



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Catarina Cruz Lourenço da Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Depressão e interconexão microbioma-intestino-cérebro” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva, da Dra. Elisa Maria Carvalho Rasteiro da Silva e da Dra. Catarina Maria Vicente de Oliveira Coelho apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Catarina Cruz Lourenço da Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Depressão e interconexão microbioma-intestino-cérebro” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva, da Dra. Elisa Maria Carvalho Rasteiro da Silva e da Dra. Catarina Maria Vicente de Oliveira Coelho apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Catarina Cruz Lourenço da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014195715, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Depressão e interconexão microbioma-intestino-cérebro” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 6 de setembro de 2019

Catarina Cruz Lourenço da Silva

Agradecimentos

À Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva pela orientação, disponibilidade e conhecimentos transmitidos. A sua ajuda e conhecimento foram fundamentais para a realização desta monografia.

À Dra. Elisa Silva, Dra. Teresa Grilo, Dra. Rita Folhas e Dr. João Oliveira, por me fazerem sentir parte da equipa desde o primeiro dia, pela disponibilidade, confiança e todos os conhecimentos transmitidos.

À Dra. Catarina Coelho, Dra. Paula Costa, Dra. Isabel Craveiro, Dra. Emília Correia, Dra. Fátima Almiro, Dra. Cláudia Carqueija e toda a equipa da Farmácia Central, pela partilha de experiências e conhecimentos.

A toda a minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã, por todos os valores que me transmitiram, pela presença em todos os momentos e pelo apoio incondicional.

À Beatriz Marques e à Margarida Teixeira por serem a minha família durante estes cinco anos, por tudo o que me ensinaram, por todo o apoio e pela amizade.

À minha família de Coimbra, em especial à Cláudia Soares e à Melissa Gama por todas as experiências partilhadas durante estes cinco anos.

Aos meus amigos, por todas as aventuras, histórias partilhadas e pela amizade.

A todos, muito obrigada.

Índice

Parte 1: Relatório de Estágio de Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	9
Notas Introdutórias	10
1. Análise SWOT	11
1.1. Pontos Fortes.....	12
1.2. Pontos Fracos	15
1.3. Oportunidades.....	16
1.4. Ameaças	17
2. Caso Clínico	19
Considerações Finais.....	20
Referências Bibliográficas	21

Parte 2: Relatório de Estágio de Farmácia Hospitalar

Abreviaturas.....	24
Notas Introdutórias	25
1.1. Pontos Fortes.....	27
1.2. Pontos Fracos	29
1.3. Oportunidades.....	30
1.4. Ameaças	31
Considerações Finais.....	32
Referências Bibliográficas	33

Parte 3: Depressão e interconexão microbioma-intestino-cérebro

Resumo	35
Palavras-chave.....	35
Abstract	36
Keywords.....	36
Abreviaturas.....	37
Lista de Figuras.....	38
Notas Introdutórias	39
1. Fisiopatologia da depressão	41
2. Microbioma Intestinal	43
2.1. Microbioma intestinal no início de vida.....	43
2.2. Regulação da microbiota intestinal.....	45
2.3. Funções da microbiota intestinal	46
3. Interconexão microbioma-intestino-cérebro	47
3.1. Estudos Pré-Clínicos e Clínicos	47
3.2. Interações microbioma-intestino-cérebro	48
3.2.1. Via Neuroanatômica – Sistema Nervoso Autônomo, Sistema Nervoso Entérico e Nervo Vago	50
3.2.2. Via Neuroendócrina.....	51
3.2.3. Sistema Imunológico	53
3.2.4. Sistema metabólico.....	53
3.2.5. Sistema de barreira: barreira intestinal e barreira hematoencefálica.....	56
4. Alterações da interconexão microbioma-intestino-cérebro	58
4.1. Antidepressivos	58
4.2. Antibióticos	58
4.3. Psicobióticos – prébióticos e probióticos	59
4.4. Transplante de microbiota fecal	60

4.5. Dieta/restrição calórica e exercício físico	61
4.6. Ciclo circadiano	63
4.7. Estimulação do nervo vago	64
5. Progressos científicos	66
5.1. Novos biomarcadores da depressão	66
5.2. Perspetivas futuras	67
Considerações Finais.....	68
Referências Bibliográficas.....	69
Anexos	75
Anexo 1	75
Anexo 2	75
Anexo 3	76

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Parte I

Relatório de Estágio de Farmácia Comunitária

Farmácia Guarda Inglesa

Catarina Cruz Lourenço da Silva

Relatório no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas orientado pela Dra. Elisa Maria Carvalho Rasteiro da Silva e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Abreviaturas

DCI - Denominação comum internacional

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

PVP - Preços de venda ao público

SWOT- *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Notas Introdutórias

A Farmácia Comunitária é a face mais visível da profissão farmacêutica, estando integrada na rede de cuidados primários do sistema de saúde. É reconhecida pelos utentes como um local de proximidade, disponibilidade, confiança e principalmente competência e dedicação ⁽¹⁾.

A existência de farmacêuticos em Portugal remota a 1449. Na altura conhecidos como boticários, as suas funções centravam-se principalmente no medicamento. Com a evolução da profissão, a sua atividade começou a centrar-se no cidadão ⁽²⁾. Assim, 'o farmacêutico enquanto profissional de saúde em serviço permanente, para além da dispensa de medicamentos, executa outras atividades no domínio da saúde pública' ⁽³⁾.

O título de formação de farmacêutico engloba no mínimo quatro anos de formação teórica e prática, seguida de pelo menos seis meses de estágio em farmácia aberta ao público ou hospital ⁽⁴⁾. O estágio curricular em Farmácia Comunitária é portanto um meio de consolidação dos conhecimentos adquiridos no curso e, muitas vezes, o primeiro contacto com prática profissional.

Realizei este estágio na Farmácia Guarda Inglesa, entre os dias 9 de janeiro e 30 de abril de 2019 sob orientação da Dra. Elisa Silva. A Farmácia Guarda Inglesa localiza-se na Avenida da Guarda Inglesa em Coimbra, sendo um estabelecimento que já conta com 9 anos de existência.

No presente relatório apresento uma avaliação crítica relativa ao meu estágio em Farmácia Comunitária, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

I. Análise SWOT

De maneira a avaliar o estágio curricular realizado na Farmácia Guarda Inglesa, os seguintes tópicos apresentam os Pontos Fortes e Fracos, numa perspetiva interna e as Oportunidades e Ameaças, numa perspetiva externa, englobando assim todos os pontos presentes numa análise SWOT.

Tabela I - Tópicos da análise SWOT.

	Positivo	Negativo
	Pontos Fortes	Pontos Fracos
Análise Interna	<ul style="list-style-type: none"> - Atendimento - Época de estágio - Equipa - Receção de encomendas, armazenamento e gestão de <i>stocks</i> - Instituições - Número de estagiários - Serviços prestados pela farmácia - Sifarma 2000® 	<ul style="list-style-type: none"> - Associação entre DCI e nomes comerciais - Frequência do estágio - Medicamentos Manipulados
	Oportunidades	Ameaças
Análise Externa	<ul style="list-style-type: none"> - Adequação do curso às perspetivas futuras - Aplicação e consolidação de conhecimentos - Desenvolvimento de competências sociais e comunicação - Formações 	<ul style="list-style-type: none"> - Homogeneidade de utentes - Receitas manuais - Rutura de <i>stocks</i>

(Adaptada de ⁽⁵⁾)

I.1.Pontos Fortes

Atendimento

Após a realização das tarefas *back office* e observação de atendimentos ao balcão tive a oportunidade de iniciar os atendimentos de forma mais autónoma. Apesar de muitas vezes com orientação da equipa, considero um ponto muito forte do meu estágio uma vez que pude colocar em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso. Lidei com uma grande variedade de situações, o que me ajudou tanto na consolidação de conhecimentos como na comunicação com o utente. A minha evolução ao longo do estágio permitiu-me ser mais crítica perante as situações, prestar um melhor aconselhamento e melhorar as minhas capacidades de comunicação, adaptando-as a cada utente.

Época de estágio

O meu estágio realizou-se entre janeiro e abril de 2019. Por abranger estes meses, foi-me permitido o contacto com diversos produtos sazonais. Inicialmente, nos meses de inverno, uma grande procura por medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) para gripes, constipações, tosse, dor de garganta e congestão nasal possibilitou uma aprendizagem sobre os mesmos, bem como o correto aconselhamento para cada caso. Nos meses de primavera, tive um maior contacto com anti-histamínicos, produtos repelentes e para as picadas de insetos e protetores solares. Assim, a venda e aconselhamento deste espectro de produtos deu-me mais experiência para futuramente lidar com situações semelhantes.

Equipa

A equipa da Farmácia Guarda Inglesa é composta por quatro farmacêuticos de ampla faixa etária, apresentando assim um espírito dinâmico aliado à experiência profissional. Liderada pela Dra. Elisa Silva, cada elemento desempenha um papel bem definido e fundamental para o funcionamento e gestão da farmácia. Desde o primeiro dia que demonstraram disponibilidade para o esclarecimento de quaisquer dúvidas e me integraram como parte da equipa.

No início foram-me ensinados os princípios básicos de gestão de uma farmácia e, ao longo do estágio, após observação dos atendimentos e aconselhamentos prestados pela equipa de farmacêuticos, foi-me dada autonomia para iniciar os mesmos, tendo sempre como foco o

utente. A correção dos erros, reconhecimento das minhas capacidades e do meu empenho, e todo o apoio prestado por parte da equipa contribuíram para a minha experiência e foram essenciais para o meu processo de aprendizagem durante este estágio.

Receção de encomendas, armazenamento e gestão de stocks

Na fase inicial do meu estágio efetuei a receção das encomendas bem como o armazenamento das mesmas. Tratam-se de tarefas *back office* mas de extrema importância, tendo em conta que uma boa gestão é fundamental para a viabilidade económica da farmácia.

Na receção estabeleci o primeiro contacto com os produtos e com o Sifarma 2000®. Foi-me ensinada a importância da verificação dos prazos de validade, respeitando o princípio *first in, first out*, dos preços de venda ao público (PVP), bem como das margens de comercialização dos produtos. No que se refere aos produtos que necessitam de conservação a temperaturas inferiores a 8°C, de maneira a não quebrar o circuito do frio, foi dada prioridade ao seu armazenamento, mesmo antes de proceder à sua receção.

No armazenamento, a familiarização com as embalagens permitiu-me associar os princípios ativos aos respetivos nomes comerciais dos medicamentos, algo pouco explorado durante o curso. Ao contactar com os diferentes espaços da farmácia, fiquei a par da sua organização, o que contribuiu posteriormente para uma maior eficiência e rapidez no atendimento ao balcão.

Segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde (INFARMED), 'as farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo'⁽⁶⁾. A Farmácia Guarda Inglesa tem o privilégio de possuir um espaço para armazenamento secundário num pequeno armazém, o que lhe permite ter um grande leque de produtos e medicamentos em *stock*. Este encontra-se organizado por áreas, permitindo uma rápida reposição do *stock* principal da farmácia. Esta variedade possibilita a satisfação das necessidades dos utentes, contribuindo assim para a sua fidelização.

Instituições

A Farmácia Guarda Inglesa cede medicação à Associação Casa do Pai, uma instituição particular de solidariedade social que presta cuidados essencialmente à população idosa ⁽⁷⁾. Ao longo do meu estágio colaborei no atendimento dos pedidos e prescrições que nos iam chegando da mesma. Considero um ponto positivo, uma vez que viabilizou a familiarização com a medicação mais prescrita aos utentes desta faixa etária, tornando mais fácil a associação entre substância ativa e nome comercial. Por se tratarem de utentes habituais e muitas vezes com medicação crónica, procedi à sua verificação no Sifarma 2000[®] antes do ato da dispensa, um método que nos permite detetar eventuais erros de prescrição ou conferir dúvidas que surjam nos pedidos.

Número de estagiários

O facto de ser a única estagiária permitiu-me uma grande envolvimento nas tarefas desempenhadas. A repetição destas possibilitou a correção dos erros e o melhoramento contínuo do trabalho. Por outro lado, a permanente disponibilidade apresentada pela equipa possibilitou um acompanhamento mais individualizado.

Serviços prestados pela farmácia

A Farmácia Guarda Inglesa presta diversos serviços farmacêuticos, entre os quais medição da tensão arterial, determinação do peso e índice de massa corporal e a determinação de parâmetros bioquímicos, tais como a medição da glicémia e colesterol total. Durante o estágio tive a oportunidade de prestar estes serviços e colocar em prática muitos dos conhecimentos adquiridos durante o curso. Inicialmente é necessário estabelecer um pequeno diálogo com utente de forma a conhecer o seu histórico de saúde e criar um ambiente confortável para o mesmo. Após a medição e análise crítica dos valores, é de extrema importância a explicação destes ao utente, criando-se a oportunidade para aconselhamento de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Sendo um serviço de maior proximidade ao público e muitas vezes prestado num ambiente privado, auxiliou-me no desenvolvimento de capacidades de comunicação.

Outro serviço disponibilizado são consultas de nutrição. Apesar de não ser um serviço prestado diretamente por um farmacêutico, permite a posterior venda e aconselhamento de produtos tais como suplementos para o controlo de peso e de saúde gastrointestinal. Aqui o

farmacêutico tem também um papel fundamental no ato de aconselhamento, devendo promover um estilo de vida saudável, em que seja dada prioridade a uma alimentação saudável e à prática de exercício físico.

Sifarma 2000[®]

O Sifarma 2000[®] é um *software* de gestão criado pela Glintt. Para além do auxílio em processos como gestão de *stocks* e encomendas, foi fundamental para demonstrar uma maior segurança no atendimento⁽⁸⁾. No início surgiram-me muitas dúvidas relativamente a posologias, interações ou até precauções a ter com o medicamentos no ato da dispensa. O facto de este sistema nos fornecer estas informações, providencia uma maior segurança no atendimento, não demonstrando inexperiência que muitas vezes leva à descreditação por parte dos utentes. Adicionalmente permite-nos completar o aconselhamento durante o atendimento.

I.2.Pontos Fracos

Associação entre DCI e nomes comerciais

Ao longo da nossa formação académica existe uma maior referência a substâncias pela sua denominação comum internacional (DCI) e poucas vezes são mencionados nomes comerciais. O facto de existirem vários nomes comerciais associados à mesma substância, tanto por diferenças na formulação ou apenas por uma questão de *marketing*, criou algumas dificuldades no atendimento. Ao longo do estágio e com a experiência tornou-se mais fácil compreender as diferenças entre marcas, assim como associar as prescrições por DCI aos respetivos nomes comerciais.

Frequência do estágio

Considero que a frequência do estágio é suficiente apenas para um primeiro contacto com a farmácia comunitária. Colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso requer experiência, não sendo a duração do estágio suficiente para a obter. Por se tratarem de poucos meses e sendo o primeiro contacto prático com a área da farmácia comunitária, a primeira fase de aprendizagem foi mais dedicada à gestão, restando pouco tempo para o contacto com os utentes. O tempo dedicado ao atendimento permitiu-me

contactar com diversas situações, mas não suficientes para adquirir todas as competências necessárias. Por se tratar de uma profissão em constante atualização e de contacto com inúmeras patologias, fármacos e terapêuticas, a prática profissional bem como a formação contínua serão essenciais para preencher estas lacunas e alcançar maior experiência.

Medicamentos Manipulados

Os medicamentos manipulados são descritos como fórmulas magistrais ou preparados oficinais preparados e dispensados sob a responsabilidade de um farmacêutico ⁽⁹⁾. São fundamentais quando é necessário adaptar a terapêutica medicamentosa de um determinado utente, colmatando produtos que não se encontrem disponíveis no mercado ⁽¹⁰⁾.

Por se tratar de um serviço pouco requisitado na farmácia apenas pude proceder à preparação de um destes medicamentos. Aprendi como realizar este processo cumprindo as boas práticas de preparação de manipulados, calcular o seu preço, bem como proceder à sua dispensa. Considero um ponto fraco não ter tido maior contacto com esta prática por se tratar de um serviço que valoriza tanto o farmacêutico como a farmácia.

1.3.Oportunidades

Adequação do curso às perspetivas futuras

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso de carácter multidisciplinar bastante completo. A abordagem de diversas áreas permite uma preparação para o exercício da atividade profissional farmacêutica de qualidade, independentemente da área de saída profissional. O dia-a-dia do estágio permite o contacto direto com a área da farmácia comunitária, dando-nos uma perspetiva futura da forma como funciona a face mais visível desta profissão.

Aplicação e consolidação de conhecimentos

Por se tratar de um curso maioritariamente teórico, este estágio foi essencial para colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo destes anos. Desde a área de Ciências Farmacêuticas, Ciências Biológicas e Biomédicas até às Ciências Físico-Químicas, a integração da aprendizagem teórica completou a minha formação.

Desenvolvimento de competências sociais e comunicação

Esta é uma oportunidade que devo destacar, visto que a farmácia comunitária estabelece contacto direto com a população, oferecendo serviços cada vez mais centrados no utente.

Apesar da importância da comunicação na prática profissional de um farmacêutico comunitário, esta é uma área ainda pouco desenvolvida ao longo do MICEF. Durante o atendimento e na prestação de serviços, deparei-me com diversos utentes em situações distintas. A comunicação foi fundamental para conseguir lidar com casos variados e poder proporcionar um serviço de excelência, não só centrado no produto ou medicamento. Com a experiência aprendi a importância de escutar os utentes e de adaptar a linguagem a cada situação.

Formações

Durante o meu estágio foi-me dada a oportunidade de assistir a uma formação da Pharma Nord, um dos maiores fabricantes europeus de suplementos alimentares ⁽¹¹⁾. A formação centrou-se na legislação, qualidade, eficácia e segurança dos suplementos alimentares numa perspetiva mais teórica, havendo um enquadramento da empresa nestes pontos. Ao longo da apresentação foram abordados alguns suplementos da gama BioAtivo[®], o que me permitiu conhecer a composição dos produtos, qual a posologia aconselhada, bem como possíveis contraindicações e reações adversas. Considero esta formação uma mais-valia pela aquisição de novos conhecimentos, complementação da minha formação na área de medicamentos à base de plantas e prestação um aconselhamento mais cuidado destes produtos aos utentes da farmácia.

I.4.Ameaças

Homogeneidade de utentes

A grande maioria dos utentes da Farmácia Guarda Inglesa são idosos, habitantes na zona de Santa Clara. Por já estarem familiarizados com a equipa da farmácia, muitas vezes foi um desafio demonstrar as minhas capacidades e conhecimentos ao balcão, por descreditação dos mesmos.

Por outro lado, como a maioria dos produtos consumidos por estes utentes são medicamentos de uso humano, contactei poucas vezes com medicamentos veterinários ou produtos de dermofarmácia e cosmética, não tendo adquirido tanto conhecimento nestas áreas como pretendia.

Receitas manuais

Apesar de já pouco utilizada, ‘a prescrição manual é permitida apenas em situações excecionais de acordo com a legislação em vigor’⁽¹²⁾. A dispensa de medicamentos através de receitas manuais foi um desafio ao longo do meu estágio. Por possuir uma grande lista de especificidades, a sua leitura e análise é menos clara e mais lenta e propensa a erros relativamente às receitas eletrónicas. Para evitar esta situação, foi-me ensinado como conferir o receituário de maneira a evitar possíveis erros durante a dispensa de medicamentos. Esta tarefa foi de extrema importância permitindo-me salvaguardar tanto a saúde do utente como a farmácia.

Rutura de stocks

A Diretiva Europeia 2017/1572 veio complementar os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos de uso humano, já existentes⁽¹³⁾. Tem como objetivo que a maioria destes medicamentos passe a ter um dispositivo de segurança obrigatório, com um identificador único, que permita identificar e autenticar o medicamento, evitando assim a sua falsificação⁽¹⁴⁾. Por se encontrar ainda em fase de integração, esta legislação provocou a rutura de stocks de diversos medicamentos nas farmácias, devido à alteração da cartonagem a nível industrial.

A falha de medicamentos nas farmácias, tanto por consequência desta lei como por outros motivos, dificultou muitas vezes o atendimento devido à incompreensão da situação por parte dos utentes. Um menor contacto com estes medicamentos, inviabilizou a oportunidade de os dispensar e prestar aconselhamento dos mesmos.

2. Caso Clínico

Uma senhora com cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia e pediu um suplemento alimentar para as articulações. Questionei se alguma vez tinha tomado algum, tendo a senhora respondido que sim, mas que não se lembrava do nome da marca, já que só tomava de ano a ano como prevenção. Dada a situação, fui buscar os suplementos que a farmácia tinha à disposição, na tentativa de identificar qual era. Perante a quantidade considerável que lhe apresentei, questionou a minha opinião, afirmando que confiava no meu aconselhamento.

Dado que no dia anterior tive a oportunidade de estar presente numa formação da Pharma Nord, em que tinham sido abordadas as substâncias que deveriam estar presentes neste tipo de suplementação, rapidamente analisei a constituição dos suplementos que apresentei. Reduzi o leque de opções a dois suplementos, acabando por prestar um melhor aconselhamento do suplemento da gama BioAtivo®, por saber exatamente qual a posologia indicada, as precauções a ter, bem como o tempo de terapêutica recomendado. Assim, consegui assim que a utente credibilizasse o meu aconselhamento, criando uma relação de confiança com a mesma.

A legislação dos suplementos alimentares não apresenta tantas exigências como a que se refere aos medicamentos. Deste modo, muitos não são sujeitos a estudos prévios nem necessitam de aprovação por parte do INFARMED, o que facilita o seu processo de introdução no mercado. Durante a formação em que estive presente, toda a teoria apresentada tinha como base artigos científicos, pelo que os conhecimentos que adquiri me permitiram realizar um aconselhamento crítico com base nas substâncias presentes em cada suplemento e não apenas com base no *marketing* ou custo.

Através deste caso clínico pretendo destacar a importância das formações externas como um complemento de aprendizagem contínua.

Considerações Finais

Sendo a farmácia o primeiro local onde os portugueses muitas vezes recorrem em questões de saúde, o farmacêutico comunitário tem um papel essencial tendo em conta que é ele quem faz a primeira avaliação do utente quando este necessita da sua ajuda ⁽¹⁾.

O meu período de estágio na Farmácia Guarda Inglesa teve a duração de 670 horas, cerca de quatro meses de aprendizagem que me fizeram crescer a nível pessoal e profissional. Sem dúvida que o culminar destes cinco anos no MICE não fariam sentido sem o complemento de um estágio em Farmácia Comunitária, que me proporcionasse a oportunidade de aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

Assim, desde as tarefas *back office*, em que aprendi como é fundamental a gestão da farmácia, passando pelos serviços farmacêuticos prestados, em que tive um maior contacto com os utentes, até à fase final de atendimento e aconselhamento ao balcão, em que os meus conhecimentos, bem como competências de comunicação foram colocados à prova, tudo o que aprendi foi uma mais-valia para a minha formação académica. A equipa da Farmácia Guarda Inglesa desempenhou um papel crucial ao longo deste estágio, por toda a orientação e ensinamento disponibilizados e também por me inculcaram sempre os valores da profissão farmacêutica. Por tudo que me ensinaram e pelo meu desempenho posso dizer que a maioria dos meus objetivos foram cumpridos.

Apesar da evolução notória que experienciei ao longo destes meses, sei que a profissão farmacêutica exige uma aprendizagem contínua, pela necessidade de atualização e dinamismo da Ciência, com vista a melhorar e prestar à população serviços de excelência dotados de qualidade e confiança.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Farmácia Comunitária** [Em linha] [Consult. 23 jun. 2019]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária** [Em linha] [Consult. 23 jun. 2019]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
3. PITA, J. R. - **Farmácia e medicamento: Noções gerais**. 1ª ed.. Coimbra : Livraria Minerva, 1993. ISBN 972-9316-56-2.
4. Diretiva 2013/55/UE de 20 de novembro do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial da União Europeia: Série L, nº55 (2013). [Consult. 25 jun. 2019]. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&qid=1567730431415&from=PT/>.
5. HAY, G. J., CASTILLA, G. - **Object-Based Image Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats (SWOT)**. In: International Conference on Object-based Image Analysis, I, Salzburg, Austria. Object-based Image Analysis. 2006.
6. Portaria número 224/2015 de 27 de julho do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I, nº224 (2015). [Consult. 22 de maio de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/69879391>.
7. CASA DO PAI - **Missão** [Em linha], atual. 2013. [Consult. 18 jun. 2019]. Disponível em: <https://www.casadopaiipss.com/missao>.
8. GLINTT - **SIFARMA** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 18 jun. 2019]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>.
9. Decreto-Lei nº 594/2004 de 2 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-B, nº129 (2004). [Consult. 29 jun. 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>
10. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma específica sobre manipulação de medicamentos**. [Em linha] [Consul. 12 jul. 2019] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyayo_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf.

11. PHARMA NORD - **Sobre a Pharma Nord.** [Em linha] [Consult. 23 jun. 2019]. Disponível em: <https://www.pharmanord.pt/sobre-a-pharma-nord>.
12. Portaria n° 284-A/2016 de 4 de novembro do Ministério da Saúde. Diário da República: 1° Suplemento, Série I, n° 212 (2016). [Consult 22 de maio de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/75660778>.
13. Decreto-Lei n° 26/2018 de 24 de abril da Presidência do Conselho de Ministros. Diário da República: Série I, n° 80 (2018). [Consult. 4 de jul. 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/115172415>.
14. DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO - Decreto-Lei n.º 26/2018. [Em linha] [Consult. 23 jun. 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/115172415/details/maximized?res=pt>.

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Parte 2

Relatório de Estágio de Farmácia Hospitalar

Administração Regional de Saúde do Centro, I. P.
Serviços Farmacêuticos – Gabinete de Farmácia e Medicamento

Catarina Cruz Lourenço da Silva

Relatório no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas orientado pela Dra. Catarina Maria Vicente de Oliveira Coelho e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Abreviaturas

ACES - Agrupamentos de Centros de Saúde

ARS, I. P. - Administração Regional de Saúde, Instituto Público

ARSC, I. P. - Administração Regional de Saúde do Centro, Instituto Público

GFM - Gabinete de Farmácia e Medicamento

Ig - Imunoglobulina

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde

PNV - Programa Nacional de Vacinação

SF - Serviços Farmacêuticos

SGICM - Sistema de Gestão Integrado do Circuito Medicamento

SICAD - Serviços de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

SWOT- *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UAC - Unidade de Alcoologia de Coimbra

UALP - Unidade de Aprovisionamento, Logística e Património

UCC - Unidade de Cuidados na Comunidade

UCSP - Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

UDC - Unidade de Desabilitação de Coimbra

UF - Unidade Funcional

URAP - Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados

USF - Unidade de Saúde Familiar

USP - Unidade de Saúde Pública

Notas Introdutórias

A Farmácia Hospitalar engloba o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em instituições como hospitais, centros de saúde ou outros serviços com eles relacionados. O farmacêutico hospitalar está diretamente envolvido na aquisição, gestão de medicamentos, bem como na sua preparação e distribuição, exercendo essas atividades nos Serviços Farmacêuticos (SF).

As Administrações Regionais de Saúde, I. P. (ARS, I. P.) são institutos públicos integrados na administração indireta do Estado e têm por missão garantir à população o acesso à prestação de cuidados de saúde. Existem cinco sedes da ARS, I. P. em território nacional, dispondo cada uma de serviços descentralizados com autonomia administrativa, designados por Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES) do Serviço Nacional de Saúde ⁽¹⁾. Na Administração Regional de Saúde do Centro, I. P. (ARSC, I. P.) existem seis ACES divididos por área geográfica: Baixo Vouga, Dão-Lafões, Baixo Mondego, Pinhal Interior Norte, Cova da Beira e Pinhal Litoral ⁽²⁾. Cada ACES é constituído por um conjunto de Unidades Funcionais (UFs) de prestação de cuidados de saúde primários à população. Estas podem ser: Unidade de Saúde Familiar (USF), Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP), Unidade de Cuidados na Comunidade (UCC), Unidade de Saúde Pública (USP) e Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados (URAP). Englobadas na ARSC, I. P., existem ainda outras UF tais como a Unidade de Alcoologia de Coimbra (UAC) e a Unidade de Desabilitação de Coimbra (UDC).

Integrado nos Serviços Farmacêuticos da ARSC, I. P., o Gabinete de Farmácia e Medicamento (GFM), coordenado pela Dra. Catarina Coelho, abrange diversas áreas de intervenção da atividade farmacêutica, desde a organização e gestão, farmácia clínica, até à fármaco-economia e qualidade ⁽³⁾. As suas competências encontram-se descritas no Artigo 61º do Diário da República, 2ª série – N.º 35 – 19 de fevereiro de 2013.

Realizei este estágio no Gabinete de Farmácia e Medicamento dos Serviços Farmacêuticos da ARSC I. P., entre os dias 2 de maio e 28 de junho de 2019, sob orientação da Dra. Catarina Coelho.

No presente relatório apresento uma avaliação crítica relativa ao meu estágio em Farmácia Hospitalar, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

I. Análise SWOT

De maneira a avaliar o estágio curricular realizado no GFM dos SF da ARSC, I. P., os seguintes tópicos apresentam os Pontos Fortes e Fracos, numa perspetiva interna e as Oportunidades e Ameaças, numa perspetiva externa, englobando assim todos os pontos presentes numa análise SWOT.

Tabela I - Tópicos da análise SWOT.

	Positivo	Negativo
	Pontos Fortes	Pontos Fracos
Análise Interna	<ul style="list-style-type: none"> - Atendimento de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas - Atendimento de hemoderivados - Colaboração na elaboração do Guia de Administração de Medicamentos por Sonda - Conhecimento do Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento - Elaboração de apresentação sobre um desinfetante - Frequência do estágio 	<ul style="list-style-type: none"> - Atividade Farmacêutica nos Cuidados de Saúde Primários - Instalações
	Oportunidades	Ameaças
Análise Externa	<ul style="list-style-type: none"> - Formações Externas - Visita a Unidades Funcionais 	<ul style="list-style-type: none"> - Circuito do medicamento

(Adaptada de ⁽⁴⁾)

I.1.Pontos Fortes

Atendimento de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

Os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas são medicamentos sujeitos a controlo especial, estando por isso integrados num circuito rigoroso. Todos os registos relativos a estes medicamentos são efetuados num modelo designado por 'ANEXO X' apresentado no Anexo I. Encontram-se armazenados num armário próprio nos SF, com acesso restrito a farmacêuticos.

Cada UF possui um *stock* predefinido destes medicamentos, adaptado às patologias habitualmente tratadas. Nas UFs, a administração destes medicamentos é registada pelo enfermeiro responsável, havendo um ANEXO X para cada substância ativa. Este preenche o nome do doente, o número de cama ou processo e a quantidade pedida ou prescrita, seguida da sua rubrica e data. É ainda necessária a assinatura do médico responsável, bem como o seu número mecanográfico e data. Quando preenchido, o anexo é remetido aos SF, de maneira a que o *stock* seja repostado com base no registo de consumo. Este vem em duplicado para que, após conferência dos dados por parte do farmacêutico, o original fique arquivado nos SF, e o duplicado seja reencaminhado de volta para a UF. De seguida, o farmacêutico realiza o atendimento, em que juntamente com os medicamentos é enviado um novo ANEXO X devidamente preenchido com a substância ativa requerida, a sua forma farmacêutica, dosagem, código e o nome da UF a que se destina.

Considero este procedimento um ponto forte do meu estágio, uma vez que fiquei a par deste circuito de medicamentos, do rigor implícito a todo este processo e da responsabilidade que cada profissional de saúde tem, de forma a haver um maior controlo no fornecimento e utilização destas substâncias.

Atendimento de hemoderivados

Segundo o Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, 'devem ser registados todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes de todos os medicamentos derivados do plasma humano utilizados nos estabelecimentos de saúde públicos e privados' ⁽⁵⁾.

Durante o estágio colaborei na distribuição de um dos hemoderivados presentes nos SF, a Imunoglobulina (Ig) Anti-D (Rh). Este circuito inicia-se com a requisição clínica da Ig por

parte do médico, que preenche os Quadros A e B da ficha apresentada no Anexo 3. Esta é realizada antes da administração prevista à utente, uma vez que ainda tem de ser remetida aos SF. Nestes últimos, cabe ao farmacêutico o correto preenchimento do Quadro C, em que é realizado o registo de distribuição, com a descrição do hemoderivado, quantidade, lote, fornecedor/laboratório de origem e número de certificado de libertação do lote pela Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde (INFARMED). Cada Ig é devidamente identificada com o nome da utente e UF a que destina, sendo posteriormente enviada juntamente com o duplicado da ficha.

Este é um processo bastante rigoroso e que envolve grande responsabilidade por parte de todos os profissionais de saúde envolvidos neste circuito.

Colaboração na elaboração do Guia de Administração de Medicamentos por Sonda

Durante o estágio tive a oportunidade de colaborar na elaboração do Guia de Administração de Medicamentos por Sonda da ARSC, I. P.. Neste encontram-se conceitos gerais da administração por sonda, seguidos da lista de medicamentos existentes nos SF da ARSC, I. P., cuja administração se pode adaptar a esta via, com as respetivas recomendações. A lista disponibilizada resulta de uma adaptação do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. A elaboração deste guia permitiu a revisão de conceitos abordados ao longo do curso, nomeadamente os tipos de formas farmacêuticas e a aprendizagem de novos conhecimentos como tipos de sondas, administração por esta via e quais os medicamentos distribuídos pelos SF da ARSC, I. P., tornando este trabalho bastante enriquecedor.

Conhecimento do Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

Os SF da ARSC, I. P. possuem um Sistema de Gestão Integrado do Circuito Medicamento (SGICM) (Anexo 2) criado pela Glintt. Este *software* oferece apoio a todo o circuito do medicamento, desde compras e armazenamento, até ao controlo e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos, permitindo assim uma gestão eficiente dos mesmos ⁽⁶⁾.

Cada UF possui um cabaz mensal, com uma quantidade de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos, adaptado às patologias habitualmente tratadas. Durante o estágio procedi, através do SGICM, à alteração do cabaz de várias UFs, visto que este deve ser adaptado conforme o consumo médio.

Com o intuito de contactar com a parte administrativa dos SF aprendi também como emitir guias de transporte dos cabazes e pedidos extraordinários.

Elaboração de apresentação sobre um desinfetante

No início do estágio realizei uma apresentação acerca do Ipoclor. Trata-se de um desinfetante comercializado em forma de pastilha efervescente, cujo princípio ativo é o dicloroisocianurato de sódio ⁽⁷⁾. Por apresentar diversas vantagens relativamente à lixívia, foi recentemente introduzido na rede de distribuição dos SF. O objetivo desta apresentação é promover junto dos enfermeiros e outros profissionais de saúde a correta utilização do produto e esclarecer eventuais dúvidas que possam surgir sobre o mesmo. Ao explorar as características e vantagens deste produto, pude aumentar os meus conhecimentos relativamente a desinfetantes.

Frequência do estágio

Durante os dois meses de estágio que realizei, contactei com muitas das atividades e responsabilidades do farmacêutico nos SF da ARSC, I. P.. Inicialmente tomei conhecimento da organização e gestão dos SF e de seguida familiarizei-me com o funcionamento do sistema de distribuição dos medicamentos, dispositivos médicos e circuito dos medicamentos sujeitos a controlo especial. Posteriormente, nas visitas realizadas às UFs, aprendi a importância da presença do farmacêutico, como responsável pelo controlo de *stocks* e prazos de validade. Este tem também um papel preponderante como elemento integrante de comissões técnicas, como é exemplo a Comissão de Farmácia e Terapêutica, que visa alcançar os melhores resultados em saúde centrados no cidadão ⁽⁸⁾. Considero que a frequência do estágio foi suficiente para adquirir os objetivos implícitos no plano de estágio.

I.2.Pontos Fracos

Atividade Farmacêutica nos Cuidados de Saúde Primários

Por desconhecimento das funções de um farmacêutico nesta área de cuidados de saúde primários, inicialmente tive dificuldade em compreender toda a organização e gestão dos SF da ARSC, I. P.. Apesar da equipa da Farmácia Central ser constituída por seis farmacêuticas,

muitas vezes a sua carga de trabalho não permitiu que acompanhasse todas as funções que constituem o seu dia-a-dia.

Seria uma mais valia desenvolver as funções da atividade farmacêutica nesta área ao longo do curso, por fazer parte de uma das saídas profissionais do setor farmacêutico.

Instalações

As instalações físicas da Farmácia Central são desadequadas à farmácia de uma ARS, I. P.. Por este motivo, os SF não têm a possibilidade de integrar o circuito legal do cloridrato de metadona, pela qual deveriam ser responsáveis, estando este entregue à responsabilidade dos Serviços de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD).

Trata-se assim de um ponto fraco, não só por providenciar condições desadequadas a todos os trabalhadores da Farmácia Central, ao circuito de certos medicamentos, mas também ao material clínico lá armazenado.

I.3.Oportunidades

Formações Externas

Particpei em três sessões do '4º Ciclo Temático de Formação em Alcoologia' com os temas 'Entrevista motivacional: Uma abordagem terapêutica, um estilo de comunicação, uma forma de relação', 'A importância do tratamento do problema do álcool no mundo' e '*Es el alcohol una panacea?*'.

Estive também presente no Workshop: 'Vacinas Extra Plano Nacional de Vacinação' em que foi abordada a epidemiologia das doenças prevenidas pelas vacinas extra Programa Nacional de Vacinação (PNV), qual a constituição destas vacinas, o seu modo e esquemas de vacinação, bem como as suas contraindicações e precauções.

Considero estas formações uma mais-valia pelos conhecimentos que adquiri, nomeadamente ao nível do PNV e das vacinas não incluídas no mesmo, complementando desta maneira a minha formação na área de virologia.

Visita a Unidades Funcionais

Uma das atividades farmacêuticas nas UFs passa pelo controlo de *stocks* e prazos de validade. Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar umas das farmacêuticas à Unidade de Alcoologia de Coimbra com este objetivo. É importante que periodicamente haja este controlo de maneira a ajustar a quantidade de medicamentos e outros produtos do cabaz de cada UF, melhorando assim a gestão de consumo.

Compareci também numa reunião na Unidade de Desabilitação de Coimbra com o intuito de alterar o cabaz desta UF. Conforme as necessidades, alterou-se a quantidade de medicamentos dispensados nesta unidade, sendo ainda exposta a necessidade de introdução de um novo medicamento não existente no formulário interno da ARSC, I. P..

Com estas visitas compreendi a importância da presença regular do farmacêutico nas UFs.

I.4.Ameaças

Circuito do medicamento

O GFM é responsável por ‘assegurar a gestão de *stocks* de medicamentos e produtos de saúde, garantindo a satisfação das requisições e distribuição a todas as áreas funcionais da área de abrangência da ARSC, I. P.’⁽³⁾.

Os processos de aquisição realizados em colaboração com a Unidade de Aprovisionamento, Logística e Património (UALP) são morosos e estimados para um *stock* anual, o que pode muitas vezes dificultar a gestão. Um aumento do consumo de certos medicamentos pelas UFs pode conduzir à rutura de *stocks* e a aquisição de medicamentos com prazo de validade curto pode levar ao desperdício dos mesmos. Por este motivo pode existir a necessidade de racionar quantidades de medicamentos e produtos de saúde entre as UFs ou haver mesmo a impossibilidade de as abastecer, prejudicando assim os utentes e a prestação de cuidados de saúde primários à comunidade.

A complexidade deste processo condicionou, por vezes, a disponibilidade das farmacêuticas para me acompanharem, nomeadamente na aprendizagem das suas funções concernentes à farmacovigilância, em que têm a responsabilidade de notificar o INFARMED de reações adversas que possam receber por parte das UFs, após a administração de vacinas ou outros medicamentos.

Considerações Finais

Os farmacêuticos hospitalares têm um papel preponderante nos serviços farmacêuticos, garantindo, através de tarefas como gestão, distribuição e preparação de medicamentos, que toda a população tenha acesso à prestação de cuidados de saúde primários. As funções desempenhadas pelas farmacêuticas na ARSC, I. P. envolvem diversas áreas de atuação, mas têm sempre como objetivo intervir de forma mais próxima, científica e organizada possível com as UFs, criando uma rede de cuidados de saúde primária de excelência para a comunidade.

O meu período de estágio no GFM dos SF da ARSC, I. P. teve a duração de 280 horas, cerca de dois meses de contacto com uma nova área, que me proporcionou uma nova visão da farmácia hospitalar e da prática farmacêutica neste setor. A oportunidade de completar a minha formação académica com um estágio em farmácia hospitalar, mais propriamente na ARSC, I. P., foi sem dúvida uma mais-valia.

Ao longo do meu estágio aprofundei os conhecimentos teóricos e práticos num ambiente de exercício profissional e compreendi também quais as funções que fazem parte do dia-a-dia de um farmacêutico nos SF da ARSC, I. P.. Passando pelas várias etapas do plano de estágio, compreendi a organização e gestão dos SF, fiquei a par do circuito de distribuição mensal de medicamentos, produtos de saúde e medicamentos sujeitos a controlo especial às UFs e ainda contactei com atividades da farmácia clínica fora da Farmácia Central, nas visitas que realizei a estas unidades. O meu envolvimento na elaboração do Guia de Administração de Medicamentos por Sonda da ARSC, I. P. tornou também esta experiência mais rica, na medida em que desenvolvi conhecimentos numa área que me era totalmente desconhecida.

Toda a experiência transmitida pelos profissionais de saúde que me orientaram deu-me uma visão das responsabilidades inerentes a esta área e das dificuldades que uma instituição deste cariz pode experienciar. Assim, demonstraram-me como é importante fazer mais e melhor ao longo dos anos, tendo sempre como foco o doente, mesmo com os obstáculos presenciados, pelo impacto positivo que a prestação de cuidados primários pode ter na qualidade de vida da população.

Considero portanto que o balanço deste estágio foi bastante positivo, pelas competências desenvolvidas e toda a experiência que me foi proporcionada.

Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 22/2012 de 30 de janeiro do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I, n.º 21 (2012). [Consult. 19 jul. 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/543922>.
2. ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO, I. P. - **Agrupamentos de Centros de Saúde**. [Em linha] [Consult. 6 jul. 2019]. Disponível em: <http://www.arscentro.min-saude.pt/ACES/Paginas/aces.aspx>.
3. Deliberação n.º 400/2013 de 19 de fevereiro do Ministério da Saúde. Diário da República: Série II, n.º 35 (2013). [Consult. 4 jul. 2019]. Disponível em: http://www.arscentro.min-saude.pt/Institucional/Documents/Reg_Interno_ARSC_2013%20DR.pdf.
4. HAY, G. J., CASTILLA, G. - **Object-Based Image Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats (SWOT)**. In: International Conference on Object-based Image Analysis, I, Salzburg, Austria. Object-based Image Analysis. 2006.
5. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Diário da República: Série II, n.º 251 (2000). [Consult. 5 de jul. 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/3623673>.
6. APRENDIS - **HS-SGICM - Introdução** [Em linha] [Consult. 30 jun. 2019]. Disponível em: <http://aprendis.gim.med.up.pt/index.php/HS-SGICM>.
7. IMPORQUÍMICA – **Ipoclor 17**. [Em linha] [Consult 10 jul. 2019]. Disponível em http://www.imporquimica.com/newsletter_media/02/ipoclor.pdf.
8. ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO, I. P. - **Comissão de Farmácia e Terapêutica**. [Em linha] [Consult. 6 jul. 2019]. Disponível em: <http://www.arscentro.min-saude.pt/INSTITUCIONAL/CFT/Paginas/default.aspx>.

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Parte 3

Depressão e interconexão microbioma- intestino-cérebro

Catarina Cruz Lourenço da Silva

Monografia no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas orientado pela Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Resumo

A depressão *major* afeta mais de 300 milhões da população, sendo uma das maiores causas de incapacidade, morbidade e mortalidade a nível mundial. Os tratamentos tradicionais deste distúrbio apresentam uma abordagem farmacológica, tendo como alvo o cérebro, no entanto, uma grande percentagem dos doentes não responde à medicação. Dada a heterogeneidade desta população, é premente a identificação de biomarcadores que facilitem o diagnóstico e permitam a estratificação dos doentes, criando uma terapêutica adaptada a cada indivíduo. Os estudos realizados nos últimos anos revelam a existência de um sistema de comunicação bidirecional, apelidado de eixo microbiota-intestino-cérebro, que pode influenciar direta e indiretamente certos distúrbios psicológicos, como a depressão. Perturbações no ecossistema intestinal podem desencadear alterações dos sistemas nervoso, endócrino, imunológico, metabólico e de barreiras intestinal e hematoencefálica, desencadeando um desequilíbrio do eixo microbiota-intestino-cérebro. Estas alterações têm sido associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de depressão, sugerindo a existência de uma interconexão entre microbiota, cérebro e depressão. Evidência sobre a influência da microbiota intestinal no cérebro tem crescido e diversas abordagens, desde o uso de animais *germ-free*, manipulação com antibióticos, indução de stresse, transplantes de microbiota fecal e tratamento com psicobióticos estão a ser alvo de investigação. O reconhecimento do eixo microbiota-intestino-cérebro sugere a existência de um futuro alvo terapêutico e com potencial para o tratamento da depressão.

Palavras-chave: Cérebro; Depressão; Intestino; Microbioma; Microbiota

Abstract

Major depression affects more than 300 million people, being one of the top causes of incapacity, morbidity and mortality worldwide. The conventional treatments for this condition present a pharmacological approach which targets the brain, however, a great percentage of patients do not respond to medication. Given the heterogeneity of this population, it is urgent to identify biomarkers that enable the diagnosis and allow the stratification of patients, generating a therapy which is adapted to each individual. Studies carried out over the last few years prove the existence of a bidirectional communication system, known as microbiota-gut-brain axis, which can influence direct and indirectly certain psychological disturbances such as depression. Disruptions in the gut ecosystem can trigger changes to the nervous, endocrine, immune and metabolic systems, as well as to the intestinal and blood-brain barriers: this disturbs the microbiota-gut-brain axis. These changes have been associated with an increasing risk of developing depression, suggesting the interconnection between microbiome, brain and depression. Evidence regarding the influence of the intestinal microbiome on the brain is growing and several approaches, namely the use of germ-free animals, the manipulation of antibiotics, stress induction, fecal microbiota transplantation and the administration of psychobiotics are under research. Acknowledging the microbiota-gut-brain axis suggests the existence of a future therapeutical target with the potential of treating depression.

Keywords: Brain; Depression; Gut; Microbiome; Microbiota

Abreviaturas

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica, do inglês, *adrenocorticotropic hormone*

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*

BHE - Barreira hematoencefálica

CKK - Colecistocinina, do inglês, *cholecystokinin*

CRH - Hormona libertadora de corticotrofina, do inglês, *corticotropin-releasing hormone*

DM - Depressão *major*

FOS - Fruto-oligossacarídeos

GABA - Ácido gama-aminobutírico, do inglês, *gamma-aminobutyric acid*

GF - *Germ-free*

GI - Gastrointestinal

GLP - *Glucagon-like peptide*

GOS - Galacto-oligossacarídeos

HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal

Ig - Imunoglobulina

IL - Interleucina

LPS - Lipopolissacarídeos

PYY - Peptídeo YY

SCFAs - Ácidos gordos de cadeia curta, do inglês, *short-chain fatty acids*

SNA - Sistema nervoso autónomo

SNE - Sistema nervoso entérico

SNC - Sistema nervoso central

SSRIs - Inibidores seletivos da recaptação da serotonina, do inglês, *selective serotonin reuptake inhibitors*

TLR - *Toll-like receptor*

TNF- α - Fator de necrose tumoral-alfa, do inglês, *tumor necrosis factor-alpha*

Lista de Figuras

Figura 1 - Desenvolvimento paralelo do cérebro e da microbiota intestinal nos primeiros três anos de vida.

Figura 2 - Fatores que moldam a microbiota intestinal do recém-nascido.

Figura 3 - Evidência da importância da microbiota intestinal na manutenção da homeostase a partir de modelos animais GF.

Figura 4 - Interações possíveis entre a microbiota intestinal e o cérebro.

Figura 5 - Alterações observadas na microbiota intestinal de doentes diagnosticados com depressão *major* e modelos animais expostos a stresse.

Figura 6 - Metabolismo do triptofano: via da quinurenina e síntese da serotonina.

Figura 7 - Vias de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro.

Figura 8 - Eixo microbiota-intestino-cérebro.

Figura 9 - Influência do exercício físico sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro.

Notas Introdutórias

A depressão é um distúrbio psiquiátrico complexo que afeta mais de 300 milhões de pessoas globalmente, *i.e.*, cerca de 4,4 % da população mundial ⁽¹⁾. Por se tratar da doença mental mais frequente e dada a sua gravidade, tem um grande impacto familiar, público e económico ⁽²⁾. Estima-se que o número de pessoas a viver com esta patologia tenha aumentado ao longo dos anos (cerca de 18,4 % entre 2005 e 2015), acompanhando desta maneira o crescimento global ⁽¹⁾. Tem maior prevalência em faixas etárias mais velhas e afeta maioritariamente o sexo feminino ⁽¹⁾. Pode durar vários anos se não for tratada, havendo a probabilidade de 85 % dos doentes sofrer uma recaída a partir do primeiro episódio e cerca de 15 a 20 % dos que têm pensamentos suicidas cometerem suicídio ^(1,3). Acompanhando esta tendência tem-se observado também um aumento do consumo de antidepressivos, assim como de outros fármacos utilizados no tratamento de perturbações mentais ⁽⁴⁾.

É uma doença de etiologia multifatorial, tendo origem em fatores biológicos, psicológicos e sociais ⁽²⁾. Apesar de certos episódios como o stresse, em idades precoces e ao longo da vida, aumentarem a predisposição para a depressão, a hereditariedade pode ter uma influência de 37 a 48 % ⁽³⁾. O comportamento depressivo pode ser descrito através de indicadores característicos como alterações no ritmo circadiano, flutuações de peso e apetite, agitação ou retardação psicomotora e também por fatores mais típicos como alterações de humor, anedonia, dificuldade de concentração, sentimento de tristeza e pensamentos suicidas ^(2, 5). Dada a diversidade de fatores que podem provocar esta condição cerebral, as investigações têm sido conduzidas no sentido de compreender melhor quais as vias que contribuem para estas alterações ⁽⁵⁾.

Os estudos realizados na última década revelam a existência de uma conexão que pode ser determinante na fisiopatologia desta perturbação: o eixo microbiota-intestino-cérebro ^(3, 6). Este é descrito como um sistema de comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino, mediado pelos sistemas nervoso, endócrino, imunológico, metabólico e de barreira ^(5, 6,7). Estes avanços sugerem que o sistema nervoso está em contacto direto com o intestino e que alterações da microbiota intestinal podem desencadear distúrbios psiquiátricos, tais como depressão ^(3, 6).

O reconhecimento desta nova conexão e a necessidade de equilíbrio da microbiota intestinal para manutenção da função cerebral têm sido alvo de discussão entre a comunidade

científica, sugerindo assim a existência de um novo alvo para a prevenção e tratamento da depressão ^(7, 8).

O principal objetivo deste trabalho é explorar a interconexão microbioma-intestino-cérebro, no contexto da depressão. Tem também como intuito abordar os vários mecanismos que moldam este eixo, fatores que possam influenciar esta comunicação, bem como estudos pré-clínicos e clínicos realizados, criando uma perspectiva do eixo microbiota-intestino-cérebro como novo alvo terapêutico para o tratamento da depressão.

I. Fisiopatologia da depressão

Depressão é um termo genérico utilizado para descrever um leque de distúrbios depressivos, tais como depressão *major*, distímia, doença bipolar, transtorno afetivo sazonal e depressão pós-parto ⁽⁶⁾. Apesar dos sintomas em comum, é importante clarificar qual o tipo de depressão que o doente apresenta, diferenciando-o dos outros distúrbios depressivos, de maneira a obter um diagnóstico mais preciso ⁽⁶⁾. Mesmo apresentando sintomas de baixa gravidade, estes distúrbios podem afetar significativamente a vida diária a nível familiar, social e até financeiro, estando por isso associados à diminuição da qualidade de vida do doente ⁽⁶⁾.

A depressão *major* (DM) é a forma mais grave de depressão, podendo durar de meses a anos ⁽²⁾. Os seus sintomas incluem humor depressivo duradouro, ausência de prazer e interesse nas atividades diárias, perda de energia, perturbações do sono e do apetite ^(2, 9). Estes podem ocorrer num episódio único ou em episódios repetidos e consoante a severidade dos sintomas categorizam-se como leves, moderados ou graves ^(2, 10). Em casos mais graves este distúrbio pode mesmo levar a autolesão e pensamentos suicidas ⁽¹⁰⁾. O suicídio é a pior consequência da DM e é por isso um grave problema de saúde pública ⁽¹²⁾.

A etiologia subjacente a este distúrbio é complexa, envolvendo fatores biológicos, psicológicos, sociais e até socioculturais ^(2, 12, 13). Apesar de cada fator ter um efeito distinto, muitas vezes a sua combinação dá origem a um episódio depressivo ⁽¹⁴⁾. A desregulação hormonal pode causar um desequilíbrio de neurotransmissores, redução da neurogénese e da plasticidade cerebral, assim como ocorrência de circuitos neuronais anormais ⁽³⁾. A hereditariedade genética é de cerca de 37 a 48 % e as alterações evolutivas, género e idade são também bastante significativas ^(3, 10). A personalidade do doente é também apresentada como um fator de risco psicológico, e o ambiente social a que este está sujeito, nomeadamente eventos de stresse em fases precoces e ao longo da vida, podem também ser desencadeantes de DM ^(3, 10). Esta heterogeneidade representa um desafio na escolha da terapêutica que mais se adequa a cada doente ⁽¹³⁾.

O primeiro fármaco utilizado no tratamento da depressão surgiu em 1958 ⁽¹⁵⁾. Usado com base nos efeitos eufóricos apresentados em doentes tuberculosos, a iproniazida foi a molécula pioneira do que viria a ser a primeira classe de antidepressivos, os inibidores da monoamina oxidase ^(12, 15). O seu desenvolvimento originou uma nova classe terapêutica, os antidepressivos tricíclicos ⁽¹²⁾. A sua ação deve-se essencialmente ao aumento da noradrenalina e serotonina e, em menor quantidade da dopamina, através da inibição da sua captação

neuronal ^(2, 12). Posteriormente, a descoberta da influência da serotonina na depressão, criou uma nova família de fármacos, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs), que constituem a classe de antidepressivos mais comumente utilizada ^(12, 13). Desde a década de 80 que o uso de antidepressivos se tornou a principal intervenção no tratamento da DM e também de outros distúrbios depressivos ⁽¹⁵⁾.

Apesar da medicação antidepressiva ser amplamente utilizada como tratamento dos distúrbios depressivos, cerca de 30 % a 40 % dos doentes não responde à terapêutica ^(15, 16). O aparecimento lento do efeito terapêutico (2 a 3 semanas), a eficácia limitada dadas as elevadas taxas de resistência, e os efeitos adversos limitativos continuam a ser um grande obstáculo ^(2, 9, 12). A preocupação com o excesso de prescrição de antidepressivos e o facto dos estudos desenvolvidos terem como maior foco a procura de fatores genéticos, neurológicos e comportamentais da doença, têm criado uma necessidade de pesquisa contínua, em busca de novas opções terapêuticas efetivas e apropriadas ^(9, 14, 15, 16). Por se tratar de uma doença com diagnóstico e tratamento difíceis, existe necessidade de identificar biomarcadores robustos que permitam a estratificação de doentes em subgrupos homogêneos, de maneira a providenciar uma terapêutica adequada assim como o desenvolvimento de novas terapias ⁽¹³⁾.

Na última década associado ao crescimento do conhecimento em neurociência e bioinformática as investigações acerca da fisiopatologia da DM aumentaram, evidenciando a influência dos fatores ambientais, como o stresse e a desregulação imunológica, como elementos fundamentais para o desenvolvimento desta patologia ^(3, 15, 16). Evidência emergente suporta também a existência de uma comunicação bidirecional entre o sistema nervoso e o trato gastrointestinal (GI), o eixo microbiota-intestino-cérebro ⁽¹³⁾.

2. Microbioma Intestinal

Tendo em conta a heterogeneidade da população com DM, é essencial compreender como as características do microbioma intestinal, composição, diversidade e função podem ser úteis na estratificação de indivíduos em subtipos clínicos ⁽¹⁸⁾.

O microbioma intestinal é constituído por uma comunidade diversificada de microrganismos – a microbiota - e o seu respetivo material genético ^(8, 18). Apesar de se tratar de uma matriz maioritariamente constituída por bactérias, outros microrganismos presentes como *Archaea*, leveduras, parasitas helmintas, vírus e protozoários mantêm conjuntamente o equilíbrio dinâmico, ecológico e metabólico deste ecossistema ^(18, 19). Os cerca de 100 triliões de bactérias existentes no organismo humano, 80 % dos quais no intestino, constituem dez vezes mais o número de células eucarióticas humanas, com um peso total entre 1 a 2 kg, peso semelhante a um cérebro humano ^(18, 19, 20). Variam em quantidade e diversidade consoante a zona intestinal, aumentando ambas do duodeno até ao cólon ^(8, 15). Os filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* constituem 70 a 75 % da microbiota intestinal bacteriana, sendo os mais proeminentes no organismo adulto ⁽¹²⁾. Em menor abundância as restantes espécies bacterianas integram os filos *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Cyanobacteria* ^(19, 21).

2.1. Microbioma intestinal no início de vida

É normalmente aceite que a colonização bacteriana se inicia no nascimento e permanece durante toda a vida ⁽¹⁶⁾. É inicialmente caracterizada por baixa diversidade e dominância dos filos *Proteobacteria* e *Actinobacteria* ⁽²⁰⁾. Os primeiros três anos de vida são fundamentais ao neurodesenvolvimento, havendo uma extensa sinaptogénese e mielinização (Figura 1) ⁽²²⁾. Paralelamente, entre os dois e três anos, dá-se a transição para o microbioma específico de um adulto, emergindo o domínio de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* ^(15, 20, 22, 23).

A exposição a diferentes microrganismos, dietas, stresse materno, antibióticos e outros fatores ambientais, principalmente na fase mais precoce da vida, são condições fundamentais para moldar e definir a composição bacteriana e, pelo facto de influenciarem a comunicação com o sistema nervoso, podem contribuir para a etiologia de vários distúrbios do desenvolvimento cerebral ^(8, 22).

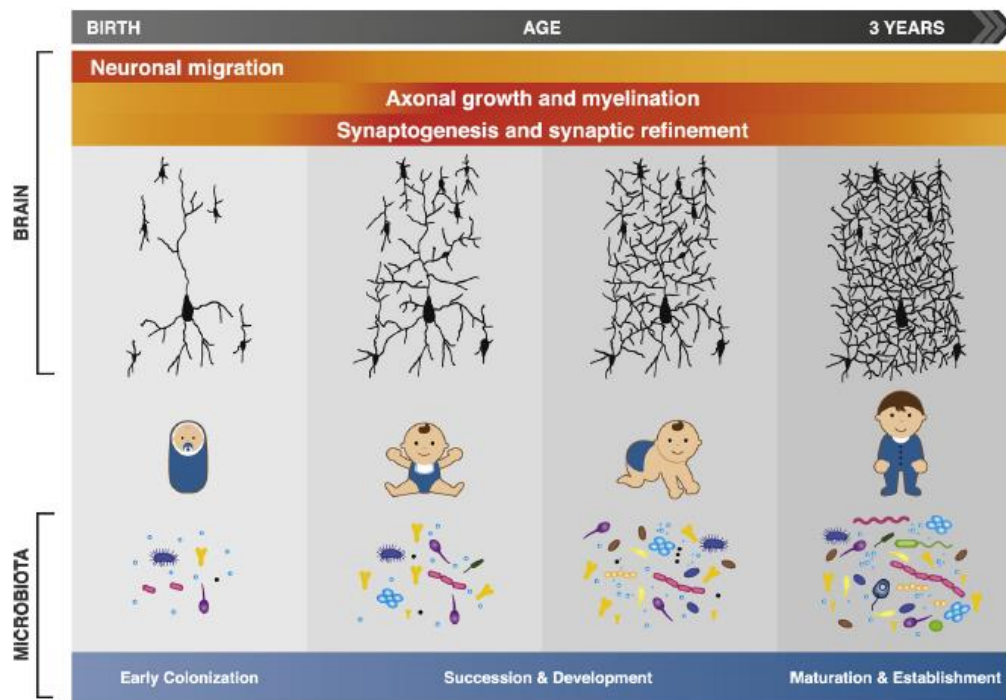


Figura 1 – Desenvolvimento paralelo do cérebro e da microbiota intestinal nos primeiros três anos de vida. O neurodesenvolvimento inicia-se com a migração neuronal, seguida do crescimento axonal e mielinização, assim como da sinaptogênese e o aperfeiçoamento sináptico, de maneira a formar uma rede neuronal de um cérebro inteiramente funcional. Paralelamente decorre um aumento da complexidade da microbiota intestinal até se atingir um microbioma estável, típico de um adulto. (Adaptada de ⁽²³⁾)

Uma vez que a colonização do intestino se inicia no nascimento, a microbiota do recém-nascido vai depender do tipo de parto realizado ^(15, 22). Em partos normais o bebé é inicialmente exposto ao microbioma vaginal materno, enriquecido com espécies dos géneros *Lactobacillus* e *Prevotella*, apresentando um ótimo desenvolvimento da microbiota ^(20, 22). Por outro lado, os bebés nascidos por cesariana não vão ser expostos a este ambiente, mas sim a estirpes dos géneros *Staphylococcus* e *Corynebacterium*, demonstrando grandes diferenças na composição da microbiota intestinal até aos dois anos de idade, um período fulcral no desenvolvimento cerebral ⁽²²⁾. São também observáveis diferenças no microbioma intestinal entre bebés nascidos de partos a termo, comparativamente aos pré-termo, que necessitam muitas vezes da administração de antibióticos, apresentando por isso intestinos funcionalmente imaturos ⁽²⁰⁾. Outro fator importante no desenvolvimento cerebral é o tipo de nutrição: bebés alimentados através de leite materno apresentam um melhor neurodesenvolvimento e uma microbiota mais complexa em *Bifidobacterium* relativamente a bebés alimentados através de fórmulas infantis ^(20, 22).

A Figura 2 representa vários fatores que condicionam a microbiota intestinal do recém-nascido.

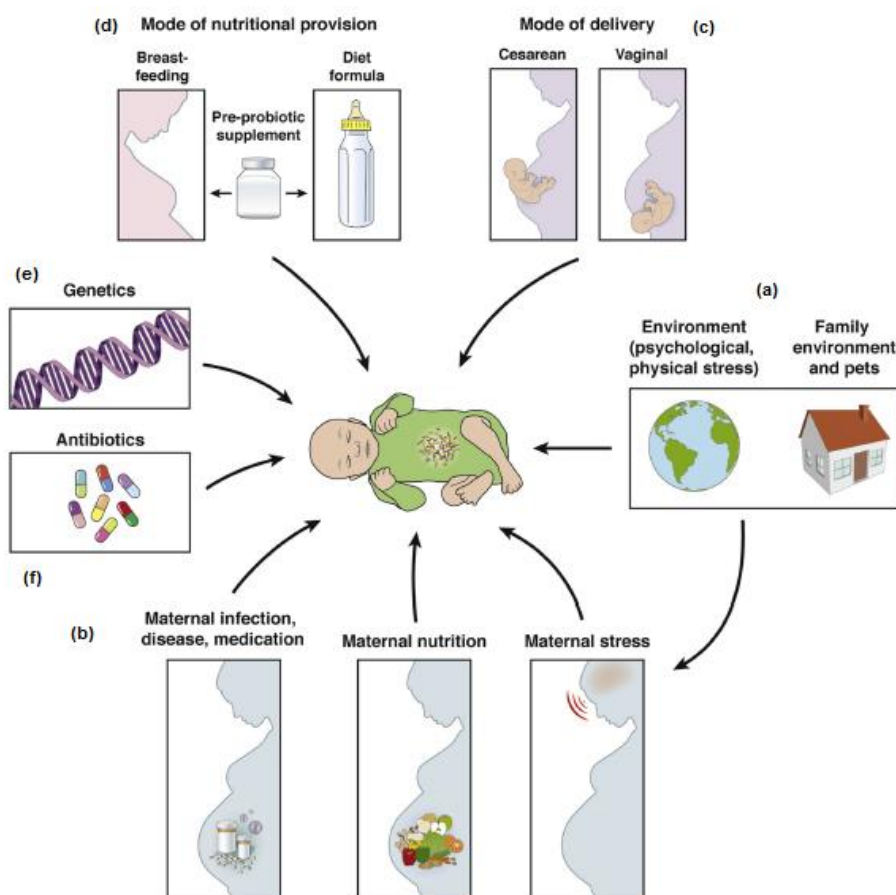


Figura 2 - Fatores que moldam a microbiota intestinal do recém-nascido. O ambiente familiar e o stress físico e psicológico (a) influenciam tanto a mãe como o bebê. Adicionalmente a genética (e), o estado de saúde da mãe assim como a sua nutrição e o stress a que está sujeita (b) podem afetar o microbioma em fase precoce de vida. Outros eventos que têm um papel fundamental para o microbioma do recém-nascido neste período vulnerável são o modo de parto (c), o modo de nutrição (d) e também a toma de antibióticos (f). (Adaptada de ⁽²²⁾)

2.2. Regulação da microbiota intestinal

A microbiota intestinal é influenciada por fatores como a genética, idade, dieta, metabolismo, geografia e stress, refletindo com o passar dos anos a história genética e as mudanças ambientais a que o hospedeiro foi exposto ⁽¹²⁾. Por ser distinta entre indivíduos, pode contribuir para as diferenças individuais no risco e decurso da doença, assim como na resposta ao tratamento ^(12, 23). Numa condição saudável, a microbiota intestinal encontra-se em equilíbrio dinâmico, no entanto, estados de disbiose (desequilíbrio da flora intestinal) podem aumentar a suscetibilidade para a prevalência de doenças ^(14, 21).

Exemplo disto é a diminuição do equilíbrio homeostático da microbiota intestinal em idosos ⁽¹⁶⁾. Neste extremo de vida é possível distinguir entre indivíduos que envelheceram de maneira saudável comparativamente aos cuja saúde se foi deteriorando, como é exemplo os

idosos que vivem em lares e apresentam uma menor biodiversidade da microbiota intestinal (16, 20).

2.3. Funções da microbiota intestinal

A presença de bactérias comensais no organismo humano estende-se a vários domínios biológicos⁽⁸⁾. Possuem um papel ativo em processos digestivos e nutritivos, reforço do sistema imunológico, funcionamento e desenvolvimento cerebral e outros aspetos fisiológicos do hospedeiro^(7, 8, 15). A nível gastrointestinal a microbiota desempenha múltiplas funções⁽⁷⁾.

Uma função amplamente reconhecida da microbiota é o auxílio na absorção de nutrientes, através da degradação de fibras indigeríveis como polissacarídeos vegetais^(16, 25). Este processo é realizado através de fermentação bacteriana, originando diversos ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), como o acetato, butirato, lactato e propionato⁽²⁵⁾. O butirato tem a capacidade de regular a proliferação, apoptose e diferenciação celulares, inibir o aumento da permeabilidade intestinal e a ativação da resposta inflamatória, contribuindo desta maneira para a manutenção da integridade da barreira intestinal^(18, 26). A microbiota constitui um reforço da barreira intestinal e influencia a formação da vasculatura do intestino através da estimulação da regeneração das células epiteliais intestinais, limitação da penetração de bactérias no tecido através da estimulação da secreção de imunoglobulina (Ig) A e nutrição da mucosa através da produção de SCFAs^(8, 15, 17, 18). Para a manutenção da homeostase intestinal, as bactérias comensais possuem a capacidade de ativar recetores específicos, os chamados *toll-like receptors* (TLRs) desencadeando a produção de proteínas *heat shock* (fatores protetores), como resposta a danos na homeostase epitelial⁽¹⁸⁾. Estão também envolvidas na maturação e funcionamento do sistema imunológico regulando tanto a imunidade inata como a adquirida^(8, 15). Num período precoce de vida, a estimulação do sistema imunológico inato ajuda na maturação do tecido linfoide⁽⁷⁾. Por outro lado, a microbiota auxilia na defesa contra agentes patogénicos através de respostas imunológicas locais e sistémicas e na produção de nutrientes diversos, hormonas e vitaminas⁽⁷⁾.

Apesar da microbiota intestinal não ter sido inicialmente considerada relevante para o funcionamento cerebral e desenvolvimento de patologias mentais, as novas tecnologias e conhecimentos da neurociência têm aprofundado bastante a investigação nesta área, alicerçando uma evidência crescente da interconexão microbioma-intestino-cérebro na saúde e doença^(7, 15).

3. Interconexão microbioma-intestino-cérebro

3.1. Estudos Pré-Clínicos e Clínicos

Graças aos estudos realizados na última década com modelos animais, houve um grande progresso na compreensão da interconexão microbioma-intestino-cérebro ⁽²²⁾. O estudo do efeito regulador da microbiota intestinal sobre a atividade cerebral utiliza por vezes modelos animais *germ-free* (GF) ⁽²⁷⁾. Estes modelos nascem em condições de assepsia, o que se repercute no seu microbioma, apresentando por isso características anatómicas, morfológicas, metabólicas, imunológicas e biológicas distintas comparativamente a outros modelos animais e a humanos ^(3, 24, 28). O desenvolvimento destes modelos permitiu realçar como a ausência ou desequilíbrio da microbiota intestinal podem alterar a concentração de citocinas pró- e anti-inflamatórias, influenciando a função hipotalâmica e aumentando a resposta do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Figura 3) ⁽²³⁾. Perante estas limitações é necessária uma precaução adicional quando se extrapolam os resultados obtidos para estudos clínicos ⁽²⁸⁾.

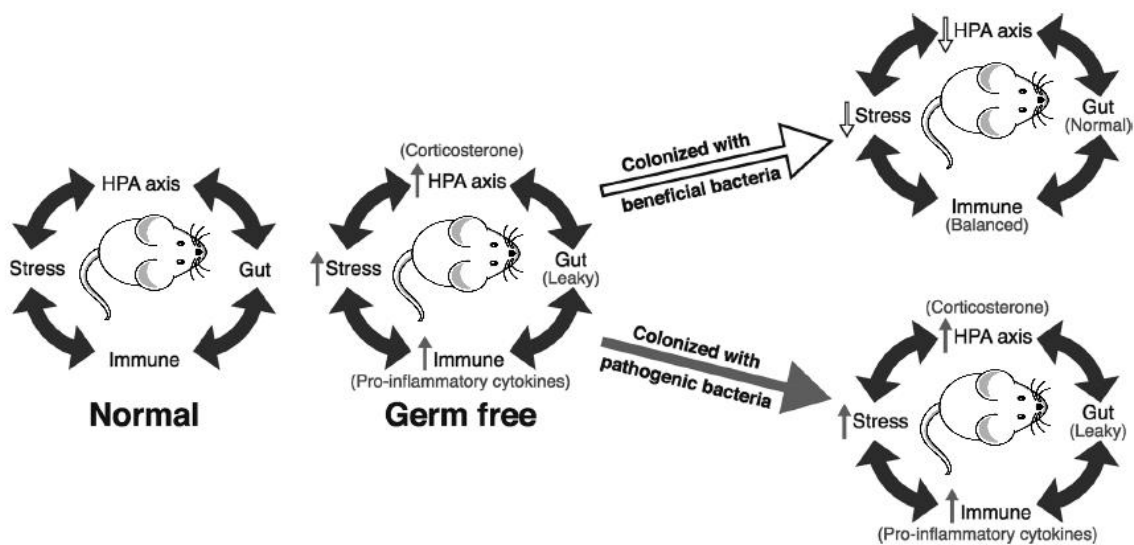


Figura 3 – Evidência da importância da microbiota intestinal na manutenção da homeostase a partir de modelos animais GF. Quando os modelos animais GF são submetidos a condições de stress o seu eixo HPA é ativado, desencadeando o sistema imunológico a produzir citocinas pró-inflamatórias. Estas respostas podem alterar a permeabilidade intestinal, levando a um estado de disbiose. Ao serem colonizados com bactérias benéficas, a permeabilidade intestinal é restaurada, e o equilíbrio dos sistemas é restabelecido. Por outro lado, quando a colonização se realiza com bactérias patogênicas, o desequilíbrio aumenta. GF: *germ-free*; HPA: hipotálamo-pituitária-adrenal. (Adaptada de ⁽²³⁾)

As abordagens realizadas nestes estudos incluem, para além do uso de animais GF, manipulação com antibióticos, indução de stress, transplantes de microbiota fecal,

colonização com microbiota sintética ou humana e tratamento com psicobióticos, confirmando a influência do microbioma intestinal em comportamentos ansiosos e depressivos, respostas nociceptivas e ao stresse, comportamento alimentar e preferência de gosto ^(22, 24, 29, 28).

Um dos estudos pioneiros nesta área foi realizado por Sudo *et al.* ⁽³⁰⁾, ao demonstrar como a ausência da colonização microbiana pós-natal pode afetar a resposta do eixo HPA ao stresse, em fase adulta, e que através da colonização intestinal precoce com microbiota convencional é possível reverter estas mudanças ^(29, 30). Após esta evidência foram realizados diversos estudos onde foi possível observar diferenças entre modelos experimentais GF e animais controle que possuem uma flora intestinal normal ^(29, 27).

Apesar da maioria dos dados emergentes serem baseados em estudos pré-clínicos, muitas das abordagens realizadas têm sido extrapoladas para estudos clínicos, e o aumento destes últimos sugere a influência do microbioma intestinal na função cerebral, nomeadamente na DM ^(12, 12, 20, 28).

Um dos grandes estudos que revela o impacto dos agentes patogénicos intestinais no eixo microbiota-intestino-cérebro decorreu inesperadamente após um desastre em Walkerton (Ontario, Canadá) em maio de 2000, quando um abastecimento de água potável foi contaminado por *Escherichia coli* e *Campylobacter jejuni*, levando ao aumento de sintomas de ansiedade, depressão e síndrome do cólon irritável entre os indivíduos afetados ^(20, 29, 31).

3.2. Interações microbioma-intestino-cérebro

O eixo microbiota-intestino-cérebro é um sistema de comunicação bidirecional complexo entre o cérebro e o microbioma GI ^(12, 19, 20). Apesar dos mecanismos que envolvem esta comunicação serem complexos e ainda não estarem totalmente elucidados, sabe-se que envolvem os sistemas nervoso, endócrino, imunológico e o sistema de barreira: barreira da mucosa intestinal e barreira hematoencefálica (BHE) (Figura 4) ^(7, 20). As evidências mais recentes referem que esta comunicação ocorre essencialmente através do nervo vago, como principal componente do ramo parassimpático do sistema nervoso autónomo (SNA) ^(5, 19, 27, 32).

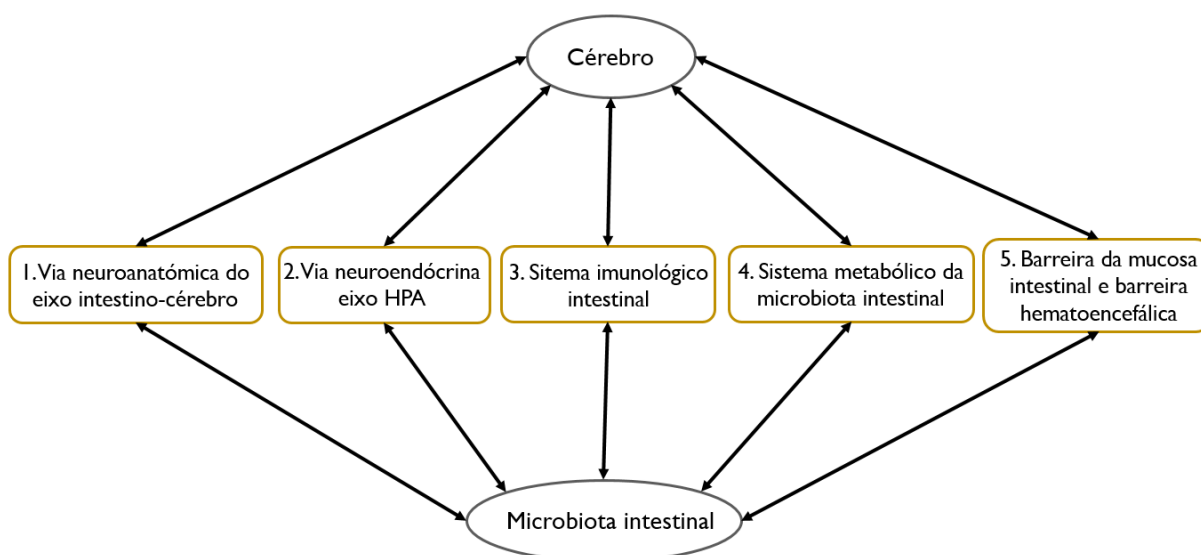


Figura 4 – Interações possíveis entre a microbiota intestinal e o cérebro. O sistema de barreira (5) é uma base importante para a via neuroendócrina (2), sistema imunológico (3) e sistema metabólico (4), uma vez que as substâncias produzidas por estas vias apenas entram na circulação sistêmica e cérebro ao transpor, respetivamente, a barreira da mucosa intestinal e barreira hematoencefálica. HPA: hipotálamo-pituitária-adrenal. (Adaptada de ⁽⁷⁾)

A regulação do cérebro através da microbiota pode ocorrer através da produção de metabolitos como os ácidos gordos de cadeia curta, os ácidos biliares secundários e os metabolitos derivados do triptofano ⁽²⁹⁾. A sua interação com células enteroendócrinas, enterocromafins e com o sistema imunológico gera sinais capazes de transpor a barreira intestinal ⁽²⁹⁾. Ao entrarem na circulação sistêmica, estes são passíveis de ultrapassar a barreira hematoencefálica, ativando os mecanismos de sinalização do sistema nervoso central (SNC) ⁽²⁹⁾. A microbiota é também capaz de originar moléculas hormonais neuroativas ou auxiliar na sua produção, estando ainda por esclarecer se estes compostos neuroativos estão presentes em quantidade suficiente para o SNC do hospedeiro desencadear uma resposta ^(17, 27).

Em direção contrária, também o cérebro é capaz de regular a microbiota intestinal ⁽²⁹⁾. Em apenas duas horas de exposição ao stresse, o perfil da microbiota pode ser afetado, havendo uma diminuição na proporção dos filos primários ⁽²⁹⁾. O SNA regula diversas funções gastrointestinais, como a motilidade local, a secreção de muco e péptidos gastrointestinais, a manutenção do fluido epitelial, a permeabilidade intestinal e a resposta imunológica da mucosa, fatores estes que afetam diretamente o ecossistema microbiano e regulam a atividade e composição da microbiota ⁽²⁹⁾.

3.2.1. Via Neuroanatômica – Sistema Nervoso Autônomo, Sistema Nervoso Entérico e Nervo Vago

Os estudos pré-clínicos têm identificado o nervo vago como a via principal para a comunicação entre o intestino e o cérebro^(5, 20). Este é o décimo par de nervos cranianos e tem um papel chave na transmissão de sinais entre órgãos e o cérebro, maioritariamente através dos seus neurónios sensoriais (aférentes)^(5, 33). Está envolvido na manutenção da homeostase corporal ao coordenar diversas funções parassimpáticas, como controlo do humor, respiração, frequência cardíaca, resposta imunológica e digestão^(25, 32, 33).

Os cerca de 100-500 milhões de neurónios sensoriais localizados no sistema nervoso entérico (SNE) estão expostos à microbiota intestinal e são capazes de produzir mais de 30 neurotransmissores diferentes^(13, 21, 32). Por apresentar uma estrutura e função semelhante ao cérebro, o SNE é descrito como o ‘segundo cérebro’ e desempenha funções diversas desde barreira intestinal, até à regulação de processos entéricos como resposta imunológica, deteção de nutrientes, motilidade, circulação microvascular e secreção epitelial de fluidos, iões e péptidos bioativos^(13, 21, 32). O nervo vago transmite a informação do microbioma intestinal ao SNC, originando uma resposta adaptada e sendo responsável pela manutenção da homeostase intestinal⁽³⁴⁾. Como exemplo, em estados de desequilíbrio da microbiota intestinal, as bactérias estimulam os neurónios aférentes do SNE, o nervo vago é ativado e o SNC desencadeia mecanismos anti-inflamatórios, na tentativa de reestabelecer este equilíbrio^(5, 7, 24, 34). A sua ativação pode também levar ao aumento da motilidade intestinal e da secreção glandular⁽³²⁾.

Apesar dos mecanismos não estarem totalmente elucidados, existem várias moléculas endógenas produzidas pelo trato GI capazes de alterar a atividade vagal, nomeadamente hormonas e neurotransmissores como o peptídeo YY (PYY), *glucagon-like peptide* (GLP)-I, grelina, adrenalina, glutamato, serotonina, e ácido gama-aminobutírico (GABA)^(5, 24). A importância destas moléculas foi também demonstrada através da realização de vagotomias em modelos animais^(5, 24). A colonização de modelos de ansiedade induzida com bactérias benéficas anula os comportamentos de ansiedade, através de mudanças na excitabilidade de neurónios entéricos e expressão de recetores GABA no cérebro^(5, 24). A realização de uma vagotomia reverte estes efeitos, demonstrando que a ativação vagal pode ser um mediador de comunicação entre o intestino e o cérebro, sendo necessário para a regulação da saúde mental^(5, 24).

Existem dados que comprovam que a depressão pode estar associada com a diminuição da diversidade e quantidade da microbiota intestinal, alterações que podem resultar de uma diminuição da atividade vagal ^(5, 34). A Figura 5 ilustra as diferenças da diversidade microbiana de doentes com DM comparativamente a indivíduos saudáveis, assim como as mudanças observadas na microbiota intestinal de ratos após a exposição ao stresse ⁽⁵⁾. Ambos os estudos verificaram alterações significativas na abundância de diversos géneros dos filios *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* ⁽⁵⁾.

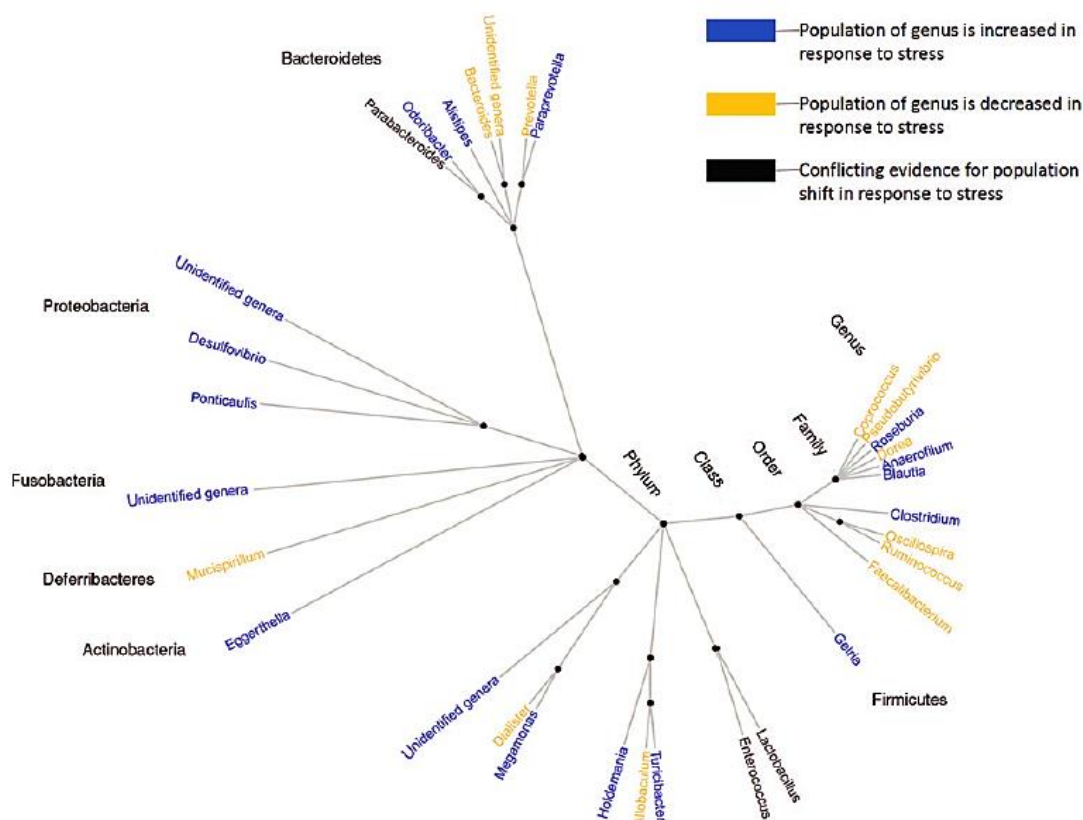


Figura 5 - Alterações observadas na microbiota intestinal de doentes diagnosticados com depressão *major* e modelos animais expostos a stresse. (Adaptada de ⁽⁵⁾)

3.2.2. Via Neuroendócrina

A comunicação entre o intestino e o cérebro pode dar-se também de maneira indireta através do sistema neuroendócrino ⁽⁵⁾. Os mais de 20 tipos de células enteroendócrinas existentes no intestino, fazem dele o maior órgão endócrino do organismo ⁽²¹⁾. Diversos metabolitos produzidos pela microbiota entram em contacto com o epitélio intestinal e estimulam as células enteroendócrinas a produzir hormonas intestinais e péptidos endócrinos incluindo o neuropeptídeo Y, colecistocinina (CKK), GLP, hormona libertadora de

corticotrofina (CRH), oxitocina, grelina e substância P^(19, 32, 35). Estes influenciam o controle da ingestão alimentar e regulam a saciedade, esvaziamento gástrico e o equilíbrio energético, podendo atuar por duas vias distintas: circulação sistêmica ou localmente^(29, 36). No primeiro caso entram na circulação sistêmica e afetam o comportamento alimentar através do SNC, no segundo atuam localmente ao ativar as fibras vagais aferentes intestinais de maneira a gerar sinais cerebrais^(29, 36). Por serem sensíveis ao conteúdo nutricional, hormonas como a CKK, grelina e leptina estão envolvidas na regulação da fome e saciedade⁽³²⁾.

O eixo HPA participa na resposta do sistema neuroendócrino ao stresse, tendo portanto um papel importante na regulação do humor⁽¹⁶⁾. Fatores como o stresse e níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias ativam este eixo através da secreção de hormona libertadora de corticotrofina a partir do hipotálamo⁽³²⁾. A CRH estimula a libertação da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise, que por sua vez leva à libertação de cortisol a partir das glândulas supra-renais⁽³²⁾. O cortisol é considerado a hormona do stresse, afetando órgãos desde o cérebro até ossos e músculo⁽³²⁾. Doentes com depressão *major* possuem muitas vezes alterações deste eixo, apresentando elevados níveis de cortisol e CRH e uma diminuição dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)^(15, 16). O BDNF é um fator vital para o crescimento e saúde do SNC ao promover a neurogênese, exercendo também um papel chave na regulação de distúrbios de humor, aprendizagem e memória⁽³⁴⁾. A sua diminuição encontra-se muitas vezes associada a sintomas de ansiedade, depressão assim como a coexistência com doenças inflamatórias intestinais⁽³⁴⁾. Através de vários estudos clínicos foi possível concluir que o BDNF é um marcador útil para verificar o progresso dos sintomas depressivos em doentes, não sendo no entanto utilizado como marcador de diagnóstico⁽¹⁵⁾.

A microbiota intestinal auxilia na maturação do sistema endócrino, e adicionalmente, tem a capacidade de afetar o eixo HPA e a resposta do organismo à exposição ao stresse, através da regulação da secreção de neurotransmissores como o cortisol e a serotonina^(7, 21).

Inversamente, o eixo HPA e a exposição ao stresse podem afetar a composição do microbioma intestinal⁽⁷⁾. Numa fase precoce de vida, a indução de stresse, como por exemplo através de separação materna em modelos pré-clínicos, pode resultar em alterações de longo termo no eixo HPA assim como na microbiota intestinal⁽⁷⁾.

3.2.3. Sistema Imunológico

A inflamação é uma das características importantes da depressão⁽³⁾. Alterações na microbiota intestinal podem afetar a permeabilidade da barreira intestinal, levando ao aumento de lipopolissacarídeos (LPS) circulantes, um componente da parede celular das bactérias gram-negativas, que ao ser libertado para a circulação sistémica, é reconhecido por TLRs na superfície das células do sistema imunológico, desencadeando respostas imunológicas e inflamatórias^(8, 21, 37, 38). Estas caracterizam-se essencialmente pelo aumento sistémico de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL)-1, IL-6, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e proteína C reativa, capazes de ativar exageradamente o eixo HPA^(3, 6, 8, 20, 34). Um excesso de citocinas pró-inflamatórias pode resultar na inibição do mecanismo de feedback negativo do eixo HPA, um aumento da permeabilidade da BHE, uma redução na síntese de serotonina e um aumento na libertação de cortisol, resultando em depressão^(3, 20). A administração de citocinas pró-inflamatórias em roedores induz comportamentos depressivos, como perturbações do ciclo circadiano e redução de apetite⁽¹⁹⁾. Doentes com depressão crónica, apresentam níveis séricos elevados de IgA e IgM contra os LPS, sugerindo que a inflamação possa ser uma das causas desta patologia^(8, 16).

Um dos meios pelos quais a microbiota comunica com o hospedeiro é através dos TLRs⁽⁷⁾. Estes recetores fazem parte do sistema imunológico inato, mediando a produção de citocinas⁽⁷⁾. A microbiota intestinal regula a atividade imunológica, havendo bactérias benéficas capazes de estimular citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e outras que promovem a expressão de citocinas pró-inflamatórias^(3, 25).

Foi recentemente descoberto que o SNC é drenado por uma rede de vasos linfáticos que comunicam bidireccionalmente com o cérebro, sugerindo que as citocinas possam atingir o SNC de forma mais direta do que o esperado⁽²⁵⁾.

3.2.4. Sistema metabólico

Outro dos mecanismos de comunicação intestino-cérebro resulta da produção e regulação de metabolitos neuroativos produzidos pela microbiota intestinal, entre os quais neurotransmissores, análogos de hormonas e outros produtos biologicamente ativos como a serotonina, noradrenalina, dopamina e glutamato, passíveis de manipular estados cerebrais através do seu efeito excitatório e o GABA pelo do seu efeito inibitório^(5, 16).

A microbiota intestinal afeta o metabolismo do triptofano nos seus metabolitos, podendo levar direta e indiretamente a estados depressivos ^(25, 39). Por norma, a maioria do triptofano proveniente da dieta (mais de 95 %) é degradado pela via da quinurenina e apenas uma pequena porção é utilizada na síntese de serotonina ⁽⁴⁰⁾. A interferência indireta da microbiota deve-se ao controlo da disponibilidade de triptofano e da síntese de serotonina, através da via da quinurenina, *i.e.*, dependendo das bactérias envolvidas, a microbiota intestinal pode aumentar ou diminuir a síntese de quinurenina ⁽²⁵⁾. Oscilações na biodisponibilidade de triptofano afetam a síntese de serotonina, podendo influenciar a neurotransmissão serotoninérgica ⁽⁴⁰⁾. Enquanto as bactérias benéficas são responsáveis por uma diminuição da atividade das enzimas que degradam o triptofano em quinurenina, outras estirpes e o aumento de citocinas pró-inflamatórias podem desencadear a sua ação, estando uma elevada produção de quinurenina associada a depressão e redução da neuroprotecção (Figura 6) ^(25, 39).

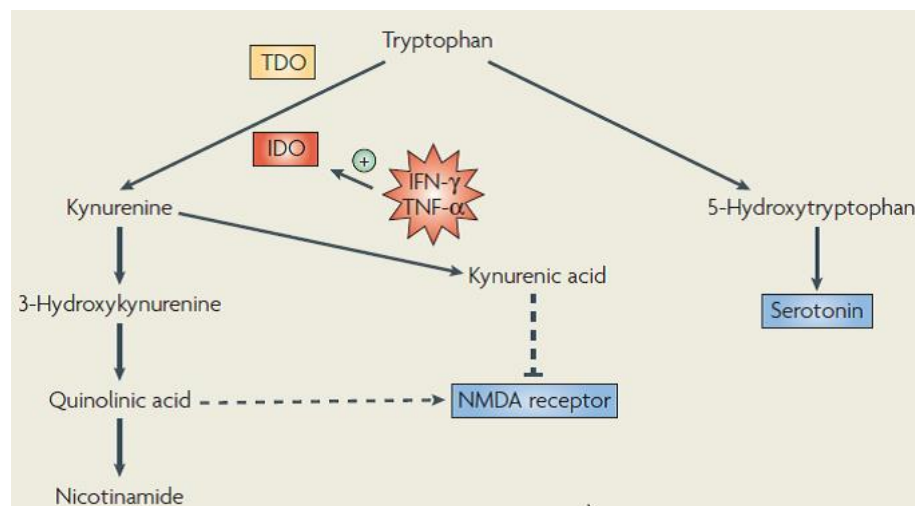


Figura 6 - Metabolismo do triptofano: via da quinurenina e síntese da serotonina. A oxidação do triptofano é catalisada pela TDO e pela IDO. A enzima IDO é induzida através de citocinas pró-inflamatórias como o IFN- γ e o TNF- α . A quinurenina é transportada através da BHE até ao cérebro, originando compostos neuroativos como o QA e o KA. O KA é antagonista do recetor NMDA, especulando-se o seu efeito neuroprotetor. IDO: *indoleamine 2,3 dioxygenase*; IFN- γ : *interferon-gamma*; TDO: *tryptophan dioxygenase*; TNF- α : *tumour necrosis factor-alpha*. (Adaptada de ⁽⁴⁰⁾)

Diretamente, a microbiota intestinal pode sintetizar triptofano, no entanto com uma disponibilidade limitada para o hospedeiro, uma vez que certas estirpes bacterianas possuem uma enzima responsável pela sua degradação ⁽³⁹⁾. Por outro lado, a carência de triptofano pode também estar associada a sintomas depressivos, tais como humor depressivo, tristeza e o desespero ⁽³²⁾.

As células enterocromafins são um subtipo de células enteroendócrinas responsáveis pela produção de mais de 95 % da serotonina total do organismo ⁽³⁶⁾. Esta hormona e neurotransmissor tem a capacidade de modelar localmente o ecossistema intestinal através da regulação da motilidade, trânsito e secreção intestinal, sendo um dos reguladores primários do humor e cognição ^(5, 34, 36). Níveis reduzidos de serotonina, dopamina e adrenalina no organismo estão muitas vezes associados a um aumento de sintomas depressivos ⁽⁵⁾. Estudos recentes realçam a importância da microbiota intestinal na regulação dos níveis sanguíneos de serotonina, ao verificarem a diminuição dos níveis deste neurotransmissor em animais GF comparativamente a animais controlo, colonizados convencionalmente ⁽⁴¹⁾.

A microbiota intestinal é também um importante local de produção de SCFAs, formados a partir da fermentação bacteriana ⁽²⁵⁾. Estas moléculas entram na circulação sistémica e são transportados através da BHE, tendo demonstrado, em estudos pré-clínicos, efeitos semelhantes aos de fármacos antidepressivos ⁽⁵⁾. Os SCFAs e os ácidos biliares secundários produzidos pela microbiota ativam recetores envolvidos na regulação de saciedade e fome, tendo um papel importante nos comportamentos alimentares ^(29, 36). Dados pré-clínicos e clínicos demonstram que a atividade microbiana, em particular a produção de SCFAs, estimula a secreção de PYY e GLP-I, induzindo saciedade e mudanças comportamentais ⁽²⁹⁾.

A atividade bacteriana pode também passar pela produção de substâncias neurotóxicas, como o ácido D-lático, hidrogénio e amónia, que atingem o SNC através do nervo vago, afetando tanto as funções cerebrais como as respostas ao stresse ^(7, 18, 21).

Na Figura 7 estão esquematizadas as interações entre a microbiota-intestino-cérebro, englobando os mecanismos que envolvem esta conexão.

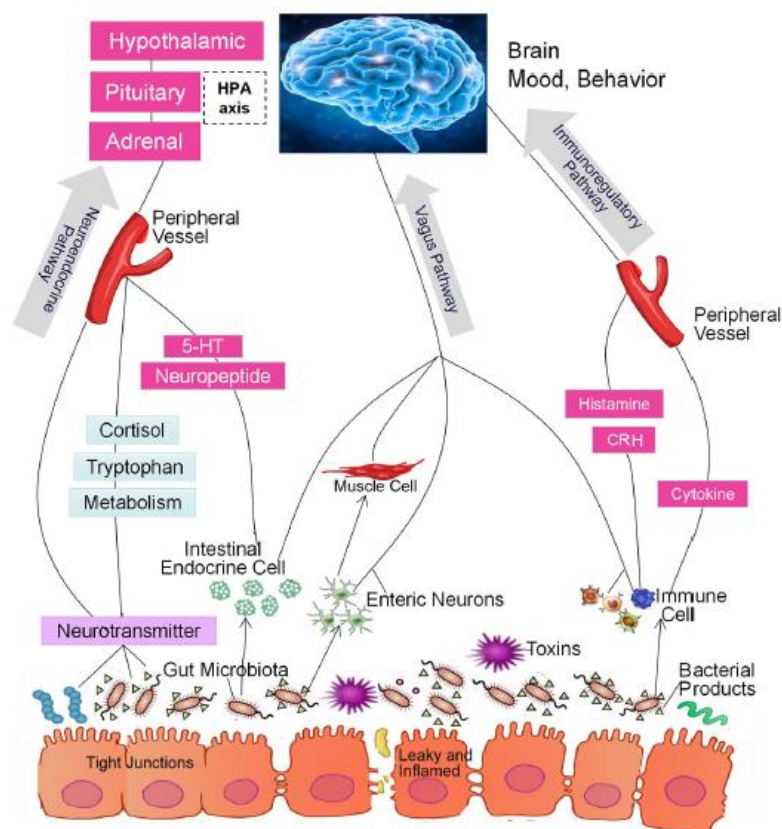


Figura 7 – Vias de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro. A microbiota intestinal comunica com o cérebro através de diversas vias que em caso de desequilíbrio poderão levar a alterações de humor e comportamento e distúrbios psiquiátricos, como a depressão. (Adaptada de ⁽²¹⁾)

3.2.5. Sistema de barreira: barreira intestinal e barreira hematoencefálica

A sinalização do eixo microbiota-intestino-cérebro é regulada através de duas barreiras essenciais: a barreira intestinal e a barreira hematoencefálica ⁽²⁹⁾. A informação transmitida entre o intestino e o cérebro é altamente variável, uma vez que fatores como a microbiota intestinal, o stresse e a inflamação influenciam a permeabilidade destas barreiras ⁽²⁹⁾.

A barreira intestinal é composta por duas camadas: uma monocamada basal de células epiteliais interligadas por *tight junctions* e uma camada mucosa dinâmica a nível de composição e espessura, composta por IgA e peptídeos antimicrobianos ^(22, 29). A camada mucosa é inabitada por microrganismos comensais e funciona como uma barreira protetora, sendo composta por um biofilme rico em glicoproteínas pronto a ser degradado pela microbiota quando privada de fibra alimentar, períodos em que a suscetibilidade a agentes patogénicos aumenta ^(22, 29, 42). Quando são detetados produtos microbianos específicos, a mucosa ativa os seus mecanismos antimicrobianos de defesa, inflamação intestinal e tolerância imunológica, podendo alterar a

permeabilidade da barreira intestinal ^(22, 29). O aumento desta permeabilidade decorrente de stresse e outros fatores (Figura 8), facilita a passagem de LPS e citocinas para a corrente sanguínea, estimulando TLRs à produção de citocinas pró-inflamatórias ⁽⁷⁾.

A barreira hematoencefálica é responsável por regular a circulação de moléculas entre o sistema circulatório e o fluido cefalorraquidiano ^(22, 29). Estudos pré-clínicos comprovaram que a microbiota intestinal tem a capacidade de aumentar a expressão das proteínas *tight junctions*, incluindo a ocludina e a claudina, e subsequentemente diminuir a permeabilidade da BHE ^(22, 29, 42). Os SCFAs produzidos pelas bactérias comensais conseguem diminuir a permeabilidade desta barreira através da sua regulação e manutenção, atuando como um metabolito de sinalização primário ^(22, 29, 38). Os fatores inflamatórios produzidos a partir da ativação do sistema imunológico podem causar perturbações na BHE, aumentar a sua permeabilidade e consequentemente levar a estados de neuroinflamação (Figura 8) ^(7, 22, 29).

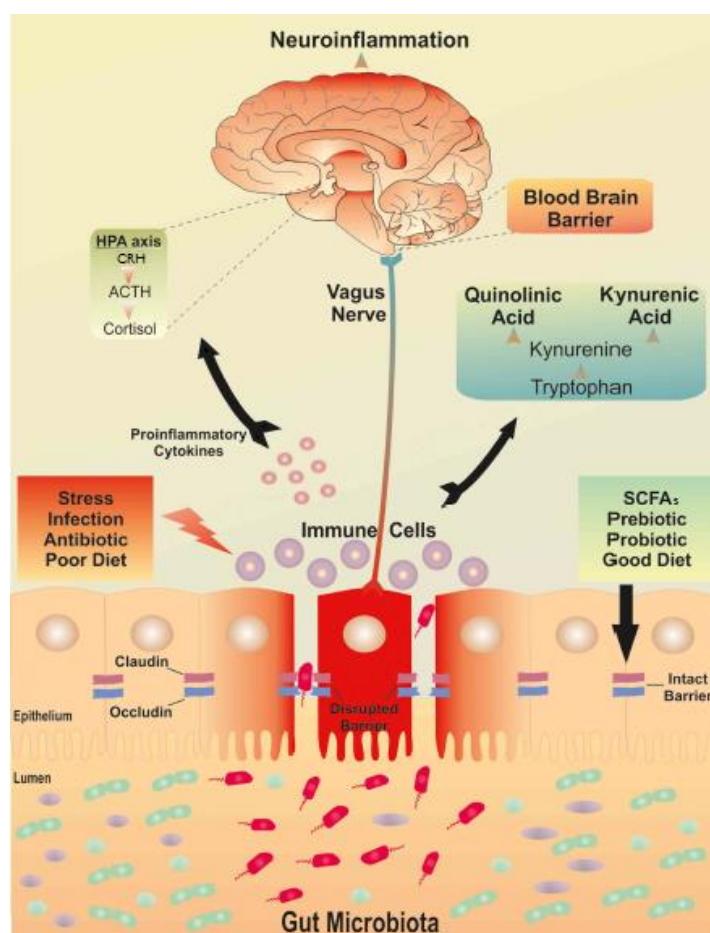


Figura 8 – Eixo microbiota-intestino-cérebro. As vias de sinalização entre a microbiota intestinal, a barreira intestinal e o cérebro podem ser afetadas por fatores como o stresse, infeções, antibióticos e dietas pobres, criando distúrbios na barreira intestinal. Estas alterações permitem que a microbiota leve o organismo a um estado pró-inflamatório e consequentemente neuroinflamação. ACTH: hormona adrenocorticotrófica; CRH: hormona libertadora de corticotrofina; HPA: hipotálamo-pituitária-adrenal; SCFAs: ácidos gordos de cadeia curta. (Adaptado de ⁽⁴²⁾)

4. Alterações da interconexão microbioma-intestino-cérebro

4.1. Antidepressivos

Doentes identificados com DM manifestam alterações na composição da microbiota intestinal, nomeadamente um aumento de *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, acompanhado de uma diminuição de *Firmicutes* ⁽⁴³⁾. Acredita-se que o efeito de diversos antidepressivos possa estar parcialmente relacionado aos seus efeitos antimicrobianos: embora os inibidores seletivos da recaptação da serotonina atuem fundamentalmente contra bactérias gram-positivas como *Staphylococcus spp.* e *Enterococcus spp.*, estes apresentam também atividade contra enterobactérias potencialmente tóxicas como é o caso da *Citrobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *M. morganii* ^(12, 42). Os antidepressivos tricíclicos previnem o crescimento de agentes patogénicos intestinais, entre os quais *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica* e *Giardia lamblia* ^(3, 12, 43). Desta maneira, através da sua atividade antimicrobiana, os antidepressivos podem restabelecer a homeostase do eixo microbiota-intestino-cérebro ⁽⁴³⁾.

4.2. Antibióticos

Dada a complexidade do ecossistema microbiano intestinal, continua ainda por determinar que microrganismos são relevantes para a comunicação com o sistema nervoso ⁽⁴⁴⁾. Uma das abordagens mais comumente utilizada para o estudo nesta área é o tratamento com antibióticos ⁽⁴⁴⁾.

Estudos de longo termo realizados em roedores, com antibióticos de amplo espectro, demonstraram alterações cerebrais e comportamentais, assim como transformações na estrutura do microbioma intestinal ⁽²²⁾. Foram observadas alterações dinâmicas no metabolismo do triptofano, diminuição dos níveis de triptofano e quinurenina, e uma redução significativa de BDNF, contribuindo para as alterações observadas na ansiedade, memória e funções cognitivas destes animais ⁽²²⁾. Muitos antibióticos estão associados a alterações do trânsito intestinal, complicações neuropsiquiátricas e outros efeitos secundários, estando ainda por determinar se a relação entre estes fármacos e a neuroatividade se deve apenas às alterações instituídas na microbiota intestinal ou se atuam diretamente no cérebro como agentes neurotóxicos ⁽⁴⁴⁾.

4.3. Psicobióticos – prébióticos e probióticos

Os psicobióticos foram inicialmente descritos como um grupo de organismos vivos que ingerido em quantidades adequadas teriam um benefício para a saúde mental ^(45, 46). Se antigamente esta definição estava apenas restrita a probióticos hoje expande-se também a prébióticos: fibras solúveis, como por exemplo fruto-oligossacarídeos (FOS) e galacto-oligossacarídeos (GOS), que estimulam o crescimento da microbiota comensal ^(3, 20). Atuando por intermédio de vias imunológicas, humorais, neuronais e metabólicas do eixo microbiota-intestino-cérebro, melhoram tanto a função GI como a cerebral ⁽⁴⁶⁾. A sua ação sobre o eixo HPA faz com que sejam capazes de regular neurotransmissores como o GABA e a serotonina e o BDNF, essenciais no controlo do equilíbrio excitatório e inibitório, humor, funções cognitivas, aprendizagem e processos de memória ⁽⁴⁶⁾. Estudos realizados nos últimos cinco anos reportam a sua ação à inibição da inflamação e diminuição dos níveis de cortisol, contribuindo significativamente para a diminuição dos sintomas depressivos ⁽⁴⁶⁾. Evidência crescente demonstra os efeitos benéficos dos psicobióticos em estados de depressão, ansiedade e stresse ⁽⁴⁶⁾.

Alguns ácidos orgânicos, como o butirato, são os produtos finais da fermentação de hidratos de carbono não digeríveis ou fibra dietética ⁽⁴⁷⁾. Mais de 95 % destes SCFAs são formados no cólon e têm um papel fundamental no equilíbrio da microbiota intestinal ao regular atividades como a função dos colonócitos e a homeostase intestinal ⁽⁴⁷⁾. Um ensaio clínico aleatório e duplamente cego desenvolvido na Universidade de Oxford demonstrou os efeitos benéficos do consumo de prébióticos como resposta ao stresse ⁽²⁰⁾. Neste estudo, os 45 participantes saudáveis receberam durante 3 semanas um dos dois prébióticos, FOS ou GOS, ou um placebo (maltodextrina) ⁽⁴⁸⁾. O grupo que consumiu GOS apresentou uma redução significativa na produção de cortisol, um marcador de stresse, ansiedade e risco de depressão ⁽²⁰⁾. Adicionalmente, numa tarefa de medição de vigilância ou atenção a estímulos negativos, associada também a estados depressivos, o mesmo grupo demonstrou uma vigilância mais atenuada, sugerindo uma menor reatividade a emoções negativas ⁽²⁰⁾. Este ensaio permitiu demonstrar a consistência dos prébióticos na supressão da resposta neuroendócrina ao stresse ⁽⁴⁸⁾.

Mais recentemente, foi conduzido um outro estudo igualmente aleatório, duplamente cego e controlado por placebo, para testar os efeitos psicobióticos e imunoreguladores do probiótico *Lactobacillus Plantarum 299v* através da medição de funções afetivas e cognitivas e parâmetros bioquímicos, em pacientes com DM submetidos a terapêutica com SSRIs ⁽²⁶⁾. O

probiótico escolhido está amplamente distribuído pelo trato GI e demonstrou em estudos anteriores diminuir a permeabilidade intestinal e reduzir a inflamação intestinal e sistêmica⁽²⁶⁾. Após 8 semanas de tratamento, 60 dos participantes terminaram o estudo e foram analisados⁽²⁶⁾. Foi possível observar uma melhoria do desempenho cognitivo do grupo que tomou *Lactobacillus Plantarum 299v* assim como uma diminuição da concentração de quinurenina nos pacientes, que pode contribuir para a melhoria da função cognitiva⁽²⁶⁾. Os resultados deste estudo são possivelmente a primeira evidência de melhoria de funções cognitivas em doentes com depressão *major*⁽²⁶⁾.

Outro estudo realizado com o mesmo *design* dos suprarreferidos testou os efeitos da suplementação com probióticos e prébióticos em doentes depressivos⁽³⁹⁾. Ao fim de 8 semanas foi possível ver uma melhoria no grupo de participantes que tomou probióticos, não tendo sido verificados efeitos significativos na suplementação com prébióticos⁽³⁹⁾.

Os resultados díspares entre alguns estudos revelam que este é um campo ainda por descobrir, sendo necessárias mais investigações que comprovem a efetividade e mecanismos usados por estas estirpes e substratos^(46, 47). No entanto, alguns dos resultados obtidos, demonstram que futuramente o tratamento com psicobióticos pode tornar-se uma estratégia promissora para melhorar a qualidade de vida de doentes com distúrbios depressivos^(46, 47).

4.4. Transplante de microbiota fecal

O transplante da microbiota fecal é um método de transplante de fezes de um dador saudável para um sujeito que apresente uma microbiota intestinal danificada⁽³⁾. É um processo já utilizado no tratamento de infecções por *Clostridium difficile*, doença de Chron e colite ulcerosa⁽³⁾. Alguns investigadores tentaram reproduzir este transplante como um método terapêutico de distúrbios mentais, entre os quais a depressão⁽³⁾. Um estudo pré-clínico realizado por Zheng *et al.*⁽⁴⁹⁾ demonstrou não só, que a ausência da microbiota intestinal induz comportamentos depressivos e que a composição da microbiota se encontra alterada em doentes depressivos, mas que estas alterações podem ser transmitidas através de um transplante de microbiota fecal⁽⁴⁹⁾. Ao colonizar ratos GF com microbiota de ratos com fenótipo depressivo foi visível o aumento de comportamentos depressivos comparativamente aos ratos GF colonizados com microbiota saudável, comprovando que a microbiota intestinal pode ser uma das potenciais causas de depressão⁽⁴⁹⁾. Outro dos estudos realizados envolveu o transplante de microbiota fecal de doentes depressivos mas desta vez para ratos com a

microbiota reduzida através de antibióticos ^(3, 50). Da mesma maneira os ratos que receberam a colonização, apresentaram sintomas depressivos, como anedonia, aumento de ansiedade e perturbações no metabolismo do triptofano ^(3, 45). Estes estudos comprovam que os sintomas depressivos podem ser transferidos entre sujeitos, indicando que estados psicológicos como a depressão podem ser regulados pela microbiota intestinal ⁽³⁾.

4.5. Dieta/restrrição calórica e exercício físico

A dieta é um dos fatores que mais pode influenciar a microbiota intestinal ⁽³⁾. Dietas não saudáveis como é o caso da dieta ocidental, ricas em alimentos refinados, industrialmente processados, com excesso de gordura saturada, açúcar e aditivos alimentares, perturbam a microbiota intestinal e o eixo microbiota-intestino-cérebro, aumentando a suscetibilidade para um fenótipo depressivo ⁽³⁾. Um estudo realizado em 2016 com animais e humanos, demonstrou como uma dieta rica em açúcar e gordura está diretamente relacionada com a disbiose intestinal, uma redução das bactérias protetoras e uma diminuição na espessura da mucosa gástrica, levando a um aumento de permeabilidade e inflamação intestinais ⁽¹⁴⁾. Contrariamente, a dieta mediterrânea e outras dietas saudáveis, ricas em fibra, gordura insaturada e alimentos fermentados como o queijo e iogurte, podem estimular a proliferação de bactérias benéficas, aumentar a diversidade da microbiota e melhorar o comportamento e função cognitiva, muito provavelmente através do eixo microbiota-intestino-cérebro ⁽³⁾.

A restauração do equilíbrio da microbiota intestinal através da dieta pode ser uma das abordagens alternativas da depressão, sem os efeitos secundários associados aos fármacos ^(8, 10). Pelo fácil acesso e eficácia na modificação da microbiota intestinal, a dieta pode também ser considerada uma importante terapêutica alternativa e de prevenção não só na depressão, mas noutros distúrbios psiquiátricos ⁽⁸⁾.

Outros métodos que podem ser utilizados como um complemento da dieta são a restrição calórica e o jejum ⁽¹⁰⁾. Vários estudos comprovam os efeitos positivos da restrição calórica, nomeadamente o aumento da longevidade, memória, qualidade de vida e uma redução significativa de fatores de risco associados a doenças psiquiátricas ⁽¹⁰⁾. Adicionalmente o jejum aumenta os níveis de grelina e de BDNF, promove a biodisponibilidade cerebral de triptofano e serotonina, promovendo efeitos antidepressivos ⁽¹⁰⁾. Apesar de isolados não serem a solução efetiva para o tratamento da depressão, têm potencial como adjuvantes à terapêutica antidepressiva e diminuição dos seus efeitos secundários ⁽¹⁰⁾.

Aliada à dieta, investigações desenvolvidas nos últimos cinco anos demonstram que a prática de exercício físico promove a biodiversidade microbiana intestinal a nível quantitativo e qualitativo ⁽³⁴⁾. O primeiro estudo clínico acerca da influência do exercício físico na microbiota intestinal foi realizado por Allen *et al.* ⁽⁵¹⁾, através da comparação da microbiota de humanos magros e obesos, antes e depois de um programa de exercício de 6 semanas ⁽³⁴⁾. Em ambos os grupos foram observadas alterações na diversidade microbiana e um aumento da produção de SCFAs, principalmente de butirato, a fonte de energia primária dos colonócitos ⁽³⁴⁾.

Um dos mecanismos pelos quais o exercício físico influencia o eixo microbiota-intestino-cérebro é a ação que exerce sobre o ramo parassimpático do SNA ⁽³⁴⁾. O yoga é um dos exercícios que através desta via consegue melhorar os sintomas da depressão ⁽³⁴⁾. Está também comprovado que exercícios aeróbicos melhoraram a estrutura e função cerebral, ao prevenir a perda de volume cerebral derivada da idade e aumentando o seu volume em áreas responsáveis pela cognição, controlo da atenção e memória ⁽³⁴⁾. Estes efeitos podem ser mediados pela regulação do BDNF: uma suplementação oral com *Bifidobacterium* aumenta a expressão de BDNF em cérebros de roedores e por sua vez a prática de exercícios aeróbios também em modelos animais leva a um aumento de *Bifidobacterium* no intestino ⁽³⁴⁾. A regulação de serotonina pode também ser influenciada através da prática de exercício físico ⁽³⁴⁾. Em modelos roedores a síntese e metabolismo deste neurotransmissor aumentaram em resposta ao exercício, resultando na redução dos sintomas depressivos, exercendo efeitos semelhantes ao que foram tratados com SSRIs ⁽³⁴⁾. A Figura 9 destaca o impacto da prática de exercício no microbioma intestinal e como estas alterações podem providenciar melhorias tanto no intestino como no cérebro ⁽³⁴⁾.

Desta maneira, apesar da relação causal ainda não estar bem estabelecida, o exercício físico é capaz de mediar a conexão entre intestino e cérebro, através de alterações na microbiota intestinal, podendo ser mais uma estratégia de tratamento da depressão ^(3, 34).

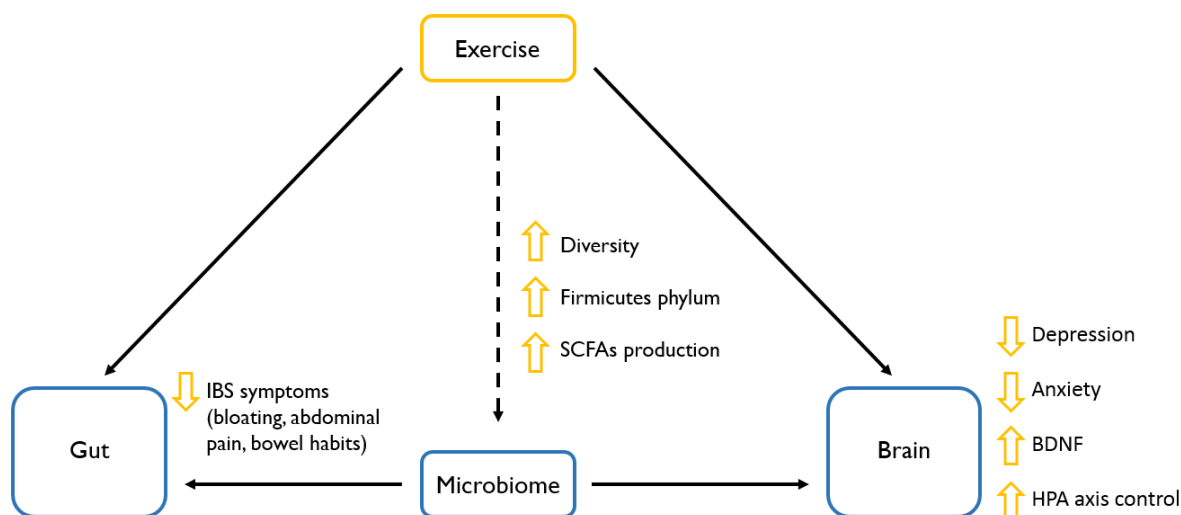


Figura 9 – Influência do exercício físico sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro. O exercício está associado à diminuição de distúrbios psicológicos como a depressão, através da promoção da neurogênese (BDNF) e aumento do controlo do eixo HPA, associado ao stresse. Exercícios aeróbicos causam um aumento da diversidade microbiana, em conjunto com o aumento de géneros do filo *Firmicutes*, produtores de SCFAs. BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; IBS: síndrome do cólon irritável. (Adaptada de ⁽³⁴⁾)

4.6. Ciclo circadiano

Perturbações do sono são outros dos sintomas característicos da DM, muitas vezes manifestados pela dificuldade em adormecer e em descansar durante o sono, insónias, e sonolência diurna ⁽⁶⁾. Cerca de 20 % dos pacientes que sofrem de insónias experienciam sintomas depressivos, tendo sido demonstrado que esta perturbação agrava a severidade da depressão ⁽²¹⁾.

O microbioma é capaz de mediar a expressão dos genes do relógio circadiano, desempenhando um papel crucial na manutenção de uma expressão normal destes genes ^(21, 52). Um estudo recente descobriu que os principais filos da microbiota intestinal, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, demonstram mudanças cíclicas entre o dia e a noite, relacionadas não só com a ingestão alimentar mas também com o relógio biológico e género do hospedeiro, sugerindo que as perturbações do sono podem também interferir com a estrutura e diversidade da microbiota intestinal ⁽²¹⁾. Desta maneira, a disbiose intestinal pode muitas vezes estar associada ao desenvolvimento de perturbações mentais, como insónias e depressão, mas perturbações no ciclo circadiano podem também alterar o equilíbrio da flora intestinal ⁽²¹⁾.

Apesar das hipóteses propostas para a relação entre depressão e insónias, nomeadamente depleção de neurotransmissores, desregulação do eixo HPA e ativação imunológica neuronal, ainda nenhuma conseguiu esclarecer os mecanismos complexos que envolvem esta conexão⁽²¹⁾. É ainda necessária mais investigação, de maneira a explorar como mudanças na microbiota intestinal afetam o ciclo circadiano e a depressão, contribuindo assim para uma escolha adequada de horário para a administração de fármacos para o tratamento de perturbações depressivas e do sono, de forma a maximizar os efeitos terapêuticos e diminuir os seus efeitos secundários⁽²¹⁾.

4.7. Estimulação do nervo vago

A estimulação do nervo vago é uma abordagem terapêutica utilizada rotineiramente no tratamento de diversos distúrbios neurológicos, podendo-se realizar através de diferentes métodos⁽³²⁾. Pelas suas propriedades anti-inflamatórias e modificação de concentrações cerebrais de serotonina, GABA e glutamato, a estimulação do nervo vago é muitas vezes utilizada no tratamento de doentes depressivos que apresentam resistência a fármacos⁽⁵³⁾.

Convencionalmente, a estimulação do nervo vago efetua-se através da aplicação de impulsos elétricos, de forma direta através da implantação subcutânea de um pequeno gerador de pulso (mais frequente) ou indiretamente por estimulação transcutânea⁽³²⁾. Ao alterar a excitabilidade das células nervosas, os impulsos elétricos exercem efeitos antidepressivos e anti-inflamatórios no organismo⁽³²⁾.

Um estudo europeu demonstrou os efeitos positivos da estimulação do nervo vago em doentes depressivos resistentes à terapêutica farmacológica, com taxas de resposta de 53 % e taxas de remissão de 33 % ao fim de um ano de tratamento⁽³²⁾. Os benefícios desta abordagem podem estar relacionados com a diminuição das concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias, normalmente elevadas nestes doentes e com o aumento de citocinas anti-inflamatórias⁽³²⁾. Adicionalmente pode existir uma alteração na produção e secreção de CRH, prevenindo a ativação do eixo HPA e uma inibição da produção sanguínea periférica de TNF- α , normalmente elevado em doentes depressivos⁽³²⁾.

Da mesma maneira, técnicas de relaxamento como a meditação estão comprovadas como potenciadoras de emoções positivas, um efeito mediado através da atividade vagal⁽³²⁾. Em doentes com depressão, a recorrência a treinos de meditação regulares demonstraram uma melhoria na gravidade dos sintomas⁽³²⁾. Intervenções baseadas em yoga, em estudos

controlados, demonstraram ser efetivas no tratamento dos sintomas da DM, uma vez que certos exercícios estimulam diretamente o nervo vago, melhorando a regulação autonómica, funções cognitivas, humor e gestão de stresse ⁽³²⁾. Outro dos mecanismos propostos baseia-se no tipo de respiração praticada no yoga, sugerindo que esta induz um aumento da atividade vagal ⁽³²⁾. Um estudo mais recente apoia esta hipótese, demonstrando que doentes irresponsivos à terapêutica antidepressiva experienciaram uma redução significativa dos sintomas depressivos ao fim de 8 semanas de realização de técnicas meditativas baseadas em respiração, quando comparadas com o grupo controlo ⁽³²⁾.

Atualmente, ainda não existem dados acerca do efeito da estimulação do nervo vago na microbiota intestinal ⁽⁵³⁾. No entanto, com base nos seus efeitos na permeabilidade intestinal e efeitos imunológicos locais, aceita-se a hipótese de que o nervo vago possa regular a composição da microbiota intestinal a partir destes mecanismos ⁽⁵³⁾.

Pelos efeitos antidepressivos obtidos no tratamento da depressão crónica resistente a fármacos psicotrópicos e devido às propriedades relaxantes, o efeito terapêutico exercido através destas técnicas, pode ser um promissor aliado à terapia convencional no tratamento da depressão, podendo ser adaptada às necessidades individuais de cada doente ⁽³²⁾.

5. Progressos científicos

5.1. Novos biomarcadores da depressão

A dificuldade de diagnóstico da depressão *major* e a sua heterogeneidade tem dificultado a busca de marcadores clínicos de resposta ao tratamento. Há uma necessidade de identificação de biomarcadores passíveis de estratificar pacientes em grupos mais homogêneos e que identifiquem as diferenças entre a população depressiva, providenciando uma melhor abordagem terapêutica para cada sujeito ⁽¹³⁾.

O sistema imunológico em situações de stresse e depressão pode levar ao aumento de biomarcadores de inflamação, tais como IL-6, TNF- α e proteína C reativa ⁽²⁰⁾. Os mecanismos associados a esta evidência indicam que um aumento de stresse modifica a função da barreira intestinal, permitindo que LPS e outras substâncias tenham acesso à circulação sistémica e ao estimular os TLRs originem um aumento de citocinas pró-inflamatórias ^(7, 20). Existem também dois marcadores metabólicos estudados entre a população com este distúrbio que podem ser considerados potenciais biomarcadores na depressão, a leptina e a grelina ⁽¹³⁾.

A leptina é uma hormona responsável pela regulação do armazenamento de massa gorda e pela homeostase energética e na última década têm surgido evidências sobre o seu papel na regulação do humor ⁽¹³⁾. Em estudos pré-clínicos, modelos animais de stresse crónico apresentaram uma diminuição de leptina circulante acompanhada de um fenótipo depressivo ⁽¹³⁾. A injeção repetida de leptina nestes modelos demonstrou uma redução, dose dependente, dos comportamentos depressivos ⁽¹³⁾. No entanto, quando transposta esta evidência para estudos clínicos foram encontrados doentes depressivos com níveis elevados assim como outros com níveis baixos de leptina ⁽¹³⁾. Este facto pode dever-se ao papel variável desta molécula em indivíduos magros versus obesos: nos primeiros esta atua como uma hormona anti-obesidade, reduzindo o comportamento alimentar, no entanto, em pessoas obesas a leptina circulante encontra-se aumentada e os seus recetores reduzidos, levando a uma resistência e interrupção na sua sinalização ⁽¹³⁾. Num estudo recente destinado a reagrupar doentes depressivos, foi descoberto que entre grupos com o apetite aumentado e diminuído existem diferenças na sinalização metabólica, imunológica e atividade cerebral ⁽¹³⁾. Por outro lado os níveis de leptina podem ser influenciados pela microbiota intestinal, uma vez que a sua secreção é regulada pelos SCFAs por ela produzida ⁽¹³⁾.

A grelina é uma hormona responsável pela homeostase energética, comportamento alimentar, sono, cognição, mecanismos de recompensa e humor, fatores que se apresentam sempre alterados na depressão ⁽¹³⁾. Em situações de stresse, existe um aumento desta hormona, juntamente com a ativação do eixo HPA, tendo-se comprovado recentemente ser um marcador persistente do stresse crónico, com níveis elevados até 130 dias em roedores e 4 anos e meio em adolescentes ⁽¹³⁾. Tal como a leptina, em doentes com depressão os níveis de grelina apresentaram resultados inconclusivos. Investigações concluíram que esta hormona pode atuar como uma resposta à terapêutica, estando aumentada em doentes depressivos que não respondem à terapêutica, e em níveis mais reduzidos nos que apresentavam resultados ⁽¹³⁾. Estudos animais de associação entre a grelina e a microbiota intestinal identificaram uma correlação positiva entre os seus níveis e os géneros *Bacteroides* e *Prevotella* e negativa com *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *B. coccoides-Eubacterium rectale* ⁽¹³⁾.

Através da medição dos níveis destas hormonas, em conjunto com a composição da microbiota e com a identificação dos sintomas da DM, será possível identificar subgrupos clínicos, havendo a possibilidade de prever respostas a tratamentos e desenvolvimento de novas terapias que tenham como alvo a microbiota intestinal ⁽¹³⁾.

5.2. Perspetivas futuras

Na última década houve progressos consideráveis no reconhecimento da relevância do microbioma intestinal para a função cerebral, nomeadamente em distúrbios mentais como a depressão ^(13, 24). Não obstante, é um tema que só agora está a começar a ser descoberto, sendo necessários mais estudos que elucidem explicitamente os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal interage com o eixo microbiota-intestino-cérebro de modo a compreender o seu envolvimento na fisiopatologia da depressão ^(12, 18).

O desenvolvimento de novas tecnologias que permitam estimar e medir a diversidade e funções da microbiota intestinal, bem como analisar os seus metabolitos ativos, pode ser um dos caminhos a percorrer para a compreensão desta interconexão ^(11, 54). É também de extrema importância investir em ensaios clínicos de larga escala, que determinem se intervenções baseadas em psicobióticos têm a eficácia necessária para o tratamento da depressão ⁽¹⁹⁾. Uma perceção clara dos mecanismos envolvidos neste eixo pode auxiliar na compreensão do papel da microbiota intestinal na depressão, na investigação de potenciais biomarcadores e na abordagem de novas terapêuticas, adaptadas a cada indivíduo ^(11, 12).

Considerações Finais

A depressão é um dos distúrbios psiquiátricos mais prevalentes a nível mundial, sendo por isso considerado um grave problema de saúde pública. Estima-se que afete mais de 300 milhões de pessoas globalmente, um número que acompanha o aumento de exposição ao stress vivido na sociedade moderna ⁽¹⁾. A principal abordagem no tratamento da depressão baseia-se em terapêutica farmacológica, existindo uma percentagem significativa de doentes que não responde aos fármacos antidepressivos.

Os avanços tecnológicos e as investigações realizadas levam a crer que os mecanismos que regulam a depressão podem transpor o cérebro e que a microbiota intestinal pode também contribuir para a fisiopatologia desta doença. O microbioma intestinal desenvolve-se à nascença e com o passar dos anos reflete as mudanças ambientais a que o hospedeiro está exposto ⁽¹²⁾. Por ser distinta entre indivíduos, pode contribuir para as diferenças individuais no risco e decurso da doença, assim como na resposta ao tratamento. ^(12, 23) Evidências crescentes comprovam que a influência da microbiota intestinal sobre o eixo intestino-cérebro pode ser determinante no desenvolvimento de doenças mentais, nomeadamente na depressão. A comunicação entre microbiota e cérebro pode dar-se diretamente através do nervo vago, havendo também o envolvimento dos sistemas neuroendócrino, imunológico, metabólico e das barreiras intestinal e hematoencefálica. Apesar dos mecanismos propostos não estarem ainda totalmente elucidados, o aumento dos estudos pré-clínicos e clínicos tem auxiliado na compreensão do eixo microbiota-intestino-cérebro. Fatores como antidepressivos, antibióticos e ciclo circadiano podem interferir com esta comunicação. Por se considerar um possível alvo preventivo e terapêutico, estudos que envolvem o uso de psicobióticos, transplantes de microbiota fecal, dieta, exercício físico e estimulação do nervo vago apresentam resultados cada vez mais promissores no tratamento da depressão. Paralelamente, a identificação de biomarcadores robustos pode ser o próximo passo para a estratificação de doentes depressivos, facilitando o diagnóstico, a identificação de grupos de risco e a possibilidade de criar estratégias de tratamento adaptadas a cada indivíduo.

Deste modo, a interconexão existente entre o microbioma-intestino-cérebro pode constituir futuramente um alvo para o desenvolvimento de novas terapêuticas integrativas e complementares à terapêutica farmacológica no combate à depressão.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization - **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: World Health Organization, 2017. [Acedido a 12 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>.
2. GUIMARÃES, S., MOURA, D., SOARES DA SILVA, P. - **Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas**. 6^a ed. Porto : Porto Editora, 2014. ISBN 978-972-0-01794-9.
3. LIANG, S., WU, X., WANG, X., JIN, F. - **Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis**. International Journal of Molecular Sciences. 19 (2018). doi:10.3390/ijms19061592.
4. Direção-Geral da Saúde - Programa Nacional para a Saúde Mental 2017. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2017. [Acedido a 17 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt>.
5. WINTER, G., HART, R. A., CHARLESWORTH, R. P. G., SHARPLEY, C. F. - **Gut microbiome and depression: What we know and what we need to know**. Reviews in the Neurosciences. 29 (2018), 629–643.
6. WALLACE, C. J. K., MILEV, R. - **The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: A systematic review**. Annals of General Psychiatry. 16 (2017) 1–10.
7. WANG, H. X., WANG, Y. P. - **Gut microbiota-brain axis**. Chinese Medical Journal. 129 (2016) 2373–2380.
8. DASH, S., CLARKE, G. BERK, M., JACKA, F. N. - **The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression**. Current Opinion in Psychiatry. 128 (2015) 1–6.
9. LIMA-OJEDA, J. M., RUPPRECHT, R., BAGHAI, T. C. - **"I am i and my bacterial circumstances": Linking gut microbiome, neurodevelopment, and depression**. Frontiers in Psychiatry. 8 (2017) 1–13.
10. MANCHISHI, S. M., CUI, R. J., ZOU, X. H., CHENG, Z. Q., LI, B. J. - **Effect of caloric restriction on depression**. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 22 (2018) 2528–2535.
11. LIN, P., LI, Q. - **Can gut flora changes be new biomarkers for depression?** Frontiers in Laboratory Medicine. 1 (2017) 129–134.

12. MACEDO, D., FILHO, A. J. M. C., SOARES DE SOUSA, C. N., QUEVEDO, J., BARICHELLO, T., JÚNIOR, H. V. N., FREITAS DE LUCENA, D. - **Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness.** *Journal of Affective Disorders.* 208 (2017) 22–32.
13. HORNE, R., FOSTER, J. A. - **Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder.** *Frontiers in Psychiatry.* 9 (2018) 1–8.
14. STEER, E. - **A cross comparison between Ayurvedic etiology of Major Depressive Disorder and bidirectional effect of gut dysregulation.** *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine.* 10 (2019) 59-66.
15. NADEEM, I., RAHMAN, M. Z., AD-DAB'BAGH, Y., AKHTAR, M. - **Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews.** *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 73 (2019) 154-162.
16. VILAINIĆ, J., ŠURAN, J., VLAINIĆ, T., LETIZIA VUKOREP, A. - **Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder.** *Current Neuropharmacology.* 14 (2016) 952–958.
17. JIANG, H., LING, Z., ZHANG, Y., MAO, H., MA, Z., YIN, Y., WANG, W., TAN, Z., SHI, J., LI, L., RUAN, B. - **Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder.** *Brain, Behavior, and Immunity.* 48 (2015) 186–194.
18. SLYEPCHENKO, A., MAES, M., JACKA, F. N., KÖHLER, C. A., BARICHELLO, T., MCINTYRE, R. S., BERK, M., GRANDE, I., FOSTER, J. A., VIETA, E., CARVALHO, A. F. - **Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities.** *Psychotherapy and Psychosomatics.* 86 (2016) 31–46.
19. FOSTER, J. A., RINAMAN, L., CRYAN, J. F. - **Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome.** *Neurobiology of Stress.* 7 (2017) 124–136.
20. DINAN, T. G., CRYAN, J. F. - **The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease.** *Gastroenterology Clinics of North America.* 46 (2017) 77–89.
21. LI, Y., HAO, Y., FAN, F., ZHANG, B. - **The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression.** *Frontiers in Psychiatry.* 9 (2018) 1–11.

22. OSADCHIY, V., MARTIN, C. R., MAYER, E. A. - **The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 17 (2019) 322–332.
23. WANG, S., HARVEY, L., MARTIN, R., VAN DER BEEK, E. M., KNOL, J., CRYAN, J. F., RENES, I. B. - **Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 95 (2018) 191–201.
24. FOSTER, J. A., MCVIE NEUFELD, K. A. - **Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression.** *Trends in Neurosciences.* 136 (2013) 305–312.
25. SARKAR, A., HARTY, S., LEHTO, S. M., MOELLER, A. H., DINAN, T. G., DUNBAR, R. I. M., CRYAN, J. F., BURNET, P. W. J. - **The Microbiome in Psychology and Cognitive Neuroscience.** *Trends in Cognitive Sciences.* 22 (2018) 611–636.
26. RUDZKI, L., OSTROWSKA, L., MAŁUS, A., PAWLAK, K., WASZKIEWICZ, N., SZULC, A. - **Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study.** *Psychoneuroendocrinology.* 100 (2019) 213–222.
27. MARTIN, C. R., MAYER, E. A. - **Gut-Brain Axis and Behavior.** *Nestle Nutrition Institute Workshop Series.* 88 (2017) 45–53.
28. MAYER, E. A., TILLISCH, K., GUPTA, A. - **Gut/brain axis and the microbiota.** *Journal of Clinical Investigation.* 125 (2015) 926-938.
29. MARTIN, C. R., OSADCHIY, V., KALANI, A., MAYER, E. A. - **The Brain-Gut-Microbiome Axis.** *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* 6 (2018) 133–148.
30. SUDO, N., CHIDA, Y., AIBA, Y., SONODA, J., OYAMA, N., YU, X. N., KUBO, C., KOGA, Y. - **Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice.** *Journal of Physiology.* 558 (2004) 263–275.
31. HOLME, R. - **Drinking water contamination in Walkerton, Ontario: Positive resolutions from a tragic event.** *Water Science and Technology.* 47 (2003) 1–6.

32. BREIT, S., KUPFERBERG, A., ROGLER, G., HASLER, G. - **Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders.** *Frontiers in Psychiatry.* 9 (2018). doi:10.3389/fpsyt.2018.00044.
33. FÜLLING, C., DINAN, T. G., CRYAN, J. F. - **Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus....** *Neuron.* 101 (2019) 998–1002.
34. DALTON, A., MERMIER, C., ZUHL, M. - **Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis.** *Gut Microbes.* (2019) 1–14.
35. LACH, G., SCHELLEKENS, H., DINAN, T. G., CRYAN, J. F. - **Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides.** *Neurotherapeutics.* 15 (2018) 36–59.
36. TURKIEWICZ, J., JIN RYU, H., MAYER, E. A. - **Gut microbes and behavior.** *Current Opinion in Behavioral Sciences.* 28 (2019) 72–77.
37. WILEY, N. C., DINAN, T. G., ROSS, R. P., STANTON, C., CLARKE, G., CRYAN, J. F. - **The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health.** *Journal of Animal Science.* 95 (2017) 3225–3246.
38. SYLVIA, K. E., DEMAS, G. E. - **A gut feeling: Microbiome-brain-immune interactions modulate social and affective behaviors.** *Hormones and Behavior.* 99 (2018) 41–49.
39. KAZEMI, A., NOORBALA, A. A., AZAM, K., ESKANDARI, M. H., DJAFARIAN, K. - **Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial.** *Clinical Nutrition.* 38 (2019) 522–528.
40. DANTZER, R., CONNOR, J. C. O., FREUND, G. G., JOHNSON, R. W., KELLEY, K. W. - **From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain.** *Nature Reviews Neuroscience.* 9 (2008) 46-56.
41. YANO, J. M., YU, K., DONALDSON, G. P., SHASTRI, G. G., ANN, P., MA, L., NAGLER, C. R., ISMAGILOV, R. K., MAZMANIAN, S. K., HSIAO, E. Y. - **Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis.** *Cell.* 161 (2015) 264–276.

42. KELLY, J. R., KENNEDY, P. J., CRYAN, J. F., DINAN, T. G., CLARKE, G., HYLAND, N. P. - **Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders.** *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 9 (2015). doi:10.3389/fncel.2015.00392.
43. KOOPMAN, M., DANIELS, J. K., SPITZER, C., LAMPE, A., EL AIDY, S. - **Depressed gut? the microbiota-diet-inflammation triologue in depression.** *Current Opinion in Psychiatry.* 30 (2017) 369–377.
44. CHAMPAGNE-JORGENSEN, K., KUNZE, W. A., FORSYTHE, P., BIENENSTOCK, J., MCVEY NEUFELD, K. A.- **Antibiotics and the nervous system: More than just the microbes?** *Brain, Behavior, and Immunity.* 77 (2019) 7–15.
45. CEPEDA, M. S., KATZ, E. G., BLACKETER, C. - **Microbiome-Gut-Brain Axis: Probiotics and Their Association With Depression.** *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 29 (2017) 39–44.
46. CHENG, L. H., LIU, Y. W., WU, C. C., WANG, S., TSAI, Y. C. - **Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders.** *Journal of Food and Drug Analysis.* 27 (2019) 632-648.
47. GIBSON, G. R., HUTKINS, R., SANDERS, S. L., SALMINEN, S. J., SCOTT, K.. - **Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics.** *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 14 (2017) 491-502.
48. SCHMIDT, K., COWEN, P. J., HARMER, C. J., TZORTZIS, G., ERRINGTON, S., BURNET, P. W. J. - **Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers.** *Psychopharmacology.* 232 (2015) 1793–1801.
49. ZHENG, P., ZENG, B., ZHOU, C., LIU, M., FANG, Z., XU, X., ZENG, L., CHEN, J., FAN, S., DU, X., ZHANG, X., YANG, D., YANG, Y., MENG, H., LI, W., MELGIRI, N. D., LICINIO, J., WEI, H., XIE, P. - **Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host’s metabolism.** *Molecular Psychiatry.* 21 (2016) 786–796.

50. KELLY, J. R., BORRE, Y., O'BRIEN, C., PATTERSON, E., EL AIDY, S., DEANE, J., KENNEDY, P. J., BEERS, S., SCOTT, K., MOLONEY, G., HOBAN, A. E., SCOTT, L., FITZGERALD, P., ROSS, P., STANTON, C., CLARKE, G., CRYAN, J. F., DINAN, T. G. - **Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat.** *Journal of Psychiatric Research.* 82 (2016) 109–118.
51. ALLEN, J. M., MAILING, L. J., NIEMIRO, G. M., MOORE, R., COOK, M. D. WHITE, B. A., HOLSCHER, H. D., WOODS, J. A. - **Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans.** *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 50 (2018) 747–757.
52. CHI, X., WANG, S., BALOCH, Z., ZHANG, H., LI, X., ZHANG, Z., ZHANG, H., DONG, Z., LU, Z., YU, H., MA, K. - **Research progress on classical traditional Chinese medicine formula Lily Bulb and Rehmannia Decoction in the treatment of depression.** *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 112 (2019). doi:10.1016/j.biopha.2019.108616.
53. BONAIZ, B., BAZIN, T., PELLISSIER, S. - **The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis.** *Frontiers in Neuroscience.* 12 (2018) 1–9. doi:10.3389/fnins.2018.00049.
54. LUNA, R. A., FOSTER, J. A. - **Gut brain axis: Diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression.** *Current Opinion in Biotechnology.* 32 (2015) 35–41.

Anexos

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA I-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 1568, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ Anexo X

Serviços Farmacêuticos do _____ SERVIÇO SALA Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total					Total	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto	Entregue por (ass. legível)
Data ____ / ____ / ____ N.º Mec. _____	Data ____ / ____ / ____ N.º Mec. _____	Data ____ / ____ / ____ N.º Mec. _____
		Recebido por (ass. legível)
		Data ____ / ____ / ____ N.º Mec. _____

Modelo n.º 1809 (Exclusivo de INV. S. A.) **INCIM**

Anexo I - ANEXO X - Modelo de requisição de Estupeficientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas.



Anexo 2 - Sistema de Gestão Integrado do Circuito Medicamento.

Número de série 2663147

VIA FARMÁCIA

MINISTÉRIO
DA SAÚDE

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos)*

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____ <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>	QUADRO A
	<i>Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.</i>	

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i>	QUADRO B
Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)***QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excecionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.º Mec. _____**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excecionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

- Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;
- Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM. S. A.) **INCM****Anexo 3 - Modelo de requisição, distribuição e administração de Medicamentos Hemoderivados.**

