.*, 2022).



- Punicalagina

A punicalagina é o elagitanino mais abundante existente, por exemplo, na casca de romãs. É um polímero de ácido elágico e de D-glucopiranosose, sendo solúvel em água, e facilmente absorvido na forma bioativa. Os elagitaninos estão, também, bastante presentes na dieta em frutos de casca rija.

A nível laboratorial, a punicalagina demonstrou ter eficácia como inibidor da anidrase carbónica e da  $\alpha$ -amilase (Williamson *et al.*, 2017). Tem também um efeito hepatoprotetor e mitiga a formação de lípidos e a resposta inflamatória, nos adipócitos de ratinhos obesos alimentados com dieta rica em gordura.(Yan *et al.*, 2016)

No intestino, a punicalagina e os elagitaninos são hidrolisados a ácido elágico, uma molécula bastante estudada a nível celular e em modelos animais para avaliação das suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Este ácido diminui a expressão de TNF- $\alpha$ , quimiocina IL-6 e ligando 2 C-C-*motif*, genes que têm um papel ativo no despoletar de inflamação, resistência à insulina e complicações cardiovasculares.

A capacidade de o ácido elágico em atenuar a oxidação de LDL durante o *stress* oxidativo foi demonstrada no plasma humano, num ensaio *in vitro*, sendo uma molécula com potencial na regulação do perfil lipídico e com atividade anti-aterogénica (Finicelli *et al.*, 2019).

Apesar de estas evidências contribuírem para aumentar as expectativas acerca do papel benéfico destes polifenóis na prevenção e controlo da SM, é necessário a realização de mais estudos clínicos e epidemiológicos para se chegar a conclusões acerca da sua real efetividade, para além dos ensaios óbvios de segurança.

#### 4.4. POLIFENÓIS E O CONSUMO DE MEDICAMENTOS

Todo o potencial bioativo acima descrito sobre alguns polifenóis naturais que possuem excelente atividade anti-inflamatória e antioxidante, torna-os interessantes para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas na prevenção e tratamento da SM, uma doença marcada por inflamação crónica de baixo grau.

Apesar de tais evidências, reproduzir os efeitos dos polifenóis na clínica pode ser bastante desafiador num plano alimentar, porque o seu conteúdo nas diferentes fontes vegetais varia imenso. Várias são as fontes de variabilidade como, por exemplo, o tempo de processamento, além de que, a mesma planta/alimento poder ter diferentes métodos de preparação o que conduz a um modelo de moléculas *delivery in vivo*, com potencial para diferente biodisponibilidade e impacto no organismo, pouco reprodutível. Diferentes etnias e estilos de vida podem ainda levar a efeitos farmacológicos díspares, sendo necessário padronizar as metodologias (Zhang *et al.*, 2021).

Adicionalmente, é de referir que os polifenóis, têm capacidade de interagir com as enzimas do citocromo P450 humanas, que desempenham um papel crucial no metabolismo de fármacos e de componentes da dieta. A CYP3A4 é a enzima mais conhecida e estudada que demonstra estar envolvida no metabolismo de xenobióticos e de fármacos. Apesar de o fígado, ser o local mais conhecido, onde as enzimas da CYP3A4 se encontram, estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem que também existem no intestino delgado. Alguns estudos realçam a importância da microbiota intestinal no metabolismo dos compostos polifenólicos da dieta e as suas interações complexas com a CYP3A4.

Desta forma, a co-administração de fármacos e alimentos ricos em polifenóis pode estimular a ocorrência de efeitos adversos dos primeiros. Sendo, os doentes com síndrome metabólica, muitas vezes polimedicados, é de extrema importância, avaliar os riscos e benefícios da utilização de polifenóis, especialmente na forma de suplementação, pois este consumo simultâneo pode levar ao aumento da toxicidade ou ineficácia do tratamento (Basheer & Kerem, 2015; Fraga et al., 2019).

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A identificação de doentes com SM permite reconhecer pessoas com elevado risco de desenvolver DCV aterosclerótica e DM2. Além disso, é fundamental entender melhor os mecanismos fisiopatológicos que interligam cada uma das patologias e que aumentam o risco geral de DCV. Esta identificação facilita também a execução de estudos clínicos e epidemiológicos acerca de terapias preventivas, farmacológicas e de modificações no estilo de vida.

Uma gestão integrada da SM deve incidir sobre alterações na dieta, incluir mais exercício físico, reduzir o consumo de álcool e providenciar para a manutenção de uma qualidade e quantidade adequada de sono.

Os polifenóis devido aos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, são cruciais nos alimentos selecionados para os planos alimentares a recomendar. Estes compostos vão fortalecer as paredes dos vasos sanguíneos, melhorar a digestão, diminuir os lípidos em circulação e a pressão arterial, podendo contribuir para prevenir a aterosclerose e estimular a imunidade. Desta forma, a adoção de dietas ricas em alimentos com polifenóis pode providenciar condições que previnam o desenvolvimento e progressão da SM.

No entanto, a utilização de polifenóis para fins farmacológicos necessita ainda de mais ensaios clínicos em larga escala e avaliações de eficácia para se elucidar de forma robusta o seu potencial benéfico para os doentes com síndrome metabólica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel-moneim, A., El-twab, S. M. A., Yousef, A. I., Reheim, E. S. A., & Ashour, M. B. (2018). Modulation of hyperglycemia and dyslipidemia in experimental type 2 diabetes by gallic acid and p-coumaric acid: The role of adipocytokines and PPAR  $\gamma$ . *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105(June), 1091–1097. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.096>
- Álvarez, J., Manuel, J., Real, F., & Guarner, F. (2022). Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología*, 44, 519–535.
- Alves, R., Santos, A. J., Kislaya, I., Nunes, B., & Freire, A. C. (2022). Metabolic Syndrome in Portugal: Prevalence and Associated Factors. *Acta Medica Portuguesa*, 35(9), 633–643. <https://doi.org/10.20344/amp.15051>
- Basheer, L., & Kerem, Z. (2015). Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/854015>
- Bhaskar, S., & Helen, A. (2016). Quercetin modulates toll-like receptor-mediated protein kinase signaling pathways in oxLDL-challenged human PBMCs and regulates TLR-activated atherosclerotic inflammation in hypercholesterolemic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 423(1–2), 53–65. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2824-9>
- Campos M. G. Flavonoides. Cap Campos M. G. Flavonóides. In Proença da Cunha, A. (2014). *Farmacognosia e Fitoquímica* (F. C. Gulbenkian, Ed.; 4ª edição). págs. 237-289) ISBN 972-31-1142-X.
- Chlebus, K., Dzida, G., Jankowski, P., Jaroszewicz, J., & Jaworski, P. (2022). Guidelines / Recommendations Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines. *Archives of Medical Science*.
- Chtourou, Y., Fetoui, H., Jemai, R., Ben Slima, A., Makni, M., & Gdoura, R. (2015). Naringenin reduces cholesterol-induced hepatic inflammation in rats by modulating matrix metalloproteinases-2, 9 via inhibition of nuclear factor kb pathway. *European Journal of Pharmacology*, 746, 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.027>
- Du, F., Huang, R., Lin, D., Wang, Y., Yang, X., Huang, X., Zheng, B., Chen, Z., Huang, Y., & Wang, X. (2021). Resveratrol Improves Liver Steatosis and Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Association with the Gut Microbiota. 12(February), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.611323>
- Eseberri, I., Laurens, C., Miranda, J., Louche, K., Lasa, A., Moro, C., & Portillo, M. P. (2021). Effects of physiological doses of resveratrol and quercetin on glucose metabolism in primary myotubes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms22031384>

- Fan, S., Chen, S., & Lin, L. (2023). Research progress of gut microbiota and obesity caused by high-fat diet. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13(March), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1139800>
- Finicelli, M., Squillaro, T., Anna, M., Melone, B., Cristo, F. Di, Galderisi, U., Salle, A. Di, & Peluso, G. (2019). Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. *Journal of Cellular Physiology*, September 2018, 5807–5826. <https://doi.org/10.1002/jcp.27506>
- Forney, L. A., Lenard, N. R., Stewart, L. K., & Henagan, T. M. (2018). Dietary quercetin attenuates adipose tissue expansion and inflammation and alters adipocyte morphology in a tissue-specific manner. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3). <https://doi.org/10.3390/ijms19030895>
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food and Function*, 10(2), 514–528. <https://doi.org/10.1039/c8fo01997e>
- Fratantonio, D., Ferrari, D., & Virgili, F. (2016). Low nanomolar caffeic acid attenuates high glucose-induced endothelial dysfunction in primary human umbilical-vein endothelial cells by affecting NF- $\kappa$ B and Nrf2 pathways. *BioFactors*, 1–9. <https://doi.org/10.1002/biof.1312>
- Garud, M. S., & Kulkarni, Y. A. (2018). Gallic acid attenuates type I diabetic nephropathy in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 282(October 2017), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.01.010>
- Hills, R. D., Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., & Theberge, C. R. (2019). Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 11(7), 1–40. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>
- Huang, C. Di, Zheng, H. H., Zhang, X. Y., Liu, D. Z., Gao, J. M., & Zhang, Q. (2022). Insight into the  $\alpha$ -glucosidase-inhibiting mechanism of  $\beta$ -PGG, a commonly occurring polyphenol in diets. *Natural Product Research*, 36(5), 1380–1384. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1873983>
- Huang, Y., Lang, H., Chen, Y., Zhang, Y., Gao, Y., Ran, L., Yi, L., Mi, M., & Zhang, Q. (2019). Resveratrol protects against nonalcoholic fatty liver disease by improving lipid metabolism and redox homeostasis via the PPAR $\alpha$  pathway. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 1–42.
- Instituto Nacional de Estatística (INE). (2021). Balança Alimentar Portuguesa:2020. In *Quinquenal*. <https://www.ine.pt/xurl/pub/437140067>

- Kacemi, R., & Campos, M. G. (2023). Translational Research on Bee Pollen as a Source of Nutrients: A Scoping Review from Bench to Real World. *Nutrients*, *15*(10), 1–53. <https://doi.org/10.3390/nu15102413>
- Kong, L. C., Holmes, B. A., Cotillard, A., Habi-Rachedi, F., Brazeilles, R., Gougis, S., Gausserès, N., Cani, P. D., Fellahi, S., Bastard, J. P., Kennedy, S. P., Doré, J., Ehrlich, S. D., Zucker, J. D., Rizkalla, S. W., & Clément, K. (2014). Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PLoS ONE*, *9*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109434>
- Lee, C. H., Jeong, T. S., Choi, Y. K., Hyun, B. H., Oh, G. T., Kim, E. H., Kim, J. R., Han, J. Il, & Bok, S. H. (2001). Anti-atherogenic effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, associated with hepatic ACAT and aortic VCAM-I and MCP-I in high cholesterol-fed rabbits. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *284*(3), 681–688. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5001>
- Li, Y., Kim, J., Li, J., Liu, F., Liu, X., Himmeldirk, K., Ren, Y., Wagner, T. E., & Chen, X. (2005). *-glucopyranose binds to insulin receptor and activates insulin-mediated glucose transport signaling pathway*. *336*, 430–437. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.103>
- Logan, A. C., Katzman, M. A., & Balanzá-Martínez, V. (2015). Natural environments, ancestral diets, and microbial ecology: Is there a modern “paleo-deficit disorder”? Part II. *Journal of Physiological Anthropology*, *34*(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s40101-014-0040-4>
- Lomas, J., Anderson, G. M., Domnick-Pierre, K., Vayda, E., & Enkin, M. W. (1989). Paleolithic Nutrition - A consideration of tis Nature and Current Implications. *N Engl J Med*, *321*(19).
- Makena, W., Hambolu, J. O., Timbuk, J. A., Umana, U. E., Iliya, A. I., & Dibal, N. I. (2020). *Mormodica charantia* L. fruit and Genistein ameliorates type 2 diabetes in rats by preventing lipid accumulation, insulin resistance and enhancing beta cell function. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *19*(2), 1303–1310. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00648-4>
- Makihara, H., Koike, Y., Ohta, M., Horiguchi-babamoto, E., Tsubata, M., Kinoshita, K., Akase, T., Goshima, Y., Aburada, M., & Shimada, T. (2016). *Gallic Acid* , the Active Ingredient of *Terminalia bellirica* , Enhances Adipocyte Differentiation and Adiponectin Secretion. *39*(7), 1137–1143.
- Marunaka, Y., Marunaka, R., Sun, H., Yamamoto, T., Kanamura, N., Inui, T., & Taruno, A. (2017). Actions of quercetin, a polyphenol, on blood pressure. *Molecules*, *22*(2), 5–8. <https://doi.org/10.3390/molecules22020209>

- Movahed, A., Raj, P., Nabipour, I., Mahmoodi, M., & Ostovar, A. (2020). Efficacy and Safety of Resveratrol in Type I Diabetes. *Nutrient*, 1–12.
- Muhammad Abdul Kadar, N. N., Ahmad, F., Teoh, S. L., & Yahaya, M. F. (2021). Caffeic Acid on Metabolic Syndrome: A Review. *Molecules*, 26(18), 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules26185490>
- Perler, B. K., Friedman, E. S., & Wu, G. D. (2023). The Role of the Gut Microbiota in the Relationship Between Diet and Human Health. *Annual Review of Physiology*, 85, 449–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031522-092054>
- Qin, Y., Zhai, Q., Li, Y., Cao, M., Xu, Y., Zhao, K., & Wang, T. (2018). Cyanidin-3- O -glucoside ameliorates diabetic nephropathy through regulation of glutathione pool. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103(88), 1223–1230. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.137>
- Reshef, N., Hayari, Y., Goren, C., Boaz, M., Madar, Z., & Knobler, H. (2005). Antihypertensive effect of sweetie fruit in patients with stage I hypertension. *American Journal of Hypertension*, 18(10), 1360–1363. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.05.021>
- Sankararaman, S., Noriega, K., Velayuthan, S., Sferra, T., & Martindale, R. (2023). Gut Microbiome and Its Impact on Obesity and Obesity-Related Disorders. *Current Gastroenterology Reports*, 25(2), 31–44. <https://doi.org/10.1007/s11894-022-00859-0>
- Santana-Gálvez, J., Cisneros-Zevallos, L., & Jacobo-Velázquez, D. A. (2017). Chlorogenic Acid: Recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome. *Molecules*, 22(3), 7–9. <https://doi.org/10.3390/molecules22030358>
- Sathyanarayana, A. R., Lu, C. K., Liaw, C. C., Chang, C. C., Han, H. Y., Green, B. D., Huang, W. J., Huang, C., He, W. Di, Lee, L. C., & Liu, H. K. (2022). 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl-D-glucose Interrupts the Early Adipocyte Lifecycle and Attenuates Adiposity and Hepatic Steatosis in Mice with Diet-Induced Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7). <https://doi.org/10.3390/ijms23074052>
- Schnorr, S. L., Candela, M., Rampelli, S., Centanni, M., Consolandi, C., Basaglia, G., Turrone, S., Biagi, E., Peano, C., Severgnini, M., Fiori, J., Gotti, R., De Bellis, G., Luiselli, D., Brigidi, P., Mabulla, A., Marlowe, F., Henry, A. G., & Crittenden, A. N. (2014). Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nature Communications*, 5. <https://doi.org/10.1038/ncomms4654>
- Sonnenburg, J. L., & Bäckhed, F. (2016). Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 535(7610), 56–64. <https://doi.org/10.1038/nature18846>
- Spreadbury, I. (2012). *Comparison with ancestral diet suggests....* 175–189.

- Szkudelska, K., Deniziak, M., Sassek, M., Szkudelski, I., & Noskowiak, W. (2021). Resveratrol Affects Insulin Signaling in Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats. *International Journal of Molecular Sciences*.
- Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T. E., & Elinav, E. (2020). The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 20(1), 40–54. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4>
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., ... Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Wadhwa, K., Pahwa, R., Kumar, M., Kumar, S., Sharma, P. C., Singh, G., Verma, R., Mittal, V., Singh, I., Kaushik, D., & Jeandet, P. (2022). Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin. *Molecules*, 27(16), 1–50. <https://doi.org/10.3390/molecules27165327>
- Wan, M. L. Y., Co, V. A., & El-Nezami, H. (2020). Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 0(0), 1–22. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1744512>
- Wei, X., Wang, D., Yang, Y., Xia, M., Li, D., Li, G., Zhu, Y., Xiao, Y., & Ling, W. (2011). Cyanidin-3-O- $\beta$ -glucoside improves obesity and triglyceride metabolism in KK-Ay mice by regulating lipoprotein lipase activity. *November 2010*, 1006–1013. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4275>
- Wein, S., Behm, N., Petersen, R. K., Kristiansen, K., & Wolfram, S. (2010). Quercetin enhances adiponectin secretion by a PPAR- $\gamma$  independent mechanism. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(1), 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.05.004>
- Wibowo, M. C., Yang, Z., Borry, M., Hübner, A., Huang, K. D., Tierney, B. T., Zimmerman, S., Barajas-Olmos, F., Contreras-Cubas, C., García-Ortiz, H., Martínez-Hernández, A., Lubber, J. M., Kirstahler, P., Blohm, T., Smiley, F. E., Arnold, R., Ballal, S. A., Pamp, S. J., Russ, J., Kostic, A. D. (2021). Reconstruction of ancient microbial genomes from the human gut. *Nature*, 594(7862), 234–239. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03532-0>
- Williamson, G., Kerimi, A., Nyambe-silawwe, H., Gauer, J. S., & Tom, F. A. (2017). Pomegranate juice, but not an extract, confers a lower glycemic response on a high-glycemic index food: randomized, crossover, controlled trials in healthy subjects. 1384–1393. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.161968>

- Yan, C., Sun, W., Wang, X., Long, J., Liu, X., & Feng, Z. (2016). Punicalagin attenuates palmitate-induced lipotoxicity in HepG2 cells by activating the Keap1-Nrf2 antioxidant defense system. 1139–1149. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500490>
- Yang, R., Jia, Q., Mehmood, S., Ma, S., & Liu, X. (2021). Genistein ameliorates inflammation and insulin resistance through mediation of gut microbiota composition in type 2 diabetic mice. *European Journal of Nutrition*, 60(4), 2155–2168. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02403-0>
- Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, D., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222–227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>
- Yu, H., Wen, Q., Lv, J., Sun, D., Ma, Y., Man, S., Yin, J., Tong, M., Wang, B., Yu, C., & Li, L. (2022). Association between Dietary Patterns Reflecting C-Reactive Protein and Metabolic Syndrome in the Chinese Population. *Nutrients*, 14(13), 1–10. <https://doi.org/10.3390/nu14132566>
- Zhang, S., Xu, M., Zhang, W., Liu, C., & Chen, S. (2021). Natural polyphenols in metabolic syndrome: Protective mechanisms and clinical applications. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/ijms22116110>
- Zordoky, B. N. M., Robertson, I. M., & Dyck, J. R. B. (2015). Biochimica et Biophysica Acta Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases ☆. *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1852(6), 1155–1177. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.10.016>



# ANEXO

## Anexo I – Guia Médica para preparação de um manipulado

[Redacted]

Nome: [Redacted]

R1

	MANIPULADO	
METRONIDAZOL.....	0,5 gr (cinco decigrama)	
ERITROMICINA BASE.....	1,5gr (quinze decigrama)	
ETANOL 90°.....	4gr (quatro grama)	
SENSIBIO AR CREME.....	40 ml (quarenta mililitro)	
<i>adde</i>	<i>20 g (vinte grama)</i>	

F.S.A. e dê em boião

*Tratamento prolongado*

[Redacted]

*24/01/23*