



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Catarina Pereira Esteves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Microbiota Intestinal: o papel do Eixo Microbiota Intestinal-Cérebro no desenvolvimento da Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Tiago Daniel Cardoso Ramos e do Professor Doutor João António Nave Laranjinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



1 2 9 0

FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Catarina Pereira Esteves**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "O Microbiota Intestinal: o papel do Eixo Microbiota Intestinal-Cérebro no desenvolvimento da Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação do Dr. Tiago Daniel Cardoso Ramos e do Professor Doutor João António Nave Laranjinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Setembro de 2022**

Eu, Catarina Pereira Esteves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2016239872, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Microbiota Intestinal: o papel do Eixo Microbiota Intestinal-Cérebro no desenvolvimento da Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 9 de setembro de 2022

Catarina Pereira Esteves

---

(Catarina Pereira Esteves)

## AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, docentes e todos os colaboradores por todos os dias darem tudo de si de forma a garantir o sucesso académico dos seus estudantes.

Ao Professor Doutor João Laranjinha, por me tem acompanhado e orientado na realização desta monografia.

A toda a equipa da Farmácia d'Arrábida, por todos os momentos de ensinamento e amizade que me proporcionaram na realização do meu estágio.

À Banda Musical de Monção, o meu mecanismo de escapar ao stresse académico, por ser uma constante na minha vida deste os 10 anos e que foi fundamental no meu desenvolvimento pessoal.

Às minhas amigas: Ana, Marta, Filipa, Ana Rita e Rita, pela amizade desde o primeiro dia, todas as aventuras e todas as vezes que me suportaram em momentos mais difíceis. Coimbra sem vocês não seria igual.

Aos meus pais, Paula e António, por me proporcionarem todas as oportunidades, pela paciência, carinho e por exigirem sempre o melhor de mim, por me incentivarem todos os dias a fazer mais e melhor.

Ao meu irmão, Pedro. Por me aturar nas minhas idiotices e ser o melhor irmão que eu podia ter. És a melhor parte de mim, e a tua vida vai ser cheia de sucessos.

Aos meus avós, o pilar da minha vida, a quem eu dedico esta monografia. Emília, Maria, Zeca e Baptista, quem eu sou devo a vocês.

E por fim, a Coimbra, cidade que me acolheu e vai para sempre fazer parte de mim.

# ÍNDICE

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária | Farmácia d'Arrábida

Abreviaturas .....	7
1. Introdução .....	8
2. Farmácia d'Arrábida.....	8
3. Análise SWOT.....	9
3.1 - Pontos fortes .....	10
3.3.1. Definição do Plano de Estágio.....	10
3.1.2 Versatilidade de Tarefas.....	11
3.1.3. 4Digital.....	12
3.1.4. Robot.....	12
3.1.5. A equipa .....	13
3.2. Pontos fracos.....	13
3.2.1. Inexperiência no Aconselhamento .....	13
3.2.2. Afeções oculares e pequenas feridas .....	14
3.2.3. Medicamentos Manipulados.....	14
3.3. Oportunidades .....	15
3.3.1. Localização da farmácia.....	15
3.3.2. Diversidade de produtos e Cross-selling.....	15
3.3.3. Ações de formação .....	16
3.4. Ameaças .....	17
3.4.1. Serviços farmacêuticos realizados por uma enfermeira .....	17
3.4.2. Medicamentos esgotados .....	17
4. Casos práticos.....	18
4.1. Caso 1 .....	18
4.2. Caso 2 .....	19
4.3. Caso 3 .....	19
4.4. Caso 4 .....	20
4.5. Caso 5 .....	20
5. Conclusão.....	21
6. Referências Bibliográficas .....	22
ANEXO I __ Ficha de Requisição de Medicamentos Manipulados.....	23

**Monografia | O Microbiota Intestinal: o papel do  
Eixo Microbiota Intestinal-Cérebro no desenvolvimento da  
Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção**

<b>Abstract</b> .....	25
<b>Key words</b> .....	25
<b>Resumo</b> .....	26
<b>Abreviaturas</b> .....	27
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	28
<b>2. O MICROBIOTA INTESTINAL</b> .....	28
<b>2.1. FUNÇÃO</b> .....	29
<b>2.2. FATORES QUE INFLUENCIAM O MICROBIOTA INTESTINAL</b> .....	29
2.2.1. Tipo de parto .....	29
2.2.2. Dieta – Dieta Ocidental Vs Dieta Mediterrânea .....	30
2.2.3. Ambiente .....	31
2.2.4. Fármacos.....	32
2.2.5. Idade.....	33
2.2.6. Stresse .....	34
<b>3. O EIXO MICROBIOTA INTESTINAL – CÉREBRO</b> .....	35
<b>3.1. VIAS DE COMUNICAÇÃO DO EIXO MICROBIOTA INTESTINAL-CÉREBRO</b> .....	36
3.1.1. Via neuronal .....	36
3.1.2. Via neuroendócrina .....	38
3.1.3. Via neuro-imune.....	39
<b>3.2. INFLUÊNCIA DO EIXO MICROBIOTA INTESTINAL-CÉREBRO NAS     DOENÇAS CEREBRAIS</b> .....	40
<b>3.2.1. Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção (PHDA)</b> .....	40
3.2.1.1 Etiologia.....	41
3.2.1.2 Diagnóstico.....	42
<b>3.2.2 Associação entre a fisiopatologia da PHDA e a microbiota intestinal</b> .....	43
<b>3.2.3 Fatores de risco para desenvolvimento de PHDA e efeitos na composição do         microbiota intestinal – aspetos integradores</b> .....	44
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	47
<b>5. BIBLIOGRAFIA</b> .....	48
<b>Anexo I – Critérios para o diagnóstico da Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais</b> .....	50

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

## **Farmácia d'Arrábida**



Relatório de Estágio referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Tiago Daniel Cardoso Ramos, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

## **Abreviaturas**

DCI	Denominação Comum Internacional
FA	Farmácia d'Arrábida
OTC	“Over the counter”
RCM	Resumo De Características Do Medicamento



## **I. Introdução**

Conforme está definido no código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico é um “profissional de saúde com competências para executar todas as tarefas que respeitam ao medicamento e outras tecnologias de saúde, às análises clínicas (..) bem como todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde e prevenção da doença”<sup>(1)</sup> Dotado de uma formação multidisciplinar que permite ingressar diversos ramos do conhecimento da área farmacêutica, o papel do farmacêutico é especialmente importante no contexto da farmácia comunitária. É responsabilidade do farmacêutico não só realizar a dispensa de medicamentos prescritos, mas também promover o uso racional dos mesmos, esclarecer posologias, alertar para possíveis efeitos secundários assim como estar alerta para possíveis interações medicamentosas. É também neste espaço que o farmacêutico tem um papel privilegiado em aconselhar os utentes nas mais diversas áreas da saúde, assim como promover literacia em saúde da comunidade que recorre à farmácia. O exercício da profissão farmacêutica deve ser encarado com elevado grau de responsabilidade, acompanhado de valores de disponibilidade, altruísmo e empatia para o utente.

O estágio curricular em farmácia comunitária surge como uma das etapas finais para conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas de forma de integrar os conhecimentos adquiridos ao longo de 5 anos de aprendizagem teórica e teórico-prática. A realização deste estágio também tem o objetivo de contactar com a realidade da profissão, adquirir competências inerentes à prática da atividade farmacêutica e também o desenvolvimento de softskills como comunicação, trabalho em equipa e sentido de responsabilidade perante a profissão.

Este relatório, apresentado sob a forma de análise SWOT (Strengths, Weakness, Opportunities e Threats), descreve as competências adquiridas durante a realização do meu estágio curricular na Farmácia d'Arrábida, compreendido entre 10 de janeiro 2022 e 23 de junho de 2022 sob a orientação do Dr. Tiago Daniel Cardoso Ramos.

## **2. Farmácia d'Arrábida**

A Farmácia d'Arrábida SA. iniciou a sua atividade em 2010, sob direção técnica assegurada pela Dra. Adelaide Silva. É uma das maiores farmácias da cidade de Vila Nova de Gaia, localizada no centro comercial Arrábida Shopping, e conta com cerca de 40 colaboradores.

O meu estágio foi realizado entre janeiro e junho de 2022, que coincidiu com a aquisição da segunda farmácia do grupo, esta localizada no coração da cidade do Porto. Neste período ocorreu a transição da direção técnica que passou a ser assegurada pela Dra. Marta Valdez. Para além de duas farmácias, a empresa também detém a propriedade duma parafarmácia especializada em produtos de ortopedia e também está presente online através de um website (ww.fda.pt) onde comercializa produtos de dermocosmética, puericultura, higiene pessoal e outros produtos de venda livre. O Dr. Tiago Ramos, na qualidade de diretor técnico adjunto, assumiu o papel de orientador do meu estágio.

### 3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de avaliação muito utilizada no ambiente empresarial, que integra dois níveis de avaliação: avaliação interna e externa. A análise interna é realizada através da identificação dos Pontos Fortes (Strengths) e dos Pontos fracos (Weakness), enquanto a análise externa passa por identificar as Oportunidades (Opportunities) e Ameaças (Threats). Ao integrar a informação recolhida, permite que a empresa defina a sua estratégia de forma a potenciar os pontos fortes e aproveitar as oportunidades, e em simultâneo eliminar os pontos fracos e prever os impactos das possíveis ameaças.

No contexto deste relatório, a análise SWOT permitiu identificar os pontos fortes e oportunidades que se apresentaram durante a realização do estágio, bem como os pontos fracos e ameaças que condicionaram algumas situações.



Figura 1 - Análise SWOT relativa ao estágio realizado na Farmácia d'Arrábida

## **3.1 - Pontos fortes**

### **3.3.1. Definição do Plano de Estágio**

De forma a familiarizar-me com o ritmo de trabalho realizado na Farmácia d'Arrábida (FA), e com o objetivo de organizar o meu estágio, no primeiro dia foi definido o plano geral de como este se iria desenvolver.

As primeiras duas semanas foram dedicadas a todas as atividades que acontecem no backoffice. A FA dispõe de um local próprio bastante amplo onde recebe todas as encomendas, quer de medicamentos quer de outros produtos comercializados na farmácia, e durante essas duas semanas aprendi a rececionar essas encomendas. Ao realizar esta tarefa, comecei a familiarizar-me com os medicamentos que eram mais dispensados ao balcão, a oferta de produtos que a FA comercializa, e também adquiri conhecimentos acerca da parte comercial no que toca à relação com os armazenistas, definição dos preços e margens. Para além das encomendas, uma parte muito importante do backoffice é a sua organização e arrumação pois é importante que todos os medicamentos e produtos estejam devidamente arrumados de forma a que quem esteja ao balcão a atender um utente não perca tempo desnecessário à procura dos produtos.

A partir da terceira semana de estágio, iniciei o acompanhamento de atendimentos ao balcão, tornando-me a “sombra” de vários farmacêuticos de forma a conhecer o funcionamento do programa informático utilizado (4Digital) e poder observar em primeira mão casos práticos de atendimento, onde adquiri muitos conhecimentos principalmente a nível de indicações e posologias dos medicamentos não sujeitos a receita médica vendidos “over the counter” (OTC's). Também foi no intervalo entre atendimentos que tive oportunidade de discutir os mesmos e tirar dúvidas com os farmacêuticos da equipa. Desta forma tive a oportunidade de presenciar várias posturas de atendimento enquanto adquiri conhecimentos sobre as principais informações a transmitir aos utentes sobre cada medicamento.

Após duas semanas a acompanhar os atendimentos comecei a realizar os atendimentos acompanhada por um farmacêutico, nos momentos de menos afluência da farmácia visto que os meus atendimentos iniciais seriam mais demorados. O processo de aviar receitas foi fácil e simples de aprender e desempenhar. Os casos de aconselhamento inicialmente eram mais assegurados pelo farmacêutico/a que me acompanhava, sempre de uma forma didática em que depois discutíamos a situação e o porque do aconselhamento em determinado sentido.

De uma forma muito natural e espontânea passei a realizar os atendimentos sozinha, sendo que nos atendimentos onde sabia que não detinha o conhecimento suficiente para esclarecer o utente solicitava sempre ajuda de um farmacêutico/a da equipa para me auxiliar, analisar a situação comigo e depois passar a informação tanto ao utente como a mim, ao mesmo tempo esclarecendo as minhas dúvidas.

Em retrospectiva, sinto que este delineamento do plano de estágio foi muito positivo visto que a evolução das tarefas ocorreu de forma muito orgânica e acabou por contribuir para a minha satisfação perante a realização do estágio.

### **3.1.2 Versatilidade de Tarefas**

Numa farmácia com a dimensão da FA, a organização da equipa e do espaço é um fator importantíssimo para garantir o seu normal funcionamento. Para que isso acontecesse, as tarefas diárias eram distribuídas pelos elementos da equipa e nas primeiras semanas de estágio realizei muitas dessas tarefas de forma a otimizar o meu tempo. As tarefas compreendiam: arrumação das encomendas diárias, arrumação de excedentes, reposição de gaveteiros, reposição dos expositores e atendimento telefónico. Nas semanas do estágio dedicadas ao backoffice realizei principalmente as tarefas de arrumação (tarefa que se manteve ao longo do estágio) de medicamentos e outros produtos, quer no robot, gaveteiros, gavetas localizadas na zona de atendimento e no frigorífico. Realizar estas tarefas foi importante para entrar no ritmo de trabalho da FA, conhecer e habituar-me aos espaços e à equipa. Outra tarefa que estive “responsável” durante essas duas semanas foi a etiquetagem dos produtos de dermocosmética, puericultura, higiene pessoal e suplementação que estão expostos aos utentes no espaço da farmácia.

Para além destas tarefas, todos os meses era realizada a verificação das validades dos medicamentos e produtos em stock. A listagem dos produtos cuja validade terminaria dentro de 3 meses era distribuída de forma uniforme pelos farmacêuticos da equipa, que verificavam manualmente a validade de todas as unidades em stock de cada produto/medicamento de forma a atualizar a informação da validade no sistema informático. As unidades cuja validade estava a aproximar-se eram devolvidas aos respetivos fornecedores dos produtos. Esta é uma tarefa fundamental e importante para garantir que os produtos são dispensados aos utentes nas devidas condições e não vão perder as suas características durante o seu período de utilização. Nos últimos meses do estágio acompanhei uma das farmacêuticas da equipa na realização desta tarefa.

### **3.1.3. 4Digital**

A Farmácia d'Arrábida não utiliza o programa Sifarma como software de atendimento e receção de encomendas, mas sim o programa 4Digital. Num momento inicial, a minha perceção foi de que seria um ponto fraco, visto que nunca tinha contactado com este sistema, mas rapidamente verifiquei que pelo contrário é um software simples, intuitivo e que processa rapidamente toda a informação, sendo que não houve nenhuma falha no seu funcionamento durante todos os atendimentos que realizei.

Considero que o 4Digital foi uma ferramenta importante para ganhar confiança nos atendimentos, visto que, como a maioria dos utentes conhece a sua medicação pela designação comercial, este software permite pesquisar os medicamentos quer por denominação comum internacional (DCI) quer por nome comercial, e tem um campo com as informações dos medicamentos onde indica o princípio ativo, bem como se é um medicamento sujeito a receita médica ou não sujeito, e também informação sobre a sua comparticipação. Para além disto possui uma funcionalidade muito vantajosa que é uma opção que permite abrir o resumo de características do medicamento (RCM) de cada medicamento, o que me permitiu não só esclarecer dúvidas quanto às posologias e também entre atendimentos pude consultar e rever os grupos farmacoterapêuticos de cada medicamento e respetivos mecanismos de ação.

### **3.1.4. Robot**

Como principal forma de armazenamento de medicamentos e de produtos cuja embalagem secundária é cartonada, a FA conta com dois sistemas robot com uma elevada capacidade de armazenamento. A arrumação dos produtos em robot permite que estes sejam dispensados segundo a lógica do “first in – first out”, visto que no momento de inserir os produtos para arrumação é inserido a data de validade de cada um, o programa associa a embalagem à validade correspondente, e no momento da dispensa o robot seleciona a embalagem com menor validade para que esta seja dispensada. Outra vantagem que o robot representou foi ser uma ferramenta extremamente útil para que os atendimentos fluíssem com naturalidade, sem grandes tempos de espera para os utentes. O programa 4Digital incorpora a opção de “dispensar” o produto do robot enquanto decorria a conversa junto do utente e enquanto estava a acompanhar atendimentos, o tempo de espera junto ao local de saída dos medicamentos foi um dos momentos para colocar perguntas ao farmacêutico que estava a acompanhar ou vice-versa. Para além disto, como o robot dispensa apenas o que está prescrito nas receitas, reduziu consideravelmente o risco de cometer erros no momento da dispensa dos medicamentos.

### **3.1.5. A equipa**

A equipa da FA foi um grande fator para que o meu estágio curricular tenha sido um verdadeiro sucesso. Desde o primeiro dia todos os elementos mostraram-se completamente disponíveis para me ajudar nesta nova etapa.

Tenho a destacar a equipa de farmacêuticos e as duas técnicas de farmácia que me acompanharam nos atendimentos. Verdadeiros profissionais, dotados de vasto conhecimento na área e exercendo a profissão com gosto e brio profissional, preocupados com fornecer o melhor aconselhamento a cada utente. Integraram-me na equipa, esclareceram todas as minhas dúvidas de uma forma didática, mostrando-se sempre disponíveis para me ajudar e fornecer informações relativas a situações que eu nunca tinha contactado. Foram um verdadeiro exemplo de profissionalismo e do que deve ser o papel do farmacêutico nas farmácias comunitárias.

A restante equipa foi igualmente importante: desde a equipa de marketing, o departamento do website e os responsáveis pelos armazéns, pois ajudaram-me a orientar no espaço da farmácia sempre que tive dúvidas na localização dos produtos; a diretora técnica, que teve muita paciência para as minhas dúvidas e resolução de erros inerentes à minha inexperiência (por exemplo erro na faturação de um produto); o telefonista, a contabilista e a colaboradora da limpeza que me acolheram com muita simpatia e carinho.

Realizar o meu estágio curricular com esta equipa permitiu-me adquirir as competências fundamentais inerentes ao ato farmacêutico, mas também evoluir a nível pessoal e desenvolver softskills de comunicação, trabalho em equipa e responsabilidade.

## **3.2. Pontos fracos**

### **3.2.1. Inexperiência no Aconselhamento**

Como mencionado anteriormente, os atendimentos que passavam apenas por aviar as receitas eletrónicas foram realizados com facilidade e por vezes era possível rever as indicações e posologias dos medicamentos dispensados. Mas o dia a dia da farmácia não passa apenas por dispensa de medicação crónica mas também por momentos de aconselhamento, em que os utentes procuram o farmacêutico para o tratamento de diversas situações, como por exemplo constipações, tosse, obstipação, manifestações alérgicas, etc. Neste tipo de atendimentos senti que o meu conhecimento a nível farmacoterapêutico estava presente, mas experienciei muitas dúvidas no que dizia respeito à posologia dos medicamentos de venda livre

a aconselhar. De forma a contornar esta adversidade, pedia ao utente que aguardasse uns momentos enquanto recolhia o medicamento que iria aconselhar, e no backoffice esclarecia as minhas dúvidas junto com o/a farmacêutico/a da equipa.

### **3.2.2. Afeções oculares e pequenas feridas**

A farmácia é muitas vezes o local ao qual os utentes recorrem como primeira linha no que toca a procurar tratamento para diversas afeções oculares, sendo que o farmacêutico pode atuar de forma muito pertinente. Senti que este foi um ponto fraco do meu estágio, considerando que os diferentes tipos de afeções oculares, como estas se manifestam e os medicamentos não sujeitos a receita médica que existem para tratar estas patologias são assuntos que foram menos abordados nas unidades curriculares do curso, e assim senti que não dispunha dos conhecimentos necessários para abordar os aconselhamentos neste assunto. Estes foram os atendimentos onde me senti mais insegura, tendo sempre solicitado ajuda dos farmacêuticos da equipa, não só para identificar o problema presente, mas também para o utente receber o devido aconselhamento. Assim adquiri conhecimentos sobre esta matéria no decorrer dos atendimentos realizados ao longo do estágio.

O mesmo ocorreu perante atendimentos referentes a pequenas feridas e queimaduras. Para além de dúvidas relativas à abordagem terapêutica, existem imensos produtos destinados para estas situações dos quais eu desconhecia. Desde ligaduras, compressas esterilizadas e não esterilizadas, compressas gordas, pensos, desinfetantes e cicatrizantes de vários tipos.

Estes foram aspetos que ao longo do estágio fui adquirindo cada vez mais informação e representaram uma importante oportunidade de aprendizagem e crescimento para o meu futuro profissional.

### **3.2.3. Medicamentos Manipulados**

Por vezes surgiram ao balcão prescrições de medicamentos manipulados. Os medicamentos manipulados são definidos como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”<sup>(2)</sup>, e são prescritos com o objetivo de personalizar a terapêutica do utente no que concerne a dosagem dos princípios ativos, associações dos mesmos e também a forma farmacêutica. Para além disto, também é uma forma de ajustar a quantidade de medicamentos à duração do tratamento e assim evitar desperdícios.<sup>(3)</sup>

Por falta de logística, especialmente a nível de espaço e matérias-primas, a FA não produz os medicamentos manipulados que são solicitados no balcão mediante apresentação da

prescrição médica. O laboratório da farmácia é relativamente pequeno, e está quase exclusivamente dedicado para a reconstituição das suspensões de antibióticos. Também é o local de armazenamento de produtos dedicados a afeções cutâneas como álcool 70%, outros desinfetantes e também pensos cicatrizantes e compressas. Para a preparação de manipulados a farmácia possui um protocolo com uma segunda farmácia da cidade de Vila Nova de Gaia, a Farmácia Couto, que possui um laboratório próprio e especializado para a preparação dos medicamentos manipulados. Este protocolo permite assegurar que os medicamentos são preparados conforme as boas práticas de fabrico, mas por outro lado limitou o meu contacto com esta atividade farmacêutica, que passou apenas pelo preenchimento da ficha de requisição do medicamento manipulado. (Anexo I)

Ao balcão, o procedimento consistia em explicar ao utente que o medicamento que lhe tinha sido prescrito se tratava de um manipulado, que seria preparado manualmente por um farmacêutico. O utente era informado que a sua produção não seria realizada na FA, mas estaria disponível para levantamento dentro de 48h úteis. De seguida, o utente era solicitado a criar uma ficha de cliente para que o processo ficasse devidamente registado, e o farmacêutico a realizar o atendimento preenchia a folha de requisição que seria comunicada ao laboratório da Farmácia Couto via email.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Localização da farmácia**

O facto da Farmácia d'Arrábida se localizar no centro comercial Arrábida Shopping faz com que a farmácia seja exposta a um elevado número de pessoas. Para além disto, no mesmo centro comercial está localizada uma unidade hospitalar do grupo Hospital da Luz, o que leva a muitos utentes dirigirem-se diretamente desde o hospital até à farmácia para fazer a aquisição dos medicamentos prescritos. Isto transcrevesse em muito movimento na farmácia e criou a oportunidade de eu contactar com prescrições de quase todas as especialidades médicas, nomeadamente medicina geral, ortopedia, pediatria, neurologia e obstetrícia.

#### **3.3.2. Diversidade de produtos e Cross-selling**

Como forma de se posicionarem num mercado extremamente competitivo, e de forma a competirem diretamente com as restantes farmácias das cidades de Vila Nova de Gaia e Porto, a farmácia possui uma enorme variedade na oferta de produtos de dermocosmética,



higiene pessoal, suplementos alimentares e puericultura. Isto representou uma grande oportunidade de eu contactar com diferentes marcas, diferentes produtos e a suas indicações.

Como estes produtos de venda livre são muito importantes na economia das farmácias comunitárias, as técnicas de cross-selling são muito exploradas durante os atendimentos. Durante o acompanhamento dos atendimentos tive a oportunidade de ver e aprender como se abordar o cross-selling, e como o seu sucesso depende do conhecimento técnico e científico do farmacêutico e da confiança com que a informação é comunicada ao utente.

### **3.3.3. Ações de formação**

Todas as semanas, em diferentes dias, as várias marcas de dermocosmética eram representadas por uma conselheira própria, de forma a promoverem as vendas através de promoções especiais e específicas de cada dia. Em momentos mais parados de movimento no atendimento e quando tinha todas as tarefas de back-office terminadas tive a oportunidade de receber pequenas formações com estas conselheiras, de forma a conhecer as marcas presentes na farmácia, as indicações e especificidades dos produtos que comercializam. Nesta área também me foi proporcionada a oportunidade de participar em algumas ações de formação fora do espaço físico da farmácia, por exemplo a apresentação da gama completa dos laboratórios Bioderma®, onde a formadora apresentou os produtos e forneceu informações relativas aos ingredientes, à tecnologia inovadora de cada um, indicações e ainda o modo de utilização.

Para além de formações na área da dermocosmética, também tive a oportunidade de acompanhar a equipa em ações de formação no próprio espaço da farmácia, dinamizadas pela direção técnica em conjunto com os laboratórios, em sessões que duraram cerca de 30/40 minutos. Estas formações abrangeram diferentes áreas nas quais o farmacêutico tem um papel chave na intervenção: suplementação, afeções oculares, higiene íntima, sono, nutrição para doentes oncológicos e terapêutica de compressão (uma pequena formação de como proceder corretamente à determinação das medidas de forma a selecionar o correto tamanho da meia de compressão a dispensar).

A participação nestas formações foi uma oportunidade muito importante, uma vez que foi mais um momento em que pude adquirir novos conhecimentos e também consolidar conhecimentos adquiridos previamente.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Serviços farmacêuticos realizados por uma enfermeira**

Integra a equipa da FA uma enfermeira que é responsável por desempenhar os serviços de medição de glicémia, colesterol e triglicéridos, pressão arterial e administração de vacinas e injetáveis. Isto garante que os serviços são prestados por uma profissional com formação e experiência adequada. Para além de ter realizado algumas medições da pressão arterial, não tive oportunidade de realizar os restantes serviços (exceto a administração de injetáveis visto que é necessária uma formação de carácter obrigatório para que os farmacêuticos possam administrar injetáveis). A maioria das farmácias comunitárias não têm a possibilidade de terem um profissional com estas qualificações para a realização destes serviços, são realizados pelos farmacêuticos e representam um ponto de intervenção farmacêutica. Desta forma, foi um aspeto que não tive muita oportunidade de explorar e ganhar experiência, e assim considero como uma ameaça a nível das competências adquiridas neste estágio.

### **3.4.2. Medicamentos esgotados**

A rotura de stock de medicamentos ocorre devido a vários motivos: falta de matérias-primas, alterações a nível da formulação ou, o mais frequente, a incapacidade dos laboratórios ajustarem a sua capacidade de produção de forma a responder à elevada procura de certos medicamentos. Estas situações ocorreram com alguma frequência, e constituíram uma ameaça na realização do meu estágio pois nos atendimentos em que me deparava com medicação ou produtos de venda livre esgotados, os utentes ficavam muitas vezes desiludidos e com a perceção de que era uma falha da farmácia.

Quando isto ocorreu com produtos de venda livre (como foi o caso da rotura de stock do creme Cicalfate+<sup>®</sup> dos laboratórios Avene<sup>®</sup>, presente muitas vezes em prescrições de dermatologia ou mesmo indicado pelos médicos para ser utilizado pós-cirurgia como cicatrizante) tentei sempre fornecer uma alternativa com a mesma indicação e com uma composição semelhante. Nestes casos era muito importante ter conhecimento sobre os produtos e saber aconselhá-los com confiança para que o utente ficasse descansado com o nosso aconselhamento.

Relativamente a medicamentos em rotura de stock nos respetivos laboratórios, muitas das vezes medicamentos utilizados em terapêuticas crónicas, tentei sempre explicar que seria preferível manter a continuidade dos tratamentos com a troca de laboratório do que interromper os mesmos. Esta sugestão era recebida de forma positiva em utentes que já estavam a utilizar os medicamentos genéricos nas suas terapêuticas, mas de forma apreensiva

pelos utentes que utilizavam os medicamentos “de marca”. Nestes casos reforçava a imprevisibilidade da situação, que poderia ser resolvida em poucas semanas ou alastrar-se no tempo.

## **4. Casos práticos**

### **4.1. Caso I**

Mulher (C.G) dirige-se ao balcão da farmácia e diz que desconfia estar com uma infeção urinária. Perante esta afirmação questionei sobre os sintomas que manifestava: urinar com mais frequência, acompanhada de dor e constante sensação de bexiga pesada. A utente confirmou todos estes sintomas e confessa que no passado teve um quadro clínico semelhante e nessa altura foi-lhe prescrito o Monuril® (Fosfomicina 3000mg).

Posto isto, informei a utente com calma e clareza que a dispensa de antibióticos é realizada apenas mediante apresentação de uma prescrição médica, especialmente quando observamos o aumento da resistência bacteriana aos antibióticos. Atualmente existem alternativas terapêuticas baseadas em extratos naturais que demonstram evidência tanto na profilaxia das infeções urinárias como na melhoria dos sintomas.

Assim, após excluir a possibilidade de a utente estar grávida, aconselhei a utilização do Advancis Uritabs, que contém na sua constituição folha de uva-ursina e arando vermelho. A uva-ursina é um arbusto, e a sua atividade antimicrobiana é devida à arbutina, um heterósido hidroquinónico, que após ser absorvido e sofrer metabolização hepática é eliminado na urina. Em caso de infeção urinária, a arbutina sofre hidrólise pelas  $\beta$ -glucosidasas bacterianas e liberta a hidroquinona, molécula que possui propriedades antissépticas. Para além disso, a folha de uva-ursina também é rica em taninos e flavonóides que têm uma importante ação anti-inflamatória e diurética. O arando vermelho é um fruto vermelho, composto por proantocianidinas que inibem a adesão das fímbrias dos microrganismos às células do urotélio, impedindo a colonização microbiana. Esta associação da propriedade antisséptica da folha de uva-ursina e a propriedade preventiva do arando vermelho é muito interessante

A posologia aconselhada foi de 2 comprimido por dia, e para além disto aconselhei medidas não farmacológicas fundamentais como aumentar a ingestão de água enquanto sentir os sintomas, e urinar sempre após as relações sexuais.

## **4.2. Caso 2**

Ao final do dia, um jovem dirigiu-se à farmácia com pequenas borbulhas distribuídas por toda a extensão dos braços, pescoço e pernas, ao mesmo tempo com queixa de prurido. Questionei se tinha estado exposto a algum ambiente diferente do normal, em contacto com alguma peça de roupa diferente ou se algum alimento poderia ter resultado na manifestação cutânea que se observava. O utente afirmou que nada de anormal se tinha passado, apenas que o prurido começou de um momento para o outro.

Com estas informações e perante os sintomas, considerei que se poderia tratar de uma manifestação pontual de urticária. Assim aconselhei a toma de um anti-histamínico, mais especificamente um comprimido por dia de Claritine® cujo princípio ativo é a loratadina, um anti-histaminico de 2ª geração não sedativo, durante sete dias. Também recomendei que os próximos banhos deveriam ser feitos com a água morna, e ainda sugeri a utilização de um creme calmante e apaziguante para auxiliar com a diminuir a de prurido de forma mais imediata entre as tomas do anti-histamínico.

## **4.3. Caso 3**

Um senhor (J.M) apresenta no balcão uma guia de tratamento relativa a uma prescrição eletrónica de fluticasona 125µg/dose e salbutamol 100 µg/dose, ambas suspensões pressurizadas para inalação. A guia de tratamento também indicava uma câmara expansora, o que me indicou que os medicamentos prescritos seriam destinados para uma criança. Assim perguntei se era a primeira vez que a criança iria utilizar estes medicamentos, ao que o pai respondeu afirmativamente. Este atendimento passou por explicar o funcionamento da câmara e dos inaladores de forma a garantir a correta utilização dos dispositivos, e assim assegurar o sucesso da terapêutica.

Comecei por questionar a idade da criança de modo a selecionar a câmara expansora apropriada. Com todos os elementos prescritos sobre o balcão, procedi a explicar o modo de funcionamento da camara expansora. É um sistema relativamente simples, pois basta acoplar o inalador, colocar a máscara sobre o nariz e boca da criança, administrar a posologia indicada pelo pediatra e deixar o menino D.M. respirar a nebulização durante 10-20 segundos. O salbutamol é um broncodilatador agonista adrenérgico  $\beta$ -2 seletivo de curta duração de ação, e nesta situação a posologia indicada era de 2 puffs a cada 8h durante 2 dias, e depois utilizar como SOS em caso de crise asmática. A fluticasona é um corticosteroide e a posologia prescrita foi de 1 puff a cada 12h (ao levantar e ao deitar) durante 7 dias. Para além de serem potentes anti-inflamatórios, os corticosteroides também causam imunossupressão e ao serem inalados podem ficar retidos na zona da orofaringe e como consequência levaram a situações

de candidíase oral. Para que evitar que isto aconteça, indiquei ao pai que a criança deveria bochechar bem a boca após a utilização deste medicamento.

#### **4.4. Caso 4**

Uma mulher jovem, com cerca de 20 anos, apresentou no balcão uma prescrição de isotretinoína 20mg para continuidade de tratamento de acne severo. Enquanto realizava a dispensa do medicamento, questionei se já estava a realizar todos os cuidados que devem ser associados a este tipo de tratamento. A isotretinoína é um estereoisómero do ácido all-trans-retinóico, e os tratamentos orais com esta molécula levam a um estado de xerose geral. É recomendado que os utentes que realizam este tratamento utilizem cuidados compensadores não comedogénicos que mantenham a pele e mucosas hidratadas. Para além disto, é muito importante a utilização de fotoproteção, visto que a isotretinoína torna a pele suscetível a fotossensibilização.

Após questionar a utente, esta refere que não utiliza nenhum destes produtos, referindo também que iniciou o tratamento e não questionou o facto de sentir os lábios muito secos. Expliquei que o facto de isso acontecer é normal nestes tratamentos e existem produtos próprios que devem ser utilizados. Assim aconselhei a utente a utilizar um creme lavante suavizante para higiene do rosto e também do corpo, um bálsamo de lábios reparador, e para o rosto um creme com ação hidratante intensiva, não comedogénico e com ação anti-inflamatória e calmante. Por fim, apelei à importância de utilizar um protetor solar com fotoproteção 50+ diariamente, e indiquei um solar de textura fluída, não comedogénico e acabamento mate, adequado a peles oleosas com tendência acneica.

#### **4.5. Caso 5**

Uma mãe acompanhada pelo filho (C.S) dirigiu-se à farmácia e explicou que o filho estava com tosse nos últimos 3 dias, e solicitou um xarope que ajudasse a acalmar a tosse. Comecei por questionar como é que a tosse se manifestava, se havia expetoração ou se se tratava de uma tosse seca. A criança não conseguia explicar muito bem os sintomas que sentia, a mãe indicava que era uma tosse mais seca. De seguida perguntei a idade do menino, que tinha 12 anos.

Perante esta situação aconselhei o BronchoDual® solução oral, um xarope à base de extratos naturais de Tomilho e Raiz de Alteia. O tomilho possui uma ação expetorante, fluidifica e promove a eliminação do muco presente numa tosse produtiva. A raiz de alteia tem uma ação demulcente e diminuí a irritação associada a uma tosse seca. Como havia dúvidas

quanto ao tipo de tosse presente, o facto deste xarope atuar nos dois tipos permitiu assegurar que a tosse que o menino C.S estava a experienciar seria tratada com segurança.

Aconselhei a posologia de 7,5ml de a cada 4 horas, e alertei para o facto de se a tosse persistisse por mais de 2 semanas seria pertinente que a criança fosse avaliada por um pediatra.

## **5. Conclusão**

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária foi fundamental para integrar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e aplicá-los na prática profissional. Para além disso, o estágio foi também uma experiência extremamente enriquecedora, nomeadamente no que diz respeito à aquisição de novos conhecimentos e o desenvolvimento de competências fundamentais para o exercício da profissão, especialmente a comunicação com os utentes.

Este estágio foi também fundamental para observar em primeira mão o quão importante é o papel dos farmacêuticos para com a comunidade. Para além de realizar a dispensa de medicamentos e assegurar o seu uso racional, o utente e a preocupação com a melhoria da qualidade de vida deste são o foco principal do processo de aconselhamento. Para que os aconselhamentos sejam sempre de qualidade e adequados a cada utente, é muito importante a contínua atualização a nível do avanço científico (novas evidências, indicações terapêuticas), dos protocolos de dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia e também do aparecimento de novos produtos vendidos de venda livre que contribuam para o bem-estar dos utentes.

Em conclusão, a realização deste estágio expandiu os meus horizontes, tendo adquirido gosto e respeito por esta área da atividade farmacêutica. Também foram 6 meses de desenvolvimento pessoal, que despertaram motivação e entusiasmo para o meu futuro profissional.

## 6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Regulamento n.º 1015/2021**. Lisboa: Diário da República n.º244/2021 - Série 2-E (2021) [Acedido a 14 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril**. Lisboa: Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22, páginas 2439 - 2441 (2004) [Acedido a 23 de maio de 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>
3. FARMÁCIA COUTO - **Manipulados**. [Acedido a 23 de maio de 2022]. Disponível em: <https://farmaciacouto.com/manipulados/>

# ANEXO I \_\_ Ficha de Requisição de Medicamentos Manipulados.

Procedimento Técnico – Preparação de Medicamentos Manipulados

Código PT03 | Edição 1 | Revisão 5

## 6.IMP.45 Requisição de Manipulados

---

**MANIPULADO NR:** 335

**ORÇAMENTO:** \_\_\_ **REQUISIÇÃO:** \_\_\_

**VIA:**

**DATA:**

**CLIENTE:**

**CONTACTO:**

**MORADA:**

**OPERADOR:**

---

**MANIPULADO**

---

**RESOLUÇÃO**

**OPERADOR:**

**DATA:**

**PVP:**

**COMPARTICIPAÇÃO:**

**DATA DE NOTIFICAÇÃO DO CLIENTE:**

---

**ENTREGA**

**LOTE:**

**OPERADOR:**

**DATA:**

c

14



O MICROBIOTA INTESTINAL:  
O PAPEL DO EIXO MICROBIOTA INTESTINAL-CÉREBRO  
NO DESENVOLVIMENTO DA PERTURBAÇÃO DE  
HIPERATIVIDADE/DÉFICE DE ATENÇÃO

Monografia intitulada "O Microbiota Intestinal: o papel do Eixo Microbiota Intestinal-Cérebro no desenvolvimento da Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção" referentes à Unidade Curricular "Estágio", do Professor Doutor João António Nave Laranjinha, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

## **Abstract**

Bacteria, viruses, fungi and protozoa colonize the human body, constituting the human microbiota. Recent studies have addressed how microbiota impact the mechanisms of homeostasis and disease development, in particular the bacteria that constitute the gut microbiota. The exact composition of the gut microbiota is influenced by exposure to various external factors, in which the type of diet represents major factor promoting changes in its composition.

In addition to the fundamental functions exerted by the intestinal (gut) microbiota in terms of protection against invasion by pathogens, maturation of the immune system and synthesis of different metabolites, there is increasing evidence that it may play a decisive role in the regulation of brain functions (cognitive and behavioral) through the establishment of the gut microbiota-brain axis. This axis represents the combination of the different mechanisms by which the gut microbiota affects the brain, which occurs through three main pathways: the neuronal, neuroendocrine and neuro-immune pathways. Recent studies, by describing the mechanisms underlying these pathways, suggest that the gut microbiota may have an impact on the pathophysiological mechanisms of various brain diseases, such as neuropsychiatric, neurodegenerative and neurodevelopmental diseases.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most prevalent neurodevelopmental disorders, characterized by persistent patterns of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that manifest in childhood. Although the etiology and pathophysiology of this pathology are not completely known, several studies report changes in the composition of the intestinal microbiota of individuals diagnosed with ADHD, thus suggesting that the microbiota may be involved in the pathophysiology of the disease. Therefore, the modulation of the gut microbiota with the objective of promoting reduction of symptoms, or even preventing them, is a promising therapeutic target, providing that the further studies establish a direct correlation between gut microbiota and ADHD on basis of well-described molecular mechanisms and pathways.

In this work we discuss recent advances on the relationship between gut microbiota and ADHD, further suggesting novel biomarkers of the disease, like the bacterial genera *Bifidobacterium* spp and *Lactobacillus* spp.

## **Key words**

Intestinal Microbiota; Gut microbiota – brain axis; Neuropsychiatric diseases; Neurodevelopmental disorders; Diet; Short Chain Fatty Acids (SCFAs); Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD);

## Resumo

O conjunto das bactérias, vírus, fungos e protozoários que colonizam o corpo humano, é designado por a microbiota. Cada vez mais, e de forma emergente, diversos estudos abordam os processos pelos quais o microbiota tem impacto nos mecanismos de homeostase e de desenvolvimento de doença, em particular as bactérias que compõem o microbiota intestinal. A composição exata do microbiota intestinal é influenciada por exposição a vários fatores externos, em que a dieta representa um fator crítico e determinante das alterações a nível da composição.

Para além do microbiota intestinal desempenhar funções fundamentais a nível da proteção contra a invasão por agentes patogénicos, maturação do sistema imunitário e síntese de diferentes metabolitos, recentemente foram publicadas evidências de que poderá desempenhar um papel determinante na regulação das funções cerebrais (cognitivas e comportamentais) através do estabelecimento do eixo microbiota intestinal-cérebro. Este eixo representa a combinação dos diferentes mecanismos pela qual a microbiota intestinal afeta o cérebro, ocorrendo através de três principais vias: via neuronal, neuroendócrina e neuro-imune. O conhecimento e descrição destas vias sugere que a microbiota poderá ter impacto nos mecanismos fisiopatológicos de várias doenças cerebrais, nomeadamente doenças neuropsiquiátricas, neurodegenerativas e doenças do neurodesenvolvimento.

A Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção (PHDA) é uma das perturbações do neurodesenvolvimento mais prevalente, caracterizada por padrões persistentes de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que se manifestam na infância. Embora a etiologia e fisiopatologia desta patologia não sejam completamente conhecidas, estudos recentes reportam alterações na composição da microbiota intestinal de indivíduos diagnosticados com PHDA sugerindo, assim, que o microbiota poderá estar envolvido na fisiopatologia da doença.

Em suma, a modulação do a microbiota com o objetivo de promover a redução ou prevenção de sintomas na PHDA, pode constituir uma estratégia terapêutica inovadora, requerendo, no entanto, estudos mecanísticos para além da mera associação já estabelecida.

Neste trabalho discutem-se os avanços científicos que suportam a associação entre o microbiota intestinal e a PHDA, propondo-se os géneros bacterianos *Bifidobacterium* spp e *Lactobacillus* spp como promissores biomarcadores da doença.

## Palavras-Chave

Microbiota Intestinal; Eixo microbiota intestinal – cérebro; Doenças neuropsiquiátricas; Doenças do neurodesenvolvimento; Dieta; Ácidos Gordos de Cadeia Curta (AGCCs); Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção (PHDA);

## Abreviaturas

<b>AGCCs</b>	Ácidos Gordos de Cadeia Curta
<b>ACT</b>	Hormona adrenocorticotrópica
<b>BPA</b>	Bisfenol A
<b>BHE</b>	Barreira Hematoencefálica
<b>CDT</b>	Enzima ciclohexadienil de-hidratase
<b>CRF</b>	Hormona Libertadora de Corticotropina
<b>DSM-5</b>	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
<b>GABA</b>	Ácido gama-aminobutírico
<b>GLP-1</b>	“Glucagon-Like Peptide I”
<b>HHA</b>	Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal
<b>LPS</b>	Lipopolissacárido
<b>MAO</b>	Monoamina Oxidase
<b>NV</b>	Nervo Vago
<b>PHDA</b>	Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção
<b>PYY</b>	Péptido tirosina-tirosina
<b>SNA</b>	Sistema Nervoso Autónomo
<b>SNE</b>	Sistema Nervoso Entérico
<b>TLR</b>	“Toll-like Receptor”

## I. INTRODUÇÃO

O organismo humano é colonizado por um vasto conjunto de microrganismos, que no seu todo se denominam a microbiota humana.<sup>(1)</sup> Estes microrganismos incluem bactérias, fungos, vírus e protozoários. Cada nicho do corpo humano é colonizado por um ambiente de microbiota distinto, embora os principais locais colonizados por estes microrganismos são a pele, as vias respiratórias, o trato urogenital, os olhos e o trato gastrointestinal, nomeadamente o intestino, onde há maior densidade populacional destes microrganismos.<sup>(2,3)</sup> Como são microrganismos de fácil crescimento a nível laboratorial, a microbiota intestinal tornou-se alvo de extensa investigação ao longo das últimas décadas e, embora tenham sido detetados e caracterizados a presença de vírus, parasitas e protozoários, no ambiente intestinal predominam as bactérias.<sup>(2)</sup>

De forma emergente, têm surgido evidências sobre o potencial efeito do microbiota intestinal exerce na regulação do comportamento e função cerebral, em particular o seu papel no eixo intestino-cérebro.<sup>(3)</sup> Este eixo atua como um sistema de comunicação bidirecional fisiológico, que integra e combina os sistemas endócrino, imunológico e sinais neuronais, eferentes e aferentes entre o sistema gastrointestinal e o cérebro.<sup>(3)</sup> É, atualmente, conhecido que distúrbios na homeostase ou desregulação do eixo intestino-cérebro estão envolvidos em várias doenças imunológicas, neurológicas e psiquiátricas.<sup>(3)</sup> Mais recentemente, tem sido estudado o papel que o microbiota intestinal na etiologia de diferentes doenças neuropsiquiátricas e do neurodesenvolvimento, nomeadamente o autismo, depressão, esquizofrenia e a Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção (PHDA).<sup>(2)</sup>

## 2. O MICROBIOTA INTESTINAL

Estima-se que o microbiota intestinal seja constituído por mais de  $10^{14}$  microrganismos, um número aproximadamente igual ao número de células no corpo humano. As bactérias são os microrganismos mais abundantes, incluindo mais de 100 espécies bacterianas diferentes, que codificam 150 vezes mais genes que o genoma humano. Os filo bacterianos mais prevalentes na composição da microbiota intestinal são Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Firmicutes e Bacteroidetes, sendo estes últimos os dominantes, representando mais de 90% da população total bacteriana que coloniza o organismo humano.<sup>1,4</sup>

## 2.1. FUNÇÃO

O microbiota intestinal desempenha várias funções a nível não só do aparelho digestivo mas, também, em vários outros órgãos e sistemas, incluindo o cérebro. Faz parte da barreira intestinal, como um dos mecanismos de proteção primária contra a ação de agentes patogénicos, por promoção do aumento de produção de mucina que reveste a parede do intestino.<sup>(4)</sup> Estimula a regeneração das células epiteliais intestinais<sup>(5)</sup> e também tem a capacidade de sintetizar vitaminas, hormonas e ácidos gordos de cadeia curta (através da fermentação de hidratos de carbono e polissacáridos complexos).<sup>(6)</sup> O microbiota intestinal está também envolvido na maturação do sistema imune por estimulação do sistema imune inato, especialmente nos primeiros anos de vida, e também no desenvolvimento da imunidade adquirida, estimulando respostas imunes locais e sistémicas.<sup>(5)</sup> Por estimulação contínua do sistema imunológico, promove um estado de inflamação fisiológica de baixo grau, que demonstra ser um mecanismo rápido e eficaz no combate contra agentes patogénicos.<sup>(5)</sup>

## 2.2. FATORES QUE INFLUENCIAM O MICROBIOTA INTESTINAL

A composição do microbiota intestinal é influenciada por vários fatores, endógenos e exógenos, incluindo fatores genéticos, o tipo de parto, stress, meio ambiente envolvente e o tipo e a composição da dieta, sendo este último fator um dos mais críticos no que concerne à regulação do microbiota intestinal ao longo do tempo e sob várias condições de saúde.<sup>(3)</sup> Visto que as bactérias são o microrganismo mais relevante na composição do microbiota, os fatores discutidos de seguida salientam a respetiva influência na composição a nível bacteriano.

### 2.2.1. Tipo de parto

O microbiota materno influencia a constituição do microbiota presente nos recém-nascidos, uma vez que o tipo de parto tem um enorme impacto em estabelecer a composição do microbiota dos recém nascidos. Num parto vaginal (parto natural), a colonização ocorre quando o bebé atravessa o canal vaginal, onde é exposto ao microbiota vaginal da progenitora. Esta transmissão vertical de bactérias da mãe para o recém-nascido leva a que os bebés nascidos por parto natural tenham um microbiota idêntico ao microbiota vaginal das mães, nomeadamente constituído por bactérias dos géneros *Lactobacillus* spp e *Prevotella* spp.<sup>(2,6)</sup>

Por outro lado, em bebés nascidos por cesariana não ocorre esta transmissão vertical, mas sim a colonização pelas bactérias presentes na pele da mãe, como *Staphylococcus* spp, *Corynebacterium* spp e *Propionibacterium* spp<sup>(2,6)</sup>, e verifica-se uma diminuição de

colonização por bactérias dos géneros *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp e *Bacteroides* spp, associada também uma menor diversidade de microbiota.<sup>(2,4)</sup> Contudo, apesar desta distinção inicial, diversos estudos reportam que esta diferença no microbiota resultante do tipo de parto é transitória, tendo-se verificado que 6 a 8 semanas após o nascimento as diferenças deixam de ser verificadas.<sup>(2)</sup>

### **2.2.2. Dieta – Dieta Ocidental Vs Dieta Mediterrânea**

O tipo de dieta e a sua composição tem um enorme impacto a nível da composição do microbiota, mais propriamente a nível da quantidade absoluta de cada filo/género bacteriano que constitui o microbiota intestinal (Figura 2). De facto, para além de opções dietéticas radicais, alterações no tipo de dieta normal do indivíduo por um curto período de tempo podem promover alterações drásticas.<sup>(2,3)</sup> Recentemente, tem sido avaliado o impacto de uma dieta Ocidental e uma dieta Mediterrânea em termos da relação entre os níveis de Firmicutes e *Bacteroides* spp, e em ligação com consequências fisiopatológicas que ocorrem em função da variação da proporção destas duas espécies.<sup>(2,3)</sup>

A dieta mediterrânea baseia-se no consumo de cereais, legumes, frutos secos, vegetais, frutas, consumo moderado de peixe e carne de aves e baixo consumo de carnes vermelhas.<sup>2</sup> Associada a um estilo de vida saudável, este tipo de dieta demonstra promover uma redução significativa da mortalidade e da incidência de doenças crónicas, neurodegenerativas, cancro e doenças autoimunes.<sup>(2)</sup> Quanto à composição das bactérias presentes no microbiota, a dieta mediterrânea promove um aumento nos géneros *Bacteroides* spp e *Clostridium* spp, e a diminuição dos filo Proteobacteria e Firmicutes.<sup>(2)</sup> Com esta proporção, foi verificado um aumento significativo dos níveis de ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs), como o butirato, acetato e o propionato.

A dieta tipicamente ocidental caracteriza-se pela ingestão de alto conteúdo de gorduras, glúcidos e sal, e tem sido considerada como um fator determinante no desenvolvimento de distúrbios metabólicos e das patologias associadas, nomeadamente a diabetes e a obesidade.<sup>(2)</sup> A ingestão recorrente de uma dieta ocidental, associada a obesidade e níveis elevados de ácidos biliares, demonstrou promover uma mudança drástica na microbiota intestinal, com um aumento significativo no filo Firmicutes e redução no género *Bacteroides* spp, assim como nos géneros *Bifidobacterium* spp e *Prevotella* spp.<sup>(2,3)</sup> Desta proporção de Firmicutes vs *Bacteroides* spp resulta maior libertação de lipopolissacárido bacteriano (LPS), desenvolvendo-se um estado crónico de inflamação que é característica verificar-se na obesidade.<sup>(7)</sup> Para além disto, há uma redução da síntese de ácidos gordos de cadeia curta, o que resulta em diminuição da sensibilidade à insulina e da tolerância à glucose

e também diminuição da lipogénese e da neoglucogénese.<sup>(7)</sup> Para além disto, em indivíduos com este tipo de dieta foi verificado um aumento relativo dos níveis do género *Collinsella* spp, bactéria que está presente no perfil da microbiota intestinal de pessoas obesas, demonstrando assim uma forte associação entre o tipo de dieta, a composição da microbiota intestinal e o estado de saúde do hospedeiro.<sup>(3)</sup>

É também relevante considerar que, para além do tipo da dieta, a via de alimentação também influencia o microbiota. A ausência de nutrientes no intestino, que se verifica numa alimentação por via parenteral, leva ao aumento dos níveis do filo Proteobacteria e, como consequência, promove inflamação a nível da mucosa intestinal e eventualmente disfunção da barreira epitelial.<sup>(7)</sup>

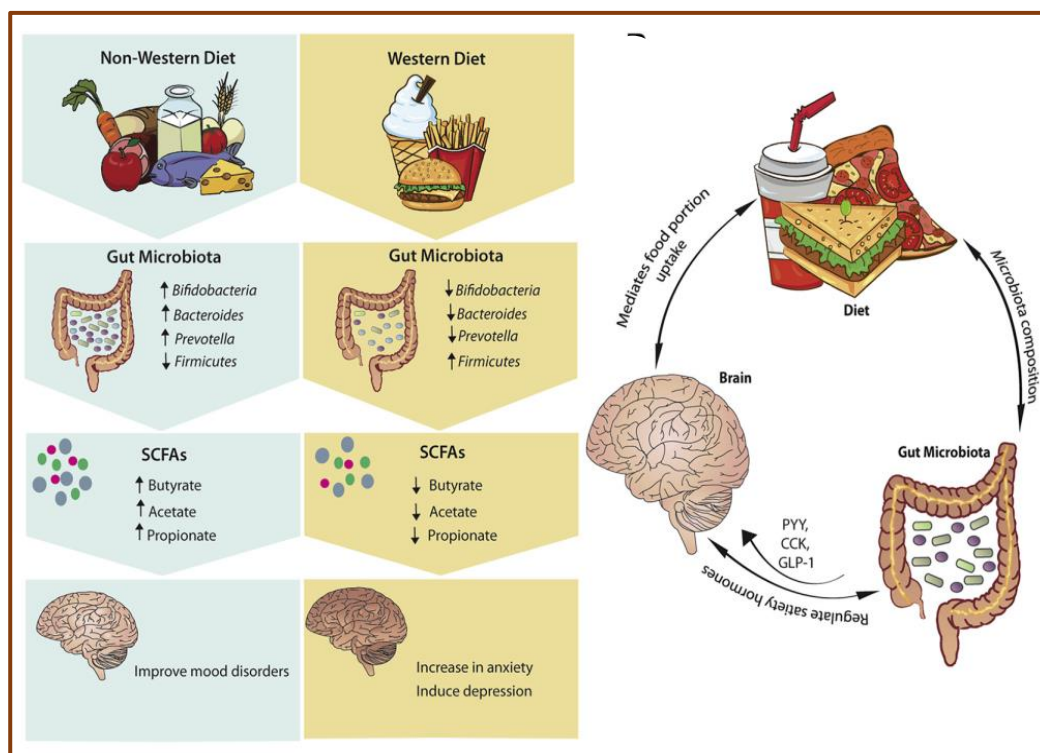


Figura 2 – A interação entre a dieta, o microbiota intestinal e o cérebro. (adaptado de: Sandhu K V., Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. 2017.)<sup>(6)</sup>

### 2.2.3. Ambiente

O ambiente, nomeadamente hábitos culturais e a exposição a xenobióticos ambientais, é um dos factores mais importantes que determinam a composição do microbiota e a sua relação com a saúde do hospedeiro.<sup>(2)</sup> Os microrganismos têm capacidade de metabolizar mais de 40 compostos químicos encontrados no meio ambiente, através de



enzimas como a azoredutase, nitroredutase,  $\beta$ -glucuronidases e sulfatases.<sup>(2)</sup> Ao mesmo tempo, estes compostos químicos influenciam a composição da microbiota. Por exemplo, exposição ao bisfenol A (BPA - produto químico amplamente utilizado na indústria para fabrico de embalagens plásticas, conhecido como ser um potente desregulador endócrino) através da dieta demonstrou resultar numa redução na biodiversidade de espécies do microbiota intestinal em roedores, enquanto aumenta a abundância de *Proteobacteria spp* e *Helicobacteraceae spp* e redução de *Clostridia spp*.<sup>(2)</sup> Do mesmo modo, a exposição a metais pesados (como, por exemplo, o cádmio, mercúrio, arsénio e chumbo, altamente carcinogénicos e tóxicos) também demonstrou alterar a composição da microbiota intestinal em animais e humanos.<sup>(2)</sup> A administração de metais pesados a animais promoveu distúrbios no perfil do microbiota intestinal e também no perfil metabólico, aumentando os níveis relativos de *Lactobacillaceae spp* e *Erysipelotrichaceae spp* e reduzindo níveis de *Lachnospiraceae spp*.<sup>(2)</sup> Baixos níveis de *Lachnospiraceae spp* têm sido associados a diagnósticos de depressão em humanos, o que sugere o potencial impacto do eixo microbiota intestinal – cérebro na saúde mental.<sup>(2)</sup>

#### **2.2.4. Fármacos**

Dentro das diferentes classes terapêuticas, os antibióticos são obviamente a classe com influência mais direta em promover alterações na microbiota intestinal.<sup>(2)</sup> Os antibióticos são moléculas cujo alvo de ação são as bactérias causadoras de doença, com o objetivo de as eliminar (efeito bactericida) ou inibir o seu crescimento (efeito bacteriostático). Quando administrados, a sua ação abrange não só as bactérias patogénicas, mas também as bactérias que fazem parte da microbiota intestinal saudável. Muitas das vezes, as prescrições de tratamento antibiótico vêm acompanhadas de prescrição de um probiótico, de forma a manter e/ou restaurar a flora intestinal normal durante ou após o período de tratamento.

Ultimamente tem sido verificado que a utilização extensiva de antibióticos tem contribuído para o aumento da sua concentração no meio ambiente, incluindo lagos, rios, solos agrícolas, resíduos e águas superficiais.<sup>(2)</sup> Este facto leva a que diferentes alimentos apresentem contaminação por antibióticos, o que não só afetam a microbiota diretamente, mas também favorece o desenvolvimento de resistências das bactérias patogénicas a estas moléculas.

No entanto há evidências de que outros grupos farmacológicos podem afetar a composição da microbiota intestinal, incluindo laxantes osmóticos, benzodiazepinas, antidepressivos, anti-histaminicos, estatinas, antidiabéticos não insulínicos (metformina) e inibidores da bomba de protões. Por exemplo, antidepressivos inibidores da recaptção da

serotonina, como a sertralina, paroxetina e fluoxetina, demonstraram ter atividade antibacteriana contra bactérias gram positivas, como *Staphylococcus spp* e *Enterococcus spp*.<sup>(2)</sup>

### **2.2.5. Idade**

A composição do microbiota intestinal é suscetível a alterações ao longo da vida do indivíduo.<sup>(3)</sup> Por um longo período de tempo, o ambiente intrauterino foi considerado ser um ambiente estéril e que o momento do parto seria o 1º momento de colonização.<sup>(4)</sup> Contudo, estudos recentes revelam que a placenta e o líquido amniótico são colonizados por bactérias, que podem influenciar o estabelecimento e desenvolvimento da microbiota do feto mesmo antes do nascimento.<sup>(4)</sup> Nesta fase, o microbiota é pouco diverso e predominantemente constituído pelos filo Proteobacteria (especialmente as espécies *Escherichia coli* e *Neisseria lactamica*), Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria e Termericutes.<sup>(4)</sup>

Como foi discutido anteriormente, o tipo de parto é um fator importante na modulação da composição do microbiota, e a colonização que ocorre no período pós-natal é sensível à exposição de fatores ambientais.<sup>(4)</sup> Neste período mantém-se a baixa diversidade, sendo o filo Proteobacteria (representado pela *Escherichia coli*) atinge o seu pico no momento do nascimento, enquanto o filo Actinobacteria (representado pela espécie *Bifidobacterium longum*) aumenta e atinge o seu pico aos 4 meses de vida (Figura 3).<sup>(4)</sup>

Até aos 6 meses, a alimentação humana é feita exclusivamente através de leite materno ou leite de fórmula, e tal como diferentes tipos de dieta influenciam a composição da microbiota, as diferenças entre o leite materno e fórmula também têm impacto. O leite materno é abundante em citocinas, nucleótidos, vitaminas, imunoglobulinas e oligossacáridos, que são o substrato preferido das *Bifidobacteria spp*, e, portanto, esta estirpe predomina no microbiota intestinal das crianças alimentadas por esta via.<sup>(3)</sup> Estas bactérias são responsáveis pela produção de AGCC (acetato e butirato) presentes do trato gastro-intestinal dos lactentes, conferindo um ambiente a pH reduzido que inibe a propagação e possível infeção por agentes patogénicos, mantendo-se a homeostase gastro-intestinal.<sup>(3)</sup> Lactentes alimentados através do leite de fórmula geralmente apresentam uma maior diversidade na composição do microbiota, incluindo bactérias dos géneros *Clostridium spp*, *Bacteroides spp* e *Bifidobacterium spp*, para além de apresentarem níveis aumentados de microrganismos anaeróbios e anaeróbios facultativos como bactérias das famílias Staphylococci, Enterobacteriaceae e Streptococci.<sup>(3,6)</sup> Também se verifica que composição do microbiota intestinal dos lactentes alimentados com leite materno apresenta menos espécies de bactérias patogénicas como a *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, e *Clostridium difficile* quando em comparação com uma alimentação através de fórmula (Figura 3).<sup>(3,4)</sup>

A partir dos 3 anos de idade, a composição da microbiota estabiliza e é caracterizada essencialmente pelos 4 filos principais: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria (Figura 3).<sup>(4)</sup>

Com o avançar da idade, na transição de adultos jovens e saudáveis para idosos, a composição da microbiota intestinal sofre alterações drásticas devido a fatores intrínsecos do próprio envelhecimento, como distúrbios a nível do normal funcionamento da digestão e trânsito intestinal, deterioração da dentição e desnutrição.<sup>(3)</sup> Verifica-se uma redução nos níveis dos géneros *Bifidobacterium* spp e *Bacteriodes* spp, acompanhada por um aumento nos níveis do género *Clostridium* spp e das famílias Enterobacteria, e Lactobacilli (Figura 2).

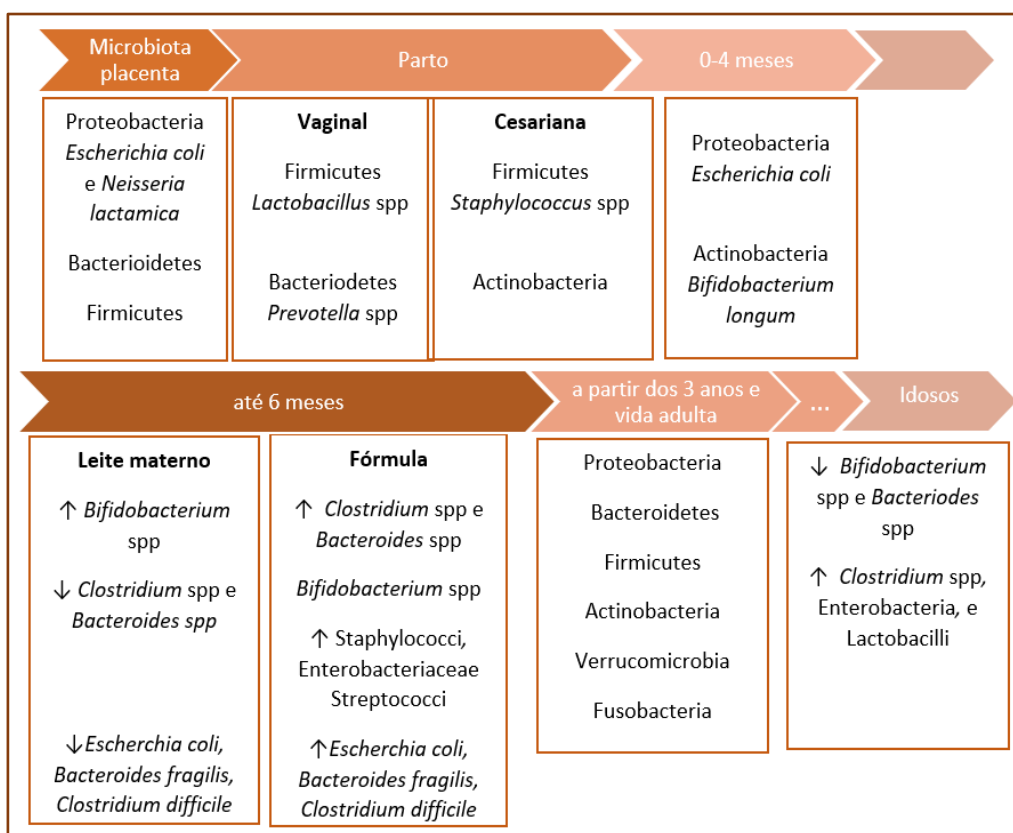


Figura 3. Alterações na composição da microbiota intestinal humana ao longo da vida, e o impacto de fatores como o tipo de parto e o tipo de alimentação do lactente.<sup>(6)</sup> (adaptado de: Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: Associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1564-1572. doi:10.1053/j.gastro.2014.01.058)

## 2.2.6. Stresse

Os mecanismos de stresse suportam respostas fisiológicas adaptativas e conservadas no processo evolutivo, em resposta a estímulos endógenos e ambientais (físicos, psicológicos, metabólicos, etc), de forma a preparar o indivíduo para se defender ou escapar de uma ameaça real ou aparente.<sup>(2)</sup> Por exemplo, perante um estado de stress agudo, o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) é estimulado e liberta a hormona libertadora de corticotropina (CRF) pelo hipotálamo, que desencadeia a libertação de hormona adrenocorticotrópica

(ACTH) pela hipófise. Esta hormona é libertada na corrente sanguínea e atinge o córtex adrenal, localizado nas glândulas suprarrenais, e estimula a produção e libertação de glucocorticoides que são posteriormente distribuídos pelo organismo através da circulação sistémica.<sup>(2,4)</sup> Após a remoção do fator de stresse ou ameaça, a homeostase é restaurada por mecanismos de feedback negativo.<sup>(2)</sup>

Muitos estudos pré-clínicos demonstram que o stresse afeta a composição microbiana intestinal em distintos hospedeiros, incluindo roedores, porcos, cavalos e primatas. Situações de stresse psicológico, como restrição de ingestão de água, separação materna, calor, stresse acústico e sobrelotação de pessoas demonstraram alterar a composição do microbiota intestinal. Como exemplo, o stresse psicossocial crónico induziu um aumento de *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica.<sup>(2)</sup>

### 3. O EIXO MICROBIOTA INTESTINAL – CÉREBRO

O “eixo intestino-cérebro” é o termo utilizado para definir a via de comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal (através do sistema nervoso entérico) e o cérebro. Uma vez que, recentemente, tem sido demonstrado que o microbiota desempenha um papel chave nesta interação, o eixo pode também designar-se como “eixo microbiota intestinal - cérebro”, e estabelece-se através da combinação de sinais e informação provenientes de três principais vias de comunicação que são a base do eixo: a via neuronal, a via neuroendócrina e a via neuro-imune.<sup>(1,3,4)</sup> Estas vias descrevem os principais mecanismos de como a microbiota afeta as funções cerebrais e também o comportamento (Figura 4).<sup>(8)</sup>

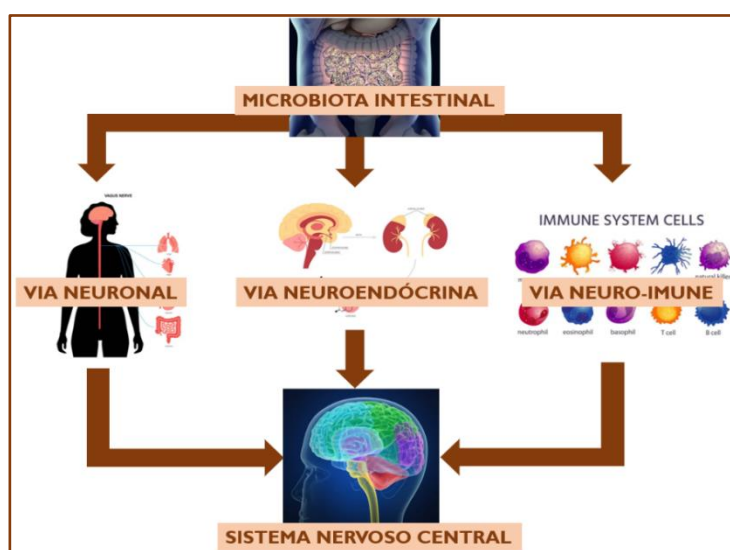


Figura 4. Vias de comunicação entre a microbiota intestinal e o Sistema Nervoso Central.<sup>(1)</sup> (adaptado de: Checa-Ros A, Jeréz-Calero, A.; Molina-Carballo A, Campoy, C.; Muñoz-Hoyos A. Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients*. 2021;13(249). doi:doi.org/10.3390/nu13010249.

### 3.1. VIAS DE COMUNICAÇÃO DO EIXO MICROBIOTA INTESTINAL-CÉREBRO

#### 3.1.1. Via neuronal

O cérebro e o aparelho digestivo interagem pela via neuronal de duas formas distintas: a primeira inclui a troca bidirecional da informação diretamente entre o intestino e o cérebro através do sistema nervoso autónomo (SNA), via nervo vago (NV); a segunda é através da comunicação entre o SNA/nervo vago e o sistema nervoso entérico (SNE).

O SNE é responsável pela regulação nervosa local do aparelho digestivo, e é formado pelo plexo mesentérico e o plexo intramural. O SNE comunica com o SNC através das fibras aferentes do nervo vago e medula espinhal, sendo responsável pela coordenação de funções do intestino, incluindo os movimentos peristálticos.<sup>(1,2)</sup> A formação do SNE ocorre durante a embriogénese, mas fatores chave como a proliferação de células progenitoras, a diferenciação e maturação de fenótipos neuronais ocorrem no período pós-natal, de forma simultânea com o desenvolvimento da microbiota intestinal.<sup>(2)</sup> Assim este período representa uma janela crítica para a influência do microbiota na maturação do SNE, por exemplo através da ativação de recetores de reconhecimento de padrões como os recetores “toll-like” (TLR), especificamente os TLR2 e TLR4, e a expressão de recetores de serotonina (5-HT<sub>4</sub>).<sup>(1,2)</sup> Os TLR são expressos em resposta à exposição de RNA viral e/ou antígenos bacterianos, como por exemplo os lipopolissacarídeos (LPS) presentes na membrana externa das bactérias gram negativas. A expressão destes recetores regula as funções intestinais que dependem do SNE. Para além da influência a nível da expressão e ativação de recetores, o microbiota intestinal sintetiza neurotransmissores que têm impacto a nível das sinapses do SNE<sup>(9)</sup>, como por exemplo a serotonina (5-HT) (Tabela I). Considerando o papel da serotonina a nível da estimulação da motilidade intestinal, é possível inferir que bactérias capazes de produzirem 5-HT através de processos metabólicos (como bactérias que pertencem à família Enterococcus, Streptococcus e Escherichia)<sup>(9)</sup> têm a capacidade de regular a motilidade intestinal através do sistema serotoninérgico.<sup>(1)</sup> Mantendo o exemplo da 5-HT, o microbiota também modula a síntese endógena de neurotransmissores, como a espécie *Clostridium perfringens* que modula a síntese de 5-HT através da expressão de triptofano hidroxilase-I, a enzima responsável pela conversão do triptofano a 5-HT.<sup>(1)</sup>

O sistema nervoso autónomo é uma das subdivisões do sistema nervoso, responsável pelo controlo subconsciente/involuntário das funções fisiológicas do organismo, nomeadamente a respiração, a contração do músculo liso e do músculo cardíaco, e, também, a digestão. Em combinação com o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal forma uma complexa

rede de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro, estabelecendo e regulando a homeostase fisiológica.<sup>(2)</sup> Via atividade do SNA, os sistemas simpático e parassimpático têm impacto na atividade do SNE, desencadeando alterações na motilidade intestinal, que afeta o fluxo de pré e probióticos ao intestino delgado e colon, mas também fibras alimentares e outros nutrientes.<sup>(2)</sup>

O nervo vago é o 10º nervo craniano, a via mais rápida e direta que liga o aparelho digestivo e o cérebro, composto por 80% de fibras aferentes que transmitem informação vital a partir dos aparelhos gastrointestinal, respiratório e cardiovascular, e por 20% de fibras eferentes que transmitem a informação de feedback para as vísceras.<sup>(2)</sup> As ramificações celíaca e hepática do nervo vago que terminam junto da mucosa intestinal, conduzem informações do intestino para o tronco cerebral, que representam um intermediário na comunicação bidirecional do eixo do intestino encefálico.<sup>(3)</sup> O nervo vago não está projetado diretamente no lúmen intestinal, a sua ativação é parcialmente dependente da secreção de sinais químicos, mais propriamente hormonas intestinais como o peptídeo YY (peptídeo tirosina-tirosina; PYY), o "glucagon-like peptide 1" (GLP-1) e a colecistoquinina que é uma hormona libertada por células endócrinas especializadas localizadas no lúmen intestinal (enteroendócrinas).<sup>(3)</sup>

**Tabela 1- Principais famílias/gêneros bacterianos e respetivos neurotransmissores que produzem através de processos metabólicos<sup>(9,10)</sup>**

<b>Neurotransmissor</b>	<b>Família/Género</b>
Dopamina	<i>Bacillus</i> spp <i>Bifidobacterium</i> spp
Noradrenalina	<i>Bacillus</i> spp <i>Escherichia</i> spp
Ácido gama-aminobutírico (GABA)	<i>Bifidobacterium</i> spp <i>Lactobacillus</i> spp <i>Escherichia</i>
Serotonina	<i>Enterococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Escherichia</i> spp <i>Lactobacillus</i> spp <i>Morganella</i> spp <i>Klebsiella</i> spp
Acetilcolina	<i>Lactobacilli</i>

### 3.1.2. Via neuroendócrina

O eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) é dos principais sistemas neuroendócrinos do organismo humano, constituindo um elemento chave na resposta fisiológica ao stress com a função primária de preparar uma resposta “fight or flight”.<sup>(2)</sup> A ativação do eixo HHA através de estímulos de stress, perturbações na homeostase ou citocinas pró-inflamatórias leva à libertação de CRF pelo hipotálamo, que desencadeia a libertação de ACTH pela hipófise. Esta hormona é libertada na corrente sanguínea e atinge o córtex adrenal, localizado nas glândulas suprarrenais, e estimula a produção e libertação de glucocorticoides que são posteriormente distribuídos pelo organismo através da circulação sistémica.<sup>(2,4)</sup> O microbiota intestinal tem demonstrado ser essencial para o desenvolvimento e função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.<sup>(1)</sup> As evidências que suportam esta conclusão baseiam-se em estudos realizados em modelos animais “germ-free” (modelos animais desprovidos de colonização por qualquer tipo de microrganismo), em que se verificou uma resposta exacerbada do eixo HHA caracterizada por concentrações plasmáticas elevadas de corticosteroides, e reduzida sensibilidade aos sinais e mecanismos de feedback negativos.<sup>(1,2)</sup> Após a colonização destes modelos através da administração de *Bifidobacterium infantis* observou-se a reversão desta resposta.<sup>(1)</sup> Em humanos diagnosticados com síndrome do intestino irritável, para além de apresentarem alterações na microbiota, observou-se que após administração de CRF por infusão, a ativação do eixo HHA desencadeou a libertação e níveis de ACTH elevados.<sup>(1,2)</sup> De forma mais direta, a microbiota intestinal influencia a produção de glucocorticoides e mediadores de imunidade com o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas-1 beta e interleucina-6 (IL- $\beta$  e IL-6), que por sua vez estimulam a ativação do eixo HHA.<sup>(1)</sup>

No entanto, a estimulação e efeitos da microbiota no eixo HHA não é o único mecanismo pela qual o microbiota “comunica” com o cérebro através da via endócrina. As células enteroendócrinas representam 1% das células epiteliais que compreendem o trato gastrointestinal, mas são extremamente importantes pois são fundamentais para a manutenção da homeostase intestinal, devido aos efeitos pleiotrópicos das moléculas que libertam.<sup>(2)</sup> No intestino proximal, as células enteroendócrinas são sensíveis à presença dos nutrientes presentes no intestino após a digestão, e via ativação de diversos recetores são estimuladas a produzir e libertar hormonas intestinais, nomeadamente a GLP-1, a colecistoquinina e proteínas como o péptido PYY, que são libertadas no período pós-pandrial.<sup>(2)</sup> A GLP-1 e o PYY promovem a sensação de saciedade, inibindo a vontade de comer quer por interação direta a nível dos centros do controlo do apetite localizados no hipotálamo quer de forma indireta através da ligação e ativação dos recetores localizados no nervo vago.<sup>(2)</sup> O papel do

microbiota intestinal neste contexto é suportado pela capacidade das bactérias estimularem a libertação destas hormonas.

É ainda relevante considerar que as bactérias do microbiota intestinal metabolizam hidratos de carbono por fermentação, produzindo AGCCs, que, por sua vez, ligam aos recetores FFRA2 das células enteroendócrinas, contribuindo para a estimulação da produção e libertação da GLP-I e PYY.<sup>(2)</sup> Para além disto, as bactérias têm a capacidade de continuar a fermentação de nutrientes não digeridos durante o intervalo entre as refeições, e assim os metabolitos resultantes desencadeiam uma libertação basal de GLP-I e PYY, que pode ter impacto no controlo da saciedade e ingestão de alimentos, e por consequência impacto na redução de peso.<sup>(2)</sup>

### **3.1.3. Via neuro-imune**

A nível intestinal, as células do sistema imunitário são responsáveis pela primeira linha de proteção contra microrganismos invasores, desde logo as células caliciformes que produzem o muco que reveste a parede do trato gastrointestinal, evitando a translocação para a corrente sanguínea, e as células epiteliais que produzem peptídeos que eliminam bactérias gram-positivas limitando a sua abundância no trato gastrointestinal.<sup>(3)</sup> Por outro lado, os microrganismos podem estimular o sistema imunitário inato e desencadear respostas imunes através de moléculas como LPS (presentes nas bactérias gram-negativas) ou peptidoglicanos, especialmente quando a barreira da mucosa intestinal está comprometida e as bactérias alcançam a corrente sanguínea.<sup>(3)</sup>

O eixo microbiota intestinal-cérebro estabelece-se também através da via neuro-imune, que descreve como a microbiota intestinal influencia e afeta as funções e maturação dos mecanismos de imunidade do SNC, nomeadamente a barreira hematoencefálica (BHE) e a microglia.<sup>(4)</sup>

A barreira hematoencefálica é a barreira fisiológica que controla a passagem de moléculas entre a circulação sistémica e o tecido cerebral, e a sua integridade e permeabilidade é afetada pela microbiota intestinal.<sup>(1,11)</sup> Em modelos animais “germ-free” verificou-se um aumento da permeabilidade da BHE devido a alterações funcionais das “tight junctions” endoteliais, nomeadamente a baixa expressão das proteínas transmembranares ocludina e claudina-5.<sup>(11)</sup> Contrariamente, na presença de uma microbiota intestinal estável e saudável, há metabolização dos hidratos de carbono em AGCCs, que para além de estarem envolvidos na regulação da motilidade intestinal e do apetite, têm um papel importante na integridade da



barreira epitelial intestinal, por facilitarem a organização das “tight junctions”.<sup>(11)</sup> Em modelos “germ-free”, a monocolonização com bactérias produtoras de butirato (*Clostridium tyrobutyricum*), acetato e proprionato (*Bacteroides thetaiotaomicron*) demonstrou diminuir a permeabilidade da BHE, melhorando a sua integridade.<sup>(11)</sup>

A microglia são células da imunidade inata do SNC, de origem mesenquimal que migram para o SNC, constituindo os macrófagos residentes do microambiente cerebral com capacidade de alternarem entre uma morfologia ramificada para uma morfologia ameboide. São células altamente dinâmicas que, para além de fagocitarem vírus, bactérias e removerem detritos celulares, desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostase, regulação das funções sinápticas e fagocitose de neurónios recém-nascidos, com importantes implicações na plasticidade sináptica e na neurogénese adulta.<sup>(12)</sup> Em modelos animais “germ-free” verificou-se que a ausência de um microbiota intestinal complexa e diversa promove defeitos a nível da maturação, função e ativação da microglia, o que por sua vez resulta numa resposta imune inata diminuída quando há exposição a agentes patogénicos.<sup>(4,13)</sup> O mesmo estudo demonstrou que um estímulo contínuo por parte do microbiota intestinal é fundamental para manter a manutenção a microglia, e também para preservar o estado de maturação funcional destas células.<sup>(13)</sup>

## **3.2. INFLUÊNCIA DO EIXO MICROBIOTA INTESTINAL-CÉREBRO NAS DOENÇAS CEREBRAIS**

O microbiota humana é fundamental à homeostase do organismo e, em circunstâncias em que ocorrem alterações na composição (disbiose), há comprometimento da homeostase, e assim maior suscetibilidade para desenvolvimento de patologias.<sup>(2)</sup> Visto que a microbiota intestinal estabelece um eixo de comunicação com o cérebro, cada vez mais é investigada a hipótese da disbiose intestinal estar associada ao desenvolvimento de doenças de origem neurológica, nomeadamente: doenças neuropsiquiátricas, como a depressão e ansiedade, perturbações do neurodesenvolvimento, como o autismo, esquizofrenia e perturbação de hiperatividade/défice de atenção (PHDA).<sup>(10)</sup>

### **3.2.1. Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção (PHDA)**

A Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção (PHDA) é um dos distúrbios comportamentais classificada pelo Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-5) como uma das perturbações do neurodesenvolvimento mais prevalente em

crianças e adolescentes, especialmente nos rapazes (3,4 – 7,2% de prevalência a nível mundial)<sup>(10,14)</sup> É uma doença crónica, caracterizada por padrões persistentes de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que se manifestam na infância, e que não se verificam em crianças saudáveis da mesma faixa etária<sup>(1,15)</sup>, podendo estes padrões persistir durante a vida adulta.<sup>(1)</sup> Nas crianças os principais sintomas comportamentais que se verificam são a distração, historial crónico de períodos de atenção curtos, instabilidade emocional, impulsividade e hiperatividade moderada ou grave.<sup>(16)</sup> Nos adultos, manifesta-se principalmente por agitação, impaciência e desatenção, este último mais proeminente e com mais impacto para o indivíduo, enquanto que os sintomas de hiperatividade diminuem com o avançar da idade.<sup>(16)</sup> A PHDA é uma doença complexa e extremamente heterogénea<sup>(17)</sup>, com impacto negativo no dia-a-dia dos indivíduos diagnosticados, especialmente por promover baixo rendimento académico/profissional e perturbações a nível das interações sociais. Para além disso, esta doença está muitas vezes associada a outras doenças do foro psicológico, incluindo perturbações de humor e/ou do sono e epilepsia, afetando, também, a vida e bem-estar da família e do círculo social dos doentes.<sup>(1)</sup>

O tratamento desta patologia passa por uma abordagem multimodal, em que se associam medidas não farmacológicas, nomeadamente a psicoterapia, medidas psicológicas e educacionais com estratégias farmacológicas.<sup>(8)</sup> A primeira linha de tratamento farmacológico para a PHDA moderada a grave em crianças com mais de 6 anos e adultos é o metilfenidato. Estes fármaco é um estimulante moderado e inespecífico do sistema nervoso central cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da recaptação de noradrenalina e dopamina para os neurónios pré-sinápticos por bloqueio da monoamina oxidase (MAO), enzima responsável pela metabolização destes neurotransmissores, aumentando assim os níveis destes no espaço extraneuronal.<sup>(1,4,16)</sup> A eficácia da utilização deste fármaco não foi, ainda, avaliada a longo prazo, tendo apenas sido demonstrada a eficácia no tratamento/melhoria de sintomas a curto prazo. Neste sentido é recomendado que seja suspensa a toma do fármaco uma vez por ano e, em regra geral, no caso das crianças essa interrupção é realizada durante o período de férias escolares.<sup>(8,16)</sup>

### 3.2.1.1 Etiologia

Apesar da etiologia específica desta síndrome ser desconhecida, está estabelecido que a hereditariedade é um elemento-chave na sua manifestação uma vez que crianças cujos ambos os pais foram diagnosticados com PDHA têm mais de 50% de probabilidade de terem o mesmo diagnóstico.<sup>(4)</sup> Estudos realizados em gémeos confirmam a influência hereditária (70-80% de risco de desenvolvimento da doença) mas, por outro lado, também demonstraram

que em gémeos monozigóticos a patologia não se manifestou exatamente da mesma forma, o que sugere que a exposição a fatores ambientais externos tem um papel importante no desenvolvimento da doença, promovendo a heterogeneidade desta de indivíduo para indivíduo.<sup>(8)</sup> Estes fatores podem ser diversos e incluem fatores de risco pré-natais, como exposição a tabaco por via intra-uterina, stresse materno, obesidade durante a gravidez, fatores perinatais que incluem o tipo de parto, idade gestacional, baixo peso à nascença e o tipo de alimentação do lactente; outros fatores que se relacionam com o risco de desenvolvimento de PHDA em crianças são o consumo de corantes artificiais nos alimentos e também exposição a poluentes e pesticidas.<sup>(1,4,8,17)</sup>

Para além da hereditariedade e dos fatores de risco mencionados, a predisposição genética também desempenha um papel importante na etiologia desta doença. As variações genéticas que mais provavelmente se relacionam com o desenvolvimento de PHDA são variações nos genes que estão envolvidos na biodisponibilidade dos neurotransmissores associados à fisiopatologia da doença, em particular os genes que codificam os recetores D4 e D18 da dopamina, bem como os que codificam os seus transportadores SLC6A3 e ALC6A4, e, também, genes codificadores de transportadores da serotonina (5HTT) e o recetor HTRIB.<sup>(10)</sup>

Tendo isto em conta, as diferentes combinações entre fatores ambientais, fatores genéticos e hereditários podem levar a alterações neurobiológicas divergentes de indivíduo para indivíduo que, em última análise, explicam perfis de sintomas de PHDA distintos entre pacientes.<sup>(8)</sup> Este é mais um argumento que sugere que a heterogeneidade clínica pode ser explicada por diferenças na etiologia da doença.<sup>(8)</sup>

### 3.2.1.2 Diagnóstico

Como a etiologia específica desta doença é desconhecida, não existe um teste único para diagnóstico e, portanto, o diagnóstico clínico da PHDA é um processo de avaliação complexo, envolvendo um vasto protocolo clínico que inclui observação do comportamento e dos sintomas, análise de variáveis neurológicas, neurocognitivas, psicossociais, psicoeducativas e familiares. O diagnóstico deve ser realizado de acordo com os atuais critérios do DSM-5, segundo o qual devem ser identificados pelo menos 6 (ou mais) sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que tenham persistido pelo menos 6 meses, e que tenham surgido antes dos 12 anos de idade. Para adolescentes e adultos (17 anos e mais) são necessários pelo menos 5 sintomas.<sup>(14)</sup> (ANEXO I)

Quando é estabelecido o diagnóstico, a PHDA pode ser classificada num dos 3 tipos de apresentação distintos consoante a frequência e intensidade dos comportamentos de desatenção ou hiperatividade/impulsividade que o indivíduo exhibe: apresentação combinada (quando ambos os critérios de desatenção e hiperatividade/impulsividade estão preenchidos), apresentação predominantemente de desatenção (quando estão apenas preenchidos os critérios de desatenção) e apresentação predominantemente hiperatividade/impulsividade (quando está preenchido o critério de hiperatividade/impulsividade).<sup>(14)</sup>

### **3.2.2 Associação entre a fisiopatologia da PHDA e a microbiota intestinal**

Embora os mecanismos fisiopatológicos da PHDA não estejam completamente clarificados, existem evidências para o envolvimento de disfunções a nível dos neurotransmissores, nomeadamente défices de dopamina, noradrenalina, serotonina e/ou GABA.<sup>(4,8)</sup> Como foi discutido anteriormente, bactérias que fazem parte da microbiota intestinal têm não só a capacidade de sintetizar neurotransmissores mas também a capacidade de interferir nas vias de síntese endógenas dos mesmos através da síntese dos seus precursores.<sup>(18)</sup>

As vias de sinalização da dopamina e da noradrenalina projetam-se no córtex pré-frontal e no corpo estriado, sendo responsáveis por modular o controlo cognitivo do comportamento, motivação e perceção de recompensa.<sup>(8)</sup> Na PHDA estas funções cognitivas estão alteradas, manifestando-se nos seus sintomas, sugerindo que a dopamina desempenha um papel chave na fisiopatologia da doença.<sup>(8)</sup> A dopamina é uma catecolamina, produzida a partir da L-tirosina, cujo precursor é L-fenilalanina, um aminoácido essencial geralmente fornecido ao organismo através da dieta.<sup>(4)</sup> A teoria da dopamina baseia-se no facto de se verificar um aumento dos transportadores da dopamina pré-sinápticos nos indivíduos diagnosticados com PHDA, o que leva ao aumento da densidade de transportadores de dopamina e como resultado há uma diminuição da biodisponibilidade do neurotransmissor nas fendas sinápticas.<sup>(4)</sup> O papel da microbiota intestinal na regulação dos níveis da dopamina baseia-se na capacidade que as bactérias têm em produzir este neurotransmissor, como também o facto de terem impacto na sua via de síntese. O primeiro estudo que demonstrou diferenças entre a microbiota de pacientes de PHDA e indivíduos saudáveis verificou uma diminuição no filo Firmicutes e um aumento no filo Actinobacteria, especialmente um aumento da abundância do género *Bifidobacterium* spp nos indivíduos do grupo de pacientes de PHDA.<sup>(18)</sup> O mesmo estudo descreveu que este género bacteriano é o principal responsável pelo

aumento dos níveis da enzima ciclohexadienil de-hidratase (CDT) que se observou nos pacientes, que por sua vez é a enzima envolvida na síntese de fenilalanina de origem bacteriana.<sup>(18)</sup> Os investigadores sugerem que a fenilalanina sintetizada pelas bactérias entra na corrente sanguínea, atravessa a barreira hematoencefálica e influencia a síntese de dopamina, quer estimulando quer inibindo a sua produção (por inibição da tirosina hidroxilase).<sup>(18,19)</sup> Assim, a concentração da fenilalanina pode modular a via de sinalização da dopamina, exercendo influência na manifestação dos sintomas de PHDA.<sup>(4,10,18)</sup> Ao estabelecer esta correlação, este estudo é promissor em demonstrar e descrever as consequências da disbiose intestinal no desenvolvimento desta doença.<sup>(10)</sup> Contudo, o grupo de casos apresentava idade inferior ao grupo controlo, e como as *Bifidobacterium* spp diminuem com a idade, este fator pode ter interferido nos resultados obtidos, sugerindo a necessidade de estudos adicionais.<sup>(10)</sup>

Uma hipótese adicional para a fisiopatologia desta doença é baseada na associação entre níveis reduzidos de ácido gama-aminobutírico (GABA) e manifestação de sintomas de PHDA.<sup>(4)</sup> Alterações no sistema GABAérgico estão associadas a doenças do neurodesenvolvimento, e os sintomas de PHDA podem ser explicados por níveis reduzidos de GABA que, por sua vez, se traduzem na redução das funções inibitórias do córtex cerebral, interferindo nas vias de sinalização mediadas por GABA.<sup>(4)</sup> Tal como anteriormente descrito para o caso da dopamina, bactérias do microbiota intestinal têm a capacidade de produzir GABA, especificamente os géneros *Bifidobacterium* spp e *Lactobacillus* spp em conjunto.<sup>(4)</sup> Conteúdo reduzido destas bactérias numa fase inicial da vida do indivíduo podem contribuir para menores níveis do principal neurotransmissor inibitório, e assim promovem o risco de manifestar sintomas e desenvolver PHDA.

### **3.2.3 Fatores de risco para desenvolvimento de PHDA e efeitos na composição do microbiota intestinal – aspetos integradores**

Tal como já foi discutido, não se conhece a exata etiologia da perturbação de hiperatividade e défice de atenção, mas está estabelecido que esta se desenvolve por combinação entre a hereditariedade, predisposição genética e a exposição a fatores de risco externos.<sup>(8)</sup> Os mesmos fatores de risco associados ao desenvolvimento desta patologia também influenciam e promovem alterações a nível do microbiota intestinal dos indivíduos.<sup>(8)</sup> Os fatores mais relevantes são aqueles aos quais o organismo é exposto durante o período perinatal, visto que este é um momento chave em estabelecer o microbiota inicial, e assim uma janela de oportunidade para influenciar o desenvolvimento cerebral através da modulação da microbiota intestinal.<sup>(8)</sup>

Como referido anteriormente, o tipo de parto influencia a composição da microbiota intestinal do recém-nascido. A prevalência de PHDA é mais elevada em crianças nascidas através de parto por cesariana e nestes casos verifica-se que a microbiota intestinal dos bebés diminui em diversidade, diminuem também os níveis do género *Bifidobacterium spp*, *Lactobacillus spp* e do filo Bacteroidetes, mas por outro lado há níveis mais elevados da espécie *Clostridium difficile* (que pertence ao filo Firmicutes).<sup>(4,8)</sup>

Está comprovado que outro fator de risco perinatal para o desenvolvimento de PHDA é o stress à qual a mulher é exposta durante a gravidez, tendo sido verificado que crianças cujas mães foram sujeitas a stress moderado a grave desenvolveram sintomas mais severos do que crianças cujas mães não sofreram exposição a stress pré-natal.<sup>(4,8)</sup> No que respeita ao microbiota, os efeitos do stress materno foram avaliados através de estudos em animais, tendo-se observado uma diminuição considerável no género mais abundante da flora vaginal, o género *Lactobacillus spp*.<sup>(4)</sup> Como foi também já discutido, uma das hipóteses para a fisiopatologia desta doença está relacionada com alterações dos níveis de GABA, onde as *Lactobacillus spp* e *Bifidobacterias spp* desempenham um papel importante na síntese do neurotransmissor.<sup>(4)</sup> Pode teorizar-se que baixos níveis de *Lactobacillus spp* no microbiota vaginal da progenitora vão-se traduzir nos mesmos níveis reduzidos destas bactérias no microbiota intestinal do recém-nascido (quando nasce por via de parto natural), o que resulta numa menor produção de GABA, ou seja menor biodisponibilidade deste neurotransmissor e como consequência as funções inibitórias do córtex cerebral estão reduzidas.<sup>(4)</sup> De facto, um estudo controlado e randomizado demonstrou que a administração da espécie *Lactobacillus rhamnosus* nos primeiros 6 meses de vida do recém-nascido teve um efeito preventivo em reduzir o risco de desenvolver a doença.<sup>(4)</sup> Contudo, não é possível atribuir este efeito exclusivamente à síntese de GABA, visto que a *L. rhamnosus* está implicada na organização das “tight junctions” que reforçam a integridade da barreira gastrointestinal e também na produção de mucinas e imunoglobulina A.<sup>(4)</sup> Adicionalmente, a associação entre os baixos níveis de *Lactobacillus spp* e as baixas concentrações de GABA ainda não é completamente conhecida e descrita, assim como não é conhecida a via pela qual estes dois fatores influenciam o desenvolvimento de PHDA.<sup>(4)</sup>

O risco de desenvolver PHDA está aumentado em recém-nascidos prematuros, visto que as semanas finais de gestação (37ª semana à 41ª semana) são o período mais importante para o neurodesenvolvimento cerebral do bebé e, portanto, ao nascerem previamente a esse período sofrem de estruturas cerebrais subdesenvolvidas.<sup>(4,8)</sup> Mais uma vez os géneros bacterianos alterados nestes casos são o género *Bifidobacterium spp* e *Lactobacillus spp*, tendo os investigadores demonstrado níveis praticamente inexistentes destes géneros bacterianos,

e um aumento dos níveis de Proteobacteria.<sup>(4)</sup> O nascimento prematuro também é fator de risco para maior suscetibilidade de desenvolvimento de infecções, visto que estes bebês possuem um sistema imunitário imaturo.<sup>(4,8)</sup> Para além nas infecções bacterianas prejudicarem o neurodesenvolvimento, a utilização de terapêutica antibacteriana para tratar as respetivas infecções também está associada a alterações das funções cognitivas do cérebro do paciente, e também reduz a diversidade do microbiota intestinal do mesmo.<sup>(4,8)</sup> No entanto, os efeitos diretos de menor diversidade do microbiota sobre o desenvolvimento cerebral ainda não estão completamente descritos e comprovados, não sendo possível estabelecer uma correlação direta, sugerindo a necessidade de estudos adicionais.<sup>(4)</sup>

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo da última década houve uma forte aposta na investigação do microbiota humano, em especial a microbiota intestinal e demonstrou-se o seu papel crítico na manutenção da homeostase das funções fisiológicas e metabólicas do organismo. Utilizar o microbiota intestinal como alvo terapêutico em patologias como obesidade, diabetes, Alzheimer e autismo, através da modulação da sua constituição quer por administração de pré, probióticos, ou mesmo através da dieta é uma área extremamente promissora. Esta abordagem pode representar uma alternativa a alguns dos tratamentos farmacológicos ou integrar as abordagens multimodais do tratamento de determinadas patologias como um adjuvante à terapêutica farmacológica, nomeadamente no caso da PHDA.

As bactérias que fazem parte da composição do microbiota intestinal têm a capacidade de produzirem os neurotransmissores envolvidos na fisiopatologia de PHDA, interferindo também nas respetivas vias de síntese endógena. Para além disso, a composição do microbiota é influenciada pelos mesmos fatores que estão associados ao risco de desenvolver esta patologia. O stresse materno, o nascimento por cesariana e o nascimento prematuro são fatores que promovem um estado de disbiose nos recém-nascidos, podendo conjecturar-se que esta perturbação na homeostase da microbiota intestinal está associada aos mecanismos fisiopatológicos da PHDA. Os géneros bacterianos *Bifidobacterium* spp e *Lactobacillus* spp são identificados como promissores biomarcadores da doença. Porém, para que seja possível estabelecer e descrever os mecanismos e vias pelos quais os microrganismos e o eixo microbiota intestinal-cérebro atuam no desenvolvimento dos sintomas de PHDA, é necessário proceder à realização de mais estudos, e que estes sejam uniformizados a nível da dimensão da população amostral, procedimentos de seleção de candidatos (nomeadamente a faixa etária), utilização de escalas psicométricas padrão para avaliação dos sintomas (de acordo com o DSM-5) e utilizem técnicas de elevada resolução que permitam inferir causalidade. Outro aspeto que também carece de esclarecimento é o efeito que a intervenção farmacológica tem na microbiota intestinal, e vice-versa. Estes estudos clínicos e associações fenomenológicas terão de ser suportados por estudos mecanísticos moleculares que elucidem as vias de sinalização e a sua modulação com vista à sua potencial utilização como alvos farmacológicos ou outras intervenções. Descrever os mecanismos específicos acerca da comunicação entre o microbiota intestinal e o SNC, compreender a relevância de manter a homeostase intestinal, entender a relação entre as terapêuticas farmacológicas e o microbiota e descrever o papel das bactérias nos mecanismos de patogénese de diferentes patologias neurológicas é fundamental para que no futuro próximo o microbiota intestinal seja um possível alvo terapêutico para coadjuvar o tratamento dessas patologias.



## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Checa-Ros A, Jeréz-Calero, A.; Molina-Carballo A., Campoy, C.; Muñoz-Hoyos A. **Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications.** *Nutrients.* 2021;13(249). doi:doi.org/10.3390/nu13010249
2. Cryan JF, O’riordan KJ, Cowan CSM, et al. **The microbiota-gut-brain axis.** *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
3. Sandhu K V., Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. **Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry.** *Transl Res.* 2017;179:223-244. doi:10.1016/j.trsl.2016.10.002
4. Bull-Larsen S, Hasan Mohajeri M. **The potential influence of the bacterial microbiome on the development and progression of ADHD.** *Nutrients.* 2019;11(11). doi:10.3390/nu11112805
5. Wang HX, Wang YP. **Gut microbiota-brain axis.** *Chin Med J (Engl).* 2016;129(19):2373-2380. doi:10.4103/0366-6999.190667
6. Albenberg LG, Wu GD. **Diet and the intestinal microbiome: Associations, functions, and implications for health and disease.** *Gastroenterology.* 2014;146(6):1564-1572. doi:10.1053/j.gastro.2014.01.058
7. Weiss GA, Hennot T. **Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis.** *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(16):2959-2977. doi:10.1007/s00018-017-2509-x
8. Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. **Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition.** *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(9):1081-1092. doi:10.1007/s00787-017-0969-z
9. Yue Q, Cai M, Xiao B, Zhan Q, Zeng C. **The Microbiota–Gut–Brain Axis and Epilepsy.** *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(2):439-453. doi:10.1007/s10571-021-01130-2
10. Boonchooduang, N; Loutherenoo, O.; Chattipakorn, N; Chattipakorn SC. **Possible links between gut–microbiota and attention-deficit.** *Eur J Nutr.* Published online 2020. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02383-1>
11. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. **The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice.** *Sci Transl Med.* 2014;6(263):1-12. doi:10.1126/scitranslmed.3009759
12. **Microglia.** [Acedido em 23 de junho de 2022] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/microglia>
13. Erny D, De Angelis ALH, Jaitin D, et al. **Host microbiota constantly control**

- maturation and function of microglia in the CNS.** *Nat Neurosci.* 2015;18(7):965-977. doi:10.1038/nn.4030
14. Moura O. **Portal da Hiperatividade / Défice de Atenção.** Published 2022. Accessed July 12, 2022. <https://hiperatividade.com.pt>
  15. Austerman J. **ADHD and behavioral disorders: Assessment, management, and an update from DSM-5.** *Cleve Clin J Med.* 2015;82:2-7. doi:10.3949/CCJM.82.S1.01
  16. RESUMO DAS CARACTEÍSTICAS DO MEDICAMENTO - CONCERTA 18 MG. Acedido através de <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
  17. Posner, J; Polanczyk, Guilherm V; Sonuga-Barke E. **Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.** *Lancet.* Published online 2020. doi:10.1016/S0140-6736(19)33004-1. Author
  18. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, et al. **Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation.** *PLoS One.* 2017;12(9):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0183509
  19. Stevenson M, McNaughton N. **A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: Do markedly different aetiologies deliver common phenotypes?** *Brain Res Bull.* 2013;99:63-83. doi:10.1016/j.brainresbull.2013.10.003

## **Anexo I – Critérios para o diagnóstico da Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais**

Critério A Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento, caracterizado por A1 e/ou A2

A1 – Desatenção – 6 (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram pelo menos durante 6 meses num grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que tem impacto negativo direto nas atividades sociais e académicas/ocupacionais.

- a) Frequentemente, falha em prestar atenção suficiente aos pormenores ou comete erros por descuido nas tarefas escolares, no trabalho ou noutras atividades.
- b) Frequentemente, tem dificuldades em manter a atenção no desempenho de tarefas ou atividades.
- c) Frequentemente, parece não ouvir quando se lhe fala diretamente.
- d) Frequentemente, não segue as instruções e não termina os trabalhos escolares, encargos ou deveres no local de trabalho.
- e) Frequentemente, tem dificuldades em organizar tarefas e atividades.
- f) Frequentemente, evita, não gosta ou está relutante em envolver—se em tarefas que requeiram um esforço mental mantido.
- g) Frequentemente, perde objetos necessários para tarefas ou atividades.
- h) Frequentemente, é facilmente distraído por estímulos alheios.
- i) Esquece-se com frequência das atividades quotidianas.

A2 – Hiperatividade e Impulsividade – 6 (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram pelo menos durante 6 meses num grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que tem impacto negativo direto nas atividades sociais e académicas/ocupacionais

- a) Frequentemente, agita ou bate com as mãos e os pés ou remexe-se quando está sentado.
- b) Frequentemente, levanta-se em situações em que se espera que esteja sentado.

- c) Frequentemente, corre ou salta em situações em que é inadequado fazê-lo (em adultos ou adolescentes pode limitar-se a sentir-se irrequieto)
- d) Frequentemente, é incapaz de jogar ou envolver-se com tranquilidade em atividades de lazer.
- e) Está frequentemente “em movimento”, incapaz de estar quieto por longos períodos extensos.
- f) Frequentemente, fala em excesso.
- g) Frequentemente, precipita as respostas antes que as perguntas tenham acabado de serem expostas.
- h) Frequentemente, tem dificuldade em esperar pela sua vez.
- i) Frequentemente, interrompe ou interfere nas atividades dos outros.

**Critério B** Vários dos sintomas de desatenção ou hiperatividade/impulsividade surgiram antes dos 12 anos de idade

**Critério C** Vários dos sintomas de desatenção ou hiperatividade/impulsividade estão presentes em 2 ou mais contextos (exemplo: casa, escola ou trabalho)

**Critério D** Existem provas evidentes de que os sintomas interferem com, ou reduzem, a qualidade do funcionamento social, académico ou ocupacional.

**Critério E** Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outra perturbação psicótica e não são mais bem explicados por outra perturbação mental (por exemplo, perturbação do humor, perturbação da ansiedade, perturbação dissociativa, perturbação da personalidade ou abstinência de substâncias)