



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Joana Rita Rodrigues Pereira

Relatórios de Estágio sob a orientação da Doutora Marília João Rocha e da Dra. Rita Santos e Monografia intitulada “O Potencial da Microbiota Intestinal na Terapêutica da Depressão” sob a orientação da Professora Doutora Bárbara Silva Rocha, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

**Joana Rita Rodrigues Pereira**

Relatórios de Estágio sob a orientação da Doutora Marília João Rocha e da Dra. Rita Santos e Monografia intitulada “O Potencial da Microbiota Intestinal na Terapêutica da Depressão” sob a orientação da Professora Doutora Bárbara Silva Rocha, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Julho de 2023**

## DECLARAÇÃO

Eu, Joana Rita Rodrigues Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018280570, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Potencial da Microbiota Intestinal na Terapêutica da Depressão” 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, 10 de julho de 2023.

*Joana Rita Rodrigues Pereira*

---

(Joana Rita Rodrigues Pereira)

## AGRADECIMENTOS

Finda esta etapa, gostaria de agradecer a todas as pessoas que contribuíram para a minha formação.

À Doutora Marília João Rocha e restante equipa do Serviço de Farmácia Hospitalar do CHUC pela oportunidade de estágio, acompanhamento e compreensão em todos os momentos.

A toda a equipa da Farmácia Santa Cristina, pela amabilidade com que me recebeu. Em especial, à Dra. Rita Santos, Dra. Ana Rita Pereira, Dra. Maria do Rosário Carvalho e Dra. Inês Andrade, por terem partilhado comigo as suas experiências na farmácia, pelo profissionalismo e conhecimentos transmitidos.

À Professora Doutora Bárbara Silva Rocha, pela ajuda, conselhos e tempo despendido na orientação da minha monografia.

Aos meus amigos de curso e colegas de estágios, pelos momentos divertidos e vivências partilhadas.

À minha mãe, por ser um verdadeiro exemplo de coragem e resiliência. Obrigada por me permitires seguir e concretizar os meus objetivos.

Por último, mas não menos importante, ao Bernardo, por estar sempre comigo, por todo o carinho, apoio e amor.

A todos os que direta ou indiretamente fizeram parte do meu percurso, muito obrigada!

# ÍNDICE

## Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Farmácia Hospitalar e Serviço de Farmácia Hospitalar do CHUC</b> .....	<b>9</b>
<b>3. Análise SWOT</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1. Pontos Fortes</b> .....	<b>11</b>
3.1.1. Caderno do estagiário .....	11
3.1.2. Apoio e integração na equipa .....	11
3.1.3. Organização do plano de estágio .....	11
3.1.4. Versatilidade de tarefas e funções .....	11
3.1.5. Aplicação, consolidação e desenvolvimento dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF .....	12
3.1.6. Comunicação e relações interpessoais .....	13
3.1.7. Contacto com os programas informáticos .....	13
<b>3.2. Pontos Fracos</b> .....	<b>13</b>
3.2.1. Tempo de estágio em cada setor .....	13
3.2.2. Ordem do plano de estágio .....	14
3.2.3. Lacunas na formação do MICF .....	14
3.2.4. Falta de confiança e autonomia .....	14
<b>3.3. Oportunidades</b> .....	<b>14</b>
3.3.1. Aperfeiçoamento da unidade curricular de Farmácia Hospitalar .....	14
3.3.2. Residência Farmacêutica .....	15
3.3.3. Restruturação do Ambulatório .....	15
<b>3.4. Ameaças</b> .....	<b>15</b>
3.4.1. Falta de recursos humanos .....	15
3.4.2. Falta de incentivo aos tutores para o ensino .....	15
3.4.3. Dificuldade de acesso ao hospital .....	16
<b>4. Conclusão</b> .....	<b>16</b>
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	<b>17</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>18</b>
Anexo I – Atribuição das Áreas de Desenvolvimento do Estágio .....	18
Anexo II – Justificação Clínica de Medicamentos Extra Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento .....	19
Anexo III – Notificação de uma reação adversa ao medicamento CellCept® .....	20
Anexo IV – Folha de Informação do Medicamento .....	21
Anexo V – Ficha de Dados Farmacocinéticos .....	22
Anexo VI – Elaboração de um Caso Clínico .....	23

## Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>32</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>33</b>
<b>2. Farmácia Santa Cristina .....</b>	<b>33</b>
<b>3. Análise SWOT .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1. Pontos Fortes .....</b>	<b>35</b>
3.1.1. Integração na equipa técnica.....	35
3.1.2. Participação nas reuniões da equipa.....	35
3.1.3. Variedade de tarefas farmacêuticas na farmácia .....	35
3.1.4. Consolidação dos conhecimentos adquiridos no MICF .....	36
3.1.5. Treino de diversos casos práticos.....	36
3.1.6. Ações de formação internas e externas.....	36
3.1.7. Dinamização da farmácia .....	36
3.1.8. Diversidade de utentes e casos.....	37
3.1.9. Época do ano e duração do estágio .....	37
<b>3.2. Pontos Fracos .....</b>	<b>37</b>
3.2.1. Elevado número de estagiários.....	37
3.2.2. Erros de <i>stock</i> e de localização .....	37
3.2.3. Insegurança e inexperiência no atendimento .....	38
3.2.4. Associação entre DCI e nome comercial .....	38
3.2.5. Lacunas no plano curricular do MICF.....	38
<b>3.3. Oportunidades.....</b>	<b>39</b>
3.3.1. Espaço, instalações e equipamentos.....	39
3.3.2. Serviços e atividades para a população.....	39
3.3.3. Uteses fidelizados e intervenção farmacêutica .....	39
3.3.4. Redes sociais.....	40
<b>3.4. Ameaças .....</b>	<b>40</b>
3.4.1. Venda de MNSRM fora das farmácias.....	40
3.4.2. Medicamentos esgotados e alterações constantes de preço .....	40
3.4.3. Falta de confiança nos medicamentos genéricos.....	40
3.4.4. Receitas manuais.....	41
<b>4. Casos Práticos.....</b>	<b>41</b>
<b>5. Conclusão .....</b>	<b>45</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>46</b>
<b>Anexo.....</b>	<b>47</b>
Anexo I – RODA+SAÚDE.....	47
<b>Parte III – Potencial da Microbiota Intestinal na Terapêutica da Depressão</b>	
<b>Resumo .....</b>	<b>49</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>50</b>
<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>51</b>

<b>1. Introdução .....</b>	<b>53</b>
<b>2. Depressão .....</b>	<b>53</b>
<b>2.1. Diagnóstico e Sintomas Clínicos .....</b>	<b>54</b>
<b>2.2. Epidemiologia .....</b>	<b>54</b>
<b>2.3. Etiologia e Fisiopatologia .....</b>	<b>55</b>
<b>2.4. Tratamento.....</b>	<b>57</b>
<b>3. Microbiota Intestinal .....</b>	<b>58</b>
<b>3.1. Composição .....</b>	<b>58</b>
<b>3.2. Evolução ao Longo da Vida .....</b>	<b>59</b>
<b>3.3. Funções .....</b>	<b>60</b>
<b>3.4. Eubiose vs. Disbiose.....</b>	<b>61</b>
<b>4. Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro .....</b>	<b>62</b>
<b>5. Alterações do Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro na Depressão.....</b>	<b>64</b>
<b>6. A Microbiota Intestinal como Oportunidade Terapêutica .....</b>	<b>66</b>
<b>6.1. Antidepressivos .....</b>	<b>66</b>
<b>6.2. Antibióticos.....</b>	<b>66</b>
<b>6.3. Probióticos .....</b>	<b>67</b>
<b>6.4. Prebióticos .....</b>	<b>68</b>
<b>6.5. Simbióticos .....</b>	<b>69</b>
<b>6.6. Pós-bióticos.....</b>	<b>70</b>
<b>6.7. Dieta .....</b>	<b>71</b>
6.7.1. Dieta Mediterrânea.....	72
6.7.2. Dieta Cetogénica .....	73
6.7.3. Restrição Calórica e Jejum Intermitente .....	74
<b>6.8. Fitoterapia .....</b>	<b>75</b>
<b>6.9. Transplante de Microbiota Fecal.....</b>	<b>75</b>
<b>6.10. Estimulação do Nervo Vago .....</b>	<b>76</b>
<b>6.11. Exercício Físico .....</b>	<b>77</b>
<b>6.12. Potenciais Biomarcadores Microbianos de Depressão .....</b>	<b>78</b>
<b>7. Conclusão e Perspetivas Futuras .....</b>	<b>79</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>81</b>

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

### **Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.**

Sob orientação da Doutora Marília João Rocha

## **Lista de Abreviaturas**

<b>CE</b>	Comissão de Ética
<b>CFT</b>	Comissão de Farmácia e Terapêutica
<b>CHUC</b>	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
<b>COVID-19</b>	Doença do Coronavírus 2019
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>HUC</b>	Hospitais da Universidade de Coimbra
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>PEMProxi</b>	Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade
<b>SFH</b>	Serviço de Farmácia Hospitalar
<b>SGICM</b>	Serviço de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SWOT</b>	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças ( <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i> )
<b>UFAP</b>	Unidade de Farmacocinética Avançada e Terapêutica Personalizada

## **I. Introdução**

O presente relatório foi elaborado no âmbito da unidade Estágio Curricular, incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). O Estágio Curricular é uma das fases mais importantes do ensino, por colocar os alunos em contacto com a realidade profissional, desafiando-os a aplicar os seus conhecimentos e aprender novos conteúdos, contribuindo para o seu desenvolvimento e crescimento pessoal e profissional. O meu estágio decorreu entre os dias 9 de janeiro e 28 de fevereiro de 2023, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, numa das áreas de atividade da profissão farmacêutica – a Farmácia Hospitalar. O relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) fundamentada, que avalia o estágio numa perspetiva interna e externa.

O CHUC foi criado em 2011, pelo Decreto-Lei n.º 30/2011, resultado da fusão do Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E.; dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E. (HUC) e do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra, com o objetivo de melhorar a prestação de cuidados de saúde diferenciados.<sup>1</sup> A possibilidade de estagiar no CHUC permitiu-me observar a realidade da prática farmacêutica em contexto hospitalar público, do Serviço Nacional de Saúde (SNS), numa das maiores instituições de saúde em Portugal. O CHUC é um centro de referência em várias especialidades médicas e cirúrgicas, e acredito que esta oportunidade foi única, sendo uma experiência enriquecedora.

## **2. Farmácia Hospitalar e Serviço de Farmácia Hospitalar do CHUC**

A Farmácia Hospitalar constitui uma importante estrutura dos cuidados de saúde prestados em meio hospitalar.<sup>2</sup> A sua legislação remonta a 2 de fevereiro de 1962, quando se publicou o Decreto-Lei n.º 44 204 “Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar”, que conta agora com mais de 60 anos.<sup>3</sup> Desde então, a Farmácia Hospitalar tem evoluído, acompanhando as alterações da prática clínica e adaptando-se às necessidades dos doentes. Tendo como mote “o medicamento certo, na dose certa, na via de administração certa, no tempo certo, para o doente certo”, a intervenção do farmacêutico hospitalar pretende otimizar os resultados em saúde, através da utilização criteriosa, segura, eficaz e custo-efetiva dos medicamentos.<sup>4</sup>

O Serviço de Farmácia Hospitalar (SFH) do CHUC, dirigido pelo farmacêutico hospitalar Dr. José Feio, engloba uma equipa composta por Farmacêuticos Hospitalares, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Operacionais e

Administrativos. Laboram de forma contínua, 24 horas por dia, garantindo o acesso às terapêuticas a todos os doentes, a todo o momento.<sup>2</sup>

O SFH é responsável pela seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos; e preparação de medicamentos estéreis, citotóxicos e radiofármacos. Além disso, o farmacêutico hospitalar faz a revisão, validação e reconciliação da terapêutica; realiza atividades de farmacovigilância, farmacocinética, farmácia clínica, investigação e informação de medicamentos a doentes e profissionais de saúde; participa em visitas médicas; cede medicamentos em regime de ambulatório e colabora na educação para a saúde.<sup>2</sup> Os aspetos fármaco-económicos são outra área de intervenção farmacêutica, pela avaliação do custo-efetividade de alternativas terapêuticas na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). A participação farmacêutica verifica-se em outros órgãos do CHUC, nomeadamente na Comissão de Ética (CE).

### 3. Análise SWOT

No que diz respeito às atividades e conhecimentos adquiridos durante o estágio, elaborei uma análise SWOT fundamentada, resumida na **Tabela I**. A análise SWOT é uma ferramenta de avaliação feita a dois níveis: interno e externo. A nível interno, tendo como objeto de análise o estágio realizado e a sua relação com a formação académica adquirida no MICF, procurei os pontos fortes e os pontos fracos. A nível externo, considerando o CHUC e o enquadramento geral do estágio, procurei as oportunidades e as eventuais ameaças.

**Tabela I** – Análise SWOT: principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caderno do estagiário</li> <li>• Apoio e integração na equipa</li> <li>• Organização do plano de estágio</li> <li>• Versatilidade de tarefas e funções</li> <li>• Aplicação, consolidação e desenvolvimento dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF</li> <li>• Comunicação e relações interpessoais</li> <li>• Contacto com os programas informáticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo de estágio em cada setor</li> <li>• Ordem do plano de estágio</li> <li>• Lacunas na formação do MICF</li> <li>• Falta de confiança e autonomia</li> </ul>
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aperfeiçoamento da unidade curricular de Farmácia Hospitalar</li> <li>• Residência Farmacêutica</li> <li>• Restruturação do Ambulatório</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de recursos humanos</li> <li>• Falta de incentivo aos tutores para o ensino</li> <li>• Dificuldade de acesso ao hospital</li> </ul>

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Caderno do estagiário**

O caderno do estagiário consiste num documento bidirecional, dirigido para estagiários e tutores, que define os objetivos e as atividades de aprendizagem que devem ser concretizadas em cada setor. A elaboração deste caderno demonstra, desde logo, a consideração do SFH pelos seus estagiários e o seu compromisso com o dever de colaboração no ensino, que consta no Artigo 17.º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.<sup>5</sup> Este caderno agregou bastante valor ao meu percurso, pelo seu carácter informativo e didático, permitindo experienciar melhor cada setor, fomentando a minha curiosidade e proatividade.

#### **3.1.2. Apoio e integração na equipa**

Durante a primeira semana, foi feita uma visita guiada às instalações do SFH e foram apresentadas várias formações que exploraram os setores “Gestão, Aprovisionamento e Logística”, “Ensaio Clínicos”, “Farmacotecnia” e “Serviços Clínicos”. Estas formações foram um excelente ponto de partida, permitindo introduzir vários conceitos, contextualizar os setores, contribuindo para uma amistosa receção e integração dos estagiários na equipa. Os farmacêuticos docentes com os quais contactei demonstraram uma participação ativa na partilha de conhecimentos e experiências, manifestando-se sempre disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas. Considero este facto um ponto forte, pois a facilidade de integração resultou numa maior aprendizagem e correto desempenho no setor.

#### **3.1.3. Organização do plano de estágio**

Dado sermos 6 estagiárias em período simultâneo de estágio, foi indispensável a divisão e alternância dos estagiários em cada setor, o que, na minha opinião, aconteceu de forma muito organizada. Permitiu contactar com vários setores, conhecer as suas diferentes especificidades, sendo que a cada momento, em cada setor, apenas existia uma única pessoa em aprendizagem, resultando num acompanhamento mais próximo e individualizado. O meu percurso está representado no **Anexo I**.

#### **3.1.4. Versatilidade de tarefas e funções**

Durante o meu estágio, acompanhei e participei em diferentes atividades e tarefas, permitindo-me compreender o circuito do medicamento no hospital. A passagem por vários setores revelou-se uma experiência enriquecedora a nível pessoal e profissional, na medida

em que aprendi a valorizar todas as etapas inerentes ao seu circuito, bem como todos os profissionais que as executam diariamente.

Durante a minha passagem pelos Serviços Clínicos, acompanhei a validação de prescrições e o preenchimento de boletins de Justificação Clínica de Medicamentos Extra Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (**Anexo II**). Tive oportunidade de participar numa notificação de uma reação adversa ao medicamento CellCept<sup>®</sup>, realizada pela Dra. Rita Crisóstomo (**Anexo III**). Foi interessante verificar o contributo do farmacêutico hospitalar para a farmacovigilância e segurança do medicamento. Ainda neste setor, elaborei uma Folha de Informação do Medicamento, para oferecer aos doentes em ambulatório, contribuindo para a sua literacia em saúde (**Anexo IV**). Acompanhei a Dra. Rita Crisóstomo na visita às enfermarias dos serviços de Dermatologia e Cirurgia Cardiorácica e assisti às suas intervenções junto de médicos e enfermeiros. Também tive a amável oportunidade de acompanhar a Dra. Marisa Caetano na visita médica à Unidade de Queimados, onde as reconciliações terapêuticas e intervenções farmacêuticas são reconhecidas e valorizadas. Na sequência do Projeto de Monitorização de Fármacos Antiepiléticos, colaborei na elaboração e apresentação oral de Fichas de Dados Farmacocinéticos (**Anexo V**), elaboradas para os fármacos levetiracetam, lamotrigina, perampanel, carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico e fenitoína. A monitorização de parâmetros farmacocinéticos é importantíssima para a otimização dos regimes farmacoterapêuticos, pelo que a participação neste projeto foi pertinente e contribuiu para aumentar os meus conhecimentos sobre estes fármacos. O desenvolvimento e apresentação oral de um caso clínico (**Anexo VI**) permitiu-me aprofundar a vertente clínica farmacêutica, sendo uma oportunidade de pesquisa científica e contacto com os programas informáticos, com espírito crítico.

### **3.1.5. Aplicação, consolidação e desenvolvimento dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF**

O estágio permitiu-me aplicar, consolidar e desenvolver os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, constatando a sua importância e utilidade na prática farmacêutica hospitalar. Em todos os setores, exigem-se os conhecimentos lecionados em Farmácia Hospitalar, Farmácia Clínica e Assuntos Regulamentares do Medicamento. Especificamente na Unidade de Farmacocinética Avançada e Terapêutica Personalizada (UFAP) apliquei muitos conhecimentos adquiridos em Biofarmácia e Farmacocinética e na disciplina opcional de Monitorização de Fármacos em Farmacoterapia Personalizada. Já na Radiofarmácia, relembrei alguns conceitos de Física Aplicada e de Química Geral e Inorgânica. As diversas Farmacologias

foram aplicadas nos Serviços Clínicos, tal como as unidades curriculares de Farmacoterapia, Microbiologia, Bacteriologia, Virologia, Bioquímica Clínica, entre muitas outras. O exercício farmacêutico bebe de inúmeras áreas científicas interligadas, sendo necessária uma formação multidisciplinar, contemplada no plano curricular do MICEF.

### **3.1.6. Comunicação e relações interpessoais**

Ao farmacêutico, enquanto membro de uma equipa multidisciplinar, exige-se uma boa e eficaz comunicação. O estágio representou uma preparação para o mercado do trabalho, onde deveremos ser capazes de trabalhar com pessoas de qualquer idade e com níveis de experiência discrepantes. Desenvolvi a minha capacidade de adaptação, que contribui para me dar algum traquejo nas relações interpessoais e profissionais.

### **3.1.7. Contacto com os programas informáticos**

Durante o estágio, contatei com os programas “Serviço de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento” (SGICM) e com o “SClínico”, que utilizei para realizar algumas tarefas do caderno do estagiário, explorando as suas funcionalidades. O contacto com estes programas surge como um ponto forte, porque permite a rastreabilidade do medicamento, registar todas as ações, evitando erros e falhas de comunicação.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Tempo de estágio em cada setor**

O presente estágio teve a duração de 280 horas. Para que cada estagiário possa acompanhar o maior número de áreas possível, reservam-se apenas 3-5 dias em cada setor. Este tempo é demasiado curto face à extensão, complexidade e responsabilidade inerente a cada unidade. Considero que se trata de um ponto fraco, pois impossibilita a aquisição de um conhecimento aprofundado, ficando muitas nuances e detalhes por absorver. Além disso, não foi possível passar por todos os setores do SFH. Todavia, dada a restrição temporal, é compreensível esta distribuição e, apesar disso, considero que foi uma experiência abrangente e enriquecedora, sendo um excelente primeiro contacto prático com a maravilhosa área da Farmácia Hospitalar. Na minha opinião, a duração ideal do estágio seria de 6 meses, de forma a retirar um maior proveito e permitir o meu desenvolvimento de autonomia.

### **3.2.2. Ordem do plano de estágio**

Ao longo do estágio, passei, nesta ordem, pela UFAP; Ensaios Clínicos; Serviços Clínicos; Ambulatório; PEMProxi; Gestão, Aprovisionamento e Logística; Distribuição; Radiofarmácia (**Anexo I**). Creio que teria beneficiado de outra ordem de planificação do estágio, mais lógica e sequencial, de acordo com o circuito do medicamento. Compreendo que tal não foi possível dado o elevado número de estagiários. Apesar disso, permitiu conhecer a organização e requisitos de funcionamento de cada setor, a sua importância no circuito do medicamento e os desafios que limitam a sua atividade.

### **3.2.3. Lacunas na formação do MICF**

Apesar do MICF da FFUC oferecer um plano de estudos versátil e abrangente, alguns conhecimentos revelaram-se superficiais. Uma unidade curricular de Farmácia Hospitalar é insuficiente para o que se espera de um profissional desta área, sendo esta a maior lacuna, no meu ponto de vista. Algumas patologias e medicamentos frequentes em contexto hospitalar são abordados de forma pouco profunda. Além do já esperado desconhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos, contactei com muitos novos princípios ativos. As ciências da saúde evoluem e a inovação terapêutica tende a entrar mais rapidamente na área hospitalar, o que reforça a necessidade de constante atualização técnico-científica do farmacêutico.

### **3.2.4. Falta de confiança e autonomia**

Sendo o primeiro contacto prático com a realidade da Farmácia Hospitalar, é compreensível que, ainda aluna, não esteja apta a desempenhar as funções farmacêuticas com autonomia. O carácter observacional deste curto estágio impediu-me de desenvolver a confiança, experiência e autonomia que esperava alcançar, defraudando as minhas expectativas nesse sentido.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Aperfeiçoamento da unidade curricular de Farmácia Hospitalar**

Ao longo do curso, a área da Farmácia Hospitalar, enquanto vertente do exercício farmacêutico e especialidade farmacêutica, deveria ser mais explorada e aprofundada. Para isso, seria interessante um reforço da unidade curricular de Farmácia Hospitalar e a aposta em formação lecionada por mais farmacêuticos hospitalares, que estão realmente envolvidos na prática assistencial.

### **3.3.2. Residência Farmacêutica**

A Residência Farmacêutica, já prevista em 1962, no Artigo 18.º do Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar, sob a designação de “internato farmacêutico”, foi iniciada efetivamente em 2023.<sup>3</sup> Ao mesmo tempo que iniciei o presente estágio curricular, deram entrada no SFH do CHUC os primeiros 4 residentes da área de Farmácia Hospitalar. Trata-se de um programa de formação teórica e prática de 4 anos conducente à especialização - em Análises Clínicas, Farmácia Hospitalar ou Genética Humana - e ao ingresso na Carreira Farmacêutica no SNS. Tem como objetivo capacitar os farmacêuticos para um exercício profissional autónomo e diferenciado. Constitui uma oportunidade futura de adquirir mais conhecimento e experiência profissional em Farmácia Hospitalar, facilitando o acesso à especialidade.

### **3.3.3. Restruturação do Ambulatório**

Desde a pandemia COVID-19 que o Ambulatório do CHUC funciona em condições caóticas, desorganizadas, com elevado tempo de espera do doente, o que compromete a prestação de um adequado serviço farmacêutico. Planeia-se reestruturar este serviço, que passará para uma nova estrutura, sendo este ponto uma excelente oportunidade de melhoria.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Falta de recursos humanos**

Apesar da benevolência da equipa do SFH, é notória a falta de recursos humanos, a sobrecarga de trabalho e o cansaço acumulado. A falta de condições adequadas aumenta a probabilidade de erros, por isso a maioria dos farmacêuticos do CHUC entregaram um pedido de escusa de responsabilidade. O descontentamento farmacêutico resultou numa significativa adesão à greve da função pública do dia 9 de fevereiro, o que compromete o acesso adequado à saúde pela população, além de ter interferido com o meu estágio. O acompanhamento de estagiários é uma tarefa que requer atenção e disposição, e acredito que o excesso de trabalho pode diminuir o envolvimento do tutor no estágio, além de comprometer a viabilidade da realização de estágios, o que é obviamente uma ameaça.

### **3.4.2. Falta de incentivo aos tutores para o ensino**

Apesar do ensino ser uma função farmacêutica, a falta de incentivo, a nível monetário e a nível de atribuição de créditos pela Ordem dos Farmacêuticos, é uma ameaça ao acompanhamento e motivação dos tutores para a formação dos estagiários.

### **3.4.3. Dificuldade de acesso ao hospital**

A construção do troço do MetroBus em Coimbra tem vindo a dificultar o acesso geral aos HUC. Esta situação reforça a necessidade de expansão da teleconsulta farmacêutica e do Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade (PEMProxi), que permitiria aumentar a acessibilidade ao medicamento, reduzir o tempo de espera e evitar deslocações, com benefício do doente e do ambiente. O desenvolvimento destes serviços exige investimento, em equipamentos e na contratação de farmacêuticos. Neste momento, o PEMProxi está a cargo de apenas dois farmacêuticos para cerca de 10 000 doentes, o que é impraticável e impossibilita a admissão de novas inscrições neste programa. Estas situações ameaçam a correta prestação de cuidados de saúde e o cumprimento da terapêutica crónica dos doentes.

## **4. Conclusão**

Ao fim de sete semanas de estágio, o balanço que faço é bastante positivo. O contacto com a Farmácia Hospitalar permitiu-me ter uma visão global e prática do circuito do medicamento de uso hospitalar e permitiu-me consolidar uma filosofia de atuação direcionada para a pessoa doente. Constatei que o farmacêutico hospitalar desempenha um papel de grande relevância na promoção do uso racional, seguro e eficiente do medicamento. Contudo, senti que, neste momento, os farmacêuticos hospitalares trabalham distantes do doente e dos serviços médicos e isso pode limitar a valorização do seu trabalho e o reconhecimento da sua importância para a população.

Para concluir, com todos os seus pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades, esta experiência representou uma fonte de aprendizagem imensa e evolução pessoal e profissional, que me ajudará como futura farmacêutica. Espero estar à altura dos desafios da profissão, e deixo a porta aberta à possibilidade de ingressar na recente Residência Farmacêutica, para desenvolver as responsabilidades e funções que me foram aqui introduzidas.

## **Referências Bibliográficas**

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 30/2011 - Hospitais E.P.E. **Diário da República**. 43:1ª série (2011) 1274–1277.
2. BROU, Maria Helena Lamas *et al.* - Manual da Farmácia Hospitalar. **Ministério da Saúde**. ISSN 1098-6596. (2005) 69.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962. **Diário da República**. (1993) 1F.
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar** (2018).
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos - Regulamento n. 1015/2021. **Diário da República**. 2.ª série: n.º 244 (2021) 143–159.

## Anexos

### Anexo I – Atribuição das Áreas de Desenvolvimento do Estágio

<b>Área</b>	<b>Pólo</b>	<b>Data Início</b>	<b>Data Fim</b>	<b>Responsável</b>
<b>Ensaio Clínicos</b>	HUC	11/01/2023	13/01/2023	Dra. Marta Nabais
<b>Monitorização Farmacocinética - UFAP</b>	HUC	11/01/2023 (das 8h às 11h)	13/01/2023	Dra. Patrícia Pereirinha
<b>Cuidados Farmacêuticos Serviços Clínicos Ambulatório</b>	HUC	16/01/2023	27/01/2023	Dra. Rita Crisóstomo
<b>PEMProxi</b>	HUC	30/01/2023	03/02/2023	Dra. Maria Manuela Rodrigues
<b>Gestão, Aprovisionamento e Logística</b>	HUC	06/02/2023	10/02/2023	Dra. Adelaide Abreu
<b>Distribuição</b>	HUC	13/02/2023	17/02/2023	Dra. Olga Ribeiro
<b>Radiofarmácia</b>	HUC	20/02/2023	24/02/2023	Dra. Adelaide Lima



## Anexo III – Notificação de uma reação adversa ao medicamento CellCept®

Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos	
 <b>REPÚBLICA PORTUGUESA</b> SAÚDE	 <b>Infarmed</b> Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Nº de Submissão FO-PS-B202301-808	Data Submissão 27-01-2023
Reações Adversas	
Reação 1	
Descrição da RAM diarreia com perda significativa de peso desde setembro de 2022	
Evolução da Reação Desconhecido	Crítérios de Gravidade Clinicamente importante
Data de Início 30-09-2022	Data de Fim 06-01-2023
Duração da Reação 4 Meses	Causalidade Provável
Descrição do Tratamento	
Medicamentos	
Medicamento 1	
Medicamento Cellcept/Micofenolato de mofetil, Comprimido revestido por película, 500 mg	
Lote Desconhecido	Tipo de Autorização AIM - Autorização de Introdução no Mercado
Data de Início 17-09-2016	Data de Fim 06-01-2023
Via de Administração Oral (via)	Dosagem 500 mg
Forma Farmacéutica Comprimido	Medida Tomada Suspensão
Indicação Terapêutica	
Doente	
Iniciais MFG	Sexo Masculino
Data de Nascimento 16-06-1952	Idade à Data da RAM 70 Anos
Peso (kg) 66,5	Altura (cm)
Notificador	
Nome Próprio Rita	
Apelido(s) Crisóstomo	
Concelho Coimbra	
Local de Trabalho CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, E.P.E	
Código Postal 3000	Localidade Coimbra
Qualificação Farmacêutico	Email ritacrisostomo@chuc.min-saude.pt
Telefone/Telemóvel	Nº Carteira/ Cédula Profissional

## Anexo IV – Folha de Informação do Medicamento

Elaborada para o medicamento vismodegib 150 mg cápsulas, sugerido pela Dra. Rita Crisóstomo.



Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

Serviço de Farmácia Hospitalar

### Folha de Informação do Medicamento

#### Vismodegib 150 mg cápsulas

##### Como devo tomar as cápsulas de vismodegib?

As cápsulas devem ser tomadas por via oral, engolidas inteiras com um copo de água, com ou sem alimentos.

As cápsulas não podem ser abertas, partidas nem mastigadas.

##### O que devo fazer se me esquecer de alguma dose?

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar, mas continue com a dose seguinte programada.

##### A que efeitos adversos devo estar atento?

Os efeitos secundários mais comuns são náuseas, vômitos, alterações gastrointestinais, dor abdominal, fadiga, perda de apetite, perda de peso, perda de cabelo (alopecia), prurido, erupções na pele, espasmos musculares, amenorreia (ausência de menstruação) e dor nos braços, pernas e articulações.

##### Vismodegib pode interagir com outros medicamentos?

Informe o seu médico e farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar algum dos medicamentos abaixo indicados, ou outros medicamentos obtidos sem receita médica, ou produtos naturais.

- |                 |                   |                 |                  |
|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|
| - Rifampicina   | - Erva de S. João | - Bosentano     | - Valsartan      |
| - Carbamazepina | - Ezetimiba       | - Glibenclamida | - Topotecano     |
| - Fenitoína     | - Estatinas       | - Repaglinida   | - Sulfassalazina |

##### Vismodegib pode interagir com alimentos?

A absorção do medicamento não é afetada pelos alimentos, podendo ser administrado sem ter as refeições em consideração.

##### Como devo conservar vismodegib 150 mg cápsulas?

- Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade, conservado a temperatura inferior a 30 °C, fora da vista e alcance das crianças.
- Conservar os comprimidos na sua embalagem original e manipulá-los com precaução.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como inutilizar os medicamentos que já não usa. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

##### Outras recomendações:

Devido ao risco teratogénico, não tome este medicamento se estiver grávida ou a planear engravidar. Não pode engravidar, amamentar, nem doar sangue durante o tratamento e até 24 meses após a última dose. Devem ser tomadas medidas adequadas de contraceção por mulheres e homens durante o tratamento e até 24 meses após a sua última dose.

##### Farmacêutico de referência

Nome:

Email: <nome>@chuc.min-saude.pt

Tefefone:

##### Bibliografia:

RCM, Roche Registration GmbH, Erivedge: Resumo das características do medicamento (data da última renovação: 01 de julho de 2021 pelo INFARMED)

## Anexo V – Ficha de Dados Farmacocinéticos

### Ficha de MFC do \*fármaco\*

Classe:

Grupo farmacoterapêutico:

Formas farmacêuticas disponíveis:

Indicações terapêuticas aprovadas:

Indicações para monitorização farmacocinética:

Posologia:

Adultos	
Idosos	
Compromisso renal	
Compromisso hepático	
Gravidez	
Amamentação	
Efeitos adversos mais frequentes	
Interações	

Características Farmacocinéticas:

Volume de distribuição	
Clearance	
Tempo máximo	
Tempo de semivida	
Ligação às proteínas	
Metabolismo	
Biodisponibilidade	

Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco:

Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica:

Estado de equilíbrio	
Tipo de amostra	
Estabilidade da amostra	
Tipo da colheita	
Tipo de cinética	
Margem Terapêutica	
Ajuste de dose	
Otimização da terapêutica	

Bibliografia:

## Anexo VI – Elaboração de um Caso Clínico

NOME [REDACTED] | PU [REDACTED]

1. **Data Nascimento:** 11-01-1986 (36 anos)
2. **Peso:** 50 kg
3. **Serviço Internamento:** Dermatologia **Entrada:** 10/01/2023 **Saída:** 23/01/2023
4. **Diagnósticos:**

Motivo da urgência (09/01/2023):

Queixas de edema facial exuberante, desconforto ocular, odinofagia, disúria, proctalgia (espasmos da musculatura do ânus) com 3 dias de evolução, mucosite oral e genital, lesões cutâneas dolorosas dispersas pelo tegumento (progressão céfalo-caudal) com aparecimento no dia seguinte e agravamento progressivo, febre (39°C), mialgias, astenia, sensação de mal-estar generalizado com 1 dia de evolução.

Pelo mesma sintomatologia recorreu ao SU no dia anterior (08/01/2023), tendo tido alta com indicação para suspender a terapêutica com ácido valproico (iniciado a 04/01/2023) e lamotrigina (iniciada a 26/12/2022).

Motivo do internamento:

**Síndrome de Stevens-Johnson** – muito provavelmente à **lamotrigina** (utilizada para patologia psiquiátrica) já suspensa em 08/01/2023

Antecedentes pessoais:

- Depressão *major* + Psicose afetiva – Perturbação Afetiva Bipolar/ciclotimia, com início há 3 anos, pós-parto
- Prolapso mitral
- Nódulo tiroide LE heterogêneo, com áreas quísticas com cerca de 22 mm de maior eixo
- COVID (março/2022)
- Otite externa esquerda (abril/2022)
- Acidente de viação sem sequelas (outubro/2022)

### 5. Tabela Terapêutica – MEDICAÇÃO HABITUAL (à data de 09/01)

Princípio ativo	Dose	Frequência/Horário	Início	Suspensão
Lorazepam	2.5 mg	1 id / 2 ao deitar	fevereiro/2022	
Clozapina	25 mg	2 id / 1 J + 1 deitar	26/12/2022	
Olanzapina	10 mg	2 id / 1 PA + 1 J	26/12/2022	
Lamotrigina	100 mg	2 id / 1 PA + 1 J	26/12/2022	08/01/2023
Ácido valproico	500 mg	2 id / 1 PA + 1 J	04/01/2023	08/01/2023
Aripiprazol	10 mg	1 id / 1 PA	08/01/2023	

### 6. Sinais Vitais

Os sinais vitais foram monitorizados pelo menos 3 vezes por dia. Os valores da tabela abaixo referem-se à média. Ao longo dos dias de internamento, verifica-se uma diminuição da temperatura corporal, fruto da efetividade da medicação antipirética. Observa-se uma discreta taquicardia, na entrada e na saída. Verifica-se uma melhoria geral dos sintomas vitais até ao dia de alta. Sem dados sobre a frequência respiratória nem sobre a dor quantitativamente.

Dia	Sinais Vitais			
	PA	FC	T	SpO <sub>2</sub>
8	109/66	131	40,1	98-100%;
9	90/56	143	40,1	95%
10	-	-	39,0	-
11	110/65	117	39,4	97%
12	96/59	93	37,9	98%
13	119/71	102	36,7	100%
14	104/65	77	37,0	97%
15	106/57	81	36,7	98%
16	112/64	80	36,7	98%
17	115/78	92	37,0	99%
18	118/69	85	36,7	98%
19	108/60	87	36,6	99%
20	111/67	96	36,6	98%
21	114/56	87	36,5	98%
22	108/65	101	36,6	98%
23	101/70	100	36,1	100%

## 7. Exames Complementares:

**Hemocultura** (11/1): negativo, não se observou crescimento microbiano após 5 dias de incubação.

**Urocultura** (11/1): negativa.

**RX Tórax** (12/1): sem alterações relevantes agudas.

**Biópsia cutânea** (16/1): “diagnóstico: as alterações histológicas são inespecíficas, correspondendo provavelmente a lesão em fase de regressão”.

Análise Bioquímica					
Parâmetro	Unidade	Valor de referência	Entrada (08/01)	Evolução	Saída (23/01)
Glicose	mg/dL	60 – 109	110	→ 136 → 117 → 92 → 82 → 80 →	127
Azoto ureico	mg/dL	7,9 – 20,9	8,8	→ 9,6 → 11,9 → 9,4 → 8,0 → 10,0 →	5,0
Creatinina	mg/dL	0,55 – 1,02	0,62	→ 0,55 → 0,54 → 0,50 → 0,50 → 0,54 →	0,59
Sódio	mmol/L	136 – 146	138	136 → 140 → 141 → 137 → 136 →	139
Potássio	mmol/L	3,5 – 5,1	4,6	→ 4,1 → 3,8 → 3,8 → 4,2 → 3,6 →	3,8
Cloro	mmol/L	101 – 109	101	→ 103 → 105 → 105 → 100 → 98 →	101
Proteínas Totais	g/dL	6,6 – 8,3	6,7	→ 6,5 → 6,1 → 6,0 → 7,0 → 7,0 →	6,7
Albumina	g/dL	3,5 – 5,2	4,2	→ 4,1 → 3,8 → 3,7 → 4,2 → 4,2 →	4,1
Cálcio	mg/dL	8,8 – 10,6	8,8	→ 8,6 → 8,6 → 8,3 → 9,2 → 9,5 →	9,1
Osmolalidade	mOsm/Kg	260 – 302	275	→ 273 → 280 → 280 → 271 → 270 →	276
LDH	U/L	< 274	1011	→ 656 → 329 → 226 → 224 → 183 →	158
AST	U/L	< 31	257	→ 102 → 66 → 18 → 16 → 14 →	14
ALT	U/L	< 34	248	→ 214 → 172 → 97 → 54 → 36 →	23

Fosfatase alcalina	U/L	30 – 120	61	→ 61 → 54 → 48 → 47 → 46 →	40
Gama GT	U/L	< 38	45	→ 45 → 44 → 50 → 48 → 40 →	33
Bilirrubina Total	mg/dL	0,2 – 1,2	0,5	→ 0,3 → 0,4 → 0,3 → 0,4 → 0,5 →	0,6
CK	U/L	< 145	231	→ 255 → 155 → 111 → 54 → 71 →	33
Proteína C Reativa	mg/dL	< 0,50	7,78	→ 12,88 → 14,58 → 9,48 → 1,60 → 0,46 →	0,17
Ácido valproico	ug/mL	50 – 100	60	-	-
Beta-HCG	mUI/mL	< 5	< 1,2	-	-

Hemograma e Hemostase					
Parâmetro	Unidade	Valor de referência	Entrada (08/01)	Evolução	Saída (23/01)
Leucócitos	x10 <sup>9</sup> /L	3,90 – 10,2	5,2	5,0 → 7,5 → 4,0 → 10,0 → 9,5 →	5,3
Neutrófilos	x10 <sup>9</sup> /L	1,50 – 7,70	4,04	→ 5,55 → 1,80 → 6,25 →	2,07
Linfócitos	x10 <sup>9</sup> /L	1,10 – 4,50	0,78	→ 1,05 → 1,41 → 2,58 →	2,81
Monócitos	x10 <sup>9</sup> /L	0,10 – 0,90	0,23	→ 0,78 → 0,71 → 1,07 →	0,34
Eosinófilos	x10 <sup>9</sup> /L	0,02 – 0,50	0,16	→ 0,06 → 0,01 → 0,02 →	0,01
Basófilos	x10 <sup>9</sup> /L	0,00 – 0,20	0,02	→ 0,03 → 0,02 → 0,08 →	0,03
Eritrócitos	x10 <sup>12</sup> /L	4,0 – 5,2	4,15	→ 3,35 → 3,67 → 3,52 → 4,13 → 4,10 →	4,08
Hemoglobina	g/dL	12,0 – 16,0	12,0	→ 9,7 → 10,3 → 10,0 → 11,8 → 12,0 →	12,0
Hematócrito	%	36 – 46	35,4	→ 28,4 → 30,6 → 30,3 → 36,1 → 35,0 →	34,8
VCM	fL	80 – 100	85,3	→ 84,8 → 83,4 → 86,1 → 87,4 → 85,4 →	85,3
Hb Corpuscular Média	pg	26 – 34	28,9	29,0 → 28,1 → 28,4 → 28,6 → 29,3 →	29,4
C. Hb Corpuscular Média	g/dL	31 – 37	33,9	34,2 → 33,7 → 33,0 → 32,7 → 34,3 →	34,5
Coefficiente Variação Eritrócitos	-	11,5 – 15,0	12,4	→ 13,1 → 12,5 → 12,9 → 12,7 → 13,0 →	13,2
Plaquetas	x10 <sup>9</sup> /L	150 – 400	202	→ 232 → 297 → 359 → 560 → 469 →	329
Volume Plaquetar Médio	fL	8,5 – 12,0	10,0	→ 10,0 → 9,8 → 9,9 → 9,7 → 9,8 →	9,5
Plaquetócrito	%	0,20 – 0,45	0,20	→ 0,23 → 0,29 → 0,35 → 0,54 → 0,46 →	0,31
Coefficiente Variação Plaquetas		9,0 – 17,0	10,7	→ 10,5 → 9,7 → 10,6 → 10,5 → 10,0 →	10,9
Tempo de Protrombina (+ Controlo)	seg.	9,4 – 12,5	Volume incorreto	→ 12,3 → 12,1 → 11,6 → 11,6	-
Protrombinémia	%	70 – 120	Volume incorreto	→ 91 → 93	-

INR	-	-	Volume incorreto	→ 1,06 → 1,04	-
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (+ Controlo)	seg.	24,8 – 36,8	Volume incorreto	→ 24,4 → <b>23,3</b> → 27,9 → 27,9	-
Ratio TTPA	-	0,81 – 1,19	Volume incorreto	→ 0,87 → 0,84	-

## 8. Tratamento médico

Relativamente ao tratamento médico nas **urgências**, nos dias 8 e 9 de janeiro, foi prescrito:

- Clemastina 2 mg/2 mL sol inj Fr 2 ml IM IV
- Cloreto de sódio 9 mg/mL Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV
- Hidrocortisona 100 mg pó sol inj Fr IM IV
- Metilprednisolona 125 mg pó sol inj Fr IM IV
- Metilprednisolona 500 mg pó sol inj Fr IM IV
- Metamizol magnésico 2000 mg/5 mL sol inj Fr 5 mL IM IV
- Paracetamol 10 mg/ml sol inj Fr 100 mL IV
- Polielectrol sol inj Fr/ Saco 1000 ml IV

Não foi possível saber o que foi de facto administrado, pois os registos do serviço de urgência estão em outra plataforma, em que o farmacêutico não tem acesso, de acordo com o que me foi explicado.

Já durante o **INTERNAMENTO**, o **tratamento farmacológico** foi o efetuado na tabela ponto 9, o que inclui 3 bólus de corticoterapia endovenosa e posteriormente oral (metilprednisolona 24 mg) e soroterapia, reposição hidroeletrólítica e lubrificação ocular. Durante o internamento, houve observação regular pela Oftalmologia, uma vez que a doente teve complicações corneanas, além da observação pela Psiquiatria, tendo sido feito o ajuste da medicação psiquiátrica.

Relativamente ao **tratamento não farmacológico**, prescreveram-se:

- Cuidados tópicos à ferida, de forma contínua, com roupa esterilizada;
- Isolamento de contacto, devido a risco de infeção da doente;
- Vigilância da integridade da pele, com observação de mexer com muito cuidado no corpo, não esfregar a pele;
- Monitorização da eliminação urinária, por pote urinário;
- Monitorização da glicémia capilar;
- Monitorização de sinais vitais, com saturação de O<sub>2</sub>, pelo menos 3x/dia;
- Balanço hídrico, com registo de líquidos ingeridos, incluindo água;
- Mudar o penso do olho direito 3x/dia.

Devido a complicações na mucosa oral, a **dieta** foi alterada para dieta líquida enriquecida/cremosa/sólida fria (10/01 – 18/01). Mais tarde, para dieta pastosa (19/01 – 23/01)

Durante o internamento, à lista de problemas acresceu uma **anemia normo/normo (Hb 10,8)** e **rinite com sobreinfeção bacteriana**.

## 9. Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO (10/01 – 23/01)

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt	Observação	Duração da terapêutica
<b>Nistatina + Lidocaína + Bicarbonato de sódio Susp Oral Fr 250 mL</b>	Susp. Oral	5 mL	Bucal	4 id	9h, 12h, 18h, 23h	1		10/01 – 23/01
<b>OLANZapina 10 mg Comp orodisp</b>	Comp. Orodispersível	10 mg	Oral	2 id	9h, 20h	2		11/01 – 23/01
<b>CloZAPina 25 mg</b>	Comp.	50 mg	Oral	1 id	22h	2		11/01 – 23/01
<b>LORazepam 2,5 mg</b>	Comp.	5 mg	Oral	1 id	22h	2		11/01 – 23/01
<b>LORazepam 1 mg</b>	Comp.	1 mg	Oral	Toma única	14h	1		11/01 (apenas)
<b>Aripiprazol 10 mg</b>	Comp.	10 mg	Oral	2 id	9h, 13h	2		11/01 – 23/01
<b>Hidrocortisona 10 mg/g Cr Bisn 30g</b>	Creme	1 unidade	Cutâneo	2 id	7h, 19h	1	Na face misturado com nadiclox	11/01 – 12/01
<b>Ácido fusídico 20 mg/g Pom Bisn 15g</b>	Pomada	1 aplicação	Cutâneo	4 id	7h, 12h, 16h, 21h	1	Gase gorda depois. Na área genital e labial	11/01 – 23/01
<b>Amoxicilina 1000 mg + ác. Clavulânico 200 mg</b>	Pó	1200 mg	IV	3 id	6h, 14h, 22h	3		11/01 – 18/01
<b>Amoxicilina 500 mg + ác. Clavulânico 125 mg</b>	Comp.	625 mg	oral	3 id	7h, 15h, 23h	3		19/01 – 21/01
<b>Gentamicina 3 mg/g pom oft bisnaga 3,5 g</b>	Pom. Oft.	1 aplicação	Oftálmico	3 id	6h, 14h, 22h	3	Nos 2 olhos	11/01 – 16/01
<b>Paracetamol 10 mg/ml sol inj fr 100 ml IV</b>	Sol. Inj.	1000 mg	IV	SOS3	SOS até 3 id	3	Se dor ou febre	11/01 – 18/01
<b>Hidroxiopropilmetilcelulose 0,3% e dextrano 0,1% Colírio Frs</b>	Colírio, sol.	1 gota	Oftálmico	8 id	7h, 9h, 11h, 13h, 15h, 17h, 19h, 22h	1	Nos 2 olhos	11/01 – 23/01
<b>Pantoprazol 40 mg</b>	Pó sol. Inj.	40 mg	IV	1 id	9h	1		11/01 – 18/01
<b>Pantoprazol 40 mg GR</b>	Comp. Gast.	40 mg	Oral	1 id	7h	1		19/01 – 23/01
<b>Polielelectrol + glucose 50mg/ml Sol in Fr/ Sac 1000 ml</b>	Sol. inj.	1500 mL	IV	1 id	14h	1	A 60 cc/hora	11/01 – 15/01
<b>Polielelectrol + glucose 50mg/ml Sol in Fr/ Sac 1000 ml</b>	Sol. Inj.	500 mL	IV	2 id	9h, 15h	2	A 80 cc/hora	16/01 – 18/01
<b>Metilprednisolona 500 mg Fr</b>	Pó sol. Inj.	500 mg	IV	Toma única	16h	1		11/01 (apenas)
<b>Metilprednisolona 125 mg Fr</b>	Pó sol. Inj.	250 mg	IV	Toma única	16h	1		12/01 (apenas)
<b>Metilprednisolona 40 mg Fr</b>	Pó+solv in	20 mg	IV	2 id	9h, 21h	1		13/01 – 19/01
<b>Metilprednisolona 16 mg</b>	Comp.	24 mg	oral	1 id	Pequeno Almoço	1		19/01 – 23/01
<b>Enoxaparina sódica 20 mg/0,2 mL Ser 0,2 mL</b>	Sol. Inj.	20 mg	SC	1 id	19h	1		11/01 – 23/01
<b>Esessante alimentar instantâneo isento de amido de milho Emb 300 g</b>	Pó	1 unid	Oral	6 id	8h, 12h, 15h, 18h, 20h, 22h	1		11/01 – 23/01
<b>Vaselina e lanolina pomada, bisnaga 100 g</b>	Pom.	1 aplicação	Tópica	6 id	0h, 4h, 8h, 12h, 16h, 20h	1	Aplicar nas áreas de pele infectadas, incluindo face	13/01 – 23/01
<b>Ofloxacina 3 mg/mL col, sol Fr 10 mL</b>	Col, sol.	1 gota	Oftálmico	5 id	7h, 11h, 15h, 19h, 23h	1	Colocada 1.º que o terricil	16/01 – 23/01
<b>Oxitetraciclina 5 mg/g Pom oft bisnaga 5 mg</b>	Pom. Oft.	1 aplicação	Oftálmico	3 id	0h, 8h, 16h	1	No olho direito por antes do terricil; no olho esquerdo por 3x/dia	17/01 – 23/01
<b>Carbómero 3 mg/g gel oft bisnaga 10 g</b>	Gel oft.	1 gota	Oftálmico	12 id	9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h	1	No olho esquerdo	18/01 – 23/01
<b>Ciclopentolato 10 mg/mL, sol Fr 5 ml (1%)</b>	Col, sol.	1 gota	Oftálmico	2 id	9h, 20h	1	No olho direito	18/01

## 10. Principais interações

Major	
<b>Ácido valproico + lamoTRigina</b>	O ácido valproico aumenta a concentração e o t <sub>1/2</sub> de lamotrigina até 3x, por diminuir a glucuronidação hepática, essencial para o seu metabolismo.
<b>LORazepam + OLANZapina + cloZAPina + aripiprazol + lamoTRigina</b>	Todos aumentam a sedação e sonolência.
<b>CloZAPina + aripiprazol + OLANZapina</b>	Ambos prolongam o intervalo QT, com risco aumentado de efeitos cardiovasculares, como pressão arterial baixa e paragem cardiorrespiratória. Além disso, têm efeitos antidopaminérgicos, podendo desencadear sintomas extrapiramidais.
Monitorizar	
<b>Ácido valproico + OLANZapina</b>	Risco aumentado de problemas hepáticos.
<b>Ácido valproico + (cloZAPina + aripiprazol)</b>	O ácido valproico diminui os níveis de cloZAPina e aripiprazol, por competição de ligação às proteínas plasmáticas.
<b>Enoxaparina + (Hidrocortisona + metilprednisolona)</b>	O efeito dos corticosteroides nos anticoagulantes orais é variável, com efeito anticoagulante aumentado ou diminuído.
<b>(Hidrocortisona + metilprednisolona) + (aripiprazol + cloZAPina)</b>	A hidrocortisona e metilprednisolona diminuem o efeito destes fármacos, por aumentarem a metabolização hepática via CYP3A4.

## 11. Orientação Terapêutica a prosseguir

Tem alta com:

- Alimentação como tolerar;
- Hidratação;
- Parte psiquiátrica: medicação psiquiátrica habitual, com o ajuste da clozapina e seguimento particular;
- Parte dermatológica: Vaselina no corpo, Fucidine (ácido fusídico) nos lábios, Medrol (metilprednisolona) 16 mg durante 5 dias e depois 8 mg. Consulta na Dermatologia para dia 01/02/2023 com análises, com seguimento no dia 10/02/2023;
- Parte ocular: lágrimas artificiais hora/hora + terricil 3 id – será chamada para reavaliação. Consulta na Oftalmologia para dia 02/02/2023, com seguimento no dia 09/02/2023, depois para dia 15/02/2023 (cancelada e remarcada para 23/02/2023);
- Nota: Não tomar nenhum antiepilético! Não tomar fármacos extra-hospitalares, todas as tomas devem ser sob observação!

## 12. Reconciliação terapêutica

De acordo com os escassos dados disponíveis, a melhor reconciliação terapêutica possível de elaborar é a seguinte:

Princípio ativo	FF	Dose	Frequência/Horário	Observação	
<b>Lorazepam</b>	Comp.	5 mg	1 id / 2 ao deitar	-	Mantém
<b>Olanzapina</b>	Comp.	10 mg	2 id / 1 PA + 1 J	-	Mantém
<b>Clozapina</b>	Comp.	25 mg	1 id / 2 ao deitar	-	Altera (ajuste Psiquiatria)
<b>Vaselina</b>	Pasta	-	?	No corpo	Inicia*
<b>Ácido fusídico 20 mg/g [Fucidine]</b>	Creme	-	?	Nos lábios	Inicia*
<b>Cloridrato de Oxitetraciclina 5 mg/g [Terricil]</b>	Pomada oftálmica	-	3id	-	Inicia*
<b>Lágrimas artificiais</b>	Colírio		Hora/hora	-	Inicia*
<b>Metilprednisolona</b>	Comp.	16 mg	?	Durante 5 dias	Inicia*
<b>Metilprednisolona</b>	Comp.	8 mg	?	Até consulta a 01/02 (4 dias)	Inicia*

\*já iniciado no internamento

### 13. Discussão

Perante este caso, decidi investigar mais sobre a **Síndrome de Steven-Johnson (SSJ)**.

A SSJ é uma reação adversa rara e grave, potencialmente fatal, com curso clínico prolongado, caracterizada por necrólise epidérmica mucocutânea grave e descolamento da epiderme. Ao destruir a barreira cutânea, deixa o doente desprotegido e vulnerável. É maioritariamente induzida por fármacos, sendo uma reação de hipersensibilidade tardia, idiossincrática, independente da dose utilizada. Entre os fármacos de maior risco incluem-se sulfonamidas, antiepiléticos, alopurinol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) do grupo oxícam. O fármaco mais associado à SSJ é a **lamotrigina** e em segundo lugar a carbamazepina. Por outro lado, pode não estar relacionada com a toma de fármacos, tendo como causa infeções virais ou bacterianas, incluindo HIV, herpesvírus e *Mycoplasma pneumoniae*.

A fisiopatologia da SSJ não é completamente compreendida, mas ocorre uma apoptose generalizada dos queratinócitos, mediada por linfócitos T e células NK. Alguns estudos indicam que a granulinsina pode ser o principal mediador da destruição dos queratinócitos, por ser uma molécula altamente expressa nas bolhas dos pacientes com SSJ, estando os níveis de granulinsina relacionados com a doença. O risco de desenvolver SSJ aumenta com a presença de processos infecciosos, doenças autoimunes e alguns fatores genéticos. Os alelos HLA-B\*15:02 nos chineses, HLA-B\*31:01 nos japoneses, HLA-B\*44:03 nos coreanos, foram identificados e associados ao aumento da suscetibilidade à SSJ induzida por lamotrigina e carbamazepina. Outros fatores de risco incluem ser do sexo feminino e etnia não-branca.

Os sintomas iniciais surgem 1-3 semanas após a exposição ao fármaco e são inespecíficos, incluindo febre, mal-estar, rinorreia, fotofobia e eritema. Estão frequentemente presentes lesões cutâneas e lesões nas mucosas oral, respiratória, conjuntival e geniturinária. As lesões geralmente começam como máculas eritematosas mal definidas difusas, que evoluem para vesículas e bolhas que descamam. Esta fase aguda dura 8-12 dias, resultando em áreas dolorosas de pele que começa a reepitelizar após 1 semana do início dos sintomas. A recuperação pode demorar semanas a meses, dependendo da gravidade.

Pode provocar **complicações a longo prazo**, que podem ser incapacitantes, particularmente complicações oculares, infeções da pele, sepsis, insuficiência respiratória, estenoses ao longo dos tratos gastrointestinal e geniturinário. Normalmente as lesões da pele não deixam cicatrizes, mas as lesões da mucosa podem levar a complicações tardias, podendo provocar sangramentos e estreitamentos dos locais afetados.

O diagnóstico é realizado através de biópsia cutânea, com achados de necrose dérmica. O tratamento inclui suspender imediatamente o fármaco causador, hospitalização, controlo de sintomas, imunoglobulina intravenosa, corticosteroides, ciclosporina e plasmaférese. **Para minimizar o risco de ocorrer SSJ associado à lamotrigina, deve-se iniciar com baixa dose e titular lentamente.**

Os clínicos identificaram a **lamotrigina** como o possível fármaco causador deste episódio. Decidi investigar mais sobre a lamotrigina. A lamotrigina têm indicações terapêuticas aprovadas para a epilepsia e para a doença bipolar. Tendo em conta a história clínica da doente, este fármaco teria indicação na prevenção de episódios depressivos em doentes com doença bipolar, de acordo com o RCM.

A lamotrigina é um fármaco que sofre **glucuronidação hepática**, portanto fármacos que alterem a glucuronidação hepática vão interagir fortemente com a metabolização deste fármaco, como é o caso do **ácido valproico**. Além disso, a lamotrigina sofre um processo de **autoindução**, ou seja, induz as próprias enzimas que a metabolizam, sendo necessário um escalonamento de doses. O esquema posológico da lamotrigina é complexo, depende da indicação terapêutica para o qual está a ser utilizado e da semana de tratamento. Para a doença bipolar, de acordo com o RCM, o regime terapêutico da lamotrigina é o seguinte:

- ❖ “Monoterapia OU terapêutica de associação SEM valproato e SEM indutores da glucuronidação da lamotrigina
  - Semanas 1 + 2: 25 mg/dia (uma vez por dia)
  - Semanas 3 + 4: 50 mg/dia
  - Semana 5: 100 mg/dia
  - Dose de estabilização alvo (Semana 6): 200 mg/dia
- ❖ Terapêutica de associação COM valproato:
  - Semanas 1 + 2: 12,5 mg/dia
  - Semanas 3 + 4: 25 mg/dia

- Semana 5: 50 mg/dia
- Dose de estabilização alvo (Semana 6): 100 mg/dia
- ❖ Terapêutica de associação SEM valproato e COM indutores da glucuronidação da lamotrigina:
  - Semanas 1 + 2: 50 mg/dia
  - Semanas 3 + 4: 100 mg/dia
  - Semana 5: 200 mg/dia”

A lamotrigina foi introduzida 9 dias antes do valproato, o que significa que estaríamos perante uma terapêutica de associação SEM valproato e SEM indutores da glucuronidação da lamotrigina.

À data da urgência (8/01/2023), a doente tinha iniciado a terapêutica com lamotrigina há 13 dias, pelo que estaríamos na 2.<sup>a</sup> semana e a dose deveria ser 25 mg/dia e não 200 mg/dia, como a doente estaria a fazer (100 mg lamotrigina 2 id). Isto levanta várias questões: será que a doente indicou corretamente a dosagem? Será que os registos foram adequadamente transcritos? Será que ocorreu um erro de prescrição gravíssimo? Esta questão da inadequação da dose nunca foi mencionada nos registos.

Além disso, quando se adicionou o **ácido valproico (VPA)**, a dose deveria ter sido ajustada para um valor ainda menor, devido a uma interação *major* já identificada, esquematicamente representada na figura abaixo. O **ácido valproico** é um inibidor das UDPGTs (UDP-glucuronosiltransferases), o que reduz a glucuronidação hepática, essencial para a depuração de lamotrigina (LTG), aumentando a sua concentração plasmática, o que pode desencadear fenómenos de toxicidade, nomeadamente erupções cutâneas e em casos mais graves, o SSJ.

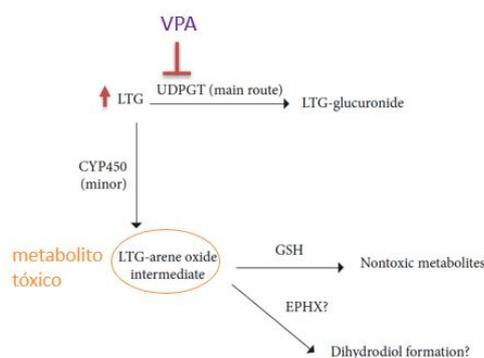


FIGURE 1: Metabolism pathways of lamotrigine. UDPGT: uridine diphosphate glucuronosyltransferase; EPHX: epoxide hydrolase; GSH: glutathione.

Além disso, estando a glucuronidação inibida, o metabolismo da LTG é desviado para a formação de um metabolito reativo, o “arene oxide”, que se pode ligar covalentemente a proteínas, DNA e RNA, levando a danos celulares. Por sua vez, este metabolito é eliminado por reações enzimáticas envolvendo hidrolases microssomais e GSH-transferases. Estas enzimas são polimórficas, sendo que um polimorfismo genético pode levar ao aumento de toxicidade da lamotrigina. Por outro lado, a diminuição das reservas de glutatona também podem desencadear SSJ. Por isso, suspeito que a associação da lamotrigina com ácido valproico tenha contribuído para o desencadear da SSJ.

Apesar de tudo isto, a doente foi adequadamente vigiada durante o internamento e os tratamentos e cuidados prestados foram adequados. A doente continua a ser acompanhada em consultas externas no CHUC, e mostra estar a evoluir favoravelmente.

#### Bibliografia:

1. Vázquez M, Maldonado C, Guevara N, et al. Lamotrigine-Valproic Acid Interaction Leading to Stevens-Johnson Syndrome. *Case Rep Med*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/5371854
2. Edinoff AN, Nguyen LH, Fitz-Gerald MJ, et al. Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. *Psychopharmacol Bull*. 2021;51(2):96-114.
3. Lexicomp - Lamotrigina. Accessed February 9, 2023. [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat\\_ff4669712?cesid=6KMH8Hjki9a&searchUrl=%2Fico%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dlamotrigina%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Dlamotrigina#off-label](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_ff4669712?cesid=6KMH8Hjki9a&searchUrl=%2Fico%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dlamotrigina%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Dlamotrigina#off-label)
4. GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos L. RCM LAMOTRIGINA. Accessed February 10, 2023. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

## **Parte II**

### **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

#### **Farmácia Santa Cristina**

Sob orientação da Dra. Rita Santos

## Lista de Abreviaturas

<b>AOBP</b>	Medição Automatizada da Pressão ( <i>Arterial Automated Office Blood Pressure</i> )
<b>COVID-19</b>	Doença do Coronavírus 2019
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>MAPA</b>	Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
<b>MG</b>	Medicamentos Genéricos
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
<b>SWOT</b>	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças ( <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i> )
<b>TAF</b>	Técnico Auxiliar de Farmácia
<b>TRAg</b>	Testes Rápidos de Antigénio
<b>UAH</b>	Unidade de Apoio ao Hipertenso

## **1. Introdução**

O presente relatório foi elaborado no âmbito da unidade Estágio Curricular, incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). Apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) fundamentada, que avalia o estágio numa perspetiva interna e externa, tendo em conta os conhecimentos adquiridos no curso e a sua aplicabilidade na face mais visível da profissão farmacêutica – a Farmácia Comunitária. O meu estágio decorreu entre os dias 2 de março e 21 de junho de 2023, na Farmácia Santa Cristina, sob orientação da Dra. Rita Santos.

A Farmácia de Oficina é um espaço de saúde e bem-estar. Pela sua proximidade e acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema Nacional de Saúde. O farmacêutico comunitário, enquanto agente de saúde pública e especialista do medicamento, tem como principal missão dispensar e aconselhar sobre o uso correto dos medicamentos para uma utilização segura e eficaz, identificar pessoas em risco, detetar precocemente diversas doenças e promover um estilo de vida mais saudável.<sup>1</sup> Dado o elevado grau de responsabilidade que a profissão incorpora, exige-se o cumprimento de um rigoroso código deontológico, para além das normas jurídicas, para um exercício farmacêutico com a maior ética, diligência e zelo.<sup>2</sup>

## **2. Farmácia Santa Cristina**

A Farmácia Santa Cristina iniciou a sua atividade em 2018. Integra o grupo Salrifarma – Produtos Farmacêuticos, Lda., da qual fazem parte outras três farmácias e uma parafarmácia. Localizada em Condeixa-a-Nova, esta farmácia procura estar próxima da população, estando aberta diariamente, num horário alargado das 8h30 às 20h30 de segunda a sábado, e aos domingos e feriados das 9h às 14h. A proximidade ao centro de saúde, a um hipermercado, a um ginásio e a um posto de combustível, torna a Farmácia Santa Cristina propícia ao contacto diário com diversos utentes, de todas as faixas etárias e sociais, incluindo um importante grupo de clientes fidelizados. No seu espaço, disponibiliza um amplo conjunto de serviços, nomeadamente Consultas de Nutrição, Podologia, Acupuntura, Medição de Parâmetros Bioquímicos e Pressão Arterial, Realização de Testes Rápidos de Antigénio (TRAg), Sessões de Acompanhamento de Cessaçã Tabágica e Recolha de medicamentos pelo VALORMED. É uma Unidade de Apoio ao Hipertenso (UAH), que permite realizar a medição automatizada da pressão arterial sem assistência (*Automated Office Blood Pressure - AOBP*) e a Monitorização

Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) de 48h, anulando o "efeito de bata branca". Possui, ainda, um serviço de Entregas ao Domicílio.

Sob a Direção Técnica da Dra. Ana Rita Gonçalves Pereira, esta farmácia conta com outros quatro farmacêuticos – Dra. Rita Santos (farmacêutica substituta), Dra. Inês Andrade, Dr. Diogo Gonçalves, Dra. Inês Duarte – e dois Técnicos Auxiliares de Farmácia (TAF) – Lisete Garrido e Leonardo Costa.

### 3. Análise SWOT

Tendo em conta os conhecimentos adquiridos no curso e a sua aplicabilidade na farmácia, elaborei uma análise SWOT fundamentada, resumida na **Tabela I**, que avalia o estágio numa perspetiva interna, procurando os pontos fortes e fracos, e numa perspetiva externa, procurando as oportunidades e eventuais ameaças.

**Tabela I** – Análise SWOT: principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Integração na equipa técnica</li> <li>• Participação nas reuniões da equipa</li> <li>• Variedade de tarefas farmacêuticas na farmácia</li> <li>• Consolidação dos conhecimentos adquiridos no MICF</li> <li>• Treino de diversos casos práticos</li> <li>• Ações de formação internas e externas</li> <li>• Dinamização da farmácia</li> <li>• Diversidade de utentes e casos</li> <li>• Época do ano e duração do estágio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevado número de estagiários</li> <li>• Erros de stock e de localização</li> <li>• Insegurança e inexperiência no atendimento</li> <li>• Associação entre DCI e nome comercial</li> <li>• Lacunas no plano curricular do MICF</li> </ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espaço, instalações e equipamentos</li> <li>• Serviços e atividades para a população</li> <li>• Utentes fidelizados e intervenção farmacêutica</li> <li>• Redes sociais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venda de MNSRM fora das farmácias</li> <li>• Medicamentos esgotados e alterações constantes de preço</li> <li>• Falta de confiança nos medicamentos genéricos</li> <li>• Receitas manuais</li> </ul>

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Integração na equipa técnica**

A equipa da Farmácia Santa Cristina é jovem e pró-ativa. Desde o primeiro dia que me senti bem-vinda e integrada numa equipa onde reina a simpatia e entreaajuda. Todos, sem exceção, demonstraram compreensão e disponibilidade para esclarecer as muitas dúvidas de uma estagiária curiosa. As características desta equipa não foram novidade para mim, uma vez que realizei um estágio de verão em 2021 nesta farmácia, em época de COVID-19. Com o fim da pandemia, a diminuição da realização de TRAg e a queda da obrigatoriedade do uso de máscara, o quotidiano de uma farmácia comunitária revelou-se totalmente diferente, superando as minhas expectativas e revelando-se uma experiência desafiante.

#### **3.1.2. Participação nas reuniões da equipa**

Enquanto estagiária, tinha oportunidade de assistir e intervir nas reuniões quinzenais da equipa, onde se discutiam vários assuntos relacionados com o quotidiano da farmácia. Por reunião, apresentava 2 produtos, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou suplementos alimentares, de forma a relembrar as suas características à equipa e promover assim a sua rotatividade. Estas intervenções facilitaram a minha integração na equipa, incentivando-me a conhecer os produtos, facilitando o seu posterior aconselhamento.

#### **3.1.3. Variedade de tarefas farmacêuticas na farmácia**

A minha experiência foi muito abrangente, por me permitir compreender e praticar com supervisão muitas das funções farmacêuticas desempenhadas numa farmácia. Durante as primeiras semanas, estive maioritariamente no *backoffice*, onde aprendi a trabalhar com o programa informático Sifarma 2000<sup>®</sup> e o seu novo Módulo de Atendimento. Aprendi a rececionar encomendas diárias de vários armazenistas e laboratórios, conferindo atentamente quantidades, validades e preços. Arrumei os medicamentos, de acordo com a localização atribuída no Sifarma 2000<sup>®</sup>, nomeadamente no *robot*, nas prateleiras, nas gavetas, nos lineares, na gôndola e no frigorífico, o que permitiu um primeiro contacto com algumas embalagens secundárias e nomes comerciais. Compreendi como é feita a gestão de *stocks*, de prazos de validade e de produtos sem rotação. Preparei e rotulei medicamentos manipulados e preenchi a sua ficha de preparação. Sempre que possível, observei atentamente os atendimentos de farmacêuticos experientes, tentando absorver o máximo de informações prestadas, anotando o mais importante. Aprendi a dispensar os vários tipos de receitas e medicamentos

psicotrópicos. Durante o estágio, assisti à conferência do receituário e ao seu fecho no último dia de cada mês. Realizei determinações de parâmetros bioquímicos e pressão arterial, participei em campanhas de *marketing*, entre muitas outras tarefas.

#### **3.1.4. Consolidação dos conhecimentos adquiridos no MICF**

Para compreender a gestão, funcionamento e dinamização de uma farmácia são imprescindíveis os conhecimentos de Organização e Gestão Farmacêutica, Deontologia e Legislação Farmacêutica, Comunicação e *Marketing* Farmacêutico. A preparação de manipulados exigiu o domínio de técnicas aprendidas em Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica. Durante a interação farmacêutico/doente/medicamento ao balcão, recorri a vários conhecimentos adquiridos em praticamente todas as unidades curriculares, sobretudo nas diversas Farmacologias, Indicação Farmacêutica, Farmácia Clínica, Fitoterapia, Plantas Medicinais, Bioquímica Clínica, Bacteriologia, Virologia, entre muitas outras.

#### **3.1.5. Treino de diversos casos práticos**

No decurso do estágio, treinaram-se dezenas de casos práticos, em que farmacêuticos e estagiários simulavam atendimentos possíveis de ocorrer ao balcão. A meu ver, este aspeto é dos pontos mais fortes do meu estágio, preparando-me para o verdadeiro atendimento posterior. Aprendi detalhadamente como fazer um aconselhamento farmacêutico personalizado e de qualidade, como interagir com o utente, as perguntas a colocar, que produtos a aconselhar em cada situação, técnicas de *cross-selling*, medidas farmacológicas e não farmacológicas, e em que situações encaminhar o doente para o médico.

#### **3.1.6. Ações de formação internas e externas**

Tive oportunidade de assistir a formações, internas e externas, realizadas por delegados de vários laboratórios. Presenciei, na farmácia, formações sobre produtos da Tilman<sup>®</sup> e sobre o Thrombovarix<sup>®</sup>, Sedanoc<sup>®</sup>, Veltuss<sup>®</sup> e Duodix<sup>®</sup>. Assisti a duas formações externas sobre protetores solares da Avène<sup>®</sup> e produtos da Aboca<sup>®</sup>. Estas formações contribuíram para aprofundar o meu conhecimento sobre os vários produtos, permitindo-me fazer um melhor aconselhamento.

#### **3.1.7. Dinamização da farmácia**

A Farmácia Santa Cristina é dinâmica e recetiva a novas ideias. Participei na dinamização do seu espaço de atendimento, onde fizemos algumas alterações na disposição do mobiliário

e de produtos. Colaborei na elaboração de montras temáticas, para captar a atenção do público e aumentar a rotatividade e a notoriedade dos produtos. Fiz também uma publicação para as redes sociais da farmácia, com o objetivo de aumentar a literacia em saúde. Participei em campanhas de *marketing*, tendo contribuído para a génese e concretização de um projeto único da Farmácia Santa Cristina no âmbito do mês do coração, maio: a RODA+SAÚDE (Anexo I).

### **3.1.8. Diversidade de utentes e casos**

Tive oportunidade de estagiar em diferentes horários, fins de semana e feriados, o que possibilitou o contacto com uma heterogeneidade de pessoas e casos. O público diversificado da farmácia e as diferentes particularidades de cada atendimento são uma oportunidade imensa de aprendizagem, o que nos prepara adequadamente para o exercício futuro da profissão.

### **3.1.9. Época do ano e duração do estágio**

A época do ano em que decorreu o estágio permitiu presenciar o aconselhamento de quase todo o tipo de produtos na farmácia, incluindo produtos sazonais de verão, como de emagrecimento, proteção solar e repelentes de insetos. A duração de 648h de estágio em Farmácia Comunitária parece-me adequada para um breve contacto prático com a realidade da profissão, compreender as tarefas que executam diariamente e os seus principais desafios. Quando comecei a sentir-me mais autónoma e confortável a desempenhar as tarefas, o estágio terminou.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Elevado número de estagiários**

Simultaneamente ao decurso do meu estágio, decorriam outros 3 estágios, curriculares e profissionais, em MICEF, TAF e Licenciatura em Farmácia. A farmácia esteve sempre com aprendizes, o que sobrecarregava os tutores e limitava o acompanhamento personalizado. Ainda assim, nesta equipa de estagiários prevaleciam o espírito de companheirismo e o desejo de aprender, tornando-se uma experiência agradável de partilhar.

### **3.2.2. Erros de stock e de localização**

Ao longo do estágio deparei-me com alguns erros, quer de *stock*, quer na localização atribuída ao produto. Muitos destes erros eram originados por nós, numerosos estagiários.

Estes erros, no momento do atendimento, provocavam algum embaraço, representado uma fonte adicional de stresse e um ponto fraco do meu estágio. Constituíram-se, também, oportunidades de aprendizagem.

### **3.2.3. Insegurança e inexperiência no atendimento**

Apesar de ter realizado um estágio de verão em Farmácia Comunitária, dada a situação pandémica, não adquiri muita experiência no atendimento, no aconselhamento farmacêutico, nem na execução da maioria das tarefas desempenhadas na farmácia, pelo que a insegurança e o medo de falhar eram constantes. A minha inexperiência com o sistema informático implicou, na maioria das vezes, de mais algum tempo no atendimento para confirmar todas as questões logísticas, o que podia desagradar utentes mais apressados. Com a prática, fui adquirindo mais experiência, o que me permitiu diminuir o nervosismo e ir superando estas dificuldades.

### **3.2.4. Associação entre DCI e nome comercial**

Para qualquer aluno que conhece os princípios ativos pela Denominação Comum Internacional (DCI) e não pelas marcas comerciais, a comunicação com alguns utentes torna-se difícil. Se, por vezes, uma pesquisa no Sifarma 2000<sup>®</sup> me auxiliava na correspondência, muitas vezes, só o conhecimento dos farmacêuticos experientes permitiu resolver enigmas baseados em nomes mal pronunciados, cores de comprimidos e formatos de embalagens secundárias. Com o decorrer do estágio, com a receção de encomendas, a arrumação dos medicamentos, a observação de atendimentos e a minha própria experiência a atender, fui reconhecendo nomes comerciais e laboratórios, amenizando estas dificuldades de associação.

### **3.2.5. Lacunas no plano curricular do MICF**

Com a realização deste estágio, apercebi-me de que o curso não fornece formação suficiente no que diz respeito a preparações de uso veterinário e produtos de homeopatia, temas que poderiam ter sido mais bem explorados. A nossa formação sobre Financiamento e Políticas em Saúde, temas importantes para a compreensão do paradigma da Saúde Pública em Portugal, é muito limitada. O farmacêutico, muitas vezes, é o profissional de saúde mais próximo dos doentes, sendo confrontado com problemas difíceis das suas vidas pessoais, diagnósticos de doenças graves, falecimento de familiares e desabafos de desânimo de viver. Sendo o MICF um curso da área da saúde, considero urgente a inclusão no plano curricular de uma componente de Psicologia, que forneça aos seus alunos conhecimentos e estratégias de atuação em prol da saúde mental. Estratégias de como adaptar o discurso, para transmitir

a informação da forma mais clara e fidedigna possível, foram apenas mencionadas numa unidade curricular de opção que tive o privilégio de frequentar – Avaliação Farmacoterapêutica em Cuidados Primários de Saúde - que não deveria ser opcional, mas sim obrigatória.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Espaço, instalações e equipamentos**

A Farmácia Santa Cristina dispõe de instalações recentes, modernas, esteticamente agradáveis, que garantem a segurança, conservação e preparação adequada dos medicamentos. Dispõe de um *robot* para armazenar os medicamentos, fazendo uma gestão automatizada do *stock* e prazos de validade. Dispõe de um *cashlog*, que facilita as contas e os pagamentos, evitando erros de troco. As novas tecnologias estão ao nosso dispor para permitir um atendimento mais eficiente, diminuindo a preocupação com operações logísticas e rentabilizando o tempo para um atendimento direcionado para as necessidades do utente.

#### **3.3.2. Serviços e atividades para a população**

Além dos já referidos serviços que a farmácia dispõe no seu espaço, ainda dinamiza periodicamente algumas atividades gratuitas, que fortalecem a relação farmácia-utente. Por exemplo, no mês de maio, uma conselheira da Frezyderm® esteve na farmácia para fazer um aconselhamento personalizado em dermocosmética. Em junho, realizou-se um rastreio de insuficiência venosa, que permitia avaliar a saúde das pernas. Enquanto estagiária, poder recomendar os vários serviços que a farmácia possui e sugerir os seus rastreios é muito bom, não só para a farmácia, como a nível pessoal, para prestar um atendimento mais completo e multidisciplinar, com benefício do utente.

#### **3.3.3. Utentes fidelizados e intervenção farmacêutica**

Os utentes fidelizados têm na farmácia uma ficha informática atualizada da sua medicação e suplementação habitual, o que permite ao farmacêutico consultar informações importantes para um atendimento de excelência. Esta lealdade dos utentes é uma oportunidade de identificar interações farmacológicas, a não adesão e prestar serviços farmacêuticos diferenciados de acompanhamento farmacoterapêutico e revisão da terapêutica.

### **3.3.4. Redes sociais**

A Farmácia Santa Cristina tem acompanhado as tendências tecnológicas, no que diz respeito às redes sociais, conquistando bastantes seguidores. Nas suas páginas procura divulgar novidades, atividades e aumentar a literacia dos seus utentes. É uma oportunidade de dar a conhecer os serviços disponíveis na farmácia, além de estabelecer contacto com o utente que, através de uma mensagem, pode esclarecer algumas dúvidas.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Venda de MNSRM fora das farmácias**

O Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, veio permitir a venda de MNSRM fora das farmácias, com o intuito de facilitar o acesso aos medicamentos.<sup>4</sup> Os preços mais baixos praticados nestes locais, com os quais as farmácias têm dificuldade em competir, tornam estes locais de compra preferenciais para muitos utentes, ameaçando a viabilidade económica das farmácias comunitárias, que ainda se destacam pelo aconselhamento profissional e de qualidade que prestam. A venda de MNSRM fora das farmácias constitui, a meu ver, uma ameaça à saúde pública, pelo risco de automedicação inadequada e potencialmente danosa para a população.

### **3.4.2. Medicamentos esgotados e alterações constantes de preço**

Uma das maiores ameaças à terapêutica dos doentes é a escassez de medicamentos no armazém ou no laboratório, por tempo indeterminado. Incumbe ao farmacêutico a difícil tarefa de explicar por que motivo estão os medicamentos esgotados e aconselhá-lo a falar com o seu médico para a prescrição de uma alternativa equivalente, se possível. A incapacidade da farmácia dar resposta às necessidades do doente gera nos farmacêuticos comunitários um desconfortável sentimento de impotência. Para agravar a insatisfação do utente, são frequentes as alterações de comparticipação e o aumento de preços decorrente da inflação.

### **3.4.3. Falta de confiança nos medicamentos genéricos**

Os medicamentos genéricos (MG) são uma importante estratégia de poupança para o Estado e para o doente. No entanto, há ainda bastante relutância no que diz respeito aos MG, mesmo explicando que apresentam igual eficácia, segurança e qualidade em relação ao medicamento de referência. Na minha opinião, o preço irrisório de muitos MG contribui para a desvalorização do trabalho farmacêutico em várias vertentes, e pode afetar negativamente a perceção do doente sobre a necessidade de adotar medidas preventivas de saúde.

#### 3.4.4. Receitas manuais

Embora a maioria das prescrições que chegam à farmácia sejam receitas eletrônicas, materializadas ou desmaterializadas, todos os dias contactamos com prescrições manuais, que são potenciais fontes de erros, sobretudo pela ilegibilidade da caligrafia, ameaçando a dispensa da medicação realmente prescrita. Requerem a confirmação farmacêutica de muitos pormenores como o prazo de validade da receita; a identificação, assinatura e vinheta do médico prescriptor; o utente; o medicamento, o número de embalagens; a data, hora e local da prescrição. Requerem ainda atenção redobrada nos processos de conferência de receituário.

#### 4. Casos Práticos

**Caso I – Uma senhora, cerca de 30 anos, pede algo para a obstipação porque há 5 dias que não vai à casa de banho. Diz que é sempre assim, bebe muita água e come kiwis, mas nada resulta. Queixa-se que faz “bolinhas duras”.**

Após várias questões, percebi que é uma situação frequente, apesar de tentar manter um estilo de vida saudável. Negou a toma recente de antibióticos, alterações do estilo de vida e alimentação. Questionei se já tomou algum produto para a prisão de ventre, respondeu que não, apenas toma um multivitamínico, o Centrum® Mulher. Indiquei-lhe um laxante osmótico, o Dulcosoft® solução oral (macrogol 4000) para tomar diariamente 40 mL dissolvidos num copo de água.<sup>5</sup> Expliquei que este produto atua de forma suave e gradual, retendo água no intestino, amolecendo as fezes duras e aliviando a prisão de ventre a longo prazo. Para um alívio imediato, recomendei o uso de um microclister, o Melilax® Adulto, um dispositivo médico à base de promelaxin® (um complexo de méis de néctar e melada, com aloé e malva) com propriedades osmóticas, devido à alta concentração de açúcares e sais minerais, e propriedades muco-adesivas e lubrificantes, que facilitará o amolecimento das fezes duras da porção final do intestino. Recomendei o uso apenas em SOS, para um alívio rápido, explicando detalhadamente como o utilizar, recorrendo a uma amostra disponível na farmácia.

Adicionalmente, aconselhei a senhora a tentar educar o intestino para funcionar diariamente, à mesma hora, depois de uma refeição, nunca ignorando o reflexo de defecação. Sugeri o uso de um “banquinho”, já que o ângulo formado na posição de cócoras diminui o esforço defecatório. Recomendei a prática regular de exercício físico, para estimular o movimento dos intestinos, e reforcei a importância do consumo de fibras (cereais integrais, vegetais, leguminosas, ameixa, laranja) e da necessidade de ingestão de, pelo menos, 2L de água. Mencionei que existem ainda outros produtos interessantes, como pré-bióticos e

probióticos, que ajudam a regular a função e trânsito intestinal. Sugeri uma avaliação nutricional gratuita pela nutricionista da Farmácia Santa Cristina, que foi gentilmente recusada.

### **Caso 2 – Uma senhora com um bebé solicita aconselhamento do 1.º protetor solar para o seu filho de 11 meses, porque vai para a praia.**

Em primeiro lugar, questionei sobre a saúde da pele do bebé, ao que me respondeu ter pele atópica, mas estar controlado. Perguntei se tinha preferência por creme ou spray, respondeu ser indiferente. Aconselhei o “ISDIN® Pediatrics Mineral Baby”, um fotoprotetor mineral, com 100% de filtros físicos, com elevada proteção UVB e UVA, SPF 50, especialmente formulado para a pele frágil do rosto e corpo do bebé. Trata-se de um produto sem perfume, apto para pele atópica e sensível, adequado a partir dos 6 meses. Alertei para a possibilidade de deixar a pele com um aspeto branco, muito útil para garantir a aplicação em todas as zonas. Aconselhei a aplicação generosa do produto sobre a pele seca, 15 minutos antes de sair de casa e reaplicar a cada 2h e após brincar na água. Relembrei que deve proteger o bebé com roupa, chapéu e óculos de sol, nunca o expondo diretamente ao sol. No fim do dia, um banho com água tépida e hidratar a pele com um creme emoliente apropriado. A senhora agradeceu e afirmou já utilizar um bálsamo adequado para pele atópica, aconselhado na farmácia.

### **Caso 3 – Uma jovem, cerca de 20 anos, dirige-se à farmácia pela manhã e solicita a “pílula do dia seguinte”.**

Questionei se era para a própria, respondeu afirmativamente. Coloquei várias questões para compreender se era efetivamente necessária a toma de um contraceptivo oral de emergência (COE). Teve uma relação sexual desprotegida na noite anterior e estava preocupada. Não utiliza nenhum método contraceptivo, por vontade própria, e era a primeira vez que solicitava este medicamento. Confirmou numa aplicação do telemóvel e disse ter tido a menstruação há 12 dias. Acrescentou que os seus ciclos menstruais não eram regulares, oscilando entre os 30 e 40 dias.

Coloquei Postinor® (1,5 mg levonorgestrel) em cima do balcão e expliquei que não era 100% eficaz, não protege contra doenças sexualmente transmissíveis, não previne a gravidez das relações sexuais futuras, nem poderá ser usado novamente neste ciclo menstrual, pelo que deve utilizar preservativo até ao início da menstruação seguinte, no mínimo. Aconselhei-a a falar com o médico de família para averiguar o motivo da irregularidade dos ciclos menstruais e para encontrar um método contraceptivo regular adequado, já que hoje existem

muitas alternativas disponíveis, mais eficazes do que COE. Expliquei que deve tomar o mais rápido possível, para uma maior eficácia, e que se ocorrem vômitos nas primeiras 3h, a toma deverá ser repetida.<sup>6</sup> Alertei que estaria a tomar uma elevada carga hormonal, pelo que era possível sentir cefaleias, náuseas, aumento da sensibilidade mamária e dor pélvica. Adverti para a possibilidade da próxima menstruação ocorrer alguns dias antes ou depois do esperado. Se o atraso for superior a 5 dias, deverá realizar um teste de gravidez.<sup>7</sup>

#### **Caso 4 – Um homem de 60 anos vem levantar a sua medicação habitual à farmácia e aproveita para se queixar de intensa comichão entre os dedos dos pés.**

Em primeiro lugar, confirmei que o senhor não era diabético. Durante o atendimento, após algumas questões, confessou suar muito dos pés, com algum odor ao fim do dia, porque utiliza botas no trabalho. Diz ter muita vermelhidão e descamação nos últimos 3 dedos de ambos os pés. É a primeira vez que apresenta esta sintomatologia, estando assim há mais de 2 semanas. Referiu que as unhas permanecem saudáveis, mas não se descalçou.

Expliquei que provavelmente tinha uma infeção fúngica, por ser uma zona quente e húmida, consequência da transpiração excessiva. Aconselhei a lavagem diária do pé com uma espuma cutânea desinfetante e antisséptica de iodopovidona 40 mg/mL.<sup>8</sup> Após secar muito bem os pés, especialmente nas zonas interdigitais, sem friccionar (se necessário usar um secador de cabelo), aplicar um creme antifúngico de clotrimazol 10 mg/g entre os dedos, duas vezes por dia. Referi que é espectável que os sintomas desapareçam após 3-4 semanas, e que para assegurar uma cura completa, deveria continuar a aplicar o creme durante cerca de 2 semanas após o desaparecimento dos sintomas.<sup>8</sup> Aconselhei o uso de toalhas diferentes para secar a zona afetada e o resto de corpo, com especial atenção ao vestir a roupa interior e as calças, para evitar a contaminação da zona da virilha. Recomendei o uso de chinelos em casa (para arejar o pé) e em locais públicos (para evitar a transmissão e reinfeção). Relembrei a necessidade de lavar os pés todos os dias, trocar de meias, de preferência de algodão, arejar e alternar o calçado. Na impossibilidade do fazer com as botas do trabalho, sugeri o uso de um pó cutâneo antifúngico (clotrimazol 10 mg/g) para polvilhar no calçado e meias, que além da ação antifúngica, ajuda a absorver a humidade excessiva.<sup>9</sup> Adverti que no caso de não melhorar no espaço de 3 semanas ou existir agravamento da sintomatologia, poderia marcar uma consulta de Podologia na farmácia, para uma observação e avaliação mais especializada.

**Caso 5 – Uma jovem de 22 anos dirige-se à farmácia e apresenta uma prescrição eletrônica materializada de “Fosfomicina, 3000 mg, Granulado para solução oral, Saqueta – 1 unidade”.**

Após algumas questões, percebi que era para a própria e que não era a primeira vez que tomava este antibiótico. Dispensei o medicamento e expliquei que deveria dissolver a saqueta num copo de água, tomar de estômago vazio, antes de ir para a cama e depois de esvaziar a bexiga.<sup>10</sup>

Como não era a primeira infecção urinária, expliquei que era importante apostar na prevenção, porque o uso constante de antibióticos prejudica a flora intestinal, além de poder levar ao desenvolvimento de resistências bacterianas. Assim, recomendei Manocytis<sup>®</sup>, um suplemento alimentar à base do fruto de arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*), D-manose, equinácea (*Echinacea purpurea*), *Lactobacillus rhamnosus* e vitamina C, que auxilia o tratamento e prevenção destas situações. Pela sua composição, reforça o sistema imunitário e diminui a aderência das bactérias à parede das vias urinárias. Permite acidificar a urina, tornando-a um local menos favorável para o desenvolvimento bacteriano, acelerando a recuperação. A jovem decidiu experimentar o produto e expliquei-lhe a posologia.

Reforcei a importância da ingestão abundante de líquidos, para ajudar a limpar as vias urinárias, por exemplo através de infusões diuréticas, como de estigmas de milho (*Zea mays*). Aconselhei urinar após as relações sexuais, usar roupa íntima de algodão, evitar roupa apertada e pensos diários. Quanto à indispensável higiene, especialmente nesta fase, recomendei a utilização diária de um produto antisséptico adequado à limpeza íntima externa, como o Lactacyd<sup>®</sup> Antisséptico, enriquecido com ácido láctico e extrato de tomilho (*Thymus Vulgaris*).

## **5. Conclusão**

A realização do estágio curricular em Farmácia Comunitária, em especial na Farmácia Santa Cristina, foi um marco fundamental na minha caminhada enquanto futura farmacêutica. Não tenho dúvidas de que a intervenção do farmacêutico comunitário pode realmente fazer a diferença na vida das pessoas, devolvendo-lhes o seu bem mais precioso: a saúde.

A experiência num ambiente real de trabalho e junto dos utentes foi imprescindível para a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo de 5 anos. Consigo ver a minha evolução ao longo do estágio. No início era bastante dependente, sem confiança e tinha receio de atender os utentes. Para o fim, sentia-me mais à vontade, com maior autonomia na resolução dos desafios.

Assim, com todos os seus pontos fortes, fracos, ameaças e oportunidades, encaro esta passagem como uma enorme e enriquecedora aprendizagem. Resta-me agradecer à equipa da Farmácia Santa Cristina, pela amabilidade com que me recebeu, pelo apoio, compreensão, conhecimentos e valores transmitidos que jamais esqueci. Muito obrigada!

## Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). **Ordem dos Farmacêuticos**. 3.<sup>a</sup> Edição: (2009) 53.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos - Regulamento n. 1015/2021. **Diário da Republica**. 2.<sup>a</sup> série: n.º 244 (2021) 143–159.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 129: (2004) 3441–5.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 Agosto. **Legislação Farmacêutica Compilada**. (2007).
5. HÄLSA PHARMA GMBH - Dulcosoft<sup>®</sup> Macrogol 4000 Solução oral: Folheto Informativo. (2021) 18–20.
6. PLC., Gedeon Richter - Postinor<sup>®</sup> Levonorgestrel 1,5 mg Comprimido: Resumo das Características do Medicamento. (2021) 10.
7. PAULINO, E. , CASTEL-BRANCO, M.; BARBOSA, C. - Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. **Boas Práticas de Farmácia Comunitária**. (2015) 1–12.
8. BGP PRODUCTS, Unipessoal Lda. - Betadine<sup>®</sup> Iodopovidona 40 mg/ml Espuma Cutânea: Resumo das Características do Medicamento. (2022).
9. BAYER PORTUGAL, Lda. - Canesten<sup>®</sup> Clotrimazol 10 mg/g pó cutâneo: Resumo das Características do Medicamento. (2022) 2–6.
10. GENERIS FARMACÊUTICA, S. A. - Fosfomicina Generis 3000 mg Granulado para solução oral: Resumo das Características do Medicamento. (2020).



## **Parte III**

### **“O Potencial da Microbiota Intestinal na Terapêutica da Depressão”**

Sob orientação da Professora Doutora Bárbara Silva Rocha

## **Resumo**

A depressão é um dos transtornos mentais mais incapacitantes em todo o mundo. Vários estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que alterações na composição e função da microbiota intestinal, conhecidas como disbiose, estão associadas ao início e progressão da depressão, através da desregulação do eixo microbiota-intestino-cérebro. A bidirecionalidade de interações entre o cérebro e a microbiota dificulta a interpretação da causalidade. Por intervir na fisiopatologia da depressão, constitui um potencial e promissor novo alvo terapêutico.

Nesta monografia, procura-se explorar a associação entre disbiose e depressão, e os potenciais benefícios de terapêuticas baseadas na microbiota, no tratamento e prevenção de depressão, nomeadamente intervenções dietéticas e de estilo de vida, probióticos, prebióticos, simbióticos, pós-bióticos, transplante de microbiota fecal, estimulação do nervo vago, antidepressivos e antibióticos. Com os avanços científicos sobre este tema, abre-se portas a um novo caminho no tratamento clínico da depressão, que requer pesquisas futuras.

**Palavras-chave:** Microbiota Intestinal; Depressão; Disbiose; Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro; Terapêuticas Baseadas na Microbiota.

## **Abstract**

Major depression is one of the most disabling mental disorders worldwide. Increasing preclinical and clinical studies have highlighted the connection between structural and functional changes in gut microbiota, known as dysbiosis, and the development and progression of depression. The main hypothesis is that changes in the gut and the brain may be mediated by the so-called microbiota-gut-brain axis. The bidirectionality of interactions between brain and the microbiota makes it difficult to interpret causality. Modulating the underlying mechanisms that cause depression may be a promising and novel approach with potential therapeutic treatments.

This monograph aims to discuss the link between dysbiosis and depression. Additionally, it will explore the potential benefits of microbiota-targeted therapies for treating and preventing depression, such as dietary and lifestyle changes, probiotics, prebiotics, symbiotics, postbiotics, fecal microbiota transplantation, vagus nerve stimulation, antidepressants and antibiotics. The growing scientific advancements in this field have paved the way for new clinical approaches for depression, but additional research is needed to explore this true potential.

**Keywords:** Gut Microbiota; Depression; Dysbiosis; Microbiota-Gut-Brain Axis; Microbial-targeted Therapeutics.

## Lista de Abreviaturas

<b>5-HT</b>	5-Hidroxitriptamina = Serotonina
<b>Ach</b>	Acetilcolina
<b>ACTH</b>	Hormona Adrenocorticotrópica
<b>BA</b>	Ácidos Biliares
<b>BDNF</b>	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
<b>BHE</b>	Barreira Hematoencefálica
<b>COVID-19</b>	Doença do Coronavírus 2019
<b>COX-2</b>	Ciclooxigenase-2
<b>CRH</b>	Hormona Libertadora de Corticotropina
<b>DA</b>	Dopamina
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FMT</b>	Transplante de Microbiota Fecal
<b>FOS</b>	Fruto-oligossacarídeos
<b>GABA</b>	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
<b>GALT</b>	Tecido Linfoide Associado ao Intestino
<b>Glu</b>	Glutamato
<b>GOS</b>	Galacto-oligossacarídeos
<b>GR</b>	Recetor de Glucocorticoides
<b>HMOs</b>	Oligossacarídeos do Leite Humano
<b>HPA</b>	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
<b>I-FABP</b>	Proteína de Ligação a Ácidos Gordos Intestinais
<b>IgA</b>	Imunoglobulina A
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

<b>ISRS</b>	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
<b>IRSN</b>	Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina
<b>LC-PUFA</b>	Ácidos Gordos Poliinsaturados de Cadeia Longa
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeo
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	Proteína Inflamatória de Macrófagos 1 $\alpha$
<b>NE</b>	Norepinefrina
<b>NF-kB</b>	Fator de Transcrição Nuclear Kappa B
<b>PAMPs</b>	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
<b>SCFA</b>	Ácidos Gordos de Cadeia Curta
<b>SNA</b>	Sistema Nervoso Autônomo
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNE</b>	Sistema Nervoso Entérico
<b>SNP</b>	Sistema Nervoso Periférico
<b>TDM</b>	Transtorno Depressivo <i>Major</i>
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Fator de Transformação do Crescimento $\beta$
<b>TGI</b>	Trato Gastrointestinal
<b>TMAO</b>	Trimetilamina-N-óxido
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
<b>Treg</b>	Linfócitos T Reguladores

## 1. Introdução

A primeira compreensão de que o cérebro e o intestino comunicam de forma contínua e bidirecional remonta à Grécia Antiga, onde Hipócrates, o pai da Medicina, dizia que toda a doença se iniciava no intestino.<sup>1</sup> Diariamente, sempre que comemos, bebemos ou ingerimos medicamentos, expomos o intestino a compostos químicos que podem contribuir para o desenvolvimento de doenças ou, então, para a sua cura ou prevenção.

O intestino é um órgão complexo, muitas vezes subestimado, que acolhe 100 mil milhões de bactérias, fungos, leveduras, protozoários, *archaea* e vírus, a chamada microbiota intestinal.<sup>2</sup> A microbiota comunica com o Sistema Nervoso Central (SNC), através do eixo microbiota-intestino-cérebro, modulando funções intestinais, cerebrais, metabólicas e imunológicas. Esta comunicação ocorre através do nervo vago, bem como pela produção de metabolitos microbianos e mediadores imunológicos que intervêm na neurotransmissão, na neuroinflamação e no comportamento.<sup>3</sup>

Inúmeros estudos observam significativas diferenças de composição da microbiota intestinal entre indivíduos doentes e indivíduos saudáveis, o que revela uma forte correlação entre as alterações da microbiota intestinal e a génese e evolução de doenças endócrinas, oncológicas, cardiovasculares, neurodegenerativas e psiquiátricas.<sup>2</sup> A compreensão dos mecanismos envolvidos nestas alterações e o seu impacto na fisiopatologia destas doenças representa uma poderosíssima arma terapêutica, quer na prevenção e diagnóstico precoce, quer no tratamento das patologias associadas.

Esta monografia pretende apresentar uma visão geral das evidências científicas atuais sobre a influência da microbiota intestinal no desenvolvimento e tratamento da depressão. Pretende defender o potencial da microbiota intestinal, enquanto novo alvo terapêutico da depressão, através da modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro. Os estudos das últimas décadas são prolíferos e promissores. Há, no entanto, um longo caminho a percorrer nesta área ativa de investigação, que nos permita pôr em prática todo o potencial da microbiota intestinal na terapêutica dos doentes.

## 2. Depressão

A depressão é o diagnóstico mais comum em psiquiatria – um terço de todos os doentes psiquiátricos são deprimidos.<sup>4</sup> O termo “depressão” é utilizado para designar um conjunto de perturbações depressivas, tais como depressão *major*, doença bipolar, distímia, transtorno afetivo sazonal, transtorno disfórico pré-menstrual e depressão pós-parto.<sup>5</sup> Pode

afetar pessoas de todas as faixas etárias e sociais, existindo variabilidade no curso da doença e na existência, ou não, de repetidas recorrências ao longo da vida.<sup>6</sup>

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a depressão é uma das principais causas de incapacidade física e mental, com graves implicações na qualidade de vida dos indivíduos acometidos, afetando significativamente a vida diária, social, familiar e até financeira. Por isso, e pelo elevado risco de suicídio, cada vez mais é reconhecida como um problema de saúde pública.<sup>7,8</sup>

## **2.1. Diagnóstico e Sintomas Clínicos**

Para diagnosticar um episódio depressivo, segundo a 5.<sup>a</sup> edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, o indivíduo deve apresentar pelo menos 5 dos sintomas abaixo mencionados, durante pelo menos 2 semanas, dos quais um obrigatoriamente deve ser (1) humor deprimido ou (2) anedonia:<sup>5</sup>

- (1) Humor deprimido (triste, vazio ou irritável) na maior parte do dia, quase todos os dias;
- (2) Desinteresse e ausência de prazer em atividades anteriormente prazerosas, na maior parte do dia, quase todos os dias;
- (3) Perda ou ganho significativo de peso ou diminuição ou aumento do apetite;
- (4) Alterações do sono, como insónia ou hipersónia;
- (5) Agitação ou lentificação psicomotora;
- (6) Fadiga ou perda de energia;
- (7) Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada;
- (8) Diminuição da capacidade de concentração e decisão;
- (9) Pensamentos recorrentes sobre morte.<sup>5</sup>

Os episódios depressivos categorizam-se como ligeiros, moderados ou graves, consoante a quantidade e a intensidade destes sintomas.<sup>5</sup> O transtorno depressivo *major* (TDM) é o tipo mais grave de depressão, podendo durar meses a anos.<sup>5</sup>

## **2.2. Epidemiologia**

Estima-se que a depressão afeta diretamente cerca de 280 milhões de pessoas no mundo<sup>9</sup>, correspondendo a uma prevalência global de 3,8%, dos quais 5,0% são adultos e 5,7% têm mais de 60 anos.<sup>10</sup> Como tal, é mais prevalente em faixas etárias mais velhas. Além da idade, o género também é uma variável a destacar. Afeta 50% mais mulheres que homens.<sup>11</sup> Uma das possíveis razões é o facto das mulheres experienciarem flutuações hormonais e

situações que as tornam mais vulneráveis a desenvolver depressão, tais como o transtorno disfórico pré-menstrual, a gravidez, o pós-parto e o período pré-menopausa.<sup>11</sup>

Após o primeiro episódio depressivo, a probabilidade de sofrer uma recaída nos 10 anos seguintes é de 85%, o que é bastante preocupante.<sup>8</sup> Além disso, 15-20% dos doentes que têm pensamentos suicidas cometem o derradeiro ato.<sup>8</sup> A depressão está associada a uma diminuição da qualidade e esperança de vida e aumenta o risco de desenvolver outros problemas de saúde, como doenças autoimunes, cardiovasculares, diabetes, cancro e acidente vascular cerebral.<sup>12</sup>

O consumo de fármacos antidepressivos tem aumentado nas últimas décadas por todo o mundo<sup>13</sup>, especialmente durante e após a recente pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), devido a um aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão.<sup>14</sup>

Portugal não é exceção, sendo o segundo país da Europa com maior consumo de antidepressivos e prevalência de doenças psiquiátricas.<sup>15</sup> De acordo com a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), só no primeiro semestre de 2022 foram dispensadas 5.532.708 de embalagens de antidepressivos, mais 8,2% quando comparamos com o mesmo período de 2021, representando um elevado encargo para o Sistema Nacional de Saúde.<sup>16</sup> Além do impacto económico, a acumulação de antidepressivos e seus metabolitos no meio ambiente afeta negativamente a vida aquática e os efeitos a longo prazo poderão ser catastróficos.<sup>13</sup> Importa referir que este aumento de consumo pode refletir uma maior consciencialização sobre saúde mental e procura de ajuda.

### **2.3. Etiologia e Fisiopatologia**

Descrever a etiologia da depressão é uma tarefa controversa e complexa. Trata-se de uma doença heterogénea e multifatorial, envolvendo fatores genéticos, biológicos, psicológicos, ambientais e sociais.<sup>17</sup> Os fatores de risco para a depressão incluem histórico familiar da doença (cerca de 35% do risco é atribuído à hereditariedade), experiências de abuso e negligência na infância, género feminino e ocorrência recente de eventos stressantes.<sup>12</sup>

A clássica teoria da monoamina é a hipótese etiológica mais conhecida. Postula que os sintomas da depressão surgem quando há níveis insuficientes de neurotransmissores monoamínicos [serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA)], que regulam os humores positivos.<sup>8,18</sup> Pesquisas posteriores sugeriram também alterações dos níveis de glutamato (Glu), acetilcolina (ACh) e ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) em certas regiões cerebrais de doentes deprimidos, particularmente no córtex pré-frontal e no hipocampo.<sup>19,20</sup>

Atualmente, a depressão *major* é considerada uma doença inflamatória crônica, provocada por uma desregulação do sistema imunitário.<sup>8</sup> Entre os fatores indutores de inflamação estão situações de stresse psicológico, físico, oxidativo e nitrosativo; estilo de vida não saudável (má alimentação, sedentarismo, obesidade, tabagismo), deficiência em vitamina D e atopia.<sup>21</sup> Em indivíduos deprimidos, os níveis de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), as interleucinas (IL) IL-6, IL-1 $\beta$  e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), encontram-se elevados.<sup>21,22</sup> Em oposição, moléculas anti-inflamatórias, como a IL-10 e o fator de transformação do crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), encontram-se diminuídas, contribuindo para a neuroinflamação, disfunção mitocondrial e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE).<sup>12,21,23</sup> O fator de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), uma proteína que regula a expressão de genes pró-inflamatórios, encontra-se sobreativada em indivíduos deprimidos, conduzindo a um estado de inflamação crônica, que ativa a microglia e contribui para a neuroinflamação e dano neuronal.<sup>24,25</sup> No entanto, a inflamação não é exclusiva desta patologia, sendo verificada noutros distúrbios psiquiátricos, e não se verifica em todos os doentes com depressão *major*.<sup>12</sup>

Além disto, em doentes deprimidos, verifica-se uma diminuição da expressão e função de fatores neurotróficos, incluindo o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), responsáveis pela formação, suporte e plasticidade das redes neuronais.<sup>26</sup> Como consequência, ocorre um aumento da apoptose neuronal, diminuição da neuroplasticidade e disfunção cerebral.<sup>27</sup>

A exposição ao stresse, particularmente no início da vida, é o fator de risco mais bem estudado na fisiopatologia da depressão.<sup>28</sup> Verifica-se que mais de metade dos doentes deprimidos apresentam uma resposta anormal ao stresse, caracterizada por uma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), com desajuste dos mecanismos de feedback negativo.<sup>8</sup> A hiperativação do eixo HPA, motivada por sinais microbianos, situações de stresse ou patológicas, conduz à elevação crônica da hormona libertadora de corticotropina (CRH), que estimula a secreção da hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Por sua vez, a ACTH atua no córtex das glândulas suprarrenais, estimulando a libertação de cortisol. O aumento crônico de cortisol, associado à dessensibilização dos recetores de glucocorticoides (GR), resulta num estado pró-inflamatório que exerce efeitos deletérios no cérebro.<sup>29</sup> No momento adequado e em quantidades bem definidas, o cortisol é vital para a homeostasia, através da regulação de funções endócrinas, inflamatórias e cognitivas.<sup>22</sup> No entanto, o seu excesso resulta em alterações intestinais, com perda da função de barreira, desencadeando respostas inflamatórias envolvidas na patogénese da depressão.<sup>29</sup> O stresse agudo e crónico mostrou aumentar a

atividade do NF- $\kappa$ B, da cicloxigenase-2 (COX-2), e os níveis de TNF- $\alpha$  e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), resultando em neuroinflamação e disfunção do sistema nervoso.<sup>22,30</sup> Além disso, está demonstrado que a disfunção do eixo HPA reduz a expressão de BDNF, inibe a síntese de 5-HT, diminui a expressão do recetor de Glu, perturbando a neurotransmissão, neurogênese e a neuroplasticidade.<sup>8</sup> Ainda envolvida na resposta ao stresse, em doentes deprimidos, constata-se uma hiperativação do Sistema Nervoso Simpático e uma inibição do Sistema Nervoso Parassimpático, componentes do Sistema Nervoso Autónomo (SNA).

Todos estes mecanismos não atuam de forma isolada, interagindo entre si e contribuindo para a complexidade da fisiopatologia da depressão.<sup>28</sup>

Nas últimas décadas, vários estudos em modelos animais revelaram uma fortíssima ligação entre as alterações da microbiota intestinal e o desenvolvimento de doenças neurológicas e psiquiátricas.<sup>27</sup> Esta descoberta revolucionou a nossa perspetiva sobre o disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro na depressão. A microbiota tem demonstrado orquestrar todos os aspetos aqui referidos, o que será o foco principal desta monografia.

## 2.4. Tratamento

O atual tratamento da depressão pode envolver uma combinação de abordagens, principalmente psicoterapia e antidepressivos.<sup>31</sup> Outras intervenções são possíveis, como terapia electroconvulsiva, estimulação magnética transcraniana, estimulação do nervo vago e alterações do estilo de vida, como exercício físico, sono adequado, alimentação saudável e evitar o stresse.<sup>31</sup> Ao longo de todo o processo, o apoio familiar, social e dos profissionais de saúde é indispensável.

Os antidepressivos de primeira linha, como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN), atuam na recuperação dos níveis dos neurotransmissores cerebrais.<sup>27</sup> Contudo, o seu início de ação tardio, que pode levar até 6 semanas<sup>28</sup>, e o grande número de indivíduos resistentes a esta abordagem, demonstram que a teoria das monoaminas não é universal para todos os doentes e está incompleta.<sup>32</sup> Além disso, podem desencadear efeitos adversos indesejáveis, como dores de cabeça, náuseas, agitação, sedação e disfunção sexual.<sup>31</sup> A adesão à terapêutica é, muitas vezes, baixa e um terço dos pacientes com depressão *major* pode tornar-se resistente<sup>2</sup>, o que requer o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.<sup>27</sup>

### 3. Microbiota Intestinal

Todas as superfícies do corpo humano são povoadas por microorganismos.<sup>33</sup> Tais organismos vivem em comunidades dinâmicas, compostas por bactérias, fungos, protozoários, vírus e *archaea*, conhecidas coletivamente como microbiota, que vivem em simbiose com os humanos.<sup>33</sup> O trato gastrointestinal (TGI) aloja cerca de 70% da microbiota humana, mais de 100 mil triliões de microrganismos, com uma composição variável consoante a localização anatômica, sendo que a diversidade e a densidade das espécies bacterianas aumentam do intestino proximal para o distal.<sup>33</sup>

Apesar de dados recentes apontarem que a relação bactérias/células humanas está próxima de 1,3/1 e não de 10/1 como se pensava inicialmente<sup>2</sup>, o genoma da microbiota intestinal contém cerca de 150 vezes mais genes do que o genoma humano.<sup>34</sup> O genoma da microbiota codifica moléculas únicas, que são absorvidas para a corrente sanguínea e levadas até órgãos distantes, incluindo o cérebro, afetando o SNC e o Sistema Nervoso Periférico (SNP).<sup>35</sup> Pode, portanto, ser interpretado como um “órgão metabólico”, desempenhando funções que o corpo humano não pode executar, moldando praticamente todos os aspectos da fisiologia do hospedeiro.<sup>36</sup>

#### 3.1. Composição

Os avanços nos métodos de sequenciação genómica permitiram caracterizar este superorganismo que habita o intestino.<sup>33</sup> Tal como uma impressão digital, a composição da microbiota intestinal de cada indivíduo é única.<sup>37</sup> Cerca de um terço do conjunto de bactérias é comum a todos os humanos saudáveis, enquanto os outros dois terços são característicos de cada indivíduo.<sup>38</sup>

A composição e a capacidade funcional da microbiota humana varia ao longo do TGI, de acordo com a fisiologia, pH, presença de oxigénio, peristaltismo, disponibilidade de substrato e secreções do hospedeiro.<sup>37</sup> Depende de fatores intrínsecos ao hospedeiro, como o seu património genético, idade, anatomia, metabolismo e sistema imunológico, e de fatores extrínsecos, como fatores ambientais, alimentação, estilo de vida, ciclo circadiano, consumo de xenobióticos (incluindo antibióticos) e presença de infeções.<sup>39</sup> Igualmente importantes são o tipo de parto (normal ou cesariana), idade gestacional (prematureo ou não) e a fonte de alimentação nos primeiros anos de vida.<sup>40</sup> Assim sendo, não é possível definir com exatidão uma composição ideal e universal da microbiota intestinal.

Ainda que variável e diversificada, os filos bacterianos intestinais dominantes são *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia*. Destes, os filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* representam mais de 90% da microbiota intestinal.<sup>2</sup> Vários estudos associam a presença de bactérias comensais dos géneros *Roseburia*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* e *Eubacterium* a um intestino saudável.<sup>41</sup>

### 3.2. Evolução ao Longo da Vida

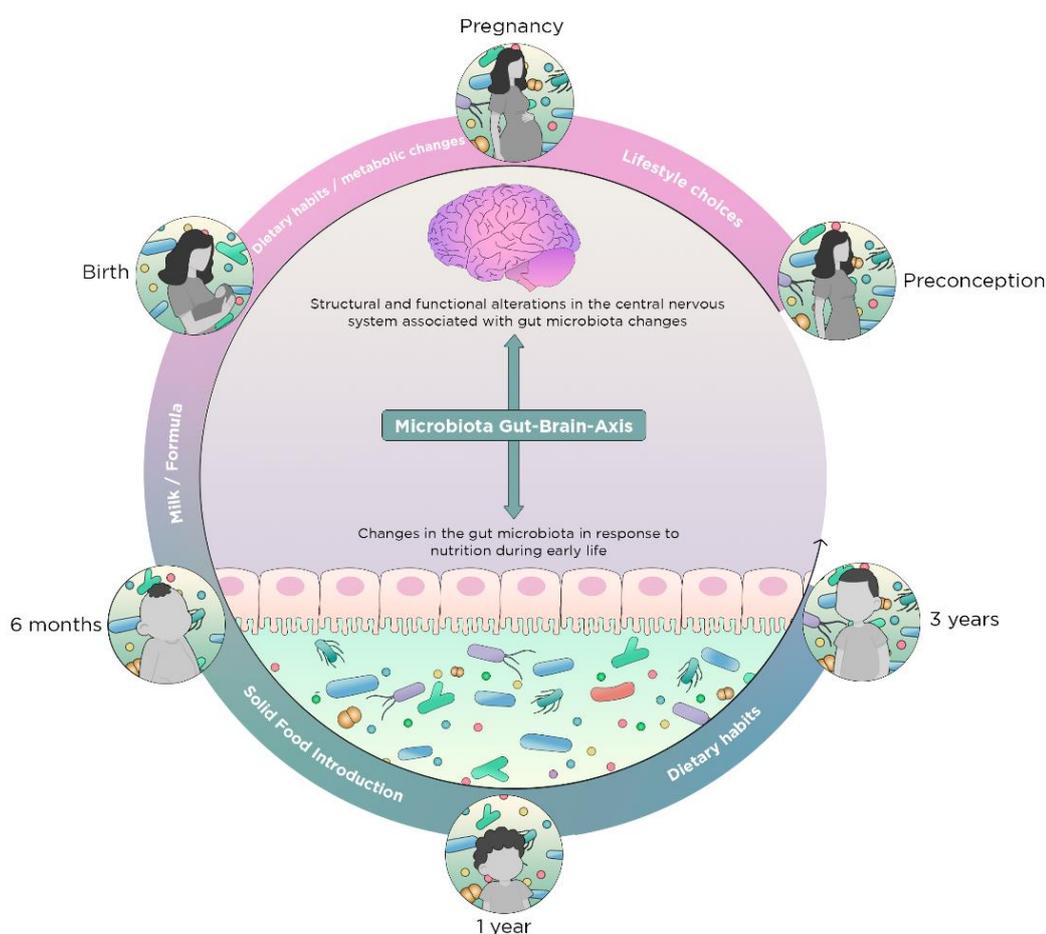
Embora não seja consensual, existem estudos que defendem que a colonização bacteriana intestinal se inicia no útero, a partir do líquido amniótico.<sup>42</sup> Portanto, a composição da microbiota intestinal poderá começar a ser definida ainda antes do nascimento.<sup>43</sup> Adquirido no útero ou não, a microbiota de um recém-nascido nos primeiros meses de vida é profundamente afetada pelo tipo de parto. Durante um parto eutócico, o recém-nascido é exposto a uma comunidade complexa de microrganismos presentes nos canais vaginal e intestinal maternos, na pele e no ar do ambiente, pelo que apresenta uma microbiota com elevada diversidade, dominada por *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* e *Escherichia*.<sup>43</sup> Já os bebés nascidos por cesariana apresentam menor diversidade de microrganismos, tal como os bebés prematuros.<sup>44</sup>

Após o nascimento, a fonte de alimentação do recém-nascido impacta a composição da microbiota intestinal.<sup>45</sup> Entre outros constituintes, o leite materno é rico em ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa (LC-PUFA), oligossacarídeos do leite humano (HMOs), citocinas, anticorpos, fatores de crescimento e bactérias vivas.<sup>44</sup> Deste modo, fornece ao bebé microrganismos colonizadores do TGI infantil, além de oligossacarídeos que atuam como prebióticos, promovendo a viabilidade e crescimento das bifidobactérias.<sup>45</sup> De facto, verifica-se que a microbiota de bebés amamentados abunda em bifidobactérias, enquanto bebés alimentados por leite de fórmula possuem maior diversidade bacteriana.<sup>46</sup>

A composição do leite materno é afetada por características maternas, em particular o estilo de vida, alterações metabólicas e a sua saúde mental.<sup>45</sup> O período perinatal é uma época stressante, que pode induzir depressão pós-parto em mães suscetíveis.<sup>47</sup> Como consequência, a qualidade do leite materno é afetada.<sup>48</sup> A depressão pós-parto e o stresse materno podem reduzir a concentração de LC-PUFA no leite, bem como aumentar a quantidade de cortisol, citocina pró-inflamatória IL-8 e de proteína inflamatória de macrófagos I $\alpha$  (MIP-I $\alpha$ ).<sup>45</sup> Estes compostos podem estimular o SNC, o sistema imunológico e modular a microbiota do recém-nascido. Perturbações na microbiota intestinal durante as fases críticas

do seu desenvolvimento imunológico, metabólico e cognitivo foram associadas a um maior risco de doenças mentais, como ansiedade e depressão, em humanos.<sup>45</sup>

Com a introdução de alimentos sólidos, ricos em fibras e novas fontes de proteína, a composição da microbiota intestinal infantil tornar-se-á ainda mais rica e diversa (**Figura I**).<sup>45</sup> A partir dos 3 anos, começará a assemelhar-se à de um adulto.<sup>49</sup> A exposição a animais domésticos e a um ambiente agrícola, principalmente na primeira fase da vida, por aumentar a exposição a micróbios, permite a formação de uma microbiota mais saudável e diversa, melhorando a resposta imunológica.<sup>50</sup>



**Figura I** – Fatores que influenciam o desenvolvimento microbiano (e consequentemente cognitivo) da criança, ao longo dos primeiros 3 anos de vida. [Retirado de <sup>45</sup>]

### 3.3. Funções

A microbiota intestinal desempenha um papel essencial em vários processos fisiológicos do organismo. É um dos principais reguladores da digestão.<sup>51</sup> Participa na síntese e absorção de múltiplos nutrientes e metabolitos, incluindo ácidos biliares (BA), lípidos, aminoácidos e vitaminas.<sup>34,52</sup> Através da fermentação anaeróbica de fibras dietéticas, as bactérias intestinais produzem ácidos gordos de cadeia curta (SCFA), como o acetato,

propionato e butirato, com comprovadas propriedades anti-inflamatórias<sup>53</sup> e imunomoduladoras<sup>54</sup>. Estes SCFA estão envolvidos na produção de muco, na nutrição, diferenciação e proliferação das células epiteliais do TGI, reforçando a integridade do epitélio intestinal.<sup>55</sup> Também promovem a maturação do Tecido Linfoide Associado ao Intestino (GALT), modulando a resposta do sistema imunitário.<sup>56</sup> Os SCFA livres no intestino podem atravessar a BHE, por transporte ativo, e promover a neurogênese do hipocampo, modular a atividade neuronal e interagir com células da microglia, aumentando a defesa imunológica do cérebro e regulando a inflamação cerebral.<sup>57</sup> Os SCFA promovem o desenvolvimento da microglia do SNC e mantêm a homeostase celular.<sup>57</sup>

A função protetora da microbiota vai além de uma barreira física de defesa. Os microrganismos benéficos previnem a colonização patogénica através de processos de competição: metabolismo de nutrientes, modificação do pH, secreção de peptídeos antimicrobianos e efeitos nas vias de sinalização celular.<sup>58</sup>

As funções biológicas da microbiota não se limitam à mucosa gastrointestinal, uma vez que alguns padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) podem ser absorvidos para a circulação sistémica e atuar como ligandos de recetores acoplados à proteína G, recetores de hidrocarbonetos arílicos e recetores de pregnano X.<sup>33</sup> Por sua vez, desencadeiam cascatas de sinalização intracelular, contribuindo para a homeostase sistémica, de que são exemplos paradigmáticos a ativação de linfócitos T reguladores (Treg), a produção de imunoglobulinas A (IgA) e a diminuição de citocinas pró-inflamatórias.<sup>33</sup>

A microbiota é um pilar fundamental na regulação de atividades neuro-imuno-endócrinas.<sup>37</sup> Afeta a regulação do eixo HPA, a síntese e reconhecimento de neurotransmissores e hormonas, a neurogênese, a mielinização e a função cerebral.<sup>25</sup> É importante na destoxificação de xenobióticos, na regulação do ritmo circadiano e no metabolismo da glucose.<sup>37</sup>

### **3.4. Eubiose vs. Disbiose**

O termo eubiose diz respeito a um estado saudável de equilíbrio entre a composição e função da microbiota intestinal e a atividade das células hospedeiras.<sup>30</sup> Em oposição, a disbiose corresponde a um estado de desequilíbrio relativo entre espécies bacterianas protetoras e agressoras, afetando negativamente a saúde do hospedeiro, com perda das funções supracitadas.<sup>59</sup>

Para o intestino funcionar corretamente, as células da parede intestinal devem estar coesas e unidas entre si, como tijolos, selecionando o que deve ser ou não absorvido. Uma barreira intestinal íntegra proporciona proteção contra infecções. No entanto, perturbações ao nível da homeostasia da microbiota intestinal, designadas de disbiose, podem levar ao afastamento das células intestinais, permitindo a entrada de substâncias e microrganismos indesejados na corrente sanguínea, numa situação designada de “*leaky gut syndrome*”, contribuindo para a inflamação local e sistémica.<sup>60</sup> O estado inflamatório constitutivo tem sido apontado como promotor de variadas patologias, incluindo transtornos de ansiedade e depressão.<sup>61</sup> Assim, alterações intestinais podem manifestar-se não no intestino, mas em órgãos distantes, como o cérebro. Em última análise, restaurar a disbiose intestinal específica para a condição de saúde associada é o principal objetivo terapêutico.

Entre os principais fatores associados à disbiose, encontramos a presença de uma dieta incorreta tipicamente ocidental, falta de exercício físico, défice de vitamina D e os medicamentos.<sup>37</sup> Os culpados mais óbvios são os antibióticos, por reduzirem a diversidade da microbiota intestinal.<sup>52</sup> Mas também os laxantes, anti-inflamatórios não esteroides, antiácidos, metformina, corticosteroides, antitumorais, entre muitos outros, podem afetar a microbiota e provocar disbiose.<sup>37</sup>

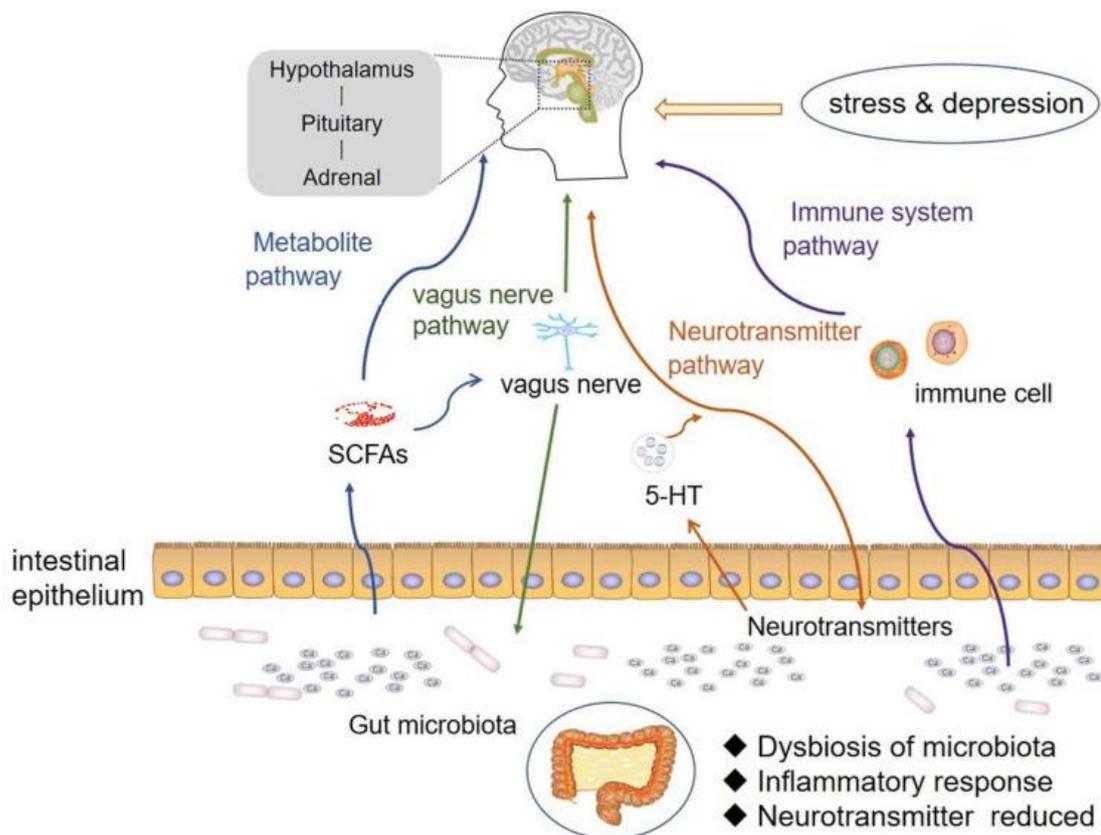
Uma revisão sistemática recente (2023) investigou o efeito da exposição a antibióticos no desenvolvimento subsequente de depressão e concluiu que existe um risco potencialmente aumentado de desenvolver sintomas depressivos após o uso de antibióticos, que pode persistir por anos após a exposição e pode aumentar com o número de tomas e de antibióticos usados.<sup>62</sup> Outras revisões e meta-análises sugerem que após o uso de antibióticos, o risco de desenvolver um transtorno mental grave (por exemplo, depressão, ansiedade ou psicose) é maior, mesmo 5 a 10 anos após o uso.<sup>60</sup> Há também relatos do aparecimento pela primeira vez de sintomas de depressão e até ideação suicida após o uso de antibióticos.<sup>62</sup> São necessários estudos para demonstrar, de facto, esta relação. No entanto, os ensaios clínicos randomizados em larga escala em indivíduos saudáveis com antibióticos estão proibidos, devido aos riscos do seu uso desnecessário, nomeadamente de resistências bacterianas.<sup>62</sup>

#### **4. Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro**

A interação entre cérebro e intestino é inquestionável pelas evidências científicas atuais. O intestino dispõe de um sistema nervoso próprio, o Sistema Nervoso Entérico (SNE), com mais de 500 milhões de neurónios, para influenciar de maneira independente a motilidade

e secreções intestinais. Por isso é apelidado de “segundo cérebro”, ou o “novo cérebro”.<sup>63</sup> Os neurónios intestinais enviam informações para os seus congêneres no SNC, para que estes possam agir. Os neurónios sensoriais recebem sinais químicos dos micróbios intestinais e transmitem-nos pelo nervo vago, que medeia a ligação entre intestino e cérebro. Por sua vez, os microrganismos intestinais produzem e libertam moléculas nos nervos ou na corrente sanguínea, influenciando regiões cerebrais responsáveis pela memória e comportamento, modulando a libertação de neurotransmissores e o eixo HPA.<sup>57</sup>

Assim, o intestino e o cérebro estão em constante comunicação, de forma bidirecional, numa relação mediada pela microbiota intestinal, envolvendo o SNC, o SNP, o SNA e o SNE.<sup>30</sup> A esta via de comunicação chamamos eixo microbiota-intestino-cérebro (**Figura 2**), onde há troca de informações através de uma rede complexa que envolve mecanismos neuronais, endócrinos, imunológicos e metabólicos.<sup>2,60,64</sup>



**Figura 2** – O mecanismo de comunicação bidirecional entre o SNC e a microbiota intestinal, através do eixo microbiota-intestino-cérebro. [Retirado de <sup>57</sup>].

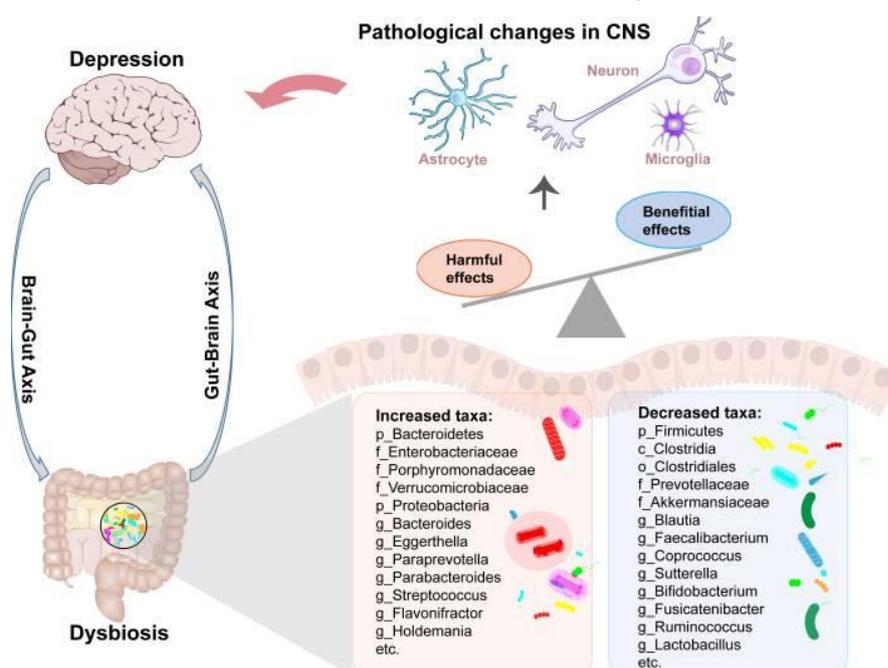
Essas vias de comunicação incluem o SNE, o nervo vago, o sistema neuroendócrino, o eixo HPA e o sistema imunológico. As moléculas produzidas pela microbiota intestinal interagem como sistema imunológico do hospedeiro, influenciando as vias aferentes do nervo vago, que enviam sinais diretos ao cérebro. A permeabilidade intestinal é influenciada pela resposta da sinalização neuronal e imunológica. As respostas são reguladas pelo cortisol, o produto final do eixo HPA ativado pelo stress. Os produtos finais do metabolismo da microbiota, como os SCFA, regulam o sistema imunológico afetando a libertação de citocinas pró-inflamatórias, ativação de macrófagos e células Treg.<sup>57</sup>

## 5. Alterações do Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro na Depressão

As evidências atuais identificam significativas alterações na composição da microbiota fecal entre indivíduos saudáveis e indivíduos com TDM.<sup>65</sup> No entanto, o papel da disbiose na patogênese da depressão não é claro. Se por um lado, a disbiose pode causar e precede o início de depressão, por outro lado, a própria doença, por si, induz alterações que provocam e exacerbam o disbiose, criando-se um ciclo vicioso patológico.<sup>60</sup>

Sabe-se que o transplante de microbiota fecal de doentes deprimidos para ratos livres de germes (*germ-free*) induziu um fenótipo depressivo, com sintomas de anedonia e ansiedade, bem como alterações do metabolismo do triptofano e da quinurenina.<sup>66,67</sup> Esta é uma das razões para se apontar a disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro como uma das principais bases fisiopatológicas da depressão.

Além disso, sabemos que indivíduos deprimidos apresentam menor diversidade microbiana do que indivíduos saudáveis, com maior abundância relativa de bactérias pró-inflamatórias do género *Bacteroides*.<sup>2,25</sup> Em contrapartida, apresentam uma depleção de bactérias benéficas dos géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Coprococcus* e uma menor abundância de bactérias produtoras de SCFA.<sup>18,68</sup> Também se verifica uma diminuição de bactérias produtoras de BA, como *Turicibacterales*, *Turicibacteraceae* e *Turicibacter*.<sup>65</sup> Como resultado, há diminuição da produção de metabolitos microbianos benéficos, como SCFA e BA. Níveis baixos de BA foram associados a maior gravidade dos sintomas depressivos, sugerindo um papel protetor dos BA na depressão.<sup>60</sup> A **Figura 3** resume alguns *taxa* alterados em contexto de disbiose na depressão.



**Figura 3** – A disbiose intestinal na depressão e exemplos de alguns *taxa* afetados. [Retirado de <sup>60</sup>]

Um dos componentes mais relevantes do eixo microbiota-intestino-cérebro é o eixo HPA.<sup>60</sup> A hiperativação do eixo HPA (por sinais microbianos, situações de stresse ou patológicas) aumenta a síntese e libertação de cortisol, que induz alterações intestinais, com perda da função de barreira.<sup>29</sup> A perda de integridade intestinal agrava a resposta inflamatória sistémica, por desequilíbrio de células Th17/Treg, IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , implicadas na patogénese da depressão.<sup>60</sup> Além de afetar a permeabilidade, as alterações no SNE comprometem as defesas imunológicas, a motilidade e as secreções intestinais.<sup>60</sup>

Em termos neuroquímicos, os níveis dos neurotransmissores 5-HT, DA, NE, GABA e da neurotrofina BDNF encontram-se alterados na depressão. A concentração destes neurotransmissores pode ser modulada pelos micróbios intestinais diretamente, via síntese, ou indiretamente, via modulação de precursores e estimulação de alvos endócrinos.<sup>2</sup> Os neurotransmissores sintetizados pela microbiota intestinal mediam a comunicação entre o intestino e o cérebro, através de mecanismos de sinalização envolvendo fibras aferentes e eferentes do nervo vago.<sup>2</sup>

A disbiose na depressão está também relacionada com alterações no metabolismo microbiano de várias substâncias, como o trimetilamina-N-óxido (TMAO), o lipopolissacarídeo (LPS), o lactato e vitaminas do complexo B.<sup>60</sup> Por exemplo, em indivíduos deprimidos, verificam-se maiores níveis de TMAO, um derivado do metabolismo da colina pela microbiota intestinal que pode atravessar a BHE.<sup>60</sup> Elevados níveis de TMAO foram associados a maior gravidade da depressão.<sup>60</sup> A alteração do metabolismo intestinal de ácidos gordos leva a uma escassez de precursores do sistema endocanabinoide, como o ácido araquidónico, diminuindo assim os níveis de 2-araquidonoilglicerol no hipocampo, necessários para a ativação do recetor de canabinoides CB1R.<sup>69</sup> Estas alterações do sistema endocanabinoide prejudicam a neurogénese, as quais têm sido implicadas na depressão.<sup>69</sup> Além disso, a disfunção mitocondrial e alguns sistemas de transdução de sinal e vias metabólicas, como a sinalização CAMKII-CREB e MAPK e metabolismo de glicerofosfolípidos, têm sido relatados como potenciais mediadores da disbiose em contexto de depressão.<sup>60</sup>

Todas estas alterações do eixo microbiota-intestino-cérebro em contexto de depressão, apesar de dinâmicas e complexas, indicam uma nova possibilidade de alvo terapêutico: a microbiota intestinal.

## 6. A Microbiota Intestinal como Oportunidade Terapêutica

A possibilidade de alterar a composição e função da microbiota intestinal torna-a um potencial alvo na prevenção, diagnóstico e tratamento da depressão. Neste sentido, várias estratégias para a sua modificação têm sido descritas na literatura.<sup>70</sup>

### 6.1. Antidepressivos

Atualmente, as intervenções farmacológicas são o pilar terapêutico da depressão. Mais de 90% da 5-HT é produzida no intestino, e o tratamento farmacológico mais comum, os ISRS, tem efeitos colaterais principalmente gastrointestinais.<sup>57</sup> Os fármacos antidepressivos desencadeiam alterações da diversidade e composição da microbiota intestinal, o que pode explicar parte dos seus efeitos antidepressivos.<sup>60</sup> Há evidências de que os antidepressivos têm efeitos antimicrobianos, especialmente em bactérias gram-positivas.<sup>71</sup> Curiosamente, verifica-se uma maior abundância de *Lactobacillus* em indivíduos a tomar antidepressivos, o que nos faz especular que estes fármacos possam induzir alterações da microbiota antes de exercerem a sua ação antidepressiva efetivamente.<sup>65</sup> Assim, o uso de antidepressivos constitui uma estratégia no tratamento da depressão, cujo efeito passará pela modulação da microbiota intestinal. Importa lembrar que a microbiota pode alterar enzimaticamente a bioatividade de todos os medicamentos, nomeadamente dos antidepressivos, alterando a sua eficácia e o perfil de efeitos adversos.<sup>60</sup>

### 6.2. Antibióticos

Os antibióticos, por alterarem significativamente a composição e função da microbiota intestinal, afetam o eixo microbiota-intestino-cérebro, com impacto no humor e comportamento. O primeiro antidepressivo conhecido foi um antibiótico desenvolvido para a tuberculose nos anos 50, a iproniazida.<sup>71</sup> Os seus efeitos secundários inesperados, como euforia, psicoestimulação, aumento do apetite e melhoria da qualidade do sono, tornaram-no sugestivo como antidepressivo.<sup>71</sup> Confirmou-se, mais tarde, a sua ação inibitória sobre a monoaminaoxidase (MAO).<sup>71</sup> À luz do conhecimento atual, é possível que a sua ação antimicrobiana tenha contribuído para a melhoria da sintomatologia depressiva, antecipando desde logo uma relação entre depressão, microbiota e antibióticos.

Recentemente, o uso de minociclina foi ponderado como tratamento adjuvante em doenças psiquiátricas e neurológicas, pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antiapoptóticas.<sup>72</sup> Alguns estudos em roedores demonstram que este antibiótico melhora o

fenótipo depressivo e a plasticidade neuronal em modelos animais de depressão.<sup>73</sup> Uma meta-análise e revisão sistemática recente (2023) analisou 3 ensaios clínicos que estudam os efeitos da minociclina como terapia adjuvante no tratamento da depressão. Concluiu que existe um efeito benéfico da minociclina em comparação ao grupo placebo na redução dos sintomas depressivos, mas não na redução dos sintomas de ansiedade nem no aumento da qualidade de vida.<sup>72</sup> A evidência é limitada, principalmente pelo tamanho da amostra.<sup>72</sup>

Conclui-se que, teoricamente, atuando em espécies bacterianas específicas, os antibióticos podem melhorar o comportamento depressivo, mas mais estudos são necessários. Se os antibióticos exercem efeitos pró ou antidepressivos, dependerá principalmente do seu mecanismo de ação e das estirpes afetadas.<sup>65</sup>

### 6.3. Probióticos

Os probióticos são, por definição, microrganismos vivos que beneficiam a saúde do hospedeiro, quando ingeridos em quantidades adequadas.<sup>74</sup> São capazes de modular a composição da microbiota intestinal, através da competição por nutrientes ou por locais de ligação à parede intestinal, da produção de substratos de crescimento para outras bactérias, entre outros mecanismos.<sup>70</sup> A eficácia e os efeitos dos probióticos dependem, evidentemente, da espécie e da estirpe utilizada. Aos probióticos que influenciam o eixo intestino-cérebro melhorando a saúde mental, podemos chamar “psicobióticos”, para enfatizar as suas propriedades antidepressivas e pró-cognitivas.<sup>74</sup>

De acordo com Liu, L. *et al.* estão identificadas 178 espécies e subespécies de psicobióticos que podem atenuar sintomas depressivos.<sup>65</sup> Neste contexto, os mais estudados são principalmente estirpes dos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.<sup>65</sup> Tratam-se de bactérias gram-positivas, anaeróbicas, catalase-negativas, que produzem ácido lático como principal metabolito da fermentação de hidratos de carbono.<sup>2</sup>

Os principais estudos pré-clínicos sobre probióticos em modelos animais de perturbações mentais demonstraram que os géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* desempenham um papel preventivo da apoptose no hipocampo, aumentando o nível do BDNF e promovendo um ambiente anti-inflamatório.<sup>75</sup> Revelaram uma capacidade preventiva de ansiedade e depressão, graças ao seu efeito antidepressivo e ansiolítico, e demonstraram ainda recuperar o défice cognitivo.<sup>75</sup>

No que diz respeito a ensaios clínicos em doentes deprimidos, os resultados sobre a eficácia do uso de psicobióticos são heterogéneos, o que impossibilita estabelecer conclusões

definitivas.<sup>74</sup> Vários ensaios clínicos com *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* CCFM1025 comprovam o potencial antidepressivo desta terapêutica em humanos.<sup>76,77,78</sup> O aumento da abundância de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* está associado à diminuição dos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) e de quinurenina, enquanto aumentam os níveis de GABA, 5-HT e BDNF.<sup>76,78</sup> O efeito antidepressivo estará também relacionado com a ação dos probióticos sobre o eixo HPA, reduzindo os níveis plasmáticos de cortisol.<sup>76</sup> Por tudo isto, promovem a diminuição dos sintomas depressivos, com melhoria do humor, da função cognitiva e dos processos de aprendizagem.<sup>2</sup> É possível que os probióticos exerçam um efeito epigenético nas células epiteliais intestinais do hospedeiro, nomeadamente através da metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e modificação de histonas, mas não existe nenhum estudo específico que demonstre este potencial epigenético em contexto de depressão.<sup>2</sup> Para um efeito antidepressivo mais robusto, os probióticos devem ser administrados numa dose superior a  $10 \times 10^9$  unidades formadoras de colónias, por dia, durante pelo menos 8 semanas, em associação com fármacos antidepressivos e psicoterapia.<sup>60</sup>

Nos últimos anos, estudos em animais demonstram que *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Clostridium butyricum* miyairi 588 apresentam efeitos promissores na melhoria de sintomas depressivos induzidos pelo stresse, sendo já considerados *next generation probiotics*.<sup>60</sup> É crucial a realização de mais estudos para conhecer exatamente as estirpes bacterianas com benefício na saúde mental, a dosagem, duração da intervenção, segurança e efetividade na prática clínica.<sup>75</sup> É possível que várias espécies probióticas possam produzir efeitos sinérgicos, sendo mais eficaz administrar um conjunto de espécies do que apenas uma.<sup>60</sup> Falta também compreender o efeito de variáveis como a etnia, a idade e comorbilidades do hospedeiro nos efeitos antidepressivos associados à toma de probióticos.<sup>60</sup> Em suma, a administração de probióticos permite restaurar a disbiose, pelo que constitui uma abordagem promissora para a prevenção, gestão e tratamento do TDM.

#### **6.4. Prebióticos**

Os prebióticos são substratos que utilizados seletivamente pela microbiota intestinal conferem um benefício à saúde do hospedeiro.<sup>79</sup> São hidratos de carbono não digeríveis, resistentes à digestão química e enzimática no TGI, que servem de nutrientes para o crescimento e fermentação de bactérias no cólon.<sup>57</sup> Os produtos finais do metabolismo bacteriano são essenciais na manutenção da homeostase do eixo microbiota-intestino-

cérebro.<sup>80</sup> Assim, os prebióticos não exercem um efeito direto, mas sim indireto, estimulando seletivamente o crescimento ou atividade de bactérias benéficas.<sup>60</sup>

A evidência sobre intervenções prebióticas isoladas em contexto de depressão é limitada, especialmente em humanos. Os fruto-oligossacarídeos (FOS) e galacto-oligossacarídeos (GOS) são os prebióticos mais estudados, juntamente com polifenóis, inulina e compostos de vegetais e plantas.<sup>60</sup>

Em animais, a suplementação crônica com FOS e GOS demonstrou aumentar *Bifidobacterium*, aumentando os níveis de SCFA no intestino e melhorando os sintomas depressivos.<sup>54,79</sup> Estes efeitos foram acompanhados por uma resposta atenuada do eixo HPA ao stresse, com diminuição de citocinas pró-inflamatórias e aumento dos níveis de BDNF no hipocampo.<sup>79</sup> Também a administração de inulina a murganhos durante 12 semanas demonstrou aumentar a abundância relativa de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.<sup>81</sup> Verificou-se uma melhoria da função de barreira intestinal, diminuição da neuroinflamação, aumento de BDNF, regulando a neuroplasticidade.<sup>81</sup> Assim, demonstrou exercer efeitos antidepressivos, aumentando os níveis de neurotransmissores.<sup>81</sup>

Contudo, nem todos os estudos que avaliam a eficácia dos prebióticos no tratamento da depressão apresentam resultados consistentes entre si.<sup>60</sup> Em humanos, os resultados de ensaios clínicos não são muito animadores. Um ensaio clínico randomizado comparou os efeitos do probiótico contendo *L. helveticus* e *B. longum* com a suplementação prebiótica com GOS, na remissão de doentes com TDM.<sup>82</sup> Este estudo constatou que a suplementação com probióticos durante 8 semanas resultou na melhoria nos sintomas de depressão, mas não a suplementação prebiótica isolada.<sup>82</sup>

Assim sendo, até ao momento, a eficácia da ingestão de prebióticos isoladamente a longo prazo em doentes com depressão ainda não foi validada, sendo necessários mais estudos. Como exercem um efeito indireto no organismo, os prebióticos têm sido usados frequentemente em associação com probióticos no tratamento da depressão, aí sim com resultados mais promissores.<sup>60</sup>

## 6.5. Simbióticos

Um simbiótico define-se como uma mistura que combina sinergicamente probióticos e prebióticos, conferindo um benefício à saúde do hospedeiro.<sup>80</sup> No que diz respeito a estudos em humanos, a suplementação simbiótica (contendo *L. acidophilus*, *L. casei* e *B. bifidum* + inulina) melhorou os sintomas depressivos, de stresse e ansiedade em adultos com sobrepeso

ou obesos, além de melhorar parâmetros como o peso, índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal e o perfil lipídico.<sup>83</sup> Outro ensaio clínico concluiu que a suplementação simbiótica (*L. acidophilus* cepa T16, *B. bifidum* cepa BIA-6, *B. lactis* cepa BIA-7 e *B. longum* cepa BIA-8 + FOS, GOS e inulina) diminuiu os scores de depressão em pacientes em hemodiálise e aumentou os níveis séricos de BDNF em um subgrupo de pacientes com depressão.<sup>84</sup>

Dada a relação sinérgica entre probióticos e prebióticos, a sua administração simultânea apresenta são melhores resultados do que estudos com intervenções prebióticas ou probióticas isoladamente.<sup>60</sup> A formulação de simbióticos eficazes depende da seleção cuidadosa de espécies bacterianas e prebióticos corretos.<sup>60</sup>

## 6.6. Pós-bióticos

Os pós-bióticos são uma preparação de células microbianas inanimadas ou componentes celulares, que podem incluir metabolitos, e têm a capacidade de beneficiar a saúde do hospedeiro.<sup>60</sup> Como a maioria dos probióticos vivos requer condições de armazenamento rigorosas, os investigadores pesquisam alternativas e componentes que ofereçam o mesmo benefício à saúde, mas sem as preocupações relacionadas com a viabilidade e armazenamento.<sup>85</sup>

Estudos em animais relataram que o pré-tratamento com pós-bióticos derivados de *L. plantarum* morto por calor, particularmente os seus metabolitos, protegeu murganhos do comportamento ansioso e depressivo induzido por *Salmonella*, modulando o eixo intestino-cérebro.<sup>85</sup> Alguns metabolitos bacterianos, como ácido láctico, SCFA, BA, polissacarídeos e enzimas atuam como pós-bióticos, beneficiando o crescimento da microbiota comensal.<sup>85</sup> Outro estudo concluiu que o tratamento oral com o pós-biótico butirato de sódio, um SCFA, foi capaz de restaurar as alterações na composição da microbiota e na integridade da barreira intestinal provocadas pelo paclitaxel, um fármaco antitumoral, além de aliviar comportamentos depressivos em murganhos.<sup>86</sup>

Apesar dos efeitos benéficos dos probióticos, os efeitos adversos associados à administração de bactérias vivas a doentes com a barreira intestinal gravemente comprometida e a outras populações vulneráveis permanecem desconhecidos. Nesse sentido, os pós-bióticos que exercem benefícios semelhantes aos probióticos podem representar uma alternativa mais segura para o tratamento da depressão, embora existam poucos estudos no contexto específico desta doença psiquiátrica.<sup>60</sup>

## 6.7. Dieta

Determinada por condições culturais, geográficas e socioeconómicas, a dieta é a variável mais importante na composição e função da microbiota intestinal de um adulto.<sup>60</sup> Uma alteração na dieta modifica o microbioma intestinal em apenas 24 horas.<sup>87</sup> O tipo de dieta determina a disponibilidade de substratos para o crescimento microbiano e influencia o trânsito e ambiente intestinal (**Tabela I**).<sup>70</sup>

**Tabela I** – O impacto de diferentes regimes alimentares na composição da microbiota intestinal. [Adaptado de <sup>33</sup>]

Comportamento nutricional	Alteração na composição da microbiota intestinal
<b>Omnívoro</b>	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Enterobacteriaceae</i> .
<b>Veganos/vegetarianos</b>	↑ <i>Coliforms</i> (vegan). ↑ <i>Prevotella</i> (vegetariano). ↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Enterobacteriaceae</i> .
<b>Dieta rica em proteína animal (temporária)</b>	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Bilophila</i> e <i>Clostridia</i> . ↓ Firmutes ( <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Ruminococcus bromii</i> e <i>Roseburia</i> ) e <i>Bifidobacterium</i> .
<b>Dieta rica em proteína vegetal (temporária)</b>	↑ <i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacilli</i> comensal; ↓ <i>Bacteroides</i> e <i>Clostridium perfringens</i> .
<b>Dieta rica em amido resistente (temporária)</b>	↑ Proporção Firmicutes / <i>Ruminococcus bromii</i> .
<b>Dieta rica em gordura insaturada</b>	↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Bifidobacteria</i> e <i>Akkermansia muciniphila</i> .
<b>Dieta rica em gordura saturada</b>	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> .
<b>Dieta rica em fibras</b>	↑ Abundância bacteriana; ↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacilli</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Eubacteria</i> e <i>Ruminococcus</i> ; ↓ <i>Enterococcus</i> e <i>Clostridium</i>
<b>Dieta rica em polifenóis</b>	↑ <i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacilli</i> ; ↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> .
<b>Dieta rural</b>	↑ <i>Bacteroidetes</i> (incluindo <i>Xylanibacter</i> e <i>Prevotella</i> ); ↑ Variedade microbiótica.
<b>Dieta urbanizada</b>	↓ <i>Treponema</i> ; ↓ diversidade da microbiota.
<b>Restrição calórica (temporária)</b>	↓ <i>Blautia coccooides</i> ; ↑ <i>Bacteroides</i> .

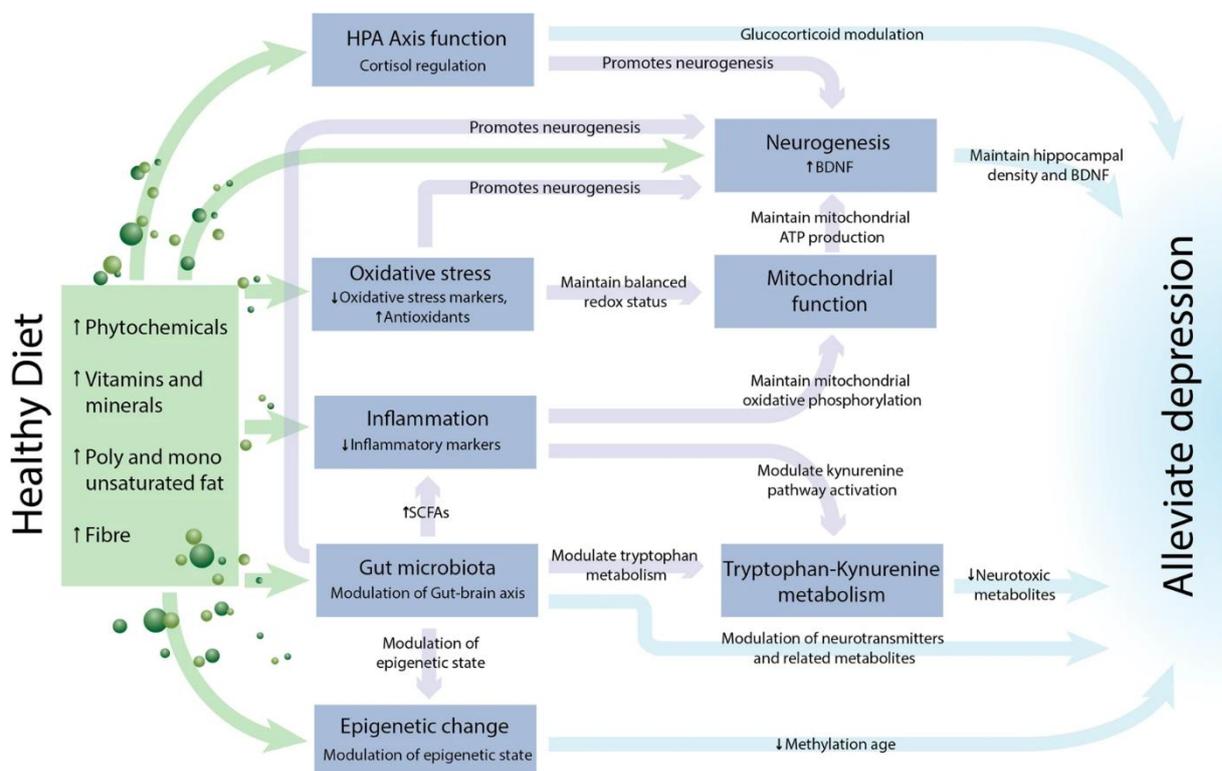
A dieta tipicamente ocidental, rica em gorduras saturadas, sal, açúcares e pobre em fibras e vegetais, tem sido associada ao desenvolvimento de várias doenças psiquiátricas, neurológicas, cardiovasculares e metabólicas.<sup>54</sup> Estudos em modelos animais demonstraram que a dieta ocidental contribui para o aumento do stresse oxidativo, com oxidação de proteínas e peroxidação lípica no cérebro.<sup>54</sup> A dieta ocidental contribui para o aumento de

*Firmicutes*, *Clostridiales*, *Ruminococcaceae* e *Bacteroidales*, com diminuição da diversidade bacteriana, alteração do metabolismo dos BA e perda da integridade da barreira intestinal.<sup>88</sup> A translocação de endotoxinas do lúmen intestinal para a corrente sanguínea induz uma inflamação sistêmica de baixo grau, associada a depressão.<sup>88</sup> Em modelos animais, demonstrou-se que uma alimentação rica em açúcar e gordura contribui para a diminuição dos níveis de BDNF no hipocampo, piorando a função cognitiva, a memória, reduzindo o comportamento exploratório e induzindo um comportamento ansioso em roedores.<sup>54</sup> É relevante mencionar que, além de uma alimentação inadequada, a presença de distúrbios na digestão e absorção intestinal pode levar a uma carência de aminoácidos, precursores de neurotransmissores.

### **6.7.1. Dieta Mediterrânea**

A dieta mediterrânea é caracterizada por um elevado consumo de cereais integrais, proteínas vegetais, frutas e vegetais frescos, azeite e peixe, sendo rica em ácidos gordos mono e poliinsaturados, polifenóis e fibras. É reconhecida pelas suas propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras, antiapoptóticas.<sup>53</sup>

A dieta mediterrânea interfere diretamente com o eixo microbiota-intestino-cérebro. A abundância de fibra dietética e prebióticos estimula o crescimento da microbiota comensal, o que fortalece a integridade da barreira intestinal. Contribui para uma maior diversidade microbiana e produção de SCFA, exibindo populações aumentadas de *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Eubacteria* e *Prevotella* e diminuídas de *Clostridium*.<sup>33</sup> É uma dieta associada a baixos níveis de inflamação sistêmica, que reforça os sistemas de defesa do hospedeiro, com efeitos demonstrados ao nível da disfunção mitocondrial, metabolismo do triptofano-quinurenina, do BDNF, plasticidade neuronal, neurogênese e epigenética.<sup>54</sup> A dieta mediterrânea tem também efeitos sobre a insulina, leptina, adiponectina e sobre o eixo HPA, cujo mecanismo tem sido implicado na fisiopatologia da depressão.<sup>54</sup> Para resumir os mecanismos através dos quais uma dieta saudável, como a dieta mediterrânea, permite melhorar os sintomas depressivos, veja-se a **Figura 4**.



**Figura 4** – Mecanismos pelos quais uma dieta saudável pode melhorar os sintomas depressivos. [Retirado de <sup>54</sup>]

Em contexto de transtornos do humor e ansiedade, a dieta mediterrânea foi avaliada nos ensaios clínicos PREDIMED<sup>89</sup>, SMILES<sup>90</sup> e HELFIMED<sup>91</sup> e em outros dois estudos australianos em adultos<sup>92,93</sup>. Estes 5 ensaios clínicos demonstraram que a dieta mediterrânea contribui para a diminuição dos sintomas depressivos, com melhoria da qualidade de vida geral. Um estudo de coorte publicado em 2021, que acompanhou 49.261 mulheres suecas durante 20,4 anos em média, observou um menor risco de desenvolver depressão nas mulheres que aderiram à dieta mediterrânea, concluindo que esta dieta pode possuir propriedades antidepressivas, o que é bastante promissor.<sup>94</sup>

Em particular, baixos níveis sanguíneos de ácidos gordos ómega-3 estão associados à depressão e ao pessimismo.<sup>91</sup> O consumo de alimentos como azeite extra virgem, nozes e peixe, permite atingir uma proporção equilibrada entre ómega-3 e ómega-6, o que pode melhorar os sintomas depressivos e ansiosos, graças às propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras dos ómega-3.<sup>53,91</sup>

### 6.7.2. Dieta Cetogénica

A dieta cetogénica caracteriza-se pelo consumo elevado de gorduras e baixo de hidratos de carbono, tendo como objetivo induzir um estado metabólico de cetose, no qual o corpo utiliza principalmente a gordura como fonte de energia.<sup>95</sup>

Vários estudos em modelos animais de depressão sugerem que esta dieta pode exercer efeitos anti-inflamatório, antidepressivo e ansiolítico.<sup>54,96</sup> No entanto, até ao momento, não existem ensaios clínicos em humanos que comprovem a sua eficácia no tratamento da depressão.<sup>97</sup> Existe uma forte correlação entre o elevado consumo de hidratos de carbono e o aumento de sintomas de stresse, ansiedade e depressão, enquanto o maior consumo de proteína e gordura foi associado à diminuição de ansiedade e depressão.<sup>61</sup> Supõe-se que os efeitos antidepressivos da dieta cetogénica estarão relacionados com a melhoria do metabolismo energético e da função mitocondrial, a redução do stresse oxidativo, a modulação dos níveis de neurotransmissores, a modulação da microbiota, a estabilização da glicémia, a melhoria da sinalização de insulina, entre outros.<sup>70,96</sup>

Os corpos cetónicos, como o  $\beta$ -hidroxibutirato, modulam a atividade cerebral, aumentando a produção de GABA, que pode ajudar a reduzir a ansiedade e a depressão, e aumenta a expressão de BDNF.<sup>95</sup> No entanto, a dieta cetogénica, pela redução da ingestão de fibra dietética, afeta a composição e função da microbiota intestinal, demonstrando diminuir *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* intestinais em humanos, o que impacta negativamente o eixo microbiota-intestino-cérebro.<sup>95,96</sup> Assim, a dieta cetogénica parece ter um potencial ligeiro na redução da depressão, mas são necessários ensaios clínicos randomizados em larga escala para estabelecer a sua eficácia.<sup>96</sup>

### **6.7.3. Restrição Calórica e Jejum Intermitente**

A restrição calórica, através da redução da ingestão diária de alimentos ou através do jejum intermitente, pode modular a composição da microbiota intestinal, aliviando os sintomas depressivos.<sup>55</sup> O jejum intermitente tem efetivamente demonstrado benefícios no tratamento de doenças autoimunes, cardiovasculares, obesidade, esclerose múltipla, entre outros problemas de saúde.<sup>55</sup>

A restrição calórica e a perda de peso associada demonstraram reduzir os sintomas depressivos em indivíduos com excesso de peso, além da redução do estado inflamatório.<sup>98</sup> O jejum intermitente provoca uma resposta adaptativa que resulta numa melhor regulação do metabolismo da glicose e insulina, com efeitos sobre a orexina, grelina e leptina.<sup>99</sup> Durante o jejum, há ativação de vias celulares que aumentam as defesas contra o stresse oxidativo e metabólico, verificando-se uma diminuição de mediadores pró-inflamatórios (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ).<sup>99</sup> O jejum intermitente demonstrou melhorar o humor, o bem-estar psicológico, através de estímulo das vias serotoninérgicas, envolvidas na fisiopatologia da depressão.

Determinou-se que reduz o risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e distúrbios psiquiátricos, nomeadamente de depressão.<sup>99</sup>

O jejum intermitente demonstrou aumentar a diversidade microbiana humana, promovendo um ambiente intestinal anti-inflamatório, melhorando a resposta imunológica.<sup>100</sup> No entanto, a restrição calórica severa leva a uma diminuição da diversidade microbiana, o que não é benéfico.<sup>101</sup> Todas essas alterações impactam o eixo microbiota-intestino-cérebro e interferem com os sintomas depressivos.

Apesar de promissora, esta intervenção dietética não pode ser aconselhada a todos doentes, sendo necessário um acompanhamento profissional individualizado. Além disso, podemos supor que os benefícios da restrição calórica se devem à perda de peso e melhoria metabólica associada, uma vez que durante a fase de manutenção do peso, a diversidade microbiana regressa aos níveis pré-intervenção.<sup>102</sup> Mais estudos são necessários para comprovar os benefícios reais para os doentes.

## **6.8. Fitoterapia**

Na última década, a eficácia de produtos naturais no tratamento de transtornos psiquiátricos tornou-se mais bem estabelecida, graças à crescente evidência clínica.<sup>64</sup> Um foco crescente tem sido direcionado para o papel da microbiota intestinal na biotransformação dos múltiplos compostos que constituem os extratos vegetais.<sup>64</sup>

O *Hypericum perforatum* é das plantas mais estudadas no tratamento de depressão. Estudos pré-clínicos em roedores demonstraram que o extrato de *Hypericum perforatum* teve um efeito benéfico na estrutura da microbiota intestinal, com aumento nos níveis de *Lactobacillus*, *Akkermansia* e *Firmicutes* e uma diminuição das bactérias do género *Bacteroides*.<sup>64</sup> O aumento de *Akkermansia muciniphila* estará relacionado com o seu efeito antidepressivo, uma vez que desempenha um papel importante na formação do muco intestinal e na função de barreira, tendo sido implicado na depressão.<sup>64</sup> Assim, os produtos naturais induzem modificações do eixo microbiota-intestino-cérebro, o que é uma explicação plausível para o mecanismo de ação dos seus efeitos farmacológicos ao nível do SNC.<sup>64</sup>

## **6.9. Transplante de Microbiota Fecal**

O transplante de microbiota fecal (FMT) consiste na transferência de fezes de um dador saudável, criteriosamente selecionado, para o intestino de um doente que apresenta disbiose.<sup>30</sup> A administração pode ser mediada por colonoscopia, endoscopia, através de sondas, enemas,

e até mesmo cápsulas orais gastrorresistentes.<sup>38</sup> A possibilidade de permitir restaurar rapidamente a flora intestinal do doente torna-a uma abordagem promissora no tratamento de doenças crônicas associadas a disbiose, onde se insere a depressão.<sup>60</sup> É uma prática já utilizada em diversas terapêuticas, tais como a infecção por *Clostridium difficile*, doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável (SII).<sup>103</sup>

Experiências com animais demonstraram que o transplante de microbiota de dadores humanos saudáveis diminuiu os sintomas depressivos em murganhos, com diminuição da neuroinflamação e reparação da barreira intestinal.<sup>60</sup> Suspeita-se que os bacteriófagos e o nervo vago possam estar envolvidos na eficácia do FMT na depressão.<sup>63</sup>

Um estudo aberto de fase I acompanhou 12 doentes com TDM ou transtorno de ansiedade generalizada tratados com cápsulas orais de FMT durante 8 semanas. Os resultados mostraram que 75% responderam ao tratamento, melhorando significativamente a sintomatologia, demonstrando os efeitos benéficos do FMT.<sup>104</sup> Outros ensaios clínicos demonstraram que o FMT em pacientes com SII melhorou gradualmente os sintomas de depressão e ansiedade.<sup>103,105</sup>

Apesar da maioria da evidência se limitar a estudos em animais e a relatos de casos, os resultados promissores entusiasma os cientistas. É uma opção terapêutica fácil de executar e barata, no entanto alguns problemas de segurança têm sido relatados.<sup>60</sup> São necessários mais estudos em larga escala, *double blind*, que permitam concluir sobre a eficácia e segurança deste método e desenvolver uma forma farmacêutica padronizada.<sup>70</sup>

## **6.10. Estimulação do Nervo Vago**

A estimulação do nervo vago consiste na aplicação de estímulos elétricos no nervo vago, uma importante via de comunicação entre o cérebro e a microbiota intestinal. Ao modificar a excitabilidade das células nervosas, os impulsos elétricos podem exercer efeitos antidepressivos e anti-inflamatórios. Na prática clínica, a estimulação do nervo vago foi aprovada em 2005 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a depressão resistente ao tratamento.<sup>106</sup>

Em modelos animais, a vagotomia subdiafragmática impediu o desenvolvimento do fenótipo depressivo em roedores, após o transplante de microbiota fecal (FMT) de ratos deprimidos. A vagotomia subdiafragmática também bloqueou o efeito antidepressivo de ISRS em roedores, demonstrando a importância do nervo vago na depressão.<sup>107</sup>

Em estudos com seres humanos, a estimulação do nervo vago a longo prazo demonstrou aumentar os níveis cerebrais de NE e 5-HT em indivíduos deprimidos, além de promover o aumento de BDNF e a plasticidade neuronal.<sup>107</sup> Importa mencionar que o nervo vago pode ser estimulado diretamente pelas bactérias intestinais e seus metabolitos, como SCFA e neurotransmissores, estabelecendo uma comunicação com o cérebro para promover a homeostasia.<sup>108</sup> Desta forma, a estimulação do nervo vago constitui uma estratégia reconhecida no tratamento da depressão, com efeitos antidepressivos que envolvem a interação com a microbiota intestinal.

### **6.11. Exercício Físico**

É de conhecimento comum que a prática de atividade física faz parte de um estilo de vida saudável. Mas o que talvez muitas pessoas não sabem é que o exercício físico é reconhecido como um importante modulador da microbiota intestinal, já que populações sedentárias e ativas apresentam distintas composições da microbiota intestinal.<sup>109</sup> Está provado que o sedentarismo está associado a um risco mais elevado de desenvolver depressão.<sup>110</sup> Além disso, indivíduos deprimidos tendem a ser menos ativos e menos motivados para a prática física.

A prática regular de exercício físico tem sido associada a alterações positivas na composição e diversidade da microbiota intestinal, com aumento de gêneros do filo *Firmicutes*, com maior produção de metabolitos benéficos, como os SCFA.<sup>111</sup> Demonstrou melhorar a integridade da barreira intestinal, fortalecer a resposta imunológica do organismo, reduzir a inflamação e regular o eixo HPA.<sup>111</sup> O lactato produzido pela glicólise anaeróbia de astrócitos, especialmente após o exercício, demonstrou aumentar a produção de BDNF nos neurónios, melhorando a plasticidade sináptica, a neurogênese, a memória e a cognição.<sup>74</sup> Além disso, os SCFA são capazes de estimular o neurónios intestinais, que comunicam com cérebro e levam à libertação de 5-HT e DA durante a atividade física, ativando o sistema de recompensa e aumentando a motivação.<sup>112</sup> Como resultado do aumento da motivação e da prática de exercício, os sintomas de depressão e ansiedade diminuem.<sup>113</sup> Uma revisão sistemática recente (2023) aponta para um maior benefício na composição da microbiota quando a atividade física é de moderada a alta intensidade, durante 30 a 90 minutos,  $\geq 3$  vezes por semana, durante pelo menos 8 semanas.<sup>109</sup>

Conclui-se que a prática de exercício físico é uma estratégia barata e segura, sobretudo na prevenção de depressão, tendo demonstrado diminuir o risco de desenvolver depressão<sup>110</sup> e contribuir para a melhoria dos sintomas depressivos.<sup>113</sup>

## 6.12. Potenciais Biomarcadores Microbianos de Depressão

À medida que a nossa compreensão sobre a complexa relação entre a microbiota intestinal e a depressão aumenta, poderá ser possível desenvolver biomarcadores ou testes baseados na microbiota fecal que complementem o diagnóstico de depressão. Atualmente, tal ainda não se verifica e são necessárias mais pesquisas para que isto se torne uma realidade.

Um potencial biomarcador que poderá ser utilizado no diagnóstico da depressão é a diversidade microbiana.<sup>65</sup> Uma microbiota diversificada leva a um ambiente intestinal mais equilibrado e saudável.<sup>65</sup> E, de facto, estudos associam maior diversidade microbiana a menor gravidade dos sintomas depressivos, sendo também um indicador importante da resposta ao tratamento farmacológico, pois os doentes resistentes apresentam menor diversidade.<sup>65</sup> Especificamente, a diminuição dos níveis de *Faecalibacterium prausnitzii*, uma das principais bactérias produtoras de butirato, é consistente na assinatura microbiana de doentes com depressão.<sup>65</sup> Sintomas depressivos graves foram associados à abundância de *Eggerthella*, *Hungatella*, *Sellimonas* e *Lachnoclostridium* e à diminuição de *Coprococcus*, *Lachnospiraceae* UCG001, *Ruminococcusgavreaultii*, *Eubacterium ventriosum*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcaceae* (UCG002, UCG003, UCG005).<sup>114</sup> Essas bactérias são conhecidas por estarem envolvidas no metabolismo de Glu, butirato, 5-HT e GABA, através dos quais podem influenciar a depressão.<sup>114</sup>

A depressão está associada ao aumento da permeabilidade intestinal e à presença de inflamação sistémica. A IL-6, a zonulina e a proteína de ligação a ácidos gordos intestinais (I-FABP) são proteínas envolvidas na regulação da permeabilidade intestinal. A elevação dos níveis plasmáticos destas proteínas está associada à perda da função de barreira intestinal, numa situação conhecida como "leaky gut", já mencionada. Por serem marcadores da permeabilidade intestinal, podem ser considerados biomarcadores indiretos da depressão, encontrando-se significativamente elevados em doentes deprimidos com histórico de tentativa de suicídio, relacionando-se com a presença e gravidade dos sintomas depressivos.<sup>115</sup>

Outro potencial biomarcador da função microbiana é análise de SCFA, os principais metabolitos da fermentação anaeróbica de fibras.<sup>75</sup> Pacientes com TDM apresentam uma depleção de SCFA.<sup>75</sup> Esta alteração do metabolismo dos ácidos gordos faz diminuir os precursores lipídicos de canabinoides endógenos, podendo induzir depressão.<sup>75</sup> Os SCFA estimulam a expressão de leptina nos adipócitos.<sup>116</sup> Em modelos animais, demonstrou-se que a diminuição de leptina circulante acompanha o desenvolvimento do fenótipo depressivo.<sup>116</sup>

A hiperativação do eixo HPA, característica da fisiopatologia depressiva, leva ao aumento da grelina, tendo-se comprovado ser um marcador persistente do stresse crónico.<sup>116</sup> Esta hormona pode funcionar como um marcador da efetividade da terapêutica, encontrando-se aumentada em indivíduos que não respondem, e em níveis mais baixos nos indivíduos que apresentam melhoria da sintomatologia depressiva.<sup>116</sup>

A medição dos níveis de cortisol, em amostras de saliva, sangue ou urina, poderá ser utilizada como um biomarcador para avaliar a função do eixo HPA.<sup>117</sup> Está demonstrado que a elevação de cortisol matinal e noturna precede a depressão na adolescência, sendo um fator de risco no desenvolvimento de depressão.<sup>117</sup>

## **7. Conclusão e Perspetivas Futuras**

As implicações das doenças do foro psiquiátrico, como a depressão, vão muito além do que ocorre no cérebro. O estudo da microbiota intestinal e sua relação com a saúde mental tem despertado interesse crescente nos últimos anos, já que as evidências sugerem que a disbiose intestinal desempenha um papel importante no desenvolvimento e manifestação de depressão. A composição e função da microbiota intestinal é afetada por uma ampla variedade de fatores ambientais, genéticos, epigenéticos e psicológicos. Através do eixo microbiota-intestino-cérebro, afeta a saúde mental, o humor e o comportamento, mas a bidirecionalidade das comunicações limita as interpretações de causalidade.

O estudo da microbiota intestinal abre as portas a um novo paradigma terapêutico em contexto de transtornos psiquiátricos, levando consigo o conceito de psiquiatria de precisão e personalização.<sup>2</sup> A integração de variáveis neurobiológicas, genéticas, epigenéticas, ambientais e alterações do estilo de vida permite a otimização do tratamento, com maior probabilidade de sucesso, para benefício dos doentes.

Além da toma de antidepressivos, outras estratégias envolvendo a modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro, como a suplementação probiótica, prebiótica, simbiótica, pós-biótica, a dieta, a toma de antibióticos, a estimulação no nervo vago, o FMT e o exercício físico, têm sido apontadas como potenciais armas terapêuticas na prevenção e tratamento da depressão. Qualquer intervenção dietética neste contexto deve ser sempre personalizada e combinada com outras intervenções, nomeadamente farmacológicas e psicoterapia.<sup>52</sup> De forma geral, para pacientes com depressão ou predisposição à depressão, recomenda-se um padrão alimentar saudável, como a dieta mediterrânica, que inclua altos níveis de compostos vegetais, vitaminas, minerais, ácidos gordos poliinsaturados e fibras alimentares.<sup>60</sup>

Os estudos das últimas décadas são promissores e aliciantes, mas a heterogeneidade de resultados dificulta o estabelecimento de conclusões definitivas. São ainda muitas as questões a serem respondidas. É de extrema importância investir em estudos que determinem o impacto de fatores individuais (sexo, idade, IMC, comorbilidades), ambientais, comportamentais (motivação) e biológicos (inflamação) na resposta a todas as intervenções mencionadas.<sup>54</sup> No que diz respeito à utilização de psicobióticos, falta definir exatamente as estirpes bacterianas e os prebióticos que realmente beneficiam a saúde mental, assim como a respetiva dosagem, duração da intervenção e interferência com outras estratégias.

Em suma, falta compreender de forma clara os mecanismos envolvidos nas alterações da composição da microbiota e o seu impacto na fisiopatologia da depressão. Acredito que no futuro possa vir a ser possível construir um biobanco de microbiota intestinal, que permita aprofundar as pesquisas científicas e impulsionar o desenvolvimento de métodos que auxiliem o diagnóstico de depressão, através da análise de uma simples amostra fecal. Acredito também que serão descobertos novos marcadores microbianos de depressão, que permitam estimar o risco, auxiliar o diagnóstico da doença e avaliar a eficácia dos tratamentos. Há, no entanto, um longo caminho a percorrer nesta área ativa de investigação, que nos permita aplicar na prática todo o potencial da microbiota intestinal no diagnóstico precoce e na terapêutica da depressão.

## Referências Bibliográficas

1. MARGOLIS, Kara G.; CRYAN, John F.; MAYER, Emeran A. - The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. **Gastroenterology**. 160:5 (2022) 1486–1501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066.The.
2. JOHNSON, Dinyadarshini *et al.* - A Microbial-Based Approach to Mental Health: The Potential of Probiotics in the Treatment of Depression. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 15:6 (2023) 1382. doi: 10.3390/nu15061382.
3. CAPUCO, Alexander *et al.* - Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. **Advances in Therapy**. ISSN 0741-238X. 37:4 (2020) 1328–1346. doi: 10.1007/s12325-020-01272-7.
4. J. JOHN, Mina M. MANN; RIZK - Rethinking the medication management of major depression. **Expert Review of Neurotherapeutics**. ISSN 1473-7175. 23:4 (2023) 331–363. doi: 10.1080/14737175.2023.2190886.
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5.<sup>a</sup> ed. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States : American Psychiatric Association, 2013 Disponível em <https://sk.sagepub.com/reference/substance/nl16.xml>. ISBN 0-89042-555-8
6. MONROE, Scott M.; HARKNESS, Kate L. - Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. **Annual Review of Clinical Psychology**. ISSN 1548-5943. 18: (2022) 329–357. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440.
7. WHO - **Depressive disorder (depression)**, atual. 2023. [Consult. 5 mai. 2023]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
8. LIANG, Shan *et al.* - Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 19:6 (2018) 1592. doi: 10.3390/ijms19061592.
9. GLOBAL HEALTH DATA EXCHANGE (GHDX) - **Institute of Health Metrics and Evaluation**, atual. 2023. [Consult. 4 mar. 2023]. Disponível em <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
10. SACHDEVA, Punya *et al.* - Plausible Role of Stem Cell Types for Treating and Understanding the Pathophysiology of Depression. **Pharmaceutics**. ISSN 1999-4923. 15:3 (2023) 814. doi: 10.3390/pharmaceutics15030814.

11. KUEHNER, Christine - Why is depression more common among women than among men? **The Lancet Psychiatry**. ISSN 22150374. 4:2 (2017) 146–158. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30263-2.
12. BEUREL, Eléonore; TOUPS, Marisa; NEMEROFF, Charles B. - The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**. ISSN 08966273. 107:2 (2020) 234–256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
13. SINGH, Adarsh *et al.* - Occurrence and fate of antidepressants in the aquatic environment: Insights into toxicological effects on the aquatic life, analytical methods, and removal techniques. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. ISSN 22133437. 10:6 (2022) 109012. doi: 10.1016/j.jece.2022.109012.
14. ETTMAN, Catherine K. *et al.* - Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. **JAMA Network Open**. ISSN 25743805. 3:9 (2020) 1–12. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19686.
15. **Antidepressant drug consumption per 1,000 people, 2021** - [Consult. 10 mai. 2023]. Disponível em <https://ourworldindata.org/grapher/antidepressants-per-capita?region=Europe>
16. ORDEM DOS MÉDICOS - **Consumo de antidepressivos em Portugal continua a aumentar**, atual. 2022. Disponível em <https://ordemdosmedicos.pt/consumo-de-antidepressivos-em-portugal-continua-a-aumentar/>
17. MACEDO, Danielle *et al.* - Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 15732517. 208:May 2016 (2017) 22–32. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.012.
18. SPELLMAN, Timothy; LISTON, Conor - Toward Circuit Mechanisms of Pathophysiology in Depression. **American Journal of Psychiatry**. ISSN 0002-953X. 177:5 (2020) 381–390. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030280.
19. KHOODORUTH, Mohamed Adil Shah *et al.* - Glutamatergic System in Depression and Its Role in Neuromodulatory Techniques Optimization. **Frontiers in Psychiatry**. ISSN 16640640. 13:April (2022) 1–12. doi: 10.3389/fpsyt.2022.886918.
20. PRÉVOT, Thomas; SIBILLE, Etienne - Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders. **Molecular Psychiatry**. ISSN 1359-4184. 26:1 (2021) 151–167. doi: 10.1038/s41380-020-0727-3.

21. BERK, Michael *et al.* - So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? **BMC Medicine**. ISSN 17417015. 11:1 (2013) 1. doi: 10.1186/1741-7015-11-200.
22. TROUBAT, Romain *et al.* - Neuroinflammation and depression: A review. **European Journal of Neuroscience**. ISSN 0953-816X. 53:1 (2021) 151–171. doi: 10.1111/ejn.14720.
23. GOLDSMITH, D. R.; RAPAPORT, M. H.; MILLER, B. J. - A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. **Molecular Psychiatry**. ISSN 1359-4184. 21:12 (2016) 1696–1709. doi: 10.1038/mp.2016.3.
24. WANG, Haixia *et al.* - Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. **Journal of Neuroinflammation**. ISSN 1742-2094. 19:1 (2022) 132. doi: 10.1186/s12974-022-02492-0.
25. FAN, Xingli *et al.* - Antibiotics-induced depression in mice via the microbiota-gut-brain axis. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 01650327. 318:July 2021 (2022) 152–158. doi: 10.1016/j.jad.2022.08.059.
26. MIZUI, Toshiyuki *et al.* - Cerebrospinal fluid BDNF pro-peptide levels in major depressive disorder and schizophrenia. **Journal of Psychiatric Research**. ISSN 00223956. 113:March (2019) 190–198. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.024.
27. KUNUGI, Hiroshi - Gut Microbiota and Pathophysiology of Depressive Disorder. **Annals of Nutrition and Metabolism**. ISSN 0250-6807. 77:Suppl. 2 (2021) 11–20. doi: 10.1159/000518274.
28. FRIES, Gabriel R. *et al.* - Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. **Molecular Psychiatry**. ISSN 1359-4184. 28:1 (2023) 284–297. doi: 10.1038/s41380-022-01806-1.
29. MŁYNNARSKA, Ewelina *et al.* - The Role of the Microbiome-Brain-Gut Axis in the Pathogenesis of Depressive Disorder. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 14:9 (2022). doi: 10.3390/nu14091921.
30. MARANO, Giuseppe *et al.* - The Microbiota–Gut–Brain Axis: Psychoneuroimmunological Insights. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 15:6 (2023) 1496. doi: 10.3390/nu15061496.
31. MARWAHA, Steven *et al.* - Novel and emerging treatments for major depression. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 401:10371 (2023) 141–153. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02080-3.
32. CALDIROLI, Alice *et al.* - Augmentative Pharmacological Strategies in Treatment-

Resistant Major Depression: A Comprehensive Review. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 22:23 (2021) 13070. doi: 10.3390/ijms222313070.

33. REVA, Katerina; LARANJINHA, João; ROCHA, Bárbara S. - Epigenetic Modifications Induced by the Gut Microbiota May Result from What We Eat: Should We Talk about Precision Diet in Health and Disease? **Metabolites**. ISSN 2218-1989. 13:3 (2023) 375. doi: 10.3390/metabo13030375.

34. ROWLAND, Ian *et al.* - Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. **European Journal of Nutrition**. ISSN 1436-6207. 57:1 (2018) 1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.

35. LI, Boru *et al.* - Gut microbiota: A new target for traditional Chinese medicine in the treatment of depression. **Journal of Ethnopharmacology**. ISSN 03788741. 303:September 2022 (2023) 116038. doi: 10.1016/j.jep.2022.116038.

36. ROCHA, Bárbara S.; LARANJINHA, João - Nitrate from diet might fuel gut microbiota metabolism: Minding the gap between redox signaling and inter-kingdom communication. **Free Radical Biology and Medicine**. ISSN 08915849. 149:February (2020) 37–43. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.001.

37. GHOSH, Soma; PRAMANIK, Sreemanta - Structural diversity, functional aspects and future therapeutic applications of human gut microbiome. **Archives of Microbiology**. ISSN 0302-8933. 203:9 (2021) 5281–5308. doi: 10.1007/s00203-021-02516-y.

38. YANG, Dongming *et al.* - The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**. ISSN 1664-2295. 10:November (2019) 1–13. doi: 10.3389/fneur.2019.011155.

39. YANG, Deng-Fa *et al.* - Acute sleep deprivation exacerbates systemic inflammation and psychiatry disorders through gut microbiota dysbiosis and disruption of circadian rhythms. **Microbiological Research**. ISSN 09445013. 268: (2023) 127292. doi: 10.1016/j.micres.2022.127292.

40. ZHU, Sibó *et al.* - The progress of gut microbiome research related to brain disorders. **Journal of Neuroinflammation**. ISSN 1742-2094. 17:1 (2020) 25. doi: 10.1186/s12974-020-1705-z.

41. ORTIGÃO, Raquel *et al.* - Gastrointestinal Microbiome – What We Need to Know in Clinical Practice. **GE - Portuguese Journal of Gastroenterology**. ISSN 2341-4545. 27:5 (2020) 336–351. doi: 10.1159/000505036.

42. STINSON, Lisa F. *et al.* - The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664-302X. 10:JUN (2019) 1–15. doi: 10.3389/fmicb.2019.01124.
43. XIAO, Liwen; ZHAO, Fangqing - Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. **Gut**. ISSN 0017-5749. 72:4 (2023) 772–786. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328970.
44. GRANGER, Claire L. *et al.* - Maternal breastmilk, infant gut microbiome and the impact on preterm infant health. **Acta Paediatrica**. ISSN 0803-5253. 110:2 (2021) 450–457. doi: 10.1111/apa.15534.
45. RATSIKA, Anna *et al.* - Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 13:2 (2021) 423. doi: 10.3390/nu13020423.
46. DAVIS, Erin C. *et al.* - Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. ISSN 00916749. 150:3 (2022) 523–534. doi: 10.1016/j.jaci.2022.07.014.
47. EVANS, J. *et al.* - Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. **BMJ**. ISSN 0959-8138. 323:7307 (2001) 257–260. doi: 10.1136/bmj.323.7307.257.
48. BENEDETTO, Maria Grazia DI *et al.* - Nutritional and immunological factors in breast milk: A role in the intergenerational transmission from maternal psychopathology to child development. **Brain, behavior, and immunity**. ISSN 1090-2139. 85:May 2019 (2020) 57–68. doi: 10.1016/j.bbi.2019.05.032.
49. MOHAJERI, M. Hasan *et al.* - Relationship between the gut microbiome and brain function. **Nutrition reviews**. ISSN 1753-4887. 76:7 (2018) 481–496. doi: 10.1093/nutrit/nuy009.
50. VUITTON, Dominique Angèle; DALPHIN, Jean-Charles - From Farming to Engineering: The Microbiota and Allergic Diseases. **Engineering**. ISSN 20958099. 3:1 (2017) 98–109. doi: 10.1016/j.ENG.2017.01.019.
51. GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA, Aleksandra; SZMAJDA-KRYGIER, Dagmara; KOZŁOWSKA, Elżbieta - The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. **International journal of molecular sciences**. ISSN 1422-0067. 23:19 (2022) 1–23. doi: 10.3390/ijms231911245.
52. SWER, Nicole Mary *et al.* - Gut microbiota-derived metabolites and their importance in neurological disorders. **Molecular Biology Reports**. ISSN 0301-4851. 50:2 (2023) 1663–

1675. doi: 10.1007/s11033-022-08038-0.

53. GODOS, Justyna *et al.* - Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in southern Italian older adults. **Experimental Gerontology**. ISSN 05315565. 175:December 2022 (2023) 112143. doi: 10.1016/j.exger.2023.112143.
54. MARX, Wolfgang *et al.* - Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. **Molecular Psychiatry**. ISSN 1359-4184. 26:1 (2021) 134–150. doi: 10.1038/s41380-020-00925-x.
55. PERLER, Bryce K.; FRIEDMAN, Elliot S.; WU, Gary D. - The Role of the Gut Microbiota in the Relationship Between Diet and Human Health. **Annual Review of Physiology**. ISSN 0066-4278. 85:1 (2023) 449–468. doi: 10.1146/annurev-physiol-031522-092054.
56. RAUF, Abdur *et al.* - Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs): An updated review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. ISSN 1040-8398. 62:22 (2022) 6034–6054. doi: 10.1080/10408398.2021.1895064.
57. HE, Qinghui *et al.* - The Intervention of Prebiotics on Depression via the Gut–Brain Axis. **Molecules**. ISSN 1420-3049. 27:12 (2022) 3671. doi: 10.3390/molecules27123671.
58. RINNINELLA, Emanuele *et al.* - What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**. ISSN 2076-2607. 7:1 (2019) 14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
59. AL-RASHIDI, Hanan E. - Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. **Saudi Journal of Biological Sciences**. ISSN 1319562X. 29:3 (2022) 1628–1643. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.10.068.
60. LIU, Lanxiang *et al.* - Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. **eBioMedicine**. ISSN 23523964. 90:7 (2023) 104527. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104527.
61. MARTIN, Sydney E. *et al.* - The Role of Diet on the Gut Microbiome, Mood and Happiness. **medRxiv: the preprint server for health sciences**. 165 (2023) 1–13. doi: 10.1101/2023.03.18.23287442.
62. POURANAYATIHOSSAINABAD, Mahsa *et al.* - Antibiotic use and the development of depression: A systematic review. **Journal of Psychosomatic Research**. ISSN 18791360. 164:December 2021 (2023) 111113. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111113.
63. RATHOUR, Deepak *et al.* - Role of gut microbiota in depression: Understanding molecular pathways, recent research, and future direction. **Behavioural Brain Research**.

ISSN 01664328. 436:August 2022 (2023) 114081. doi: 10.1016/j.bbr.2022.114081.

64. KORCZAK, Maciej *et al.* - Phytotherapy of mood disorders in the light of microbiota-gut-brain axis. **Phytomedicine**. ISSN 09447113. 111:January (2023) 154642. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154642.
65. LIU, Lanxiang *et al.* - Toward a Deeper Understanding of Gut Microbiome in Depression : The Promise of Clinical Applicability. **Advanced Science**. 2203707: (2022) 1–14. doi: 10.1002/advs.202203707.
66. KELLY, John R. *et al.* - Transferring the blues : Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **Journal of Psychiatric Research**. ISSN 0022-3956. 82: (2016) 109–118. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019.
67. ZHENG, P. *et al.* - Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host ' s metabolism. **Molecular Psychiatry**. February (2016) 786–796. doi: 10.1038/mp.2016.44.
68. SIMPSON, Carra A. *et al.* - The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. **Clinical Psychology Review**. ISSN 02727358. 83:July 2020 (2021) 101943. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101943.
69. CHEVALIER, Grégoire *et al.* - Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. **Nature Communications**. ISSN 2041-1723. 11:1 (2020) 6363. doi: 10.1038/s41467-020-19931-2.
70. CHARNECA, Sofia; GUERREIRO, Catarina Sousa - Saúde mental em perspetiva – o papel da nutrição e da microbiota intestinal. **Acta Portuguesa de Nutrição**. ISSN 21835985. 27: (2021) 58–62. doi: 10.21011/apn.2021.2710.
71. AIT CHAIT, Yasmina *et al.* - Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. **Scientific Reports**. ISSN 2045-2322. 10:1 (2020) 17878. doi: 10.1038/s41598-020-74934-9.
72. PANIZZUTTI, Bruna *et al.* - Minocycline as Treatment for Psychiatric and Neurological Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 24:6 (2023) 5250. doi: 10.3390/ijms24065250.
73. POGGINI, Silvia *et al.* - Minocycline treatment improves cognitive and functional plasticity in a preclinical mouse model of major depressive disorder. **Behavioural Brain Research**. ISSN 01664328. 441:January (2023) 114295. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114295.
74. JACH, Monika Elżbieta *et al.* - The Role of Probiotics and Their Metabolites in the

Treatment of Depression. **Molecules**. ISSN 1420-3049. 28:7 (2023) 3213. doi: 10.3390/molecules28073213.

75. GAWLIK-KOTELNICKA, Oliwia; STRZELECKI, Dominik - Probiotics as a Treatment for “Metabolic Depression”? A Rationale for Future Studies. **Pharmaceuticals**. ISSN 1424-8247. 14:4 (2021) 384. doi: 10.3390/ph14040384.

76. SCHAUB, Anna-Chiara *et al.* - Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. **Translational Psychiatry**. ISSN 2158-3188. 12:1 (2022) 227. doi: 10.1038/s41398-022-01977-z.

77. AKKASHEH, Ghodarz *et al.* - Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**. ISSN 08999007. 32:3 (2016) 315–320. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.003.

78. LEE, Hyuk Joo *et al.* - Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 13:8 (2021) 2660. doi: 10.3390/nu13082660.

79. DONOSO, Francisco *et al.* - Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. ISSN 0009-9236. 113:2 (2023) 246–259. doi: 10.1002/cpt.2581.

80. ALLI, Sauliha R. *et al.* - The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 23:9 (2022) 4494. doi: 10.3390/ijms23094494.

81. CHEN, Ping *et al.* - Administration Time and Dietary Patterns Modified the Effect of Inulin on CUMS-Induced Anxiety and Depression. **Molecular Nutrition & Food Research**. ISSN 1613-4125. 67:8 (2023) 2200566. doi: 10.1002/mnfr.202200566.

82. KAZEMI, Asma *et al.* - Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**. ISSN 02615614. 38:2 (2019) 522–528. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.010.

83. HADI, Amir *et al.* - Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**. ISSN 09652299. 47:July (2019) 102216. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102216.

84. HAGHIGHAT, Neda; RAJABI, Shirin; MOHAMMADSHAHI, Majid - Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression

and anxiety symptoms in hemodialysis patients: a randomized, double-blinded, clinical trial. **Nutritional Neuroscience**. ISSN 1028-415X. 24:6 (2021) 490–499. doi: 10.1080/1028415X.2019.1646975.

85. WU, Yanping *et al.* - Lactobacillus plantarum-derived postbiotics prevent Salmonella-induced neurological dysfunctions by modulating gut-brain axis in mice. **Frontiers in nutrition**. ISSN 2296-861X. 9: (2022) 946096. doi: 10.3389/fnut.2022.946096.

86. CRISTIANO, C. *et al.* - Oral sodium butyrate supplementation ameliorates paclitaxel-induced behavioral and intestinal dysfunction. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. ISSN 07533322. 153:August (2022) 113528. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113528.

87. WU, Gary D. *et al.* - Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. **Science**. ISSN 0036-8075. 334:6052 (2011) 105–108. doi: 10.1126/science.1208344.

88. RIBEIRO, Gabriela *et al.* - Diet and the microbiota–gut–brain-axis: a primer for clinical nutrition. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**. ISSN 1363-1950. 25:6 (2022) 443–450. doi: 10.1097/MCO.0000000000000874.

89. SÁNCHEZ-VILLEGAS, Almudena *et al.* - Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. **BMC Medicine**. ISSN 1741-7015. 11:1 (2013) 208. doi: 10.1186/1741-7015-11-208.

90. JACKA, Felice N. *et al.* - A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial). **BMC Medicine**. ISSN 1741-7015. 15:1 (2017) 23. doi: 10.1186/s12916-017-0791-y.

91. PARLETTA, Natalie *et al.* - A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). **Nutritional Neuroscience**. ISSN 1028-415X. 22:7 (2019) 474–487. doi: 10.1080/1028415X.2017.1411320.

92. FRANCIS, Heather M. *et al.* - A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults – A randomised controlled trial. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 14:10 (2019) e0222768. doi: 10.1371/journal.pone.0222768.

93. BAYES, Jessica; SCHLOSS, Janet; SIBBRITT, David - The effect of a Mediterranean diet on the symptoms of depression in young males (the “AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN with Depression” study): a randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 00029165. 116:2 (2022) 572–580. doi: 10.1093/ajcn/nqac106.

94. YIN, Weiyao *et al.* - Mediterranean diet and depression: a population-based cohort study.

**International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.** ISSN 1479-5868. 18:1 (2021) 153. doi: 10.1186/s12966-021-01227-3.

95. BRIETZKE, Elisa *et al.* - Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews.** ISSN 01497634. 94:May (2018) 11–16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.07.020.

96. DIETCH, Daniel M. *et al.* - Efficacy of low carbohydrate and ketogenic diets in treating mood and anxiety disorders: systematic review and implications for clinical practice. **BJPsych Open.** ISSN 2056-4724. 9:3 (2023) e70. doi: 10.1192/bjo.2023.36.

97. SMOLENSKY, Ilya V. *et al.* - Ketogenic diet for mood disorders from animal models to clinical application. **Journal of Neural Transmission.** ISSN 0300-9564. 0123456789 (2023). doi: 10.1007/s00702-023-02620-x.

98. JEBEILE, Hiba *et al.* - Association of Pediatric Obesity Treatment, Including a Dietary Component, With Change in Depression and Anxiety. **JAMA Pediatrics.** ISSN 2168-6203. 173:11 (2019) e192841. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.2841.

99. IGWE, Ogechi *et al.* - A review of effects of calorie restriction and fasting with potential relevance to depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.** ISSN 02785846. 111:June 2020 (2021) 110206. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110206.

100. NEGM, Mohamed *et al.* - Effect of Ramadan intermittent fasting on inflammatory markers, disease severity, depression, and quality of life in patients with inflammatory bowel diseases: A prospective cohort study. **BMC Gastroenterology.** ISSN 1471-230X. 22:1 (2022) 203. doi: 10.1186/s12876-022-02272-3.

101. SCHWARTZENBERG, Reiner Jumpertz VON *et al.* - Caloric restriction disrupts the microbiota and colonization resistance. **Nature.** ISSN 14764687. 595:7866 (2021) 272–277. doi: 10.1038/s41586-021-03663-4.

102. HEINSEN, Femke-Anouska *et al.* - Beneficial Effects of a Dietary Weight Loss Intervention on Human Gut Microbiome Diversity and Metabolism Are Not Sustained during Weight Maintenance. **Obesity Facts.** ISSN 1662-4025. 9:6 (2016) 379–391. doi: 10.1159/000449506.

103. KUROKAWA, Shunya *et al.* - The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. **Journal of Affective Disorders.**

ISSN 01650327. 235:January (2018) 506–512. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.038.

104. CHINNA MEYYAPPAN, Arthi; FORTH, Evan; MILEV, Roumen - Microbial Ecosystem Therapeutic-2 Intervention in People With Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: Phase I, Open-Label Study. **Interactive Journal of Medical Research**. ISSN 1929-073X. 11:1 (2022) e32234. doi: 10.2196/32234.

105. LIN, Hao *et al.* - The multiple effects of fecal microbiota transplantation on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) patients with anxiety and depression behaviors. **Microbial Cell Factories**. ISSN 14752859. 20:1 (2021) 1–12. doi: 10.1186/s12934-021-01720-1.

106. AUSTELLE, Christopher W. *et al.* - A Comprehensive Review of Vagus Nerve Stimulation for Depression. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**. ISSN 10947159. 25:3 (2022) 309–315. doi: 10.1111/ner.13528.

107. KAMEL, Lojine Y. *et al.* - Vagus nerve stimulation: An update on a novel treatment for treatment-resistant depression. **Journal of the Neurological Sciences**. ISSN 0022510X. 434:December 2021 (2022) 120171. doi: 10.1016/j.jns.2022.120171.

108. TAN, Chaoren *et al.* - Recognizing the role of the vagus nerve in depression from microbiota-gut brain axis. **Frontiers in Neurology**. ISSN 1664-2295. 13:4 (2022). doi: 10.3389/fneur.2022.1015175.

109. BOYTAR, Alexander N. *et al.* - The Effect of Exercise Prescription on the Human Gut Microbiota and Comparison between Clinical and Apparently Healthy Populations: A Systematic Review. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 15:6 (2023) 1534. doi: 10.3390/nu15061534.

110. PEARCE, Matthew *et al.* - Association Between Physical Activity and Risk of Depression. **JAMA Psychiatry**. ISSN 2168-622X. 79:6 (2022) 550. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0609.

111. DALTON, Alyssa; MERMIER, Christine; ZUHL, Micah - Exercise influence on the microbiome–gut–brain axis. **Gut Microbes**. ISSN 19490984. 10:5 (2019) 555–568. doi: 10.1080/19490976.2018.1562268.

112. DOHNALOVÁ, Lenka *et al.* - A microbiome-dependent gut–brain pathway regulates motivation for exercise. **Nature**. ISSN 0028-0836. 612:7941 (2022) 739–747. doi: 10.1038/s41586-022-05525-z.

113. WANG, Runhua *et al.* - Exercise effect on the gut microbiota in young adolescents with subthreshold depression: A randomized psychoeducation-controlled Trial. **Psychiatry**

**Research.** ISSN 01651781. 319:August 2022 (2023) 115005. doi: 10.1016/j.psychres.2022.115005.

114. RADJABZADEH, Djawad *et al.* - Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. **Nature Communications.** ISSN 2041-1723. 13:1 (2022) 7128. doi: 10.1038/s41467-022-34502-3.

115. OHLSSON, L. *et al.* - Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. **Acta Psychiatrica Scandinavica.** ISSN 0001-690X. 139:2 (2019) 185–193. doi: 10.1111/acps.12978.

116. HORNE, Rachael; FOSTER, Jane A. - Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder. **Frontiers in Psychiatry.** ISSN 1664-0640. 9:October (2018) 1–8. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00513.

117. ZAJKOWSKA, Zuzanna *et al.* - Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology.** ISSN 03064530. 136: (2022) 105625. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105625.