

Bárbara Cristina Pereira Torres

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Microbiota intestinal infantil – fatores condicionantes e consequências para a saúde” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Marta Cruz Batista Pinto, da Dr.^a Marta Sofia Abrantes Queiroz e da Professora Doutora Sara Margarida Santos Domingues, e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Bárbara Cristina Pereira Torres

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Microbiota intestinal infantil – fatores condicionantes e consequências para a saúde” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Marta Cruz Batista Pinto, da Dr.^a Marta Sofia Abrantes Queiroz e da Professora Doutora Sara Margarida Santos Domingues, e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Bárbara Cristina Pereira Torres, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012134389, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágios 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, 30 de junho de 2017.

Bárbara Cristina Pereira TORRES

(Bárbara Cristina Pereira Torres)

Os Meus Agradecimentos

Aos meus pais, às minhas irmãs, ao meu namorado e à restante família, por todo o apoio, amor, paciência, compreensão nos momentos de maior tensão e por contribuírem para a realização deste meu sonho, ser farmacêutica!

Aos meus amigos, que embora estando longe, sempre me acompanharam neste percurso e me deram força de vontade quando mais precisei.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que durante cinco anos me permitiu um ótimo percurso académico, dispondo sempre do melhor conhecimento e dos melhores docentes e funcionários.

À cidade dos estudantes, Coimbra, que me acolheu, que me viu crescer e que me proporcionou grandes amizades, nas quais levo para a vida.

À Professora Doutora Sara Margarida Santos Domingues, pela constante disponibilidade, dedicação, paciência e apoio prestado na orientação da elaboração da presente monografia.

À minha Orientadora de Estágio em Farmácia Hospitalar, Dr.^a Marta Sofia Abrantes Queiroz, e à minha Orientadora de Estágio em Farmácia Comunitária, Dr.^a Marta Cruz Batista Pinto, por todo o apoio, dedicação e profissionalismo demonstrados.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto, Ana Catarina, Armandina, Artur, Carla, Catarina, Débora, Marta, Mónica, Pedro, Rita, Rute e Nuno, e a toda a equipa da Farmácia Do Calendário, Alexandra, Alice, Ana, Filipa, Hernâni, Juliana e Marta, pela simpatia, boa disposição, amizade e conhecimentos transmitidos que contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. A vocês, um sincero obrigada por me fazerem sentir um membro da vossa equipa de excelência durante o meu período de estágio.

Índice

Parte I

Abreviaturas.....	7
I. Introdução.....	8
II. Farmácia Do Calendário.....	8
III. Análise SWOT.....	9
3.1 Pontos Fortes.....	9
3.1.1 Equipa da Farmácia Do Calendário.....	9
3.1.2 Existência de Colega de Estágio.....	10
3.1.3 Aplicação dos Conhecimentos Adquiridos ao Longo do Curso.....	10
3.1.4 Sistema Informático - Sifarma 2000®.....	10
3.1.5 Tarefas e Trabalhos Desenvolvidos.....	10
3.2 Pontos Fracos.....	19
3.2.1 Frequência de Estágio.....	19
3.2.2 Inexistência da Preparação de Medicamentos Manipulados na FC.....	19
3.3 Oportunidades.....	20
3.3.1 Aquisição de Novas Competências.....	20
3.3.2 Cartão Saúde.....	20
3.4 Ameaças.....	20
3.4.1 Medicamentos Genéricos.....	20
3.4.2 Venda de MNSRM Fora das Farmácias.....	21
3.4.3 Situação Económico-Financeira do País.....	21
IV. Conclusão.....	21
Referências Bibliográficas.....	22
Anexos.....	25

Parte II

I. Introdução.....	33
II. Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto.....	33
III. Análise SWOT.....	34
3.1 Pontos Fortes.....	34
3.1.1 Equipa dos Serviços Farmacêuticos.....	34
3.1.2 Plano de Estágio Bem Estruturado e Organizado.....	35
3.1.3 Aplicação dos Conhecimentos Adquiridos ao Longo do Curso.....	35

3.1.4 Tarefas e Trabalhos Desenvolvidos.....	35
3.2 Pontos Fracos.....	43
3.2.1 Frequência de Estágio.....	43
3.2.2 Pouco Conhecimento em Algumas Áreas da Farmácia Hospitalar.....	43
3.2.3 Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório.....	44
3.3 Oportunidades.....	44
3.3.1 Aquisição de Novas Competências.....	44
3.3.2 Futura Carreira Hospitalar.....	44
3.4 Ameaças.....	45
3.4.1 Concorrência com Outros Profissionais de Saúde.....	45
3.4.2 Situação Económico-Financeira do País.....	45
IV. Conclusão.....	45
Referências Bibliográficas.....	46
Anexos.....	48

Parte III

Abreviaturas.....	57
Resumo.....	58
Abstract.....	59
I. Introdução.....	60
II. Composição Bacteriana da Microbiota Intestinal.....	60
III. Fatores que Influenciam a Colonização da Microbiota Intestinal.....	62
3.1 Antes do Nascimento.....	63
3.1.1 Ambiente Intrauterino.....	64
3.1.2 Fatores Maternos.....	66
3.1.2.1 Stress.....	66
3.1.2.2 Tabagismo.....	66
3.1.2.3 Peso Materno.....	66
3.1.2.4 Probióticos.....	66
3.1.2.5 Antibióticos.....	67
3.1.3 Idade Gestacional.....	69
3.2 Durante o Nascimento.....	71
3.2.1 Tipo de Parto.....	71
3.3 Depois do Nascimento.....	73
3.3.1 Padrão de Alimentação Infantil.....	73

3.3.1.1 Aleitamento Materno versus Fórmula Infantil.....	73
3.3.1.2 Introdução dos Alimentos Sólidos.....	76
3.3.2 Exposição Ambiental.....	78
3.3.3 Probióticos, Prebióticos e Simbióticos.....	79
3.3.4 Antibióticos.....	79
IV. Conclusões e Expetativas Futuras.....	82
Referências Bliibliográficas.....	83
Anexos.....	86

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Relatório de Estágio realizado na Farmácia Do Calendário, orientado pela Dr.^a Marta Cruz Batista Pinto e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Abreviaturas

DCI	Denominação comum internacional
DL	Decreto-Lei
FC	Farmácia Do Calendário
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PV	Prazo de validade
PVF	Preço de venda à farmácia
SI	Sistema informático
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

I. Introdução

O Estágio Curricular é uma das últimas etapas no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que permite terminar o ciclo de estudos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), pondo em prática e consolidando conhecimentos e aptidões adquiridas ao longo de cinco anos de aprendizagem. Permite ainda adquirir nova informação, teórica e prática, em contexto real da atividade profissional farmacêutica.

Tive a oportunidade de realizar o meu Estágio Curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Do Calendário (FC), no concelho de Vila Nova de Famalicão. A Farmácia Comunitária representa a vertente com maior visibilidade da atividade farmacêutica sendo, muitas vezes, o primeiro local onde o utente se desloca quando surge um problema de saúde. Por isso, é imprescindível uma formação contínua e competente do farmacêutico, tendo como base a formação académica, para prestar o melhor aconselhamento ao utente.

Este relatório descreve a minha experiência como estagiária que decorreu entre os dias I de março e II de junho de 2017, sob a orientação da Dr.^a Marta Pinto. Tem como objetivo principal avaliar de forma crítica os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças do estágio em análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

II. Farmácia Do Calendário

A FC situa-se na Avenida de França, n.º 1361, na freguesia de Calendário, pertencendo ao concelho de Vila Nova de Famalicão. Funciona de segunda a sexta das 8h30 às 21h, aos sábados das 9h às 20h30 e aos domingos das 9h às 13h. Uma vez que existe no município um serviço de urgência do Serviço Nacional de Saúde (SNS), Centro Hospitalar do Médio Ave – Unidade Hospital de Famalicão, a FC de 5 em 5 dias realiza serviço permanente, mediante o calendário do município, encontrando-se aberta 24h, sendo esse dia de caráter rotativo, de acordo com o Decreto-Lei (DL) n.º 172/2012, de 1 de agosto.¹

A equipa é constituída por dois farmacêuticos e por cinco técnicos de farmácia e caracteriza-se pela dedicação, competência, eficácia e autonomia técnica e científica. Tem como missão garantir uma terapêutica segura e efetiva, para alcançar resultados em saúde e qualidade de vida, garantindo deste modo a satisfação do utente, com possível fidelização. Assim, é esta a estrutura que justifica o grande movimento e afluência da FC.

III. Análise SWOT

SWOT é uma ferramenta de gestão que contempla duas dimensões, a **análise interna**, pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) e a **análise externa**, oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

A análise SWOT do estágio realizado discrimina a minha opinião enquanto estagiária da Farmácia Do Calendário, objeto de estudo interno, e enquanto estagiária em Farmácia Comunitária, objeto de estudo externo, como se verifica no **Esquema I**.



Esquema I: Análise SWOT do estágio na Farmácia Do Calendário.

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Equipa da Farmácia Do Calendário

A equipa da FC é muito dinâmica e versátil, tem um ótimo ambiente de trabalho e mostrou-se desde o início disponível para prestar toda a ajuda e apoio necessário, o que facilitou a minha integração. Devido ao seu profissionalismo e espírito pedagógico, cada pessoa procurou sempre explicar as suas funções e responsabilidades da melhor forma e esclareceram sempre as minhas dúvidas (**Anexo I**).

3.1.2 Existência de Colega de Estágio

Durante o estágio tive a oportunidade de partilhar três meses com outra estagiária, também aluna da FFUC, a Raquel, o que nos permitiu desenvolver amizade, entreatura e companheirismo. Quando comecei o estágio a Raquel já se encontrava na FC desde janeiro e, por isso, foi ela que no meu primeiro dia de estágio me apresentou a equipa e o espaço da farmácia, com referência aos serviços realizados e à localização destinada aos mesmos, bem como à arrumação dos diferentes produtos existentes, desde Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) até aos suplementos alimentares, chás, fórmulas infantis, entre outros. Para mim, foi sem dúvida um pilar durante todo o estágio.

3.1.3 Aplicação dos Conhecimentos Adquiridos ao Longo do Curso

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso multidisciplinar nas áreas do medicamento e das ciências da saúde com um elevado nível de exigência. Portanto, consegui aplicar os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo da formação académica durante o estágio, confirmando que o curso se encontra adequado às perspetivas futuras, realçando a importância das cadeiras de Farmacologia, de Farmácia Clínica, de Farmacoterapia, de Intervenção Farmacêutica em Auto-cuidados de Saúde e Fitoterapia, de Fisiopatologia, de Plantas Medicinais, de Biofarmácia e Farmacocinética e de Dermofarmácia e Cosmética, em contexto de Farmácia Comunitária.

3.1.4 Sistema Informático - Sifarma 2000®

O sistema informático (SI) utilizado na FC é o Sifarma 2000®, da responsabilidade da Associação Nacional de Farmácia e monitorizado pela Global Intelligent Technologies, estando instalado em todos os computadores presentes na farmácia. Cada profissional de saúde da FC tem um código de identificação que lhe permite a entrada no SI, sendo registadas todas as operações por ele efetuadas.

O Sifarma 2000® é um *software* com múltiplas funcionalidades, o que me auxiliou na realização de imensas tarefas, nomeadamente no atendimento, na gestão e receção de encomendas, na gestão de produtos (*stocks*, denominação comum internacional (DCI), nome comercial do medicamento, informação científica), na consulta de compras e vendas dos diferentes produtos, na gestão de clientes, na impressão de etiquetas, entre outras.

3.1.5 Tarefas e Trabalhos Desenvolvidos

Este foi o estágio pelo qual sempre esperei e ansiei desde que entrei para o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pois desde criança que tenho muita consideração e admiração por quem trabalha nas farmácias, tendo uma enorme vontade para aprender e

perceber o seu funcionamento. Portanto, durante o estágio procurei sempre cumprir o que me propunham e da melhor maneira possível, desempenhando diversas tarefas em todas as áreas. Sempre que fazia algo pela primeira vez, a pessoa responsável por essa tarefa explicava-me tudo o que fosse do meu interesse aprender enquanto estagiária, na teoria e na prática, quando necessário.

Durante o estágio acompanhei o percurso do medicamento, todos os passos e todos os profissionais envolvidos na aquisição, na receção, no armazenamento, na interpretação da prescrição médica e na dispensa dos medicamentos e de outros produtos de saúde.

Tive o privilégio de passar grande parte do meu estágio no atendimento ao público, mas até estar preparada para essa fase estive no *backoffice*, no qual consolidei e adquiri novos conhecimentos, contribuindo para o melhoramento das minhas competências profissionais. Assim, apresento de seguida as atividades e a informação adquirida:

Aquisição, Receção e Marcação de Preços

Para **adquirir** os produtos a farmácia pode realizar três tipos de encomendas:

- **Encomenda diária**, encomenda pedida duas vezes ao dia aos grossistas/armazenistas, sendo a 1ª pedida até às 12h30 e a 2ª até às 16h30, chegando os produtos à farmácia por volta das 16h30 e 19h30, respetivamente. A FC trabalha com três fornecedores – Cooprofar, Alliance Healthcare e Botelho&Rodrigues;
- **Encomenda instantânea**, encomenda realizada informaticamente ou via telefone (um profissional da farmácia liga diretamente para o fornecedor para verificar se tem esse produto em armazém e o respetivo preço) quando algum produto está em falta no momento desejado para o utente (**Anexo 2**);
- **Encomenda direta**, encomenda pedida diretamente ao laboratório pela diretora técnica, que contacta o delegado da informação médica, via telefone ou reunião, quando o *stock* mínimo de um produto é atingido. Isto acontece com produtos de elevado volume de vendas, como alguns Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e genéricos e alguns produtos de dermocosmética e de puericultura.

As **encomendas** chegam à farmácia acondicionadas em banheiras ou em caixas de cartão, estando identificadas externamente, sendo preciso rubricar um documento ou um dispositivo eletrónico para confirmar que a encomenda foi entregue. Todas as encomendas são acompanhadas da respetiva fatura que contém o seu respetivo número, a listagem dos produtos pedidos por ordem alfabética, o código e a designação dos produtos, o número de unidades pedidas e enviadas, o bónus, o preço unitário, o preço de venda à farmácia (PVF) e a taxa de Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) aplicada a cada produto. Deste modo,

há que comparar a fatura com os produtos recebidos para verificar se está tudo conforme o que foi encomendado e também conferir o estado do produto, o prazo de validade (PV) e o preço na cartonagem, quando existe, antes de dar entrada do produto no SI. Quando os produtos são encomendados, mas não são enviados o fornecedor frisa o motivo, podendo ser produto esgotado, em falta ou retirado do mercado.

A entrada dos produtos no Sifarma 2000[®] é feita individualmente, por leitura ótica, tendo prioridade os produtos de frio, cuja conservação está dependente de baixas temperaturas (2-8°C), como as insulinas. Quando se trata de estupefacientes e psicotrópicos, além de estar referida essa informação na fatura, estes vêm acompanhados com uma requisição especial (original e duplicado), que é carimbada e rubricada pela farmacêutica substituta, arquivando o original na farmácia e enviando o duplicado para o fornecedor, de acordo com o DL n.º 15/93, de 22 de janeiro (**Anexo 3**).²

A maioria dos produtos já tem preço marcado, ou seja, já tem o preço de venda ao público. Este é de carácter obrigatório para os MSRM, segundo a Lei n.º 25/2011, de 16 de junho, no entanto a farmácia tem que fazer a **marcação de preços** para determinados produtos (produtos de cosmética, produtos de veterinária e suplementos alimentares), sendo o preço calculado com base no PVF, nas margens de comercialização legalmente estabelecidas e no IVA do respetivo produto.³

Esta etapa deu-me tempo para conhecer a farmácia, os medicamentos e outros produtos de saúde que esta adquiria, para relembrar as indicações terapêuticas de muitas substâncias ativas, através de pesquisas no *site* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), nos resumos das características dos medicamentos e até mesmo em conversa com os membros da equipa, para me familiarizar com algumas substâncias ativas e as respetivas marcas comerciais e para conseguir obter agilidade com o Sifarma 2000[®].

Armazenamento, Controlo dos Prazos de Validade e Devoluções

O **armazenamento** dos medicamentos e de outros produtos de saúde tem como objetivo contribuir para o correto funcionamento da farmácia, a nível da organização e da dispensa dos mesmos. Os produtos são colocados no seu lugar, tendo em conta as características de conservação, o tipo de produto, a forma farmacêutica e o PV, e são armazenados segundo o princípio "*First Expired, First Out*", ou seja, os de menor PV são colocados à frente dos que possuem PV mais longos, e por isso, são os primeiros a serem dispensados, permitindo a rotatividade dos produtos.

Em relação à arrumação propriamente dita, os MSRM (são organizados por forma farmacêutica e alfabeticamente em gavetas deslizantes, em que no caso dos comprimidos e das cápsulas acresce, primeiramente, a separação dos medicamentos de marca dos genéricos, e no caso das insulinas, das vacinas e de determinados injetáveis e colírios são guardados no frigorífico, com temperatura entre os 2-6°C) são armazenados na área do *backoffice* enquanto que os MNSRM (estão expostos à vista dos utentes, mas fora do seu alcance) e outros produtos de saúde como produtos de puericultura, de dermocosmética, de cosmética e de higiene (encontram-se dispostos em lineares desde a entrada da farmácia até à área de atendimento ao público, permitindo assim o seu alcance por parte dos utentes) são armazenados no *frontoffice*. Contudo, sempre que existem produtos com um grande volume e que não cabem nos seus respetivos sítios estes são arrumados no armazém da farmácia.

Torna-se num processo de aprendizagem moroso, devido à enorme diversidade de produtos que existe na farmácia. Contudo, foi a chave de sucesso para o começo do meu atendimento ao público, ou seja, para a dispensa dos produtos, pois a maioria das pessoas são impacientes e não gostam de estar muito tempo à espera e, quando isso acontece, algumas ficam um pouco chateadas e até mesmo irritadas, acabando por passar um certo nervosismo para quem as está a atender, especialmente para quem ainda não tem prática de trabalho. Assim, o conhecimento do local de arrumação dos produtos foi a ponte de ligação entre o *backoffice* e o atendimento ao público, contribuindo para a minha autoconfiança e para o meu à-vontade ao comunicar com os utentes.

O **PV** não se verifica apenas no momento da receção da encomenda, mas também mensalmente através do Sifarma 2000®, no qual é impressa uma listagem dos produtos cujo PV expira nos próximos 3 meses. Esta listagem deve ser conferida, em relação aos PV e às respetivas quantidades dos produtos, para posteriormente ser atualizada informaticamente. Sempre que existir um produto cujo PV expire nos 3 meses seguintes à data que se verifica deve ser retirado do seu local de armazenamento e colocado num sítio apropriado para posteriormente ser devolvido ao fornecedor ou ao laboratório, caso estes aceitem.

Por vezes, é preciso fazer a **devolução** de um medicamento ou de um produto de saúde ao fornecedor ou ao laboratório e o SI permite gerar uma nota de devolução, em que os motivos mais comuns são: pedido por engano, embalagem danificada, PV a terminar ou a expirar e a retirada do mercado de um produto pelo INFARMED ou pelo laboratório fornecedor. Assim, juntamente com o produto vai a nota de devolução original e o duplicado, guardando o triplicado na farmácia (**Anexo 4**).

Dispensa

De acordo com o DL n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias podem fornecer ao público medicamentos, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto.¹

O momento da dispensa é muito mais do que o simples ato de entrega, é a cedência de medicamentos ou de outros produtos de saúde, mediante uma prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos mesmos.⁴ Nos casos em que a dispensa é de medicamentos é fundamental avaliar a medicação dispensada com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos, protegendo o utente de possíveis resultados negativos associados à medicação.⁴ Para exemplificar a importância de um profissional com o devido conhecimento técnico-científico apresento o seguinte caso:

Caso I: *A Senhora MS, cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de tosse seca, pedindo um antitússico porque a tosse lhe incomodava e não lhe permitia dormir bem.*

Em conversa, perguntei-lhe há quanto tempo é que tinha a tosse, se tinha outros sintomas, se mudou alguma coisa na sua rotina e se tomava medicação, o qual me respondeu que só tinha tosse, que durava já há alguns dias e que tinha começado a fazer uma nova medicação para o tratamento da hipertensão arterial. Deste modo, entrei na ficha da utente no SI para ver que medicação é que andava a fazer e verifiquei que começou a fazer o Lisinopril Sandoz®, de 10mg. Ora, o lisinopril é um anti-hipertensor, mais especificamente, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), cujo efeito secundário pode ser tosse seca e persistente.^{5,6} Assim, expliquei a origem da tosse à senhora e recomendei a ida ao médico para que este lhe substituísse o IECA por outro grupo farmacoterapêutico, uma vez que a tosse, muito provavelmente, se resolve com a suspensão desta terapêutica.⁶

Sem dúvida que esta situação poderia ser evitada caso o profissional de saúde que lhe dispensou o medicamento lhe tivesse informado e alertado para a possibilidade do sucedido, realçando deste modo a importância de um eficiente aconselhamento farmacêutico na dispensa dos produtos.

- **MSRM**

Os MSRM são os produtos que mais se dispensa na farmácia. Estes para serem dispensados requerem a apresentação de uma receita, na qual existem normas que regulam:

- ✓ **Prescrição** - a partir do dia 1 de abril de 2016 tornou-se obrigatória a prescrição exclusiva pela via eletrónica, designada receita sem papel ou receita desmaterializada, em todo o SNS, pelo Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro, podendo excecionalmente ser feita por via manual, no caso de falência do sistema informático, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio, ou outras situações como o limite de 40 receitas médicas por mês, de acordo com a Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho.^{7,8} Esta última obriga a prescrição por DCI, isto é, obriga o médico a prescrever com o nome da substância ativa e não com o nome comercial, salvo exceção justificada:
 - Exceção a) - Margem ou índice terapêutico estreito;⁸
 - Exceção b) - Reação adversa prévia (apenas se aplica às situações em que tenha havido uma reação adversa reportada ao INFARMED);⁸
 - Exceção c) - Continuidade de tratamento superior a 28 dias.⁸
- ✓ **Validação** - a validação das receitas eletrónicas desmaterializadas é feita automaticamente no momento da prescrição pelo sistema central de prescrições, ou seja, o *software* valida e regista a receita, enquanto que as receitas desmaterializadas e as receitas manuais requerem validação no momento da dispensa, segundo os critérios descritos no **anexo 5**;
- ✓ **Dispensa** - na dispensa dos medicamentos deve-se cumprir a “prescrição médica ou exercer a escolha que os seus conhecimentos permitem e que melhor satisfaça as relações benefício/risco e benefício/custo”, segundo o DL n.º 288/2001, de 10 de novembro.⁹ No caso dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, como são uma classe de medicamentos sujeita a controlo especial (são substâncias que possuem atividade farmacológica a nível central, passível de causar tolerância e dependência física e psicológica), legislados pelo DL n.º 15/93, de 22 de janeiro, também é necessário um controlo rigoroso no momento da dispensa, através do registo informático do nome e morada do utente e do adquirente, do n.º do Bilhete de Identidade/Cartão de Cidadão do adquirente, da idade do adquirente, do nome do médico prescriptor e da data da dispensa.²

Durante o período de estágio, as receitas eletrónicas predominaram em relação às receitas manuais, verificando-se o cumprimento do Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro.⁷ Isto representou uma vantagem para o meu estágio visto que as receitas por via eletrónica como são informatizadas diminuem o erro humano associado à interpretação da DCI ou do nome comercial, bem como das respetivas quantidades e indicações terapêuticas, facilitando o meu atendimento. Também me permitiu ajudar o utente a fazer a gestão da sua medicação pois com as receitas eletrónicas este pode optar por aviar todos os produtos

prescritos de uma só vez ou ir aviando parceladamente, desde que cumpra a validade da prescrição.

- **MNSRM**

Os MNSRM também são conhecidos como medicamentos de “venda livre” ou ainda “*over the counter*” e não necessitam de prescrição médica para serem adquiridos, sendo extensamente usados no alívio e prevenção de sintomas menores, encontrando-se frequentemente associados à automedicação. A automedicação é definida como a utilização de MNSRM, de forma responsável e no sentido de promover o alívio e/ou o tratamento de sintomas passageiros, com ou sem aconselhamento por parte de profissionais de saúde.¹⁰ Porém, esta prática encontra-se limitada a situações clínicas bem definidas no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, havendo um cuidado ainda mais rigoroso nos grupos de risco como por exemplo, nas crianças, nos idosos e nas mulheres grávidas ou a amamentar.¹⁰ Assim, o farmacêutico tem uma importante margem de ação devendo intervir de forma ativa na promoção do uso racional e seguro da medicação.

Durante o atendimento ao público deparei-me com muitas situações em que as pessoas se dirigiam à farmácia com o propósito de um aconselhamento farmacêutico, tais como:

Caso 2: *O jovem FA, cerca de 19 anos, nadador salvador das piscinas municipais, dirigiu-se à farmácia dizendo que tinha uma unha do pé um bocado estranha, que estava amarela e a começar a esfarelar-se, mas que não lhe doía. Acrescentou que transpirava muito dos pés.*

O jovem mostrou-me a unha e eu concluí que se tratava de uma infeção fúngica na unha do pé. Por isso, questionei se era a 1ª vez que tinha uma infeção deste tipo, se já tinha aplicado alguma coisa na unha e se tinha alguma patologia. Como me respondeu de forma negativa a todas as questões, informei que existem 2 tipos de tratamentos antifúngicos, os comprimidos e os vernizes, ambos tratamentos prolongados, demorando em média 9 a 12 meses, correspondendo ao tempo da regeneração das unhas dos pés. Assim, recomendei o uso de um verniz antifúngico, neste caso, o Locetar® EF (cloridrato de amorolfina (50mg/mL)) que é um MNSRM, de aplicação 1 a 2 vezes por semana, sendo composto por 30 compressas, 10 espátulas e 30 limas, permitindo assim o tratamento completo.^{11,12} Aconselhei que antes de aplicar o verniz a unha afetada tinha que estar limpa e seca, que tinha que a limar o quanto possível e usar a compressa, que está embebida em álcool, para a limpar e que só depois é que pode aplicar o verniz com uma espátula, deixando-o secar 3-5 minutos.^{11,12} A lima é descartável, ao invés da espátula que no final é limpa com a compressa,

sendo esta também descartável. Recomendei a ida ao médico caso não sentisse melhoria após 3 meses de tratamento, em que este lhe indicará, provavelmente, um antifúngico por via oral. Também lhe aconselhei o uso de calçado aberto e, quando não for possível, usar um antifúngico em pó, como o Myscosana® Pó que se aplica no calçado ou dentro das meias, funcionando como desodorizante e absorvente da transpiração, eliminando os maus odores e mantendo o pé mais seco, ao mesmo tempo que previne o pé de atleta, muito frequente em situações de onicomicoses.¹³

Caso 3: *A senhora AP, cerca de 35 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se que tinha andado no dia anterior com uns chinelos novos e que estes lhe queimaram os pés, causando desconforto. Aplicou um creme hidratante, mas ardia-lhe e só se sentia bem com os pés debaixo de água fria.*

Pedi à senhora que retirasse os chinelos para eu poder observar e reparei que o aspeto queimado que ela falava só estava na zona das tiras do chinelo, explicando-lhe que embora o aspeto fosse parecido ao de uma queimadura, tratava-se de uma dermatite de contacto uma vez que a erupção cutânea era bem limitada e confinada à área onde a tira do chinelo tocava na pele. A senhora ficou um bocado agitada dizendo que usa chinelos desde pequena e que não percebe o porquê desta vez ter ficado assim e, então acalmei-a dizendo que é uma situação normal quando se contacta com alguma substância que nos irrita a pele, e que no seu caso foi o chinelo, não podendo voltar a calçá-lo. Dependendo do estado e da extensão da inflamação pode-se recomendar emolientes, antipruriginosos, cicatrizantes e corticosteroides tópicos. Neste caso, visto que tinha sensação de ardor e a pele estava vermelha e pouco inflamada aconselhei a colocação de compressas de água fria na zona afetada, ajudando a remover os vestígios do alergénio, e a aplicação de um creme muito emoliente, duas vezes ao dia, como o Uriage® Émolliente Extreme, dando hidratação, proteção e reparação à pele lesada. Recomendei a ida ao dermatologista caso não sentisse melhoria dentro de 3 dias.¹⁴

Preparações extemporâneas

Por vezes, é necessário a reconstituição de uma preparação no ato da dispensa devido à baixa estabilidade que tem. Estes produtos são comercializados na forma de pó e caso o utente queira que seja reconstituído na farmácia temos que o preparar. Existem alguns cuidados que se têm que ter, como por exemplo: confirmar a dose prescrita pelo médico e informar, posteriormente, o utente da dosagem a fazer; perfazer com água purificada apenas até à marca indicada no frasco; e alertar o utente para a validade do medicamento após reconstituição, para as condições de conservação (temperatura ambiente

ou frigorífico) e para as de uso (agitar bem antes de usar caso seja uma suspensão). Esta prática acontece com muitos antibióticos, na qual tive oportunidade de assistir e de realizar diversas vezes.

Uma das preparações extemporâneas que preparei foi do antibiótico Clamoxyl® (amoxicilina 500mg/5ml, pó para suspensão oral), em que completei com água purificada até à marca indicada no frasco e depois informei o utente da posologia prescrita pelo médico, que a suspensão podia ser conservada a temperatura ambiente, que devia agitar bem o frasco antes de usar e que a preparação devia ser utilizada no prazo de 14 dias.¹⁵

Serviços Farmacêuticos

O conceito de farmácia clínica está cada vez mais presente nas farmácias, visto que, diariamente é solicitado aos profissionais de saúde conselhos sobre diversas causas relacionadas com a saúde ou com a doença. Consequentemente, a FC prima por oferecer à comunidade o máximo de serviços e respostas aos seus utentes, através de serviços prestados e iniciativas que pretendem possibilitar o alcance desse objetivo, bem como promover a saúde e o bem-estar. Como exemplos, temos:

- Determinação de parâmetros antropométricos e bioquímicos (peso, altura, índice de massa corporal, pressão arterial, glicemia, colesterol total, triglicéridos e ácido úrico) - Aprendi todos os passos para se proceder à respetiva determinação destes parâmetros e pude realizá-los autonomamente. Os resultados não servem para diagnosticar, mas sim para monitorizar o utente quando já faz farmacoterapia ou para excluir a intervenção médica. Percebi que este era o momento ideal para criar laços de proximidade com os utentes, pois era o momento em que eles se sentiam à vontade para tirarem dúvidas, e para incentivar a adotarem um estilo de vida saudável;
- As consultas de nutrição, de podologia e de cosmética;
- Rastreios totalmente gratuitos, como rastreios capilares, nutricionais e de espirometria;
- Os contentores Valormed®, disponíveis na farmácia com o objetivo de recolher embalagens e medicamentos fora de PV ou fora de uso após consumo, contribuindo para o uso racional do medicamento e para a prevenção de danos ambientais. Os profissionais de saúde têm um papel fundamental ao elucidar as pessoas para a importância deste ato, incentivando a adesão às mesmas.

Formações Complementares

A formação contínua deve ser uma preocupação de toda a equipa, sendo cada vez mais necessária uma cultura de aprendizagem que permita o aperfeiçoamento profissional

nas diversas vertentes. No decorrer do estágio tive oportunidade de participar em formações realizadas dentro das instalações da farmácia (MartiDerm[®], Bioderma[®], Stérimar[®], Bisoltussin[®], Bisolvon[®], Fucidine[®], Forté Pharma[®], entre outras) e fora (Estheder[®] - Hotel Porto Palácio e Aptamil[®] - Hotel Sheraton Porto), contribuindo para a aquisição de conhecimentos e competências, esclarecendo dúvidas e retificando falhas.

Deste modo, com as tarefas e trabalhos desenvolvidos durante o estágio percebi a importância do papel do farmacêutico comunitário na promoção da saúde e do bem-estar. O facto de me terem atribuído diferentes tarefas permitiu-me desenvolver hábitos de trabalho, responsabilidade e autoconfiança, para além do contribuir para a minha aprendizagem.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Frequência de Estágio

Uma vez que realizei o Estágio Curricular em duas áreas, Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária, o período de estágio foi repartido. Seria benéfico para a minha formação ter tido mais tempo de estágio nesta área pois esta vertente é uma das que mais abordamos no curso e era a que mais curiosidade tinha para experimentar. Como em qualquer outra área, é preciso tempo para se realizar um trabalho bem feito e autonomamente, para perceber como é que as coisas funcionam e o porquê de se fazer de determinada maneira, uma vez que cada instituição tem as suas próprias regras e formas de trabalhar. Deste modo tive que adquirir conhecimentos e aptidões num curto período de tempo, prescindido do contacto com situações novas, já que todos os dias aparecem casos clínicos diferentes e todos os dias se aprende algo novo.

3.2.2 Inexistência da Preparação de Medicamentos Manipulados na FC

Um medicamento manipulado corresponde a “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sobre a responsabilidade de um farmacêutico”.¹⁶ O farmacêutico, deve assegurar-se da qualidade da preparação, observando para o efeito as “Boas Práticas para o Fabrico de Manipulados”, estabelecidas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, e verificar a segurança do medicamento no que consiste às doses da(s) substâncias ativa(s) e à existência de interações que ponham em causa a ação do medicamento ou a segurança do utente.¹⁶ O medicamento manipulado é dispensado ao utente se estiver corretamente acondicionado e rotulado, com a identificação da fórmula do manipulado, do n.º de lote atribuído, do PV, das condições de conservação e da posologia. A FC não prepara

medicamentos manipulados e, no caso de haver necessidade, solicita-se à Farmácia Aliança, da Maia. Como tal, considero este um ponto negativo no meu estágio uma vez que o curso tem uma forte componente laboratorial, nomeadamente na cadeira de Farmácia Galénica. Assim, não pude relembrar nem aperfeiçoar conhecimentos teórico-práticos previamente adquiridos.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Aquisição de Novas Competências

Com este estágio desenvolvi experiência na área da Farmácia Comunitária através da aplicação e desenvolvimento de conhecimentos, da aquisição de alguma prática clínica e da interação com outros profissionais de saúde.

Tive a oportunidade de explorar as áreas da cosmética e da dermocosmética, que não estariam ao meu alcance se não estagiasse em Farmácia Comunitária. Recebi imensa informação através das explicações dos colegas, das formações que participei e dos catálogos que li para complementar a minha aprendizagem nestas áreas, de modo a dar resposta às necessidades dos utentes pela abundância de marcas e de gamas de produtos. São áreas em crescimento pois há cada vez mais uma preocupação com a saúde e a beleza, numa tentativa de resolver problemas como rugas, manchas, eczema atópico e cicatrizes.

3.3.2 Cartão Saúde

O cartão Saúde é um cartão exclusivo das Farmácias Portuguesas, que permite aos utentes acumular pontos no final das suas compras, que poderão ser transformados em vales, para descontar em qualquer compra na farmácia, ou trocados diretamente por produtos que constem na revista Saúde. Neste aspeto, constitui uma vantagem para o utente, mas também para as farmácias uma vez que aumenta o número de vendas e proporciona a fidelização de utentes. Conhecer as funções e as vantagens do cartão Saúde é benéfico caso no futuro venha a trabalhar numa farmácia.

3.4 Ameaças

3.4.1 Medicamentos Genéricos

Por mais que se explique e que se tente desmitificar os medicamentos genéricos nem sempre somos bem-sucedidos e alguns utentes ficam desconfiados do nosso trabalho, dizendo que os estamos a tentar enganar. A falta de informação, os mitos e a recolha de

alguns genéricos do mercado, propagada pela comunicação social, são alguns fatores que contribuem para a descredibilidade destes medicamentos.

3.4.2 Venda de MNSRM Fora das Farmácias

É permitido a venda de MNSRM fora das farmácias, mais especificamente em parafarmácias e hipermercados, segundo o DL n.º 238/2007, de 19 de junho.¹⁷ Isto constitui uma ameaça para as farmácias em termos económicos pela diminuição do número de vendas visto que os utentes preferem deslocar-se a estes estabelecimentos por praticarem preços mais baixos. Esta situação promove a desvalorização da atividade farmacêutica, uma vez que nestes locais não se encontram pessoas qualificadas a prestar um aconselhamento adequado, que é imprescindível pois trata-se de medicamentos, que embora não sujeitos a receita médica podem ser prejudiciais se não usados corretamente. Cria-se uma banalização dos MNSRM com a conseqüente automedicação irresponsável.

3.4.3 Situação Económico-Financeira do País

Cada vez mais a área da saúde é afetada pela situação económica do país, havendo redução dos apoios e isto reflete-se na contratação de profissionais de saúde. Deste modo, há uma tentativa de colmatar esta falha através da contratação de pessoas menos qualificadas, dado que a remuneração é inferior. É prejudicada a nossa carreira enquanto farmacêuticos e, indiretamente, a saúde pública e os cuidados aos utentes.

IV. Conclusão

A oportunidade da realização de dois Estágios Curriculares, nomeadamente em Farmácia Hospitalar e em Farmácia Comunitária, proporcionada pela FFUC, é muito gratificante pois é nesta reta final que sentimos que todo o nosso empenho e dedicação não foram em vão, ou seja, é nesta fase que nos sentimos concretizados por podermos pôr em prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos últimos anos.

Durante as 660 horas tive a oportunidade de conhecer a vertente comunitária e o papel ativo do farmacêutico na prestação de cuidados de saúde e na melhoria da qualidade de vida das pessoas, embora nem sempre valorizado.

Foi uma experiência bastante positiva em que superei os meus objetivos e as minhas expectativas, com a adaptação à rotina do farmacêutico comunitário e a criação de laços de empatia e amizade com toda a equipa da FC.

Assim, termino desta forma o meu percurso académico com a certeza de que me foram fornecidas todas as ferramentas para iniciar a minha via profissional com sucesso.

Referências Bibliográficas

1. INFARMED - **Decreto-Lei n.º 172/2012, de 1 de agosto**. Primeira alteração à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, que aprova a lei da investigação clínica, no sentido de fixar as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos. Legislação Farmacêutica Compilada. 2012. [acedido a 6 de maio de 2017]. Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwi-lpyllUUAhWClxoKHdONDNUQFggsMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fdocuments%2F15786%2F1067254%2F29-BI_DL_172_2012.pdf&usg=AFQjCNGkffCVgm3GG-kTjSyB6Ux2yXEZBg&cad=rja.
2. INFARMED - **Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro**. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Legislação Farmacêutica Compilada. 1993. [acedido a 13 de maio de 2017]. Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwionunVmOPUAhUGvRoKHVHcDqAQFggpMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fdocuments%2F15786%2F17838%2F068-DL_15_93_VF.pdf%2Fb0a06f75-17d6-448c-99fb-3f146bcae01&usg=AFQjCNERila9LzuVH9DITea5BqYGRrYYdw&cad=rja.
3. INFARMED - **Lei n.º 25/2011, de 16 de junho**. Estabelece a obrigatoriedade da indicação do preço de venda ao público (PVP) na rotulagem dos medicamentos e procede à quarta alteração ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, e revoga o artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 106- A/2010, de 1 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2011. [acedido a 13 de maio de 2017]. Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwimioz3mePUAhWOzRoKHbXzDMAQFggiMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fdocuments%2F15786%2F1072289%2F105-B_Lei_25_2011_MOV.pdf&usg=AFQjCNHf3WZavRBgVb9DqiC8RhAHKsypuQ&cad=rja
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. 2009. [acedido a 26 de junho de 2017]. Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiMuf2M0ufUAhUBthoKHbE5BYwQFggiMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ordemfarmaceuticos.pt%2FFiles%2FscContentDeployer_pt%2Fdocs%2FDoc3082.pdf&usg=AFQjCNHEMLR3Uz8gYn25-kDwmJgENhmtXA&cad=rja
5. INFARMED - **Infomed** - Base de dados de medicamentos. 2017. [acedido a 26 de junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med>

_id=35303&dci=bGlzaW5vcHJpbA==&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=4.

6. INFARMED - **Resumo das características do medicamento.** [acedido a 26 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35303&tipo_doc=rcm.

7. INFARMED - **Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro.** Estabelece disposições com vista a impulsionar a generalização da receita eletrónica desmaterializada (Receita Sem Papel), no Serviço Nacional de Saúde, criando metas concretas para a sua efetivação. Legislação Farmacêutica Compilada. 2016. [acedido a 20 de maio de 2017]. Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwihu46Am-PUAhXEIBoKHZGECbkQFggpMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fdocuments%2F15786%2F1068535%2F043-AIA2_Desp_2935-B_2016_VF.pdf%2Fadfc8e44-02ab-4a9e-8332-d4a6e68ed66a%3Fversion%3DI.I&usg=AFQjCNFE6xnbVXicZCy-UiDhgjickxWJZg&cad=rja.

8. DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho.** [acedido a 17 de junho de 2017]. Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwiL1b_qm-PUAhXNzRoKHedzDPsQFgggnMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.sg.min-saude.pt%2FNR%2Frdonlyres%2FB9EBB192-952E-4C97-94FD-6B54A9F75A58%2F41584%2FPort224_2015RegrasPrescricaoDispensaMedicamentos.pdf&usg=AFQjCNEIoQaBOIzVNLKrdP2pbMdQ59zjig&cad=rja.

9. DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro.** [acedido a 17 de junho de 2017]. Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwjQqjHkoOPUAhUFIBoKHWR0CgAQFgg0MAM&url=https%3A%2F%2Fdre.pt%2Fweb%2Fguest%2Flegislacao-consolidada%2F-%2F1c%2F75088190%2F201509040100%2FexportPdf%2Fnormal%2F1%2FcacheLevelPage%3F_LegislacaoConsolidada_WAR_drefrontofficeportlet_rp%3Dindice&usg=AFQjCNG7NkGP3zL-OwqM-8lcWQ--yGH9sw&cad=rja.

10. INFARMED - **Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho.** Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de janeiro - lista das situações de automedicação. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007. [acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiA7dz4n-PUAhXBCBoKHeU-C2YQFggiMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fdocuments>

%2F15786%2F1065790%2F011-DI_Desp_17690_2007.pdf&usg=AFQjCNEE7npcX2nqMfHa7oMAHnb_yAQc0g&cad=rja.

11. INFARMED - **Infomed** - Base de dados de medicamentos. 2017. [acedido a 26 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=5156&dci=&nome_comer=bG9jZXRhcg==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1.

12. INFARMED - **Resumo das características do medicamento**. [acedido a 26 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5156&tipo_doc=rcm.

13. MYCOSANA - **Mycosana pó antifúngico para pés e calçado**. [acedido a 26 de junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.mycosan.com/pt/mycosana-unhas/mycosana-po-antifungico-para-pes-e-calcado/>.

14. URIAGE - **Pele muito seca com tendência atópica**. [acedido a 26 de junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.uriage.com/PT/pt/gamas/xemose>.

15. INFARMED - **Resumo das características do medicamento**. [acedido a 26 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1887&tipo_doc=rcm.

16. INFARMED - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho**. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004. [acedido a 25 de junho de 2017]. Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0aUKEwif0fOGoePUAhWGVrRoKHc2jD0UQFggoMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fdocuments%2F15786%2F17838%2Fportaria_594-2004.pdf%2Fd8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a&usg=AFQjCNEGdkaWDQsN0OH8VVK8yHsl0AXcRg&cad=rja.

17. INFARMED - **Decreto-Lei n.º 238/2007, de 19 de junho**. Altera o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, no sentido de permitir que os medicamentos não sujeitos a receita médica possam ser vendidos fora das farmácias. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007. [acedido a 28 de junho de 2017]. Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiW3pTV3ePUAhVFuBoKHQEOd4YQFggmMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.azores.gov.pt%2FNFR%2Frdonlyres%2F262C60BD-81AE-40FC-8892-DE77FBC7C2ED%2F1088305%2F035BI_DL_238_2007.pdf&usg=AFQjCNFndNrNIwoZuSro_m7OIJGwPopBaA&cad=rja.

Anexos

Anexo I: Eu e alguns membros da equipa da Farmácia Do Calendário.



Anexo 2: Encomenda instantânea da Alliance Healthcare.



**Alliance
Healthcare**
Tornamos a saúde mais próxima

FACTURA - Original
Rota : R930
ARMAZEM PORTO Pag. : 1 / 1
Nr : 98A0592554 Data : 2017/06/09
V 000000098000002000020170000001/592554

ALLIANCE HEALTHCARE, S.A.
Sede Social:
Rua Eng.º Ferreira Dias, 728, 3.º Piso Sul 4760-282 VILA NOVA DE FAMALICÃO, PORT
4149-014 PORTO PORTUGAL
Contr: 502693150 C.R.C. 51991 Porto
Capital Social: EUR 2,500,000.00
Armazem:
Rua Eng.º Ferreira Dias, 738 4149-014 PORTO
Telef: 226158700 Fax: 226107969

FARMACIA DO CALENDARIO
DINIS & MESQUITA SAUDE, LDA
AVENIDA DE FRANÇA, 1361 LOJA 1
CALENDARIO
Cli FI: 4873
Cli OP: 450
MILENIO1 00:00, 21:08
Cont: 508675278
Guia: 000636246
NO-Normal

Codigo	Designacao	Ped	Env	FVP	Preco	MG	%Desc	Tx.Cm	PVF	Total	IVA	Lote
Nr.Externo 87388												
A 7364695	PARASTENIL PLUS AMP BEB 20 X10ML	1			14.03F	MN			14.03	14.03		23 11400003
Contentor: A 122396												

MG Margem Legal Armz. Margem Legal Farm. MG Margem Legal Armz. Margem Legal Farm. MG Margem Legal Armz. Margem Legal Farm.												

Merc.Suj.Desconto	% Iva	Vl.Incidencia	IVA	Valor	Iva	LIQUIDO	14.03
Total:	14.03	23.0	14.03	3.23	M	VALOR FEE	.00
MN Plat+:	14.03	.0	.00	.00		IVA	3.23
Merc. Sem Desc.(#)	.00	.0	.00	.00		TOTAL	17.26
		.00	.00	.00		UNIDADES	1
						NRLINHAS	1

M=Mercadoria S=Servicos
P=PVA, N=P. Notif, F=P. Venda, G=G. Compra

Local Carga : N/Armazem Viatura: ___/___/___ Data/Hora: 2017/06/10 08:30
Local Descarga : AVENIDA DE FRANÇA, 1361 LOJA 1
CALENDARIO
4760-282 VILA NOVA DE FAMALICÃO

Bens colocados a disposicao do adquirente em 2017/06/10. Reg. ANREEE Nr.PT001261. Reg. Ecopilhas Nr.ECO522/2014
MARGENS LEGAIS ANTIGAS: M0 - 31-12-2011; M1 a M6 - de 2011 a 03-2014.

513.00
44.00

jh7A-Processado Por Programa Certificado N° 383/AT

Anexo 3: Fatura da requisição de estupefacientes e psicotrópicos de acordo com o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.²

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Cliente: 21681 FARM DO CALENDARIO
 AV. DE FRANÇA, 1361, LOJA 1 - CALENDARIO
 4760 282 VILA NOVA DE FAMILIÇÃO

Requisição n.º 3738831/P
 AG - 2661286/P
 Data: 11-06-2017
 Relativa à factura n.º AG - 16849413



(Nos termos do art. 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro.)
 Requisita-se a: **Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, CRL.**

Página 1 de 1

Código	Designação, Forma Farmacéutica e Dosagem	Quantidade Pedida	Quantidade Enviada
5833686	DIAZEPAM RATIOPHARM 5 MG 60 COMP	1	1
8275404	LORENIN 1 MG 30 COMPRIMIDOS	1	1
5926688	ZOLPIDEM AUROVITAS 10 MG 20 COMP REV PEL	4	4

De acordo com a legislação em vigor remeto o duplicado devidamente assinado e carimbado, arquivando o original por um período de 3 anos.

FARM DO CALENDARIO
 Director Técnico ou Farmacéutico Responsável

COOPROFAR, CRL
 Director Técnico:
Susana Quelhas
 Susana da Silva Quelhas Sampaio Maia
 N.º de Insc. na O.F.: 11045

(assinatura legível)

N.º de Insc. na O.F. Data e Carimbo

Processado por computador

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Cliente: 21681 FARM DO CALENDARIO
 AV. DE FRANÇA, 1361, LOJA 1 - CALENDARIO
 4760 282 VILA NOVA DE FAMILIÇÃO

Requisição n.º 3738831/P
 AG - 2661286/P
 Data: 11-06-2017
 Relativa à factura n.º AG - 16849413



(Nos termos do art. 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro.)
 Requisita-se a: **Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, CRL.**

Página 1 de 1

Código	Designação, Forma Farmacéutica e Dosagem	Quantidade Pedida	Quantidade Enviada
5833686	DIAZEPAM RATIOPHARM 5 MG 60 COMP	1	1
8275404	LORENIN 1 MG 30 COMPRIMIDOS	1	1
5926688	ZOLPIDEM AUROVITAS 10 MG 20 COMP REV PEL	4	4

De acordo com a legislação em vigor remeto o duplicado devidamente assinado e carimbado, arquivando o original por um período de 3 anos.

FARM DO CALENDARIO
 Director Técnico ou Farmacéutico Responsável

COOPROFAR, CRL
 Director Técnico:
Susana Quelhas
 Susana da Silva Quelhas Sampaio Maia
 N.º de Insc. na O.F.: 11045

(assinatura legível)

N.º de Insc. na O.F. Data e Carimbo

Processado por computador

Anexo 4: Exemplo de uma nota de devolução em que o motivo é erro no pedido.

FARMACIA DO CALENDARIO
AV. FRANÇA, 1361, LOJA 1
4760-282 VILA NOVA DE FAMALICÃO

NIF: 508675278
Telefone: 252378400
Dir. Téc. DRA. ALEXANDRA M R L
C ESTEVES

Cód. Farmacia: 508675278


Nota de Devolução Nº G105/ 524 de **23-06-2017**
Original

Para: Coopprofar - Coop Proprietários de Farmácia, C.R.L.
Rua Pedro José Ferreira, 200/210 4420-612

NIF: 500336512

Motivo - Erro no pedido

Produto	Qtd.	Pr. Custo	Pr. Venda	IVA	Origem
6994814 Svr Sebiaclear Bb Cr Light Sp20 40ml	1	9,83€	16,50€	23%	16892868

Quantidade Total: 1 **Custo Total:** 9,83€
PVP Total: 16,50€

Observações:

Carga	Descarga
Local: AV. FRANÇA, 1361, LOJA 1	Local: Rua Pedro José Ferreira, 200/210 4420-612
Início: 23-06-2017 15:00:59	Fim:
Veículo:	Recebido Por:
Código AT: 5243111771	

Anexo 5: Validação das receitas eletrónicas materializadas e das receitas manuais, com um exemplo de uma receita manual.⁸ A alínea a) representa a validação da eletrónica materializada e a alínea b) representa a validação da receita manual.

a) Validação da eletrónica materializada

Para a receita eletrónica materializada ser validada tem-se que verificar:

- Número da receita.
- Identificação e assinatura do médico prescriptor.
- Identificação do local de prescrição.
- Dados do Utente (nome, número de utente do SNS, número de beneficiário da entidade financeira responsável e regime especial de comparticipação, sempre que aplicável, em que a letra “R” se aplica aos utentes pensionistas com regime especial de comparticipação e a “O” quando os utentes são abrangidos por um regime especial de comparticipação identificado pelo respetivo diploma legal).
- Identificação do medicamento (através da prescrição por DCI que inclui DCI, dosagem, forma farmacêutica, apresentação, posologia, número de embalagens e Código Nacional para a Prescrição Eletrónica ou através da prescrição por marca, realizada, excepcionalmente, caso não exista medicamento genérico similar participado ou para o qual só exista o original de marca e licenças, ou caso seja mencionada a justificação técnica do prescriptor quanto à insuscetibilidade de substituição do medicamento prescrito:
 - Exceção a) - Margem ou índice terapêutico estreito;
 - Exceção b) - Reação adversa prévia (apenas se aplica às situações em que tenha havido uma reação adversa reportada ao INFARMED);
 - Exceção c) - Continuidade de tratamento superior a 28 dias).
- Comparticipações especiais: além da identificação do utente conter a letra “O”, o respetivo despacho tem de constar junto ao medicamento, quando aplicável.
- Data da prescrição (é a data que o médico prescreveu a receita e é essencial para se poder averiguar quanto à validade da mesma. No caso de ser uma receita normal a validade é de 30 dias, após a data da prescrição, e for uma receita renovável esta pode apresentar até 3 vias, em que cada uma tem uma validade de 6 meses).⁸

b) Validação da receita manual

A receita manual, para além dos critérios descritos anteriormente, deve conter a presença da vinheta do médico prescriptor e do local de prescrição, se aplicável, ou o carimbo/inscrição manual no caso de consultórios e/ou médicos particulares. Deve-se verificar se, no campo superior direito da receita, está assinalada a exceção legal:

- Falência informática;
- Inadaptação do prescriptor;
- Prescrição no domicílio;
- Até 40 receitas/mês.⁸

R. DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem		N.º	Extenso
1	Flozapen 500 mg cp	1 U	
Posologia	8/8 horas - até ao jantar		
2	Bufen 600 mg cp	1 U	
Posologia	Por cima das refeições, se tiver dor		
3	Prednifalina pom.	1 U	
Posologia	3x/dia		
4			
Posologia			
Validade: 30 dias			
Data: 17.6.7			(assinatura do Médico prescriptor)

Modelo n.º 1806 (Exclusivo da INCM, S. A.)



GOVERNO DE PORTUGAL

Ministério da Saúde

Receita Médica N.º



8010000002298973306

Utente: [Redacted]
 N.º de Utente: [Redacted]
 Telefone: [Redacted]
 Entidade Responsável: SNS
 N.º de Beneficiário: [Redacted]

R. C.:

RECEITA MANUAL

Exceção legal:

- a) Falência informática
- b) Inadaptação do prescriptor
- c) Prescrição no domicílio
- d) Até 40 receitas/mês



Especialidade:

Oftalmologia

Telefone:

Vinheta do Local de Prescrição

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Relatório de Estágio realizado no Hospital CUF Porto, orientado pela Dr.^a Marta Sofia Abrantes Queiroz Pinto e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Abreviaturas

AAM	Auxiliares de ação médica
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
DCI	Denominação comum internacional
DL	Decreto-Lei
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
HCP	Hospital CUF Porto
HD	Hospital de Dia
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
JMS	José de Mello Saúde
PV	Prazo de validade
SC	Serviços Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

I. Introdução

O Estágio Curricular é uma das últimas etapas no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que permite terminar o ciclo de estudos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), pondo em prática e consolidando conhecimentos e aptidões adquiridas ao longo de cinco anos de aprendizagem. Permite ainda adquirir nova informação, teórica e prática, em contexto real da atividade profissional farmacêutica.

Tive a oportunidade de realizar o meu Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital CUF Porto (HCP).

O HCP foi inaugurado em junho de 2010 e é o maior hospital privado da região norte do país, dispondo de uma ampla oferta de cuidados de saúde. Pertence a um dos principais grupos de saúde privados, o José de Mello Saúde (JMS), que dispõe de outras unidades CUF em Torres Vedras, Santarém, Mafra, Sintra, Cascais, Oeiras, Lisboa e mais recentemente em Viseu.¹

Este relatório descreve a minha experiência como estagiária que decorreu entre os dias 9 de janeiro e 28 de fevereiro de 2017, sob a orientação da Dr.^a Marta Queiroz. Tem como objetivo principal avaliar de forma crítica os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças do estágio em análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

O meu período de estágio foi repartido essencialmente por duas áreas dos SF do HCP, Distribuição de Medicamentos e Unidade de Preparação de Citotóxicos. No entanto, estive sempre em contacto com outras áreas, como a área da Gestão, das Preparações Galénicas e dos Ensaio Clínicos.

II. Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto

O HCP situa-se na Estrada da Circunvalação, n.º 14341, no Porto. Os SF do HCP localizam-se no piso -I do hospital, funcionando de segunda a quinta das 8h às 20h e sexta das 8h às 21h. São constituídos por seis farmacêuticos, quatro auxiliares de ação médica e uma administrativa.

Esta equipa caracteriza-se pela dedicação, competência, eficácia e autonomia técnica e científica e tem como missão garantir uma terapêutica farmacológica segura e efetiva, para alcançar resultados em saúde e qualidade de vida.

III. Análise SWOT

SWOT é uma ferramenta de gestão que contempla duas dimensões, a **análise interna**, pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) e a **análise externa**, oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

A análise SWOT do estágio realizado discrimina a minha opinião enquanto estagiária do Hospital CUF Porto, objeto de estudo interno, e enquanto estagiária em Farmácia Hospitalar, objeto de estudo externo, como se verifica no **Esquema I**.



Esquema I: Análise SWOT do estágio nos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto.

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Equipa dos Serviços Farmacêuticos

A equipa dos SF do HCP é muito dinâmica, tem um ótimo ambiente de trabalho e mostrou-se desde o início disponível para prestar toda a ajuda e apoio necessário, o que facilitou a minha integração (**Anexo I**). Devido ao seu profissionalismo e espírito pedagógico, cada pessoa procurou sempre explicar as suas funções e responsabilidades da melhor forma, esclareceram sempre as minhas dúvidas e cederam-me imenso material para eu poder pesquisar e consolidar a informação recebida, como por exemplo, o Manual da Farmácia e o Manual de Oncologia dos SF do HCP, elaborados por farmacêuticos do HCP.

3.1.2 Plano de Estágio Bem Estruturado e Organizado

No meu primeiro dia de estágio tive uma breve reunião com a Dr.^a Marta Queiroz, na qual me foi entregue o Plano de Estágio, pré-definido para todos os estagiários do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e que serviu de molde para os dois meses de aprendizagem que se seguiram. Este plano contemplava as áreas que eu ia contactar e os pontos de conhecimento que eu devia adquirir enquanto estagiária (**Anexo 2**).

Apesar do meu estágio ter sido repartido essencialmente em duas áreas, Distribuição de Medicamentos e Unidade de Preparação de Citotóxicos, lidei concomitantemente, durante esse período, com as restantes áreas de atuação do farmacêutico no HCP.

Assim, devido à boa organização e estrutura do Plano de Estágio conseguia perceber à medida que o tempo passava se faltava explorar ou não algum assunto.

3.1.3 Aplicação dos Conhecimentos Adquiridos ao Longo do Curso

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso multidisciplinar nas áreas do medicamento e das ciências da saúde com um elevado nível de exigência. Portanto, consegui aplicar os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo da formação académica durante o estágio, confirmando que o curso se encontra adequado às perspetivas futuras, realçando a importância das cadeiras de Farmácia Hospitalar, de Farmacologia, de Biofarmácia e Farmacocinética, de Farmácia Galénica e de Fisiopatologia, em contexto hospitalar.

3.1.4 Tarefas e Trabalhos Desenvolvidos

Durante o estágio procurei sempre cumprir todos os pontos propostos no Plano de Estágio, desempenhando diversas tarefas em todas as áreas. Sempre que fazia algo pela primeira vez, a pessoa responsável por essa tarefa explicava-me tudo o que fosse do meu interesse aprender enquanto estagiária, na teoria e na prática, quando necessário.

Mais de metade do meu estágio foi na área da Distribuição de Medicamentos e, por isso mesmo, foi a área em que realizei mais funções. Contudo, também tive contacto com áreas associadas a esta de modo a acompanhar todo o percurso do medicamento, até à dispensa ao doente, todos os passos e todos os profissionais envolvidos na aquisição, na receção, no armazenamento, na interpretação e validação da prescrição médica e na distribuição propriamente dita dos medicamentos aos Serviços Clínicos (SC). Assim, apresento de seguida as atividades e a informação adquirida a este respeito:

Gestão, Seleção e Aquisição

A **gestão** de *stocks* tem como objetivo garantir que existam medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos que supram as necessidades do hospital, sem que haja interrupções ou atrasos, adequando os fornecimentos pelos laboratórios aos consumos previstos pelo hospital, enquanto que a **seleção** de medicamentos é um processo racional que requer um profundo conhecimento técnico-científico relativamente a cada grupo farmacoterapêutico e, por isso, é realizada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Esta tem por base o Formulário Hospitalar da JMS.¹

Por sua vez, a **aquisição** destes produtos para o hospital é da responsabilidade dos SF em conjunto com o Serviço de Compras da Farmácia JMS. Cada produto tem um *stock* mínimo pré-definido e quando se atinge essa quantidade é adquirida uma quantidade pré-definida, o ponto de encomenda. Esta técnica é operacionalizada através do movimento de cartões e é denominada de *kanban* (**Anexo 3**).¹ No entanto, temos algumas exceções:

- **Medicamentos extra-formulário da JMS**, em que o médico prescriptor necessita de fazer uma justificação clínica que é analisada pelo diretor dos SF e enviada à CFT ou ao diretor clínico em casos urgentes para que este tome conhecimento e autorize a compra;¹

- **Medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado em Portugal** é efetuada a aquisição ao abrigo de uma Autorização de Utilização Excepcional concedida pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) ao abrigo do artigo 92.º do Decreto-Lei (DL) n.º 176/2006, de 30 de agosto, em que se observam os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março.^{1,2,3} Os SF preenchem um impresso próprio que se encontra disponível no *site* do INFARMED, devendo ainda ser preenchido um documento de justificação clínica se se tratar de um medicamento extra-formulário da JMS. O pedido é aprovado previamente pelo diretor clínico e submetido então, ao INFARMED. Em caso de aprovação, o hospital pode adquirir o medicamento no fornecedor autorizado, sendo esta válida durante o ano civil em curso;¹

- **Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas**- descritos na seção “Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Legislação Restritiva”.¹

Receção e Armazenamento

No momento da **receção** de uma encomenda, com base na guia de remessa ou na fatura enviada pelo fornecedor, a administrativa dos SF faz a correspondência entre o que foi encomendado e o que está a ser rececionado, no que respeita à substância ativa, dosagem, apresentação, quantidade, lote e prazo de validade (PV) e a entrada no sistema informático

só pode ser feita depois da validação pelo farmacêutico. Em caso de inconformidades comunica-se ao fornecedor. Há medicamentos com circuitos especiais e requisitos legais, descritos na seção “Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Legislação Restritiva”.¹

No que diz respeito ao **armazenamento**, os medicamentos são colocados no lugar correspondente, tendo em conta as características de conservação, o tipo de produto, a forma farmacêutica e o PV. São armazenados nas prateleiras segundo o princípio "*First Expired, First Out*", ou seja, os de menor PV são os da linha da frente e, por isso, os primeiros a serem dispensados. Cada prateleira está devidamente identificada com uma etiqueta que contém a denominação comum internacional (DCI), a dose, a forma farmacêutica e o código de barras do produto. Além disso, os SF do HCP desenvolveram a boa prática de aumentar a segurança dos medicamentos, usando etiquetas coloridas e/ou símbolos de alerta: um sinal de STOP a dizer “alerta máximo” nos medicamentos com a mesma substância ativa, mesma forma farmacêutica e diferentes dosagens; um semáforo no caso de medicamentos LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*) ou seja, nos medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes; uma etiqueta amarela nos produtos de diluição obrigatória que diz “Diluição obrigatória”; uma etiqueta amarela nos concentrados eletrolíticos que diz “Diluição obrigatória” e “Concentrado eletrolítico”, visto que são de diluição obrigatória; uma etiqueta vermelha para os ácidos de uso externo e uma etiqueta laranja para os medicamentos com PV inferior a 6 meses que diz “Atenção Prazo de Validade”.¹

Distribuição

É a atividade dos SF com maior visibilidade para os SC. A distribuição consiste na passagem dos produtos que se encontram armazenados na farmácia até ao local da sua utilização de forma rápida, segura e eficaz.

No HCP a distribuição pode ser dividida em distribuição em regime de internamento (distribuição individual em dose unitária e clássica/tradicional), distribuição em regime de ambulatório e distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva (estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados exceto plasma e medicamentos para ensaios clínicos). Sendo assim, os tipos de distribuição são:

- **Distribuição Individual em Dose Unitária** - Os medicamentos são dispensados diariamente, em dose individual unitária, para um período de 24h, exceto em vésperas de fim de semana e feriados, em que a medicação é preparada assegurando-se a terapêutica por todo esse período. Neste sistema de distribuição, após o médico fazer a prescrição da medicação *on-line*, o farmacêutico procede à interpretação e validação da mesma, possibilitando assim, o seguimento de cada doente. Por vezes, é necessário esclarecer com o

prescritor determinadas situações relacionadas com a terapêutica, nomeadamente confirmar posologias, formas farmacêuticas, vias de administração ou alertar para a repetição de determinado medicamento prescrito, antes de qualquer envio para a enfermaria e consequente administração ao doente.¹

Após a validação, são gerados mapas gerais por serviço até à hora de distribuição da medicação. Esta é realizada utilizando gavetas individuais que estão devidamente identificadas com o serviço clínico, a cama, o nome e o número do processo do doente, designado por CUIP. Se por algum motivo, a medicação não for administrada, é revertida aos SF e introduzida informaticamente no *stock*.¹

- **Distribuição Clássica/ Tradicional** - Este sistema de distribuição também é denominado de distribuição por reposição de *stock* e é para os produtos de maior consumo. Cada SC do HCP possui um *stock* fixo desses produtos que é acordado com o farmacêutico, o coordenador clínico e o enfermeiro chefe desse serviço.¹

Os serviços possuem um “carro” composto por gavetas devidamente identificadas com o nome do produto, código de barras, bem como a quantidade que cada uma deve ter. A reposição dos *stocks* é feita periodicamente, pelos auxiliares de ação médica (AAM), de acordo com os consumos de cada serviço, após a validação por parte do farmacêutico.

- **Distribuição em Regime de Ambulatório** - Esta dispensa destina-se a todos os utentes do hospital que não se encontram internados e para os quais é possível o tratamento no domicílio.¹ No caso do HCP, o regime de ambulatório é para situações de prolongamento de tratamento que os doentes iniciaram durante o seu internamento, mas cujo internamento não se justifica e para acidentes de trabalhos em que a Companhia de Seguros do seguro de acidentes de trabalho do utente tem protocolo com o hospital.

Neste hospital existe uma lista dos medicamentos que se pode dispensar, sendo a terapêutica no máximo de sete dias, e para a levantar o utente apenas tem de apresentar nos SF a receita assinada e datada pelo médico prescritor, que discrimina a DCI do medicamento, a posologia, a forma farmacêutica e a quantidade a dispensar. O farmacêutico valida a prescrição médica e depois condiciona a respetiva medicação num saco apropriado, fornecendo toda a informação necessária para uma terapêutica farmacológica segura e eficaz. Os SF do HCP dispõem de um gabinete destinado a este fim e de fácil acesso, no piso -I.

- **Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Legislação Restritiva** - Nos SF do HCP existem dois circuitos:

Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas - que exercem a sua ação sobre o Sistema Nervoso Central desencadeando, na maioria dos casos, dependência física e psíquica. Encontram-se sujeitos a legislação restritiva uma vez que,

devido às suas propriedades farmacológicas, podem ser alvo de consumo abusivo e de atos ilícitos. Assim, é da responsabilidade do INFARMED a supervisão e fiscalização do uso terapêutico destas substâncias. O circuito destes medicamentos é efetuado de acordo com a legislação vigente - DL n.º 15/93, de 22 de janeiro, Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro e Portaria n.º 981/98, de 8 de junho.^{1,4,5,6}

O DL n.º 15/93, de 22 de janeiro define quais as substâncias que estão sujeitas a controlo e para se efetuar a aquisição direta dessas substâncias, que constam nas tabelas I, II, III e IV, com exceção da II-A, requer o envio do Modelo 1506 da Imprensa Nacional Casa da Moeda, Sociedade Anónima (INCM SA) - Anexo VII devidamente preenchido, assinado e carimbado pelos SF para o laboratório (original e duplicado) (**Anexo 4**).^{1,4} A receção é feita por um farmacêutico responsável por estes fármacos, que verifica se a encomenda vem acompanhada pelo original do impresso do Modelo 1506, devidamente preenchido pelo laboratório e que confere se os produtos recebidos correspondem aos pedidos e ao contante na fatura. Posteriormente, são armazenados num local apropriado, no cofre, em que o acesso é reservado apenas à equipa dos SF.¹

Os Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas podem ser distribuídos aos SC, por reposição de *stocks*, e em regime de ambulatório, mediante uma prescrição.

Nos SC a quantidade de cada *stock* é estabelecida entre o farmacêutico e o enfermeiro chefe de cada serviço e quando é preciso repor os SF têm que preencher o Modelo 1509 INCM SA- Anexo X, com informação acerca da DCI, dosagem, forma farmacêutica e quantidade a dispensar (**Anexo 5**). O farmacêutico responsável pela distribuição destes fármacos deverá proceder ao seu fornecimento. Estes são enviados ao serviço requerente dentro de um saco, juntamente com o Anexo X preenchido, por AAM. Sempre que houver uma prescrição para um doente, o enfermeiro retira o fármaco do *stock*. É da responsabilidade do enfermeiro que administra o respetivo preenchimento do impresso do Modelo 1509, enviado pelos SF aquando da reposição do *stock*, dizendo o nome e o CUPP do doente a quem administrou. Um AAM traz de volta o impresso assinado pelo enfermeiro, sendo o original arquivado nos SF e o duplicado entregue, posteriormente, ao enfermeiro.¹

Os SF têm a responsabilidade de registar os movimentos de entradas e saídas destas substâncias no Anexo IV (**Anexo 6**). Além disso, os SF do HCP têm um livro próprio para controlo interno em que o AAM que leva os fármacos assina e data o impresso no campo “Entregue por” e o enfermeiro que os recebe assina e data o impresso no campo “Recebido por”.¹

Medicamentos Hemoderivados (expeto Plasma) - são medicamentos que derivam do plasma humano, como por exemplo, a albumina, imunoglobulina e concentrados de fatores de coagulação. Devido à sua natureza biológica e consequente risco de transmissão de doenças infecciosas, o circuito destes medicamentos é efetuado de acordo com o Despacho Conjunto n.º 1051/2000 de 14 de setembro - Registo de Medicamentos Derivados de Plasma.^{1,7}

A aquisição destes medicamentos tal como a dos medicamentos de circuito normal é da responsabilidade dos SF em conjunto com o Serviço de Compras da Farmácia JMS. Na receção é obrigatória a verificação por parte do Farmacêutico da conformidade do lote do medicamento pela análise do Certificado de Aprovação para Utilização de Lote de Fabrico (CAUL) emitido pelo INFARMED. Os atos de requisição, distribuição e administração são registados no Modelo 1804 ICNM SA, constituído por duas vias, “Via Farmácia” e “Via Serviço”. A “Via Farmácia” é autocopiativa e contém as instruções relativas ao preenchimento, circuito e arquivo (**Anexo 7**). O Modelo 1804 tem vários campos de preenchimento: Quadro A (identificação do médico e do doente) e Quadro B (identificação do hemoderivado, dose, duração do tratamento e justificação clínica) da responsabilidade do médico, Quadro C (nome do hemoderivado, quantidade, lote, fornecedor, n.º de certificado do INFARMED e o n.º de registo de distribuição (n.º atribuído internamente)) dos SF e Quadro D (registo de administração), específico da “Via Serviço”, preenchido pelo enfermeiro que administra.

Participação nas reuniões diárias da UCIP, da Pediatria e do Internamento dos Adultos

Tive a oportunidade de participar nestas reuniões, constituídas pelo farmacêutico responsável, pelo médico e enfermeiro de serviço e pela nutricionista, em que se abordava a situação clínica de cada doente, discutindo o diagnóstico, possíveis alterações farmacológicas e alimentares de cada doente. Após estar apta para preparar as reuniões sozinha, era eu que preparava o Historial Clínico de cada pessoa internada nesses SC (dados pessoais, antecedentes e interpretação de análises clínicas e de farmacoterapia) consultando o processo clínico disponível nas Aplicações e nas Soluções de Saúde da Glintt[®], software de saúde com restrições de acesso, para essa informação ser discutida durante as reuniões (**Anexo 8**). Em termos de medicação, havia sempre o cuidado de verificar o tempo de antibioterapia, se o antibiótico era ou não de uso exclusivo hospitalar, o tempo e velocidade de perfusão dos soros fisiológicos e as concentrações farmacológicas séricas de determinados medicamentos.

Realização de um trabalho sobre o “Ajuste Posológico na Insuficiência Renal”

Este trabalho, realizado no excel, abordava o “Ajuste Posológico na Insuficiência Renal” nos antibióticos e noutros medicamentos, em que a dose eficaz e a tóxica são muito próximas, da letra I-M, inclusive, do Formulário da JMS (**Anexo 9**). Isto é importante porque o rim é o principal órgão de metabolização da maioria dos fármacos e como estas pessoas têm rim debilitado, é fundamental a monitorização individual dos mesmos. Assim, os farmacêuticos apenas têm que consultar no quadro realizado o medicamento em questão e ver se é preciso ou não fazer o ajuste de dose em função da capacidade de metabolização do doente, resultado da *Clearance Renal*, evitando doses insuficientes e/ou doses tóxicas.

O restante do meu estágio foi passado na área da Farmacotecnia, mais propriamente na Unidade de Preparação de Citotóxicos, uma vez que a área hospitalar se caracteriza pela possibilidade de satisfazer o melhor tratamento ao doente e, por isso, os SF desempenham um papel fundamental na formulação e produção de medicamentos que não se encontram disponíveis no mercado, assim como na personalização da terapêutica, através da adaptação do medicamento ao perfil fisiopatológico do cliente. No HCP a farmacotecnia é imprescindível tanto na Pediatria, colmatando a falta de medicamentos comercializados com dosagens específicas, como nos Adultos, transformando os medicamentos em formas farmacêuticas mais adequadas às limitações do doente. Assim, no HCP existem duas áreas de farmacotecnia:

Unidade de Preparação de Citotóxicos

Nesta unidade são os farmacêuticos que preparam os citotóxicos que satisfazem as necessidades do Hospital de Dia (HD) do HCP. Este serviço, situado no piso 2, permite aos doentes efetuarem os seus tratamentos de quimioterapia. Os farmacêuticos têm que garantir a correta composição, pureza e assepsia dos citotóxicos, bem como a proteção do operador e do meio ambiente. A Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) é a mais indicada.

O controlo microbiológico da CFLV e da respetiva sala, faz-se com placas de gelose de sangue (meio inespecífico, mas que permite averiguar a presença de qualquer contaminação microbiológica) e em meio Sabouraud (meio de excelência para o crescimento de fungos, nomeadamente, filamentosos) com alguma periodicidade (**Anexo 10**).⁸

A prescrição médica em oncologia é feita de acordo com *guidelines* internacionais, elaboradas por médicos e farmacêuticos especialistas na área de oncologia, destacando-se as *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* e *Chemotherapy Protocols from BCCA*. Após a prescrição médica *on-line*, um enfermeiro do HD liga para os SF a confirmar o nome,

o protocolo e as dosagens que o doente vai fazer, registando-se a hora dessa confirmação. O farmacêutico responsável procede a validação da prescrição, em que confronta o diagnóstico com o protocolo prescrito e verifica todos os dados do doente, salientando sempre as análises clínicas. Se tudo estiver conforme o farmacêutico emite o Mapa de Produção (**Anexo II**) e os respetivos rótulos.

No HCP é realizada sempre uma dupla verificação por um farmacêutico sem ser o operador para ver se é o fármaco pretendido, se o volume da preparação está correto e para inspecionar quanto a defeitos físicos resultante de incompatibilidades ou de degradação. Também se prepara a pré-medicação, medicação dada ao doente antes do tratamento citotóxico. Posteriormente, os citotóxicos são embalados e rotulados, com a informação do doente, com uma etiqueta roxa a dizer “Citotóxico” e, quando necessário, uma etiqueta a vermelho a dizer “Frigorífico”. Por fim, o tratamento, pré-medicação e citotóxico(s), é enviado para o HD em sacos próprios de “transporte de citotóxicos” que têm um sistema de selagem que evita o derramamento.⁸

Laboratório de Preparação de Produtos Não Estéreis e de Reembalagem de Medicamentos em Doses Unitárias

Este laboratório está equipado com duas balanças, uma semi-analítica e outra analítica, uma *hotte*, um equipamento semiautomático acoplado a um computador e um armário com o material necessário acondicionado. Embora nesta sala não se trabalhe em assepsia, como nas preparações estéreis, o farmacêutico tem que garantir a higienização necessária da sala de preparação, do material/equipamento e do operador.

Neste laboratório prepara-se, por exemplo, xaropes, soluções vaginais e papéis medicamentosos, com base na Farmacopeia Portuguesa e Formulário Galénico Português.

Durante o estágio preparei imensos manipulados não estéreis como por exemplo, Solução Aquosa de Álcool a 50° usado para lavagem vaginal na consulta de Ginecologia, Papéis Medicamentosos de 40mg de Furosemida usado para o tratamento da Hipertensão Arterial nos SC de doentes que se alimentavam por sonda esofágica (**Anexo 12**) e Bochechos de Nistatina para o tratamento de aftas dos doentes oncológicos do HD (**Anexo 13**).

A atribuição do PV varia consoante o tipo de preparação e a preparação do manipulado requer o preenchimento da sua Ficha de Preparação (**Anexo 14**) e registo no Livro de Registo de Preparações Galénicas. Também se faz a reembalagem e rotulagem de comprimidos cuja dose unitária original não contenha a inscrição do lote e PV.⁸

Também tive a oportunidade de contactar com os **Ensaio Clínicos**, em que a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho regula a investigação clínica e considera o ensaio clínico como "qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia".^{1,9,10} A introdução de um novo ensaio clínico no HCP inicia-se com uma reunião entre os farmacêuticos responsáveis e o promotor. Os SF são os responsáveis pela receção, armazenamento e dispensa destes medicamentos, cumprindo sempre o protocolo pré-definido pelo promotor. Estes medicamentos são armazenados num local de acesso restrito e com condições específicas de luz, temperatura e humidade.¹

Deste modo, com as tarefas e trabalhos desenvolvidos durante o estágio percebi a importância do papel do farmacêutico hospitalar e da comunicação entre todos os técnicos de saúde em prol do bem-estar e saúde para o doente. O facto de me terem atribuído diferentes tarefas permitiu-me desenvolver hábitos de trabalho, responsabilidade e autoconfiança, para além do contribuir para a minha aprendizagem.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Frequência de Estágio

Sáimos do nosso espaço de conforto, da faculdade, e começamos a enfrentar uma nova realidade que é o mercado de trabalho. Como em qualquer outra área, é preciso tempo para se realizar um trabalho bem feito e autonomamente, para perceber como é que as coisas funcionam e o porquê de se fazer de determinada maneira, uma vez que cada instituição tem as suas próprias regras e formas de trabalhar. Seria benéfico para a minha formação ter tido mais tempo de estágio porque quando senti que estava inteiramente integrada na equipa e que contribuía para o trabalho diário dos SF o estágio já estava quase a finalizar.

3.2.2 Pouco Conhecimento em Algumas Áreas da Farmácia Hospitalar

Sendo o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas um curso com um vasto leque de saídas profissionais, torna-se difícil conseguir abranger amplamente todas as

diferentes áreas. Apesar de serem abordados conceitos ligados à atividade do farmacêutico hospitalar, a Farmácia Hospitalar é muito pouco abordada, restringindo-se apenas a uma unidade curricular. Existem fármacos nos hospitais que não são muito abordados ao longo do nosso programa curricular, como os anticorpos monoclonais e os citotóxicos e, por isso mesmo, senti mais dificuldade na Unidade de Preparação de Citotóxicos pois era a área mais desconhecida para mim, devido aos fármacos e pelo facto de ter conceitos muito próprios. No entanto, isto foi superado com a ajuda dos farmacêuticos responsáveis por este setor e pelo material que me forneciam.

3.2.3 Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório

No HCP a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é pouco praticada e a maioria é para acidentes de trabalhos, enquanto nos hospitais públicos cedem medicação para o tratamento de patologias crónicas, como por exemplo para a insuficiência renal crónica, síndrome de imunodeficiência adquirida e hepatites. Uma vez que só lidei com situações clínicas simples, em que se dispensavam maioritariamente analgésicos e anti-inflamatórios, não tive a oportunidade de desenvolver aconselhamentos farmacêuticos diversificados como teria num hospital público. Contudo, forneci todo o tipo de informação necessária (como tomar, cuidados a ter, reações adversas, etc.) para garantir a adesão e o uso correto da terapêutica.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Aquisição de Novas Competências

Com este estágio desenvolvi experiência na área da Farmácia Hospitalar através da aplicação e desenvolvimento de conhecimentos, da aquisição de alguma prática clínica e da interação com outros profissionais de saúde.

Tive a oportunidade de explorar novas áreas terapêuticas, como a Oncologia, e de lidar com fármacos que não estariam ao meu alcance se não estagiasse num hospital.

3.3.2 Futura Carreira Hospitalar

Para quem pondera a possibilidade de seguir a Carreira Hospitalar olha para este estágio como a grande oportunidade uma vez que fica a conhecer as funções, as responsabilidades e o valor do farmacêutico hospitalar. Assim, este contacto direto representa uma mais-valia para o meu futuro em contexto de oportunidade profissional hospitalar porque preparou-me para a introdução no mercado de trabalho, representando o meu interesse pela área.

3.4 Ameaças

3.4.1 Concorrência com Outros Profissionais de Saúde

Atualmente existem vários profissionais a trabalharem diretamente na área do medicamento tais como os técnicos de farmácia, os médicos e os enfermeiros, mas os farmacêuticos são os únicos especialistas do medicamento. Portanto, temos que continuar a investir na nossa formação para não correremos o risco de sermos ultrapassados, temos que ser pró-ativos e promover a interação com os outros profissionais para fazermos a diferença.

3.4.2 Situação Económico-Financeira do País

Cada vez mais a área da saúde é afetada pela situação económica do país, havendo redução dos apoios e isto reflete-se na contratação de profissionais de saúde. Deste modo, há uma tentativa de colmatar esta falha através da contratação de pessoas menos qualificadas, dado que a remuneração é inferior. É prejudicada a nossa carreira enquanto farmacêuticos e, indiretamente, a saúde pública e os cuidados aos utentes.

IV. Conclusão

A oportunidade da realização de dois Estágios Curriculares, nomeadamente em Farmácia Hospitalar e em Farmácia Comunitária, proporcionada pela FFUC, é muito gratificante pois é nesta reta final que sentimos que todo o nosso empenho e dedicação não foram em vão, ou seja, é nesta fase que nos sentimos concretizados por podermos pôr em prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos últimos anos.

Durante as 280 horas tive a oportunidade de conhecer a vertente hospitalar e o papel ativo do farmacêutico, o que me permitiu perceber que um hospital sem os SF não funcionaria, dando ainda mais valor à nossa profissão.

Foi uma experiência bastante positiva em que superei os meus objetivos e as minhas expectativas, com a adaptação à rotina do farmacêutico hospitalar e criação de laços de empatia e amizade com toda a equipa dos SF do HCP.

Assim, termino desta forma o meu percurso académico com a certeza de que me foram fornecidas todas as ferramentas para iniciar a minha via profissional com sucesso.

Referências Bibliográficas

1. HCP - Manual da Farmácia dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto.
2. INFARMED - **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto**. Estatuto do Medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada. 2006. [acedido a 21 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf.
3. INFARMED - **Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março**. Regulamento sobre Autorizações de Utilização Especial e Excepcional de Medicamentos. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007. [acedido a 21 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/060-B2_Delib_105_2007.pdf.
4. INFARMED - **Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro**. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Legislação Farmacêutica Compilada. 1993. [acedido a 28 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/068-DL_15_93_VF.pdf/b0a06f75-17d6-448c-99fb-3f146bcca01.
5. INFARMED - **Portaria n.º 981/98, de 8 de junho**. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Legislação Farmacêutica Compilada. 1998. [acedido a 28 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/91A35F4D-2EEE-402B-8675-161792E135D3/17816/1758417585.pdf>.
6. INFARMED - **Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro**. Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 1994. [acedido a 15 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>.
7. DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro**. Registo de medicamentos derivados de plasma. [acedido a 20 de março de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/91A35F4D-2EEE-402B-8675-161792E135D3/17816/1758417585.pdf>.
8. HCP - Manual de Oncologia dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto.

9. INFARMED - **Lei n.º 21/2014, de 16 de abril.** Aprova a lei da investigação clínica. Legislação Farmacêutica Compilada. 2014. [acedido a 21 de março de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/070-DR_61_94_2ALT.pdf/0e226603-d1b1-4fc1-a14e-028273e91fe8.

10. INFARMED - **Lei n.º 73/2015, de 27 de julho.** Primeira alteração à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, que aprova a lei da investigação clínica, no sentido de fixar as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos. Legislação Farmacêutica Compilada. 2015. [acedido a 21 de março de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-BI_Lei_21_2014_1alt.pdf.

Anexos

Anexo I: Eu e a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto.



Anexo 2: Plano de Estágio para os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas nos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto.

AQUISIÇÃO CONHECIMENTOS	
Nome: <u>Bárbara Torres</u>	
GESTÃO	
Noções gerais de gestão do serviço	
Kaizen	
Inventário	
GESTÃO DA QUALIDADE	
Auditorias	
Gestão de risco	
Notificação Efeitos Adversos "HER"	
ONCOLOGIA	
Circuito farmácia/hospital de dia	
Visita ao serviço	
Citotóxicos/Anticorpos monoclonais	
Protocolos quimioterapia	
Validação de protocolos	
Circuito de preparação	
Câmaras de fluxo laminar	
Kit de derrame	
Limpeza câmaras	
Controlo microbiológico	
Controlo prazos de validade	
DISTRIBUIÇÃO MEDICAMENTOS	
Circuito distribuição	
Validação de prescrições	
Dose unitária/alterações	
Saída de medicação	
ESTUPEFACIENTES/PSICOTRÓPICOS	
Noção geral: segurança	
Circuito	
Anexos VII e X	
Livro de controlo de requisições	
HEMODERIVADOS	
Noção geral	
Circuito	
Folha de registo	
CONSENTIMENTO INFORMADO	
Definição/procedimentos	
GASES MEDICINAIS	
Definição	
Circuito	
GESTÃO DE PRAZOS DE VALIDADE	
Controlo prazos validade farmácia	
Controlo prazos validade serviços	
Devolução ao fornecedor	
Consignação	
PREPARAÇÕES GALÉNICAS	
Zona de preparação/material/aparelhos	
Armário armazenamento matérias-primas	
Fichas de preparação	
Limpeza do material	
REPOSIÇÃO DE SERVIÇOS	
Circuito	
Reposição de um serviço c/um auxiliar	
RECEÇÃO DE MERCADORIAS	
Procedimentos na receção	
Entrada em sistema	
ENSAIOS CLÍNICOS	
Conceito geral	
Armazenamento	
Controlo temperaturas	
AMBULATORIO	
Medicação dispensada em ambulatório	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS	
Atualizar o ficheiro do Ajuste psicológico na insuficiência renal da letra I->M	
Preparar um caso clínico de doente do internamento (Medicina interna)	
Fazer os folhetos informativos ao doente dos CTX orais	
NOME COMERCIAL	FARMACO
Giotrif	Atatinib
Xagrid	Anagrelida
Cotelic	Cobimetinib
Xalkori	Crizotinib
Xtandi	Enzalutamida
Glivec	Imatinib
Levima	Levatinib
Tagrisso	Osimertinib
Stivarga	Regorafenib
Loisurf	Trifluridina / tipiracil
Zelboraf	Vemurafenib

Anexo 3: Exemplo de um *kanban*.

Kanban

JOSÉ DE MELLO SAÚDE

Código
1 0 0 0 0 1 7 6 6

Local

Designação
IOPROMIDA 370 MG/ML SOL INJ FR
100 ML EV

Pto. de Encomenda
10

Qtd. Encomenda
15

Anexo 4: Aquisição dos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas - Anexo VII.

Anexo VII

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º 39 / 17

Nota de Encomenda N.º _____ / _____

(Nos termos do art. 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.)

Requisita-se a _____

Substâncias ativas e suas preparações				Quantidade	
Número de código	Designação	Forma farmacêutica	Dosagem	Pedida	Fornecida

Carimbo da entidade requisitante _____

Diretor Técnico ou Farmacêutico Responsável,

N.º de insc. na O. F. [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Data ____ / ____ / ____

(assinatura legível)

Carimbo da entidade fornecedora _____

Diretor Técnico,

N.º de insc. na O. F. [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Data ____ / ____ / ____

(assinatura legível)

Modelo n.º 1506 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 7: “Via Farmácia” do Modelo 1804 da Imprensa Nacional Casa da Moeda, Sociedade Anónima.

Número de série 1825317 VIA FARMÁCIA



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos¹⁾)

HOSPITAL CUF POTO

SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)

QUADRO A

Apor etiqueta autocolante, cópia ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

QUADRO B

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º 54 / 17 (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos) **QUADRO C**

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

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

(¹) Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

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

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

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

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) 

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Anexo 8: Modelo do Historial Clínico do Hospital CUF Porto.

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE

Nome:	CUFP:	Data de nascimento:
Unidade:	Internamento:	Alta:
Médico:		

DIAGNÓSTICO

Principal: _____

Outros: _____

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	Valores Ref.
--	----	----	----	----	----	----	----	----	----	--------------

ANÁLISES

PARÂMETROS FÍSICOS

Peso (kg) _____ N/A

Altura (m) _____ N/A

IMC (kg/m²) _____ >18 e <25

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Hemograma

GV (*10 ¹² /L)	4.5-6.5
Hb (g/dL)	H: 14-18 M: 12-16
Plaquetas (*10 ⁹ /L)	150-450
Leucócitos (*10 ⁹ /L)	4.0-10.0

Ionograma

Na+ (mEq/L)	135.0-148.0
K+ (mEq/L)	3.5-5.3
Cl- (mEq/L)	95.0-107.0

Func. Hepática

AST (U/L)	7.0-37.0
ALT (U/L)	7.0-63.0
GGT (U/L)	5.0-55.0
Fosf. Alcalina (U/L)	40.0-129.0

Outros

Glicemia (mg/dL)	60.0-106.0
Creatina Sér. (mg/dL)	0.7-1.3
Ureia (mg/dL)	10.0-50.0

PARÂMETROS DE INFECÇÃO

Febre	36.7°
PCR (mg/L)	0.1-5
Leucócitos com neutrofilia	N/A

OUTROS PARÂMETROS E ANÁLISES

TERAPÉUTICA PROPRIEDADE CLIENTE

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE

D1	D5
D2	D6
D3	D7
D4	D8

NOTAS SOBRE FARMACOTERAPIA PRESCRITA E CUIDADOS ESPECIAIS

Ver farmacoterapia em anexo

OBSERVAÇÕES

Dia: _____

Observações: _____

Dia: _____

Observações: _____

Dia: _____

Observações: _____

Dia: _____

Observações: _____

IMP EM TESTE

Anexo 9: Trabalho realizado no excel sobre o “Ajuste Posológico na Insuficiência Renal”.

Cálculo da Clearance Renal

Fórmula de Cockcroft & Gault

Homem: $\frac{((140-\text{idade}) \times \text{Peso (kg)})}{(72 \times \text{Creatinina sérica})}$

Mulher: $\frac{((140-\text{idade}) \times \text{Peso (kg)})}{(72 \times \text{Creatinina sérica})} \times 0,85$

Resultado:

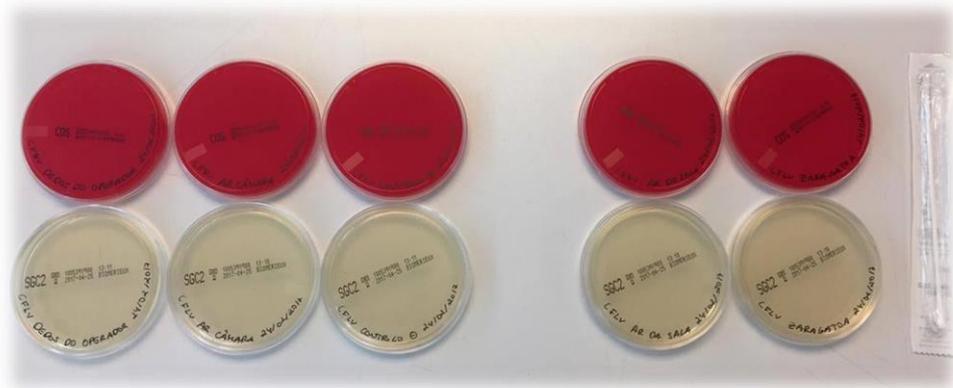
#DIV/0!

Introduzir dados aqui:

Idade	Peso (kg)	Creatinina sérica (mg/dL)

Fármacos	Classificação farmacoterapêutica	Ajuste na Insuficiência Renal
Ibuprofeno	9.1.3. Derivados do ácido propiónico	CrCl <30 ml/min: Não deve ser administrado a doentes com insuficiência renal grave (comprimidos, suspensão oral). Contra-indicado em doentes com insuficiência renal grave (supositórios)
Indapamida	3.4.1.1. Tiazidas e análogos	CrCl <30 ml/min: Contra-indicado em doentes com insuficiência renal grave (comprimidos de libertação prolongada).

Anexo I0: Controlo microbiológico da Câmara de Fluxo Laminar Vertical e da respetiva sala através das placas de gelose de sangue (fila de cima) e em meio Sabouraud (fila de baixo).



Anexo I1: Mapa de Produção - Protocolos de Citotóxicos.

CUF Porto Hospital Data: 2017/02/20
Hora: 09:29:01

Mapa de Produção - Protocolos de Citotóxicos

Data Prescrição: 2017/02/17
Data Nascimento: 1947/03/23
Cama: _____
Ido: 1,49 m²

PROTOCOLO FOLFOX6*

Data: 2017/02/20 Ciclo/Dia: 03/1

Grupo: Palonossetrom 0,25 mg/5 ml Sol inj Fr EV 1 AMP

Medicamento	Dose	Volume	Lote	Prazo Val.
1004737	Palonossetrom 0,25 mg/5 ml Sol inj Fr EV	1,0 AMP	1,0 AMP	

Grupo: Dexametasona Sol inj 5 MG

Medicamento	Dose	Volume	Lote	Prazo Val.
100900314	Dexametasona 5mg/1ml Sol inj Amp EV	5,0 MG	1,0 ML	

Grupo: Oxaliplatina 100 mg/20ml Inj Fr Perf EV 63 MG+Glucose 5% Sol inj Saco 500 ml EV 500 ML

Medicamento	Dose	Volume	Lote	Prazo Val.
100001839	Oxaliplatina 100 mg/20ml Inj Fr Perf EV	63,0 MG	12,6 ML	21x100 79 04-2018
100002893	Glucose 5% Sol inj Saco 500 ml EV	500,0 ML	500,0 ML	165125A 09-2018

Grupo: Fluorouracilo 5 g/100 ml Sol inj Fr EV 447 MG

Medicamento	Dose	Volume	Lote	Prazo Val.
1004872	Fluorouracilo 5 g/100 ml Sol inj Fr EV	447,0 MG	8,9 ML	PRO2003 05-2018

Obs Grupo: Bólus

Grupo: Fluorouracilo 5 g/100 ml Sol inj Fr EV 2682 MG+Cloreto sodio 0,9% Sol inj Fr 250ml EV 36,36 ML

Medicamento	Dose	Volume	Lote	Prazo Val.
100004872	Fluorouracilo 5 g/100 ml Sol inj Fr EV	2682,0 MG	53,6 ML	PRO2003 05-2018
100001237	Cloreto sodio 0,9% Sol inj Fr 250ml EV	36,4 ML	36,4 ML	-

Grupo: Furosemida 20 mg/2ml Sol inj Amp 2 ml EV 20 MG

Medicamento	Dose	Volume	Lote	Prazo Val.
10000496	Furosemida 20 mg/2ml Sol inj Amp 2 ml EV	20,0 MG	2,0 ML	

Obs Grupo: 20 minutos antes da perfusão continua de Fluorouracilo.

REF L25915-100D2

(01)08436020762833(11)161124(17)161124
(18)161996L

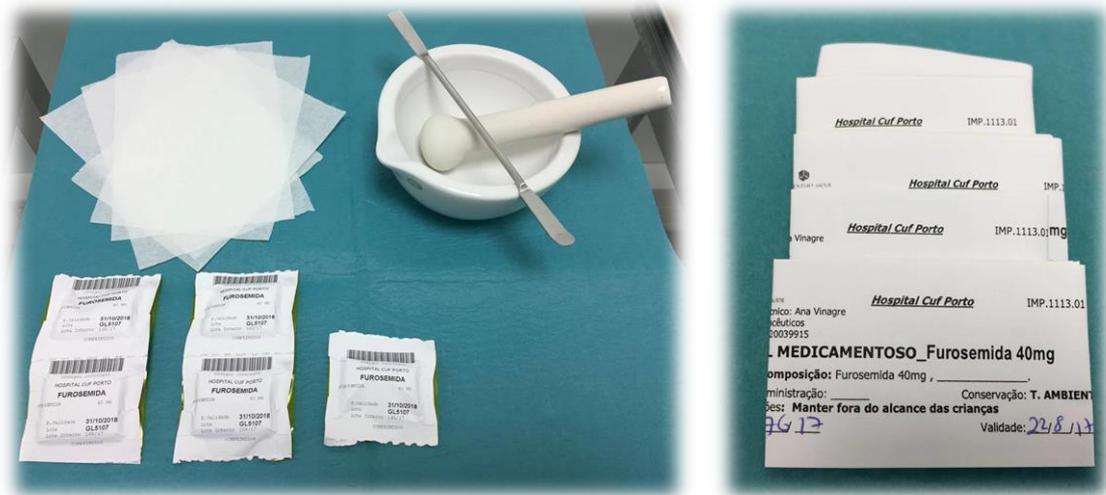
LOT 161996L

2016-11-24

2018-11-24

2days
100ml 2.0ml/h
25915-100D2

Anexo 12: Preparação de Papéis Medicamentosos de 40mg de Furosemida. A imagem da esquerda representa o material e a substância ativa necessária e a imagem da direita os Papéis Medicamentosos, ou seja, o produto final.



Anexo 13: Preparação de Bochechos de Nistatina. A imagem da esquerda representa o material e a substância ativa necessária e a imagem da direita o Bochecho de Nistatina, ou seja, produto final.



Parte III

Monografia

Monografia intitulada “Microbiota intestinal infantil – fatores condicionantes e consequências para a saúde”, orientada pela Professora Doutora Sara Margarida Santos Domingues e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
DII	Doença inflamatória intestinal
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
HMOs	Oligossacarídeos do leite humano, do inglês <i>Human milk oligosaccharides</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina, do inglês Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NEC	Enterocolite necrosante, do inglês <i>Necrotizing enterocolitis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SI	Sistema imunitário
SCFAs	Ácidos gordos de cadeia curta, do inglês <i>Short-chain fatty acids</i>

Resumo

A microbiota intestinal é o conjunto dos microrganismos que existem no intestino humano, constituída maioritariamente por bactérias, mas também por fungos, vírus, archaea e protozoários. É um ecossistema abundante e diversificado, essencial à vida humana, que atua na proteção contra os agentes patogénicos, no metabolismo dos nutrientes, dos xenobióticos e dos fármacos, na imunomodulação e na manutenção da integridade da barreira intestinal. Deste modo, um desequilíbrio entre as bactérias comensais e bactérias patogénicas, denominado de disbiose, compromete a homeostasia e pode conduzir a situações de patologia.

Ao contrário do que se pensava, a colonização do intestino começa antes do nascimento, ou seja, é no ambiente intrauterino que ocorrem as primeiras interações microrganismo-hospedeiro e microrganismo-microrganismo uma vez que a placenta não é um órgão estéril.

Não há nenhuma composição bacteriana intestinal que se considere a saudável, para além do predomínio de Firmicutes e Bacteroidetes, pois a microbiota intestinal é única para cada pessoa. À medida que as crianças crescem vão adquirindo espécies características do ser humano, havendo a diminuição da variabilidade interindividual e o aumento da diversidade bacteriana. A maturação da microbiota completa-se aos três anos de idade, tornando-a mais estável e, por isso, mais rica e diversificada.

Existem inúmeros fatores externos que modificam o padrão normal da colonização microbiana intestinal infantil, como o ambiente intrauterino, os fatores maternos, a idade gestacional, o tipo de parto, a alimentação infantil, a exposição ambiental e o uso de probióticos e de antibióticos no início de vida. Vários estudos epidemiológicos estabelecem uma correlação entre estes fatores e o desenvolvimento de doenças como por exemplo, a doença inflamatória intestinal, a diabetes *mellitus*, a obesidade, a asma, e a dermatite atópica, que podem persistir até à idade adulta.

Assim, o período de tempo de vida inicial da criança é crítico, uma vez que molda a microbiota intestinal e esta, por sua vez, é responsável pelo desenvolvimento e maturação do sistema imunitário, além do envolvimento no crescimento do tecido adiposo, muscular e ósseo.

Palavras-chave: microbiota intestinal infantil, disbiose, fatores pré-natais, parto, fatores pós-natais.

Abstract

The gut microbiota is the set of microorganisms that exist in the human intestine, consisting mainly of bacteria, but also fungi, viruses, archaea and protozoa. It is an abundant and diversified ecosystem, essential to human life, which protects against pathogens, participate in nutrient, xenobiotics and drugs metabolism, in immunomodulation and maintenance of the intestinal barrier integrity. Thus, an imbalance between commensal and pathogenic bacteria, called dysbiosis, compromises homeostasis and may lead to the development of pathologies.

Recent studies suggest that placenta is not a sterile organ, and colonization of the gut begins before birth, with the first microorganism-host and microorganism-microorganism interactions occurring in the intrauterine environment.

There is no gut bacterial composition that is considered healthy, in addition to the predominance of Firmicutes and Bacteroidetes, because the gut microbiota is unique for each person. As children grow, they acquire characteristic species of the human being, reducing interindividual variability and increasing bacterial diversity. The maturation of the microbiota is complete at the age of three, making it more stable and, therefore, richer and more diversified.

There are a number of external factors that modify the normal pattern of infant gut microbial colonization, such as the intrauterine environment, maternal factors, gestational age, type of delivery, infant feeding, environmental exposure, and the use of probiotics and antibiotics in early life. Several epidemiological studies establish a correlation between these factors and the development of diseases such as inflammatory bowel disease, diabetes, obesity, asthma, and atopic dermatitis, which may persist into adulthood.

Therefore, the infant's initial life span is critical, since it shapes the gut microbiota, which is responsible for the development and maturation of the immune system, as well as involvement in the growth of adipose, muscular and bony tissue.

Key words: infant gut microbiota, dysbiosis, prenatal factors, delivery, postnatal factors.

I. Introdução

O corpo humano é hospedeiro de trilhões de microrganismos, denominados de microbiota, em diferentes partes do corpo.¹ Em termos de células, temos mais células microbianas do que humanas e em termos de genes temos, aproximadamente, 100 vezes mais genes microbianos do que humanos, o que faz de nós 1% humanos e 99% microbianos.² A microbiota humana inclui bactérias, fungos, vírus, archaea e protozoários, sendo que as bactérias representam a maioria da microbiota.³

O “Human Microbiome Project” identificou o intestino, a boca, a pele, as vias respiratórias e a vagina de indivíduos saudáveis como sendo os locais com maior abundância e diversidade na microbiota e demonstrou que diferentes locais são colonizados por diferentes microrganismos.⁴ Nos últimos anos, o intestino tem sido o foco da comunidade científica, associando a microbiota intestinal com o estado de saúde do hospedeiro, uma vez que é no intestino que existe maior abundância e diversidade de microrganismos.^{3,5}

A microbiota intestinal saudável é rica em bactérias, contendo 35000 espécies, com predomínio dos filos Firmicutes e Bacteroidetes. Tem funções específicas, nomeadamente, na proteção contra os agentes patogénicos, no metabolismo dos nutrientes, dos xenobióticos e dos fármacos, na imunomodulação e na manutenção da integridade da barreira intestinal.³ Desta forma, um desequilíbrio entre os microrganismos comensais e patogénicos da flora intestinal, denominado de disbiose, pode estar associado ao surgimento de diversas doenças como a doença inflamatória intestinal (DII), a diabetes *mellitus*, a obesidade e a asma.^{1,5}

A presente monografia tem como objetivo principal abordar alguns fatores externos que influenciam o normal desenvolvimento da microbiota intestinal infantil e o impacto que podem ter para a saúde da criança.

II. Composição Bacteriana da Microbiota Intestinal

À medida que as crianças crescem vão adquirindo espécies no seu intestino que são específicas do ser humano.⁶ Geralmente, atingem a maturação do intestino aos três anos de idade, tornando a sua microbiota mais estável e, por isso, mais rica e diversificada. No final desse tempo, adquirem a homeostasia e a composição intestinal do adulto.^{5,7}

Ao longo do crescimento a variabilidade interindividual entre as crianças torna-se cada vez menor e a diversidade bacteriana cada vez mais evidente.⁸

Não há nenhuma composição bacteriana intestinal que se considere a saudável, além da abundância de Firmicutes e de Bacteroidetes, uma vez que a microbiota é única e, por isso, difere de pessoa para pessoa.⁷ No entanto, existem cinco estádios de desenvolvimento infantil em que se associa o tempo de vida da criança com as respectivas mudanças da comunidade bacteriana intestinal, características da espécie humana (**Figura 1**):

- **Nascimento** - inicialmente, o intestino do recém-nascido está sob um ambiente aeróbio em que sobrevivem apenas as bactérias aeróbias ou anaeróbias facultativas, como os membros da família Enterobacteriaceae;

- **1º mês** - uns dias após o nascimento, o lúmen intestinal torna-se anaeróbio podendo assim ser colonizado por bactérias anaeróbias estritas como *Bifidobacterium*, *Bacteroides* e *Clostridium*. A alimentação do bebê nos primeiros meses é quase exclusivamente leite e uma vez que *Bifidobacterium* são bactérias fermentadoras dos oligossacarídeos do leite, estas dominam a microbiota intestinal no 1º mês de vida e nos seguintes;

- **6º mês** - com a introdução dos alimentos sólidos aos 4-6 meses e sendo eles na maioria polissacarídeos não digeridos pelas enzimas hospedeiras, há uma mudança drástica na composição bacteriana do intestino, com um aumento de outras famílias de bactérias, nomeadamente da ordem Clostridiales (Clostridiaceae, Ruminococcaceae e Lachnospiraceae) e uma diminuição de *Bifidobacterium* e Enterobacteriaceae;

- **12º mês** - há continuação da expansão da família Ruminococcaceae;

- **2-3 anos** - neste último estágio a criança atinge a maturação do intestino e, naturalmente, a microbiota intestinal torna-se semelhante à do adulto, com predomínio de Bacteroidaceae, Ruminococcaceae e Lachnospiraceae.⁸

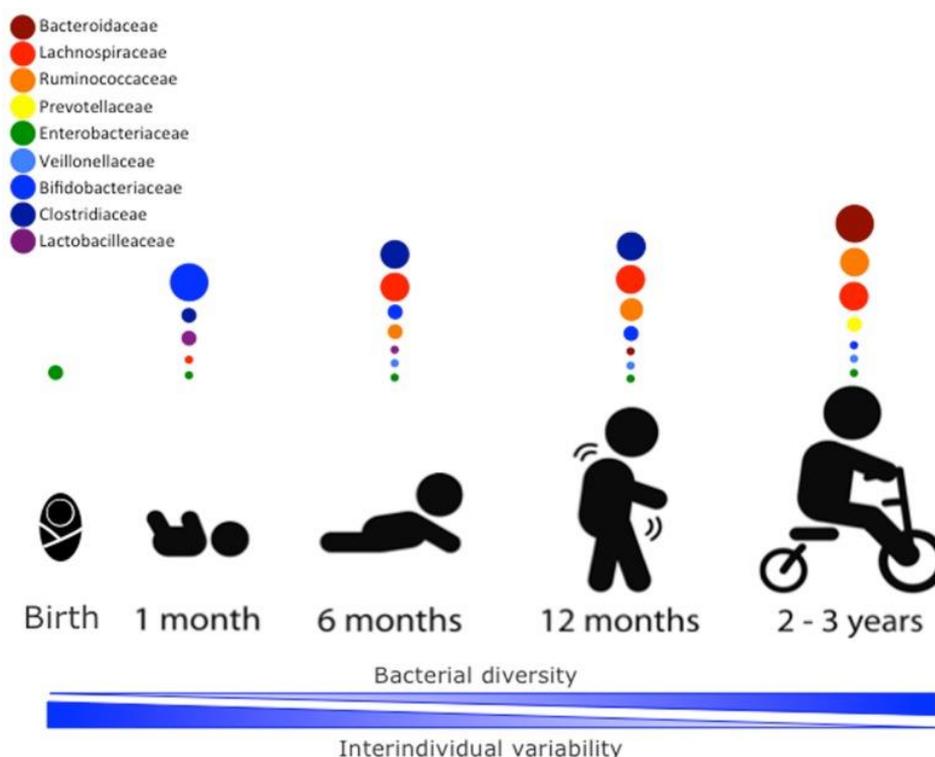


Figura 1: Estádios da colonização da microbiota intestinal infantil. Existem cinco estádios de desenvolvimento infantil em que se associa o tempo de vida da criança com as respectivas mudanças da comunidade bacteriana intestinal. As famílias bacterianas estão representadas em círculos, sendo o tamanho do círculo proporcional à abundância relativa das mesmas.⁸

III. Fatores que Influenciam a Colonização da Microbiota Intestinal Infantil

Antes da maturação, a microbiota intestinal precisa de se desenvolver e de estabelecer uma relação de simbiose com o seu hospedeiro, desempenhando assim um papel ativo na saúde do ser humano, ao promover o desenvolvimento e maturação do sistema imunitário (SI), homeostasia intestinal, defesa contra os agentes patogênicos, entre outros.¹

Existem vários fatores que modificam o padrão normal da colonização microbiana intestinal infantil (**Figura 2**), podendo deste modo afetar o desenvolvimento físico e neurocognitivo e desencadear doenças que podem persistir até à idade adulta. O próprio comportamento que as crianças têm até aos três anos de idade intensifica ainda mais a exposição aos microrganismos, como por exemplo, a introdução de mãos, de pés e de objetos à boca e o contacto das mãos com o chão ao gatinharem e quando dão os primeiros passos.^{5,8}

Uma vez que o perfil da microbiota intestinal tem uma extensa influência na fisiologia do hospedeiro, de seguida exploram-se alguns fatores suscetíveis de perturbar a relação benéfica microbiota-hospedeiro e o impacto na saúde.⁵

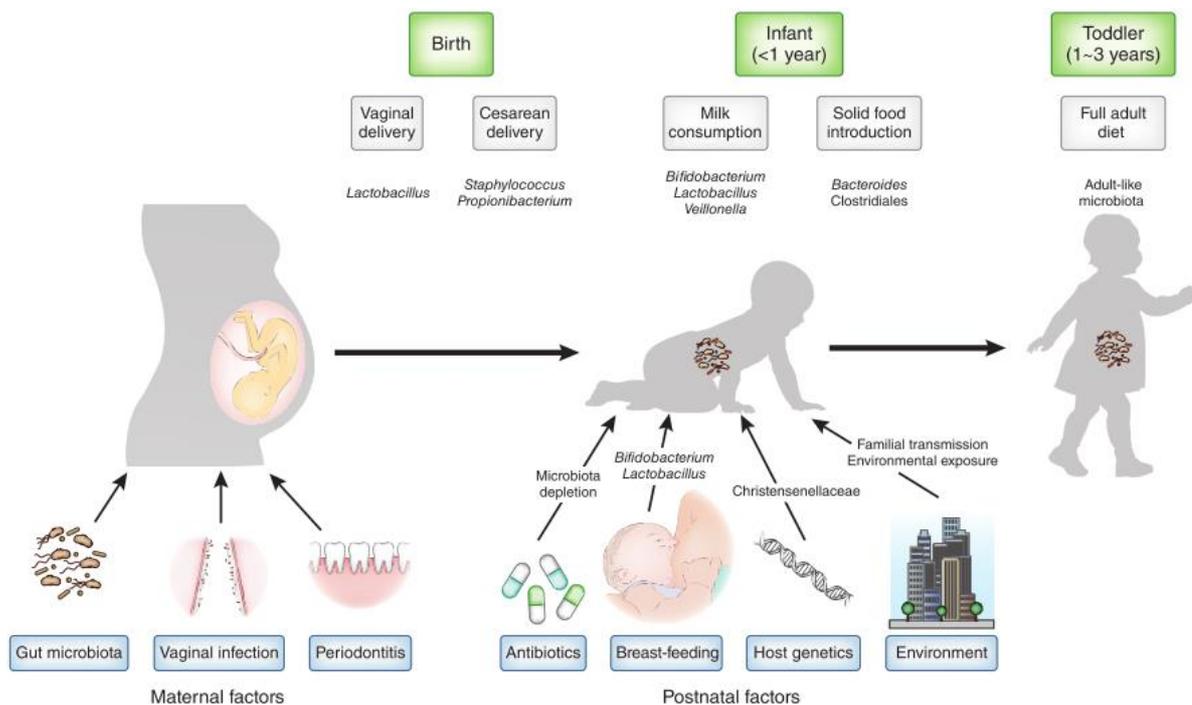


Figura 2: Fatores que modificam o padrão normal da colonização microbiana intestinal infantil e exemplos de bactérias associadas. A translocação de bactérias maternas para a placenta, derivadas de infecções vaginais, periodontites ou até mesmo do intestino materno saudável, alteram a microbiota do feto antes do seu nascimento. O tipo de parto é o fator que mais modela a microbiota inicial da criança. Os fatores pós-natais como a alimentação (aleitamento materno *versus* fórmula infantil e a introdução dos alimentos sólidos), a genética, a exposição ambiental e o uso de antibióticos também interferem com a colonização inicial da microbiota intestinal das crianças.¹¹

3.1 Antes do Nascimento

A gravidez por si só é um estado de disbiose devido às mudanças hormonais, imunológicas e metabólicas que ocorrem no corpo da mulher. Essas alterações são ainda mais intensificadas quando surgem complicações durante a gestação, como por exemplo, o parto prematuro, a ruptura prematura das membranas, a pré-eclampsia e o tamanho fetal pequeno.⁹

Na microbiota intestinal de uma gravidez saudável ocorre um aumento da diversidade interindividual e a expansão de Proteobacteria e Actinobacteria. Do mesmo modo, a microbiota vaginal de uma grávida é diferente da de uma mulher não grávida, com uma diminuição na diversidade e na riqueza das espécies bacterianas, havendo prevalência de *Lactobacillus* sp., Clostridiales, Bacteroidales e Actinomycetales.^{9,10}

O impacto materno sobre a microbiota intestinal da criança começa antes do nascimento, uma vez que a microbiota materna é responsável pela formação do SI pós-natal. Então, todas as transformações e condicionantes que ocorrem durante a gravidez podem prejudicar o processo normal de imunização pós-natal.⁹

3.1.1 Ambiente Intrauterino

A placenta é um órgão que é estabelecido no útero durante o normal desenvolvimento da gravidez e que tem a sua própria microbiota, com diversidade inferior à microbiota intestinal.¹⁰

Durante muitos anos pensava-se que a placenta formava uma barreira estéril entre o feto e o trato urogenital materno.⁹ Contudo, estudos recentes com técnicas dependentes e/ou independentes de cultura relataram a presença de bactérias na placenta, no líquido amniótico, no cordão umbilical, na membrana fetal e no mecônio, constando alguns exemplos no **Anexo I**. Por exemplo, bactérias cultiváveis pertencentes aos gêneros *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium* foram isoladas da placenta e do mecônio.^{10,11} Também foi detetado ácido desoxirribonucleico (ADN) de *Lactobacillus* e de *Bifidobacterium* na placenta, após o nascimento do bebê, independentemente do tipo de parto.^{1,11} Assim, concluiu-se que a placenta não é um órgão estéril e que as interações microrganismo-hospedeiro e microrganismo-microrganismo acontecem antes do nascimento.¹⁰

Apesar da biomassa bacteriana na placenta ser pequena, um estudo com base no ADN bacteriano identificou filós sobreponíveis com a microbiota oral (Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, entre outros), relatando similaridade entre ambas as microbiotas e a importância desta na colonização da placenta.^{1,8,10,11}

Existem três vias propostas para a colonização intrauterina, embora ainda não estejam totalmente elucidadas (**Figura 3**):

- **Via oral-fetoplacentária** - as bactérias disseminam-se da cavidade oral materna para a placenta, via corrente sanguínea;^{9,10,11}
- **Via gastrointestinal-fetoplacentária** - há migração bacteriana do intestino da mãe para o útero através das células dendríticas maternas que libertam as bactérias do seu próprio lúmen intestinal e que as transportam, pelo sangue, até à placenta;^{9,10,11}
- **Via geniturinária-fetoplacentária** - as bactérias ascendem da vagina materna até à placenta, via corrente sanguínea.^{9,10}

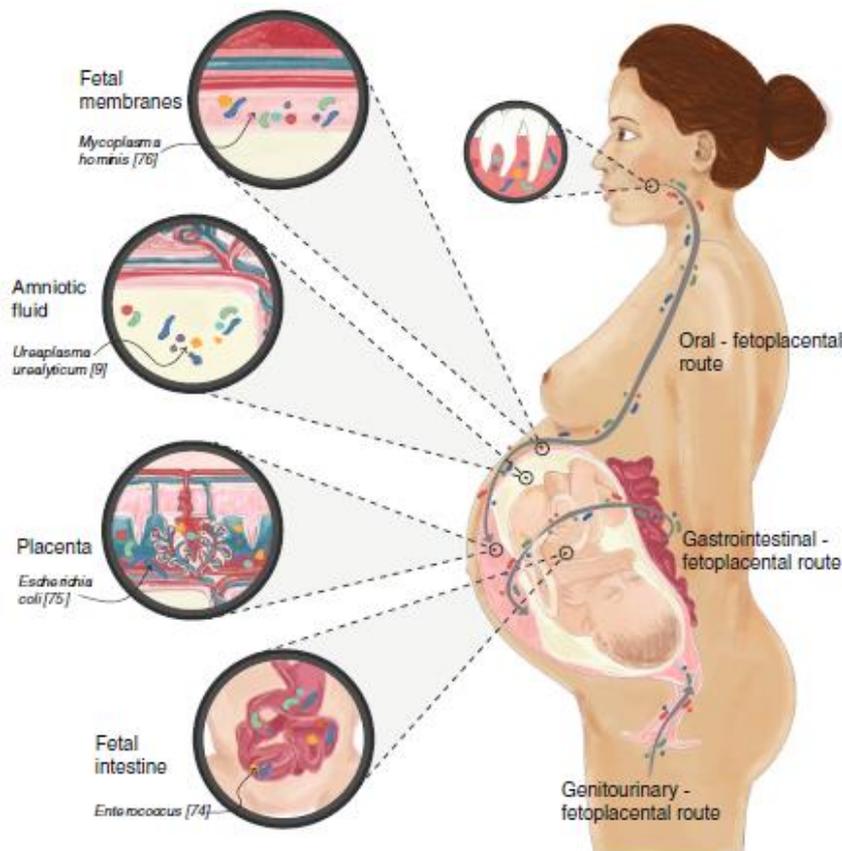


Figura 3: Microbiota fetoplacentária de uma gravidez saudável. Foram isoladas bactérias específicas do líquido amniótico, da placenta, da membrana e do intestino fetal de uma grávida saudável. Essas bactérias têm três vias para entrarem no espaço intrauterino: via oral-fetoplacentária, via gastrointestinal-fetoplacentária e via geniturinária-fetoplacentária, embora os mecanismos ainda não estejam totalmente elucidados.⁹

A colonização da cavidade amniótica representa uma elevada morbidade e mortalidade materna e neonatal e vários cientistas associaram-na ao aborto espontâneo, ao parto prematuro, à ruptura prematura das membranas fetais, à corioamnionite, à pré-eclâmpsia e ao natimorto.¹⁰

A presença bacteriana na placenta *per se* não despoleta as complicações da gravidez nem as possíveis doenças infantis, embora existam determinadas bactérias que desencadeiam esses efeitos adversos. O ADN bacteriano também parece ser suficiente para iniciar esses efeitos, não sendo requisito a presença de bactérias vivas.^{10,11}

Foi sugerido que as membranas fetais intactas funcionam como uma barreira física apenas para algumas bactérias patogênicas e que por isso, algumas conseguem atingir a placenta, pelas mesmas vias propostas para a colonização intrauterina de uma gravidez saudável, tendo preferência tecidual (**Figura 3**).^{10,11} Como exemplo temos:

- *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma parvum* - encontradas no líquido amniótico em casos de parto prematuro, de ruptura prematura das membranas, de tamanho fetal pequeno, de corioamnionite e de enterocolite necrosante (NEC);^{8,9,10}

- *Fusobacterium nucleatum* - encontrada em natimortos e isolada das membranas fetais em casos de parto prematuro e de ruptura prematura das membranas;^{9,10}
- *Gardnerella vaginalis* - encontrada na placenta em casos de pré-eclampsia.⁹

3.1.2 Fatores Maternos

Existem vários fatores maternos que no período pré-natal interferem com a normal colonização do intestino infantil, podendo prejudicar a sua saúde.¹ Como tal, temos o stress, o tabagismo, o excesso de peso materno e a administração de probióticos e de antibióticos durante a gravidez.

3.1.2.1 Stress

Estudos recentes concluem que as mulheres que sofrem stress acumulativo durante a gravidez conferem aos seus filhos maiores proporções de Proteobacteria e menores proporções de Actinobacteria (como *Bifidobacteria*) e de bactérias produtoras de ácido láctico (como *Lactobacillus*), contribuindo deste modo para as reações alérgicas dos seus filhos.^{1,19,20}

3.1.2.2 Tabagismo

O tabagismo durante a gravidez está associado ao desequilíbrio da flora intestinal infantil através do aumento de Proteobacteria e Bacteroidetes e da diminuição de Firmicutes e Actinobacteria. Deste modo, estas crianças têm maior risco para o desenvolvimento da DII.¹

3.1.2.3 Peso Materno

O excesso de peso gestacional leva a disbiose e tem sido associado à inflamação da placenta, a anomalias nas funções feto-placentárias, a baixas proporções de *Prevotella* no 1º mês de vida e a elevadas proporções de *Clostridium histolyticum* no 6º mês de vida, predispondo para a obesidade e processos inflamatórios no início de vida destas crianças.^{10,20,21}

3.1.2.4 Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que fornecem propriedades benéficas à saúde do hospedeiro.^{11,19} Como as bactérias têm a capacidade de serem transmitidas das mães para os filhos pensou-se que, ao restaurar ou melhorar a microbiota materna, os probióticos teriam a capacidade de modificar a microbiota intestinal infantil.^{10,19} Por esse

motivo, demonstrou-se que a administração do probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG às mães no final da gravidez aumenta a diversidade intestinal e a colonização de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium longum*, e diminui o risco de incidência das reações alérgicas aos seus filhos.^{1,20}

3.1.2.5 Antibióticos

Os antibióticos são dos medicamentos mais usados a nível mundial e as mulheres grávidas não são exceção, dado que contribuem para a melhoria e promoção da saúde. Aproximadamente, 1 em cada 4 mulheres grávidas usam antibióticos durante a gravidez e/ou durante o parto para prevenir e tratar infecções, como infecções urinárias e do trato respiratório superior que são passíveis às diversas complicações da gravidez, correspondendo a 80% de todas as prescrições durante a gravidez.^{9,10,12,13}

Os agentes antibacterianos têm atividades bactericidas e bacteriostáticas contra os agentes patogénicos e são divididos em 2 grupos consoante o seu espectro de ação: antibióticos de espectro estreito e antibióticos de espectro largo, em que os últimos devem ser os menos utilizados, uma vez que aumentam a probabilidade de aparecimento de resistências aos antibióticos ao longo do tempo.^{3,9,15} Mesmo os de espectro estreito podem ter efeito residual longo com possíveis consequências a nível metabólico e imunológico.⁹

A ausência de antibióticos seletivos dos agentes patogénicos tem como consequência a alteração do nosso ecossistema através da supressão de bactérias patogénicas e benéficas, com uma recuperação incompleta da microbiota intestinal. A antibioterapia, paradoxalmente, leva ao aumento da suscetibilidade às infeções devido à ineficaz proteção da microbiota intestinal contra a colonização dos microrganismos patogénicos, que foi alterada pela destruição da população bacteriana comensal que constituía a microbiota intestinal.^{9,10,16}

O uso de antibióticos durante a gravidez pode interferir com o equilíbrio da microbiota da grávida, bem como alterar as primeiras interações microrganismo-hospedeiro do feto, influenciando o normal desenvolvimento infantil.^{9,10} Por enquanto, ainda não se sabe se esse desequilíbrio é provocado por infeções pré-natais da grávida, cujas bactérias facilmente atingem o espaço intrauterino, ou pelo tratamento com antibióticos, sendo que existem pelo menos 11 tipos de antibióticos de espectro largo com a capacidade de atravessar a placenta e de atingir o feto.^{6,10}

Têm sido realizados imensos estudos com o objetivo de saber quais os efeitos diretos causados às crianças por esta classe farmacológica, administrada durante a gravidez, uma vez que a disbiose da microbiota intestinal materna pode ser a explicação para a da criança.^{9,10,14} Consequentemente, descobriu-se que a exposição aos antibióticos durante a

gravidez tem efeitos a **curto prazo** (como as anomalias congénitas) e a **longo prazo** para a criança (como a colonização tardia e/ou reduzida abundância de bactérias com propriedades benéficas, especialmente *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* sp.). Por exemplo, a administração de ampicilina à mãe antes do parto, para eliminar *Streptococcus* do grupo B, gera uma diminuição drástica de *Bifidobacterium* spp. no recém-nascido, permanecendo até ao 7º dia após o parto.^{1,5} Também há o aumento do risco infantil de obesidade, epilepsia, síndrome do cólon irritável, DII e reações atópicas como a asma, a rinite alérgica e a dermatite tópica.^{1,9,13}

Em relação ao desenvolvimento de asma infantil em idade pré-escolar provocada pela exposição aos antibióticos durante a gravidez, foram realizados dois estudos epidemiológicos nos Países Baixos, para estudar a possível influência dos fatores de confusão, conforme o **Esquema I**.¹⁴

Caso-irmão	{	Casos: 1228 crianças com asma (24,5%)
	}	Controlo: 1228 crianças sem asma, irmãos dos casos (22,3%)
Caso-controlo	{	Casos: 3754 crianças com asma (25,4%)
	}	Controlo: 22523 crianças sem asma (17,8%)

Esquema I: Dois estudos epidemiológicos realizados nos Países Baixos correlacionam o uso de antibióticos durante a gravidez com o desenvolvimento de asma infantil. Em cada subgrupo encontra-se o número de crianças participantes e dentro dos parênteses a percentagem de grávidas expostas a antibióticos. Considera-se crianças com asma aquelas com idade inferior ou igual a 5 anos que durante um ano tiveram pelo menos três prescrições de medicamentos para a asma.¹⁴

Analisando os resultados do primeiro estudo (**Anexo 2**) conclui-se que o uso de antibióticos usados durante a gravidez não aumenta significativamente o risco de desenvolver asma, ao contrário dos do segundo estudo, que demonstra um risco aumentado (**Anexo 3**). Quando se estratificou por trimestres de gravidez verificou-se um aumento significativo do risco de desenvolver asma em ambos os estudos se a grávida usar antibióticos durante o 2º e o 3º trimestre.¹⁴

Logo, a exposição a antibióticos no 2º e 3º trimestre de gravidez está associada a um pequeno aumento do risco de a criança desenvolver asma em idade pré-escolar. Este é mais evidente no 3º trimestre, sendo apoiado pela hipótese de que o uso destes fármacos durante a gravidez altera a microbiota vaginal no parto. Já a diminuição do risco no 1º trimestre justifica-se por um possível mecanismo biológico. Deste modo, é necessário averiguar se há ou não mecanismos subjacentes às associações para os diferentes trimestres.¹⁴

Somente 10% dos antibióticos comercializados apresentam informação suficiente sobre o risco infantil na gravidez. Nos últimos anos a comunidade científica tem trabalhado com a finalidade de classificar os fármacos pelo seu fator de risco na gravidez, segundo os critérios da *Food and Drug Administration* em que os fármacos são classificados em 5 categorias: A, B, C, D e X, em que da “A” até à “X” os fármacos são cada vez menos seguros para serem usados durante a gravidez, sendo o “A” totalmente seguro e o “X” contraindicado (**Anexo 4**), e de implementar a harmonização do resumo das características do medicamento relativamente aos dados clínicos, dados não clínicos e recomendações de cada antibiótico, com discriminação das contraindicações durante a gravidez, conforme a *guideline* da Agência Europeia do Medicamento.^{13,17}

Concluindo, os antibióticos são eficazes em muitas infeções bacterianas comprovadas na grávida, sendo de prescrição individual, visto que cada pessoa responde aos antibióticos de maneira diferente. É fundamental que o médico faça a avaliação do risco *versus* benefício para salvaguardar a segurança materna e a fetal e sempre que possível deve optar por antibióticos de espectro estreito, de preferência em monoterapia, para diminuir os efeitos secundários.^{9,13}

3.1.3 Idade Gestacional

Sabendo que a microbiota intestinal saudável permite uma resposta imunológica equilibrada com o estabelecimento de uma barreira intestinal e que a idade gestacional interfere significativamente com a colonização inicial do intestino, torna-se essencial perceber quais as consequências da idade gestacional para a saúde do recém-nascido.^{1,18,19,20}

Um recém-nascido prematuro, com idade gestacional inferior a 37 semanas, ao contrário de um bebé que completa o normal período de gestação, denominado de recém-nascido a termo, apresenta maior risco de disbiose porque tem um trato gastrointestinal imaturo e um SI que predispõe a infeção.^{5,6,18,22} Embora a taxa de mortalidade tenha diminuído com o passar dos anos, o mesmo não acontece com a taxa de morbilidade, permanecendo complicações graves sobretudo nos bebés muito prematuros, com idade gestacional inferior a 32 semanas, tais como retinopatia de prematuridade, displasia broncopulmonar e leucomalácia periventricular.¹⁸

As características da microbiota intestinal dos recém-nascidos prematuros e dos recém-nascidos a termo são opostas, como se verifica na **Tabela I**.

Tabela I: Diferenças entre a microbiota intestinal dos recém-nascidos prematuros e dos recém-nascidos a termo saudáveis.^{1,18}

Recém-nascido prematuro	Recém-nascido a termo
<input type="checkbox"/> Colonização bacteriana tardia	<input type="checkbox"/> Colonização bacteriana precoce
<input type="checkbox"/> Baixa diversidade bacteriana	<input type="checkbox"/> Elevada diversidade bacteriana
<input type="checkbox"/> Prevalência de espécies potencialmente patogénicas: <i>Clostridium</i> sp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	<input type="checkbox"/> Prevalência de espécies benéficas: <i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i>

Os fatores que desencadeiam o parto prematuro são multifatoriais (pré-eclampsia, mães jovens, baixa escolaridade materna, gravidezes múltiplas, corioamnionite, entre outros) e pensa-se que ainda não foram todos revelados. Porém, a relação da infeção com a prematuridade parece estar intimamente ligada.¹⁸ Além dos exemplos referidos no subcapítulo 3.1.1 Ambiente Intrauterino, foram descobertas outras evidências que também parecem despoletar o parto prematuro:

- Baixos níveis de *Lactobacillus* sp. na microbiota vaginal – podem desencadear infeção, produção de citocinas pró-inflamatórias e de prostaglandinas que, por sua vez, enfraquecem as membranas fetais e estimulam as contrações uterinas;
- Colonização vaginal por *Candida albicans*, resultando numa infeção fúngica;
- Doença periodontal materna – os lipopolissacádeos das bactérias peridontopáticas Gram-negativo, como *Porphyromonas gingivalis*, podem aumentar os mediadores inflamatórios e produzir prostaglandinas, contribuindo para o parto prematuro.²³

Ao invés dos recém-nascidos a termo saudáveis, os prematuros têm colonização bacteriana tardia, especialmente na colonização por *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* que diminuem o risco de incidência de NEC. Este facto pode resultar dos efeitos adversos do tipo de parto que, nestes casos de prematuridade, são maioritariamente partos por cesariana e que por si só não permitem a exposição à microbiota vaginal materna, fonte rica em microrganismos, como aconteceria num parto vaginal, mostrando baixa riqueza e diversidade bacteriana. O facto de ser um bebé prematuro *à priori* faz com que esteja hospitalizado por longos períodos nos Serviços de Neonatologia, sob os cuidados de higiene a que o espaço obriga, mais expostos a processos invasivos e menos expostos aos microrganismos maternos e do meio ambiente. Geralmente, são mais propensos à

alimentação por fórmula infantil, havendo o atraso da introdução da amamentação materna, e ao uso de antibióticos durante e após a gravidez.^{1,5,20}

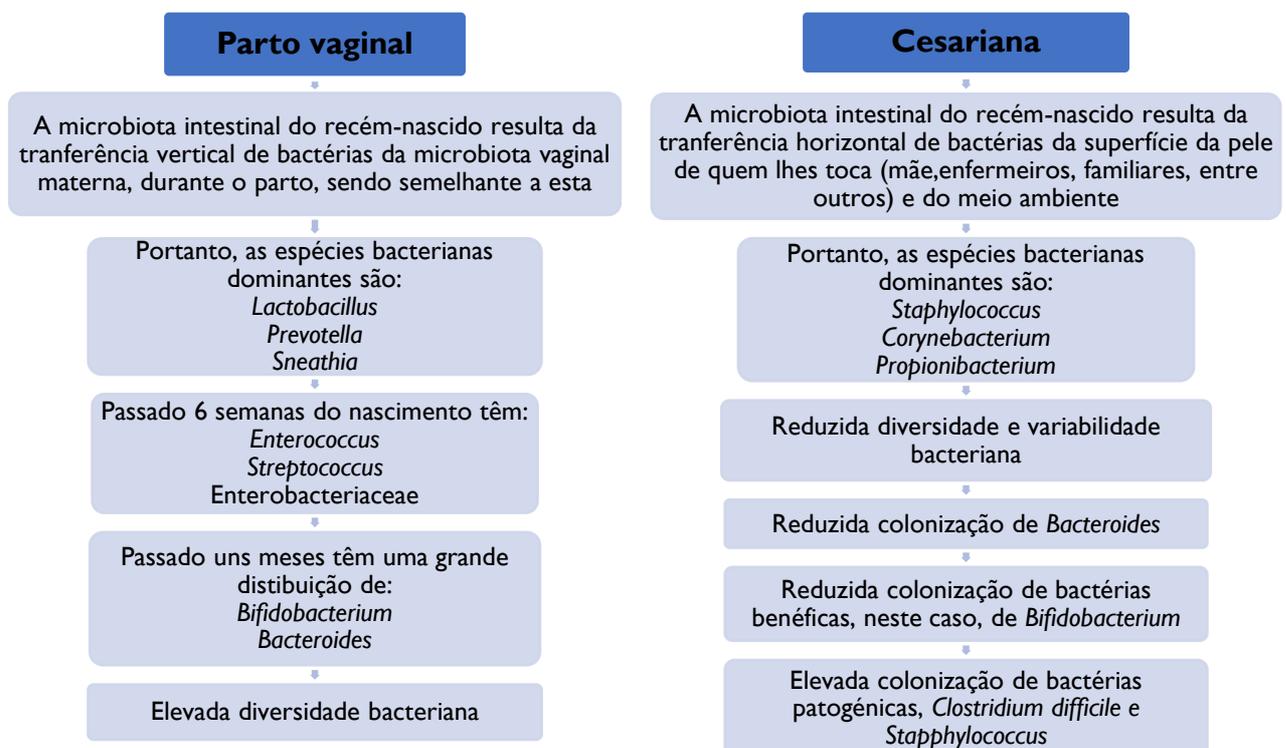
Todas estas particularidades interferem com a dinâmica microbiana neonatal, proporcionando o aumento de espécies potencialmente patogênicas nos prematuros, como Proteobacteria (detetadas nas fezes) e Firmicutes (detetados no mecônio) que conseqüentemente, aumentam a translocação bacteriana, a inflamação e o stress oxidativo, originando uma maior predisposição para NEC, sepsis e outros problemas inflamatórios.¹⁸

3.2 Durante o Nascimento

Sabe-se que os primeiros agentes patogênicos a colonizar o intestino do recém-nascido durante e imediatamente após o nascimento têm uma enorme influência no desenvolvimento de uma microbiota intestinal complexa e densa.^{1,6}

3.2.1 Tipo de Parto

O tipo de parto é o fator que mais modela a microbiota inicial da criança.¹¹ Consoante o tipo de parto, há diferenças na colonização precoce do intestino, demonstrando que o intestino é colonizado pelas primeiras comunidades bacterianas que encontra, o que condiciona a composição da microbiota intestinal, como se pode verificar no **Esquema 2**.^{19,23}



Esquema 2: Comparação da colonização precoce do intestino com a respetiva composição da microbiota dos recém-nascidos por parto vaginal e por cesariana.^{1,5,6,19,20,23}

O parto pode realizar-se por cesariana por diversos motivos, como por exemplo, em situações de obesidade materna, de sofrimento fetal e de tamanho fetal superior ao considerado normal para a sua idade gestacional.⁵ Estes recém-nascidos recebem as primeiras bactérias maioritariamente a partir da pele materna e do meio ambiente, tornando a sua microbiota intestinal menos rica e diversa que a dos recém-nascidos por parto vaginal, que têm a sua microbiota intestinal enriquecida e diversificada devido às bactérias derivadas dos fluídos vaginais maternos.^{1,5,20} Nos casos de cesariana em que os bebés são retirados das mães logo à nascença não há a oportunidade destes colonizarem o seu intestino a partir das bactérias da pele da sua mãe.⁵

Para facilitar a comparabilidade entre os dois tipos de parto considera-se que no parto por cesariana não há transmissão das bactérias vaginais maternas para o recém-nascido. Contudo, a comunidade científica descobriu recentemente que dependendo do tipo de cesariana a que a mulher grávida seja submetida, o seu filho pode ou não ser exposto aos seus fluidos vaginais. Sabe-se que existem dois tipos de cesariana:

- Cesariana eletiva, em que não há trabalho de parto ou rutura prolongada das membranas;
- Cesariana que se realiza durante o trabalho de parto.

Por isso, neste último caso a criança tem contacto com a microflora vaginal materna, por menor que seja, uma vez que teve exposta à microbiota materna durante o trabalho de parto, tendo a sua microbiota intestinal semelhante à dos recém-nascidos por parto vaginal, pelo menos durante a primeira semana de vida.⁵ Deste modo, é sugerido que a microbiota dos bebés nascidos por cesariana realizada durante o trabalho de parto pode ser parcialmente restaurada, quando necessário, pela transferência da microbiota vaginal materna.²⁰

Estudos concluem que a reduzida diversidade que as crianças nascidas por cesariana apresentam no início de vida pode derivar do atraso da colonização intestinal de Bacteroidetes, que só começa a ser detetada a partir dos 12 meses.⁸ Estas diferenças a nível da diversidade bacteriana entre os dois tipos de parto começam a diminuir a partir dos 4 meses de idade, desaparecendo quase por completo aos 12 meses.²³ No entanto, as variações iniciais da composição bacteriana da microbiota entérica são suficientes para provocar problemas de saúde a longo prazo nas crianças nascidas por cesarina e, como tal, este grupo de recém-nascidos tem maior probabilidade de desenvolver doenças como asma, reações alérgicas, eczema atópico, doença celíaca, obesidade, diabetes *mellitus* tipo I (DMI), NEC e DII entre os 0 e os 14 anos de idade, independentemente da história familiar de DII, bem como sofrer distúrbios imunológicos, como resultado da reduzida colonização de

Bacteroides que são responsáveis pela maturação do SI, tratamentos com antibióticos e mudanças de alimentação.^{1,5,7,8,23,24}

Os recém-nascidos por cesariana representam 64-82% dos casos reportados de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) devido à grande proporção de genes resistentes aos antibióticos e de *Staphylococcus aureus* que possuem.^{23,24} Assim, apresentam um aumento de suscetibilidade e de frequência de infecção provocada por MRSA.⁶

Em virtude do que foi mencionado, as primeiras microbiotas das crianças são estruturadas principalmente pelo tipo de parto e a disbiose intestinal parece ser a chave da associação do tipo de parto com as doenças acima mencionadas. Mesmo assim, são precisas mais pesquisas pois ainda nenhum estudo provou o papel das bactérias que colonizam o intestino dos recém-nascidos com o desenvolvimento dessas doenças.^{8,23}

3.3 Depois do Nascimento

Os fatores pós-natais como a alimentação (aleitamento materno versus fórmula infantil e a introdução dos alimentos sólidos), a exposição ambiental e o uso de antibióticos também interferem com a colonização inicial da microbiota intestinal das crianças.¹¹ No entanto, a população bacteriana varia de criança para criança, em termos de riqueza e de diversidade.^{1,5}

3.3.1 Padrão de Alimentação Infantil

Após o tipo de parto, a alimentação infantil é o primeiro fator relacionado com o estabelecimento da microbiota intestinal.⁵ É nos primeiros estádios de desenvolvimento que ocorre a colonização da sucessão de espécies bacterianas, especialmente durante o primeiro ano de vida.¹ Ao longo deste período, o tipo de alimentação pode variar entre o aleitamento materno e/ou fórmulas infantis e posteriormente para a introdução dos alimentos sólidos.^{1,11}

O tipo de alimentação modela a microbiota entérica infantil, selecionando diferentes microrganismos durante a infância.^{1,25}

3.3.1.1 Aleitamento Materno versus Fórmula Infantil

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o uso exclusivo de aleitamento materno até aos 6 meses de idade para assegurar que o bebé em crescimento usufrua de todos os benefícios nutricionais que o leite materno possui.⁸ É importante perceber quais as vantagens do leite materno e o seu impacto na microbiota, uma vez que há uma tendência crescente para a mãe não amamentar o seu filho e recorrer às fórmulas infantis.³

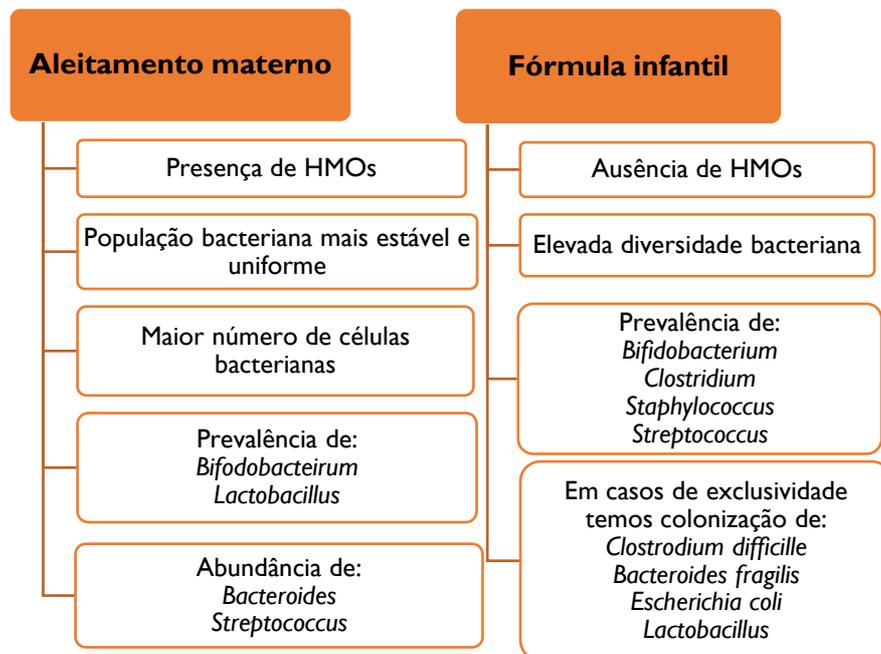
Por vezes, o leite materno não se torna opção, como por exemplo em alguns casos de prematuridade, referido no subcapítulo 3.1.3 Idade Gestacional, no qual estes bebés são mais propensos à alimentação por fórmula infantil, havendo o atraso da introdução da amamentação materna, devido às demais condições em que se encontram. Não obstante, a alimentação por leite materno a estas crianças seria uma mais-valia visto que contribui para a diminuição da incidência da NEC e da sepsis, muito comum nos prematuros.^{24,25}

O leite humano é composto por lípidos, proteínas e uma mistura de oligossacarídeos do leite humano (HMOs) complexos e não digeríveis, únicos do leite materno, tendo todos os fatores e condições essenciais para garantir o normal e saudável desenvolvimento da criança.^{23,25} Representa um inóculo abundante de bactérias para o intestino infantil, contendo 10^5 a 10^7 células bacterianas/800ml de leite, incluindo *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*.^{1,8,11}

É inevitável e essencial a transferência de bactérias da pele mamária para o bebé durante a amamentação e os investigadores colocaram a hipótese da via entero-mamária para a transferência de bactérias intestinais até às glândulas mamárias, ou seja, as bactérias intestinais conseguem atingir as glândulas mamárias, através das células dendríticas e macrófagos, pela corrente sanguínea.^{1,8,23}

A primeira secreção da glândula mamária, designado por colostro, é um leite formado na fase final da gravidez, rico em anticorpos e em *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* e *Weisella* e que tem a composição totalmente diferente de um leite 1 a 6 meses após o parto, sendo que este possui bactérias relacionadas com a cavidade oral, *Prevotella*, *Leptotrichia* e *Veillonella*, provavelmente como resultado da relação do leite materno com a microbiota oral do bebé, comprovando que a composição bacteriana do leite humano varia consoante o período de lactação.²³

O tipo de alimentação infantil que o recém-nascido tem, aleitamento materno *versus* fórmula infantil, condiciona profundamente a composição da sua microbiota intestinal, como se pode observar na **Esquema 3**.



Esquema 3: O tipo de alimentação infantil, aleitamento materno versus fórmula infantil, condiciona a composição da microbiota intestinal infantil. ^{1,5,8,11,20,25,26}

As crianças que se alimentam de leite materno têm a sua microbiota intestinal mais estável, mais uniforme e com um número maior de células bacterianas em relação às que se alimentam por fórmula infantil, tendo prevalência de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, quantidades significativas de *Bacteroides* e de *Streptococcus* e um aumento de *Staphylococcus epidermidis* ^{1,5,8,11,26}

As fórmulas infantis proporcionam uma microbiota intestinal mais diversa e com presença de *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* e ultimamente tem-se verificado um aumento de *Bacteroides*, *Enterococcus* e *Enterobacteriaceae*.⁵ Nos casos de exclusividade a este tipo de alimentação verifica-se uma colonização mais frequente de *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* e *Lactobacillus*.^{5,20} A abundância de *Clostridium difficile*, agente patogénico intestinal, nestes lactentes pode despoletar doenças atópicas como dermatite atópica e sintomas atópicos como eczema, sensibilização alérgica e sibilos recorrentes.⁵

A maior diferença em termos de constituição destes dois tipos de alimentação é a presença de HMOs no leite materno. Estes são o componente principal, os hidratos de carbonos mais abundantes, que não são degradados diretamente pelo seu hospedeiro, ou seja, pelas crianças, sendo considerados prebióticos, uma vez que estimulam o crescimento e proliferação de determinadas bactérias intestinais.^{5,8,11} Essas bactérias são: *Bifidobacterium*, especificamente o *Bifidobacterium longum* spp. *infantis*, *Lactobacillus* e *Bacteroides*.^{3,5,11,23,25,26}

Como nas crianças alimentadas por leite materno a microbiota intestinal é dominada por *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, significa que a proporção de *Bifidobacterium* é superior à dos *Bacteroides* e, por isso, esta relação competitiva pelo substrato HMOs é favorecida a *Bifidobacterium*.^{3,8} Da fermentação dos HMOs obtemos um intestino com uma enorme abundância de ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs) que promovem saúde, como o ácido butírico, e conseqüentemente, há o aumento do pH do meio. Este mecanismo serve de defesa contra a invasão de agentes patogénicos.^{3,8,11}

Hoje sabe-se que *Bifidobacterium* é o género mais representativo tanto da microbiota intestinal dos bebés que são amamentados, como nos que recorrem às fórmulas infantis, pois foram encontradas quantidades muito similares desta bactéria em ambos.^{5,26} A explicação pode ser a melhoria da formulação das fórmulas infantis. Sabe-se ainda que *Bifidobacterium infantis* é restrita ao leite materno e *Bacteroides fragilis* à fórmula infantil.²⁶

A amamentação confere efeitos positivos ao filho e à mãe durante a lactação, talvez pela secreção de alguns fatores benéficos do leite materno, tais como imunoglobulina A, lactoferrina e defensinas. Nas crianças há o aumento da resistência às infeções, a diminuição do risco às alergias, à obesidade e a algumas doenças autoimunes, nomeadamente DMI, dermatite atópica e doença celíaca. Mais tarde, a amamentação está associada à diminuição do risco de DII, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e obesidade. Em relação à mãe há a diminuição do risco de hipertensão arterial, da hiperlipemia, das doenças cardiovasculares e da DM2.^{11,26}

As fórmulas infantis derivam do leite de vaca e, por isso, carecem na quantidade e na diversidade de oligossacarídeos, podendo predispor as crianças para colonização por agentes patogénicos, como *Clostridium difficile*, induzir a hipertrofia intestinal e aumentar a permeabilidade intestinal com a conseqüente translocação bacteriana.^{1,20}

Assim, os Centros de Investigação responsáveis pela formulação das fórmulas infantis têm trabalhado com o propósito de mimetizar a colonização bacteriana do leite materno, através da adição de prebióticos, probióticos, fibras não digeríveis, nucleótidos e lactoferrina, para estimular a maturação e o bom funcionamento do SI.²⁶

3.3.1.2 Introdução dos Alimentos Sólidos

Com a introdução dos alimentos sólidos aos 4-6 meses, geralmente, e sendo eles na maioria polissacarídeos não digeridos pelas enzimas hospedeiras, há uma mudança drástica na composição bacteriana do intestino.⁸ A primeira introdução destes alimentos no lactente ocorre durante o desmame, ou seja, na designada fase da alimentação complementar em que

há a transição do leite materno e/ou da fórmula infantil para a introdução de uma dieta rica em matéria vegetal e animal.^{8,25}

Esta nova etapa permite amadurecer a função pancreática, a absorção do intestino delgado e as capacidades de fermentação do cólon da criança, alterando as condições digestivas do trato gastrointestinal.⁸

Através de estudos, provou-se que na fase pré-desmame dos bebês alimentados por leite materno já existem bactérias capazes de degradar os polissacarídeos das plantas, como por exemplo *Bacteroides thetaiotaomicron*, que têm a capacidade de metabolizar os HMOs do leite e quando são introduzidos os alimentos sólidos estes mudam o seu metabolismo para os polissacarídeos da dieta. Deste modo, pensa-se que o intestino infantil se adapta para a fase pós-desmame e isto pode acontecer devido à transmissão fecal-oral que ocorre entre os pais e filhos, selecionando espécies de bactérias com esta dupla função.²⁵

Quando ocorre a transição da alimentação, o perfil da microbiota intestinal das crianças que se alimentam do leite materno modifica-se, aproximando-se do perfil das crianças que se alimentam com fórmulas infantis, no qual há o aumento de *Enterococcus* e de Enterobactérias, seguido da colonização progressiva de *Bacteroides*, *Clostridium* e *Streptococcus* anaeróbios.^{5,26} Nestas últimas não ocorre uma alteração tão brusca na ecologia microbiana, como se verifica nos amamentados.⁵

À medida que a quantidade e diversidade dos alimentos sólidos ingeridos vai aumentando passamos de uma alimentação rica em cereais, fruta e vegetais (com uma microbiota intestinal dominada por membros de Bacteroidetes e por outras espécies de Firmicutes e Actinobacteria, para além de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, respetivamente) para uma alimentação totalmente omnívora (com uma microbiota intestinal dominada por Firmicutes, em maior quantidade, e Bacteroidetes).²⁵

O tipo de alimentos influencia a microbiota infantil e este pode ser condicionado pelos hábitos alimentares, pela localização geográfica, pelos rendimentos económicos, entre outros.¹ Por exemplo, as crianças africanas, com uma dieta predominantemente vegetariana, rica em fibras, demonstraram uma maior prevalência de Bacteroidetes e Actinobacteria em comparação com Firmicutes e Proteobacteria, enquanto as crianças europeias, com uma dieta rica em proteína animal, em amido e em açúcar, e pobre em fibras, demonstraram uma prevalência oposta, sugerindo que as dietas ricas em fibras, como as africanas, predispõem o crescimento de espécies bacterianas capazes de degradar fibras. Neste caso, os géneros de Bacteroidetes encontrados entre os dois continentes são diferentes porque as crianças africanas têm géneros de *Prevotella* e *Xylanibacter*, este último raramente encontrado na Europa, e as crianças europeias têm os géneros *Bacteroides* e *Alistipes*.^{3,5,25}

Portanto, as diferenças que existem entre os latentes de leite materno e os de fórmula infantil vão desaparecendo, com um aumento significativo de SCFAs, importantes para a regulação imunológica, e de espécies responsáveis pela digestão dos hidratos de carbono complexos, pela biossíntese de vitaminas e pela degradação de xenobióticos, tornando a microbiota intestinal com uma composição bacteriana mais estável e semelhante à do adulto.^{5,20,23,26}

3.3.2 Exposição Ambiental

As mães e os membros da família em geral, o contacto com animais domésticos e a localização geográfica têm um papel muito ativo na colonização precoce intestinal da criança.¹

A mãe provavelmente representa o fator mais influente devido ao contacto íntimo que tem com o seu filho durante o início de vida, seja durante o parto, a alimentação ou durante os cuidados de higiene, como por exemplo limpar a chupeta sugando-a, na qual se verificou uma microbiota oral que é diferente da criança e que diminui o risco de desenvolver alergias, sendo evidente no primeiro ano após o nascimento.^{1,11,19} Durante o primeiro mês de vida a microbiota intestinal do filho é filogeneticamente e funcionalmente próxima à da sua mãe e no final do primeiro ano aparecem as diferenças filogenéticas e as semelhanças a nível funcional permanecem.^{1,19}

O ambiente familiar é importante no desenvolvimento da microbiota infantil pois verificou-se que os membros da família compartilham a microbiota oral, intestinal e, sobretudo, a da pele com a criança e que no caso de a criança ter irmãos mais velhos, ocorre colonização de *Lactobacillus* e *Bacteroides* no intestino às 5 semanas.^{1,11}

O contacto com animais, particularmente com os animais de estimação no início de vida, demonstrou ter efeitos protetores na saúde infantil, especificamente na diminuição da frequência de asma e alergia, como resultado da maior exposição aos microrganismos que ajudam no desenvolvimento da tolerância imune, embora ainda não se saiba os mecanismos pelos quais isto acontece.¹¹

A microbiota intestinal também é influenciada pela localização geográfica uma vez que diferentes populações etnogeográficas têm origens genéticas, dietas regionais e práticas culturais diferentes. Por isso, independentemente do perfil genético, o estilo de vida que a criança tem condiciona a composição de espécies bacterianas do intestino.⁸

Assim, o ambiente que rodeia a criança é uma fonte natural de bactérias que irá colonizar o seu intestino ao longo da vida, com implicações para a saúde.^{1,11,19}

3.3.3 Probióticos, Prebióticos e Simbióticos

O padrão normal da colonização microbiana do intestino é crítico para a maturação da microbiota intestinal nas crianças. No entanto, por vezes é necessário modificar a sucessão de espécies para restaurar ou melhorar a disbiose intestinal, através da implementação de bactérias como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.^{6,19} Para tal, começou-se a suplementar os alimentos com probióticos, prebióticos e simbióticos.

Os probióticos são microrganismos vivos que fornecem propriedades benéficas à saúde do hospedeiro, como referido no subcapítulo 3.1.2.4 Probióticos.^{11,19} Os mais conhecidos são *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, como *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus bulgaricus* e *Lactobacillus acidophilus*, mas também se utilizam outros como *Streptococcus thermophilus* e *Escherichia coli* Nissle.³

Os prebióticos são substâncias não digeríveis que podem potenciar o efeito dos probióticos, uma vez que estimulam o crescimento seletivo de bactérias intestinais e/ou as suas atividades biológicas. Como exemplo temos os oligossacarídeos, em que os mais usados são os galactooligosacarídeos (GOS), os frutooligosacarídeos (FOS) e a inulina.^{3,18} Um caso prático é a suplementação das fórmulas infantis com GOS ou com GOS e FOS (9:1), bem toleradas pelos recém-nascidos a termo, e que resultam numa diminuição de *Clostridia* e do pH e um aumento ligeiro de *Bifidobacteria* e de *Lactobacilli*, em relação às fórmulas infantis isentas de prebióticos, sugerindo que estes podem simular algumas atividades dos HMOs no intestino.^{19,20}

Os simbióticos correspondem à junção de um probiótico com um prebiótico. Assim, as bactérias entéricas fermentam seletivamente estas fibras e originam os SCFAs com os respetivos efeitos positivos para a saúde.³

Por fim, a suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos é devidamente testada e o seu uso é considerado seguro nas crianças visto que são bem tolerados e são raros os efeitos secundários.¹⁹ Foram demonstrados benefícios para as crianças em determinadas doenças gastrointestinais, como a infeção por *Clostridium difficile*, a diarreia associada a antibióticos e a diarreia infecciosa, no eczema, na dermatite e na NEC.^{6,19}

3.3.4 Antibióticos

É inquestionável o uso de antibióticos na melhoria e na promoção da saúde, diminuindo assim a morbilidade e a mortalidade associada a infeções.^{9,16} Por estes motivos são os fármacos mais prescritos para as crianças, apesar de perturbarem transitoriamente o seu ecossistema delicado e com implicações a curto e a longo prazo.^{3,7,11}

Como referido anteriormente, no subcapítulo 3.1.3 Idade Gestacional, os bebés prematuros, como têm um trato gastrointestinal e um SI imaturo, são mais suscetíveis a infeções e, por isso, é muito comum o tratamento profilático para evitar a colonização por bactérias patogénicas.^{5,18} Por si só, os prematuros têm um aumento de Proteobacteria e Firmicutes, que incluem espécies potencialmente patogénicas, sendo esta tendência exacerbada pelo uso de antibióticos de espectro largo, como ampicilina e gentamicina, tendo como consequência a diminuição da diversidade e da microbiota comensal e o aumento do risco de NEC.^{5,6,18}

A exposição aos antibióticos compromete uma das principais funções da microbiota intestinal saudável que é a capacidade de excluir algumas bactérias patogénicas por mecanismos diretos (ativação de defesas imunes inatas da mucosa e produção ou modificação de metabolitos derivados do hospedeiro) e por mecanismos indiretos (esgotamento de nutrientes ou produção de substâncias que são diretamente tóxicas para as bactérias), permitindo no seu conjunto a resistência à colonização (**Anexo 5**).¹⁶

O período de tempo de vida inicial da criança é crítico uma vez que molda a microbiota intestinal e esta, por sua vez, é responsável pelo desenvolvimento e maturação do SI, além do envolvimento no crescimento do tecido adiposo, muscular e ósseo. Novas evidências constataram que a flora intestinal também interfere com as células estaminais, sugerindo uma nova via responsável para o crescimento dos tecidos. Contudo, em casos de disbiose intestinal, o decurso normal destas vias é alterado, podendo originar variações na fisiologia do hospedeiro a longo prazo.⁷

As alterações que esta classe farmacológica provoca no intestino são ao nível da composição da microbiota, em que há diminuição da diversidade bacteriana, e do tempo de retorno à *baseline*, havendo persistência dos efeitos.^{3,11,19} No entanto, torna-se difícil saber a extensão do impacto na microbiota intestinal porque a resposta aos antibióticos é única e individual e depende do espectro de ação do antibiótico, da dose, da via de administração, da duração do tratamento e da própria composição entérica.^{7,11,20} Por exemplo, demonstrou-se que o efeito de um tratamento de curta duração (7 dias) com um antibiótico de largo espectro que cobre predominantemente espécies anaeróbias, como a clindamicina, pode durar até 2 anos, sem recuperação total de *Bacteroides*.³

O uso excessivo ou prolongado dos antibióticos nas crianças:

- Interrompe significativamente o equilíbrio da microbiota intestinal e, acoplado à diminuição da diversidade microbiana intestinal, proporciona a invasão por bactérias patogénicas entéricas, como *Clostridium difficile*, o mais conhecido agente patogénico associado a infeções após a antibioterapia;^{8,16}

- Causa resistências aos antibióticos, podendo acontecer através da transferência de genes de bactérias resistentes para as bactérias sensíveis, por mecanismos de conjugação, transdução ou transformação.^{3,8} Segundo a OMS, isto resultou num problema de saúde pública visto que muitos antibióticos se tornaram ineficazes para o tratamento de determinadas infeções, ocorrendo, principalmente, a nível hospitalar, onde há muita densidade bacteriana e a transmissão de doente para doente é facilitada;¹⁶
- Aumenta o risco de desenvolver doenças, como asma, alergias, obesidade, aumento de peso, esclerose múltipla, infeções respiratórias, DM2 e DII.^{7,11,27} Estudos concluíram que crianças expostas a antibióticos no início da vida eram mais suscetíveis a infeções com maior grau de gravidade do que as que não eram expostas.¹¹

Seguramente que os antibióticos revolucionaram os cuidados médicos, quer na prevenção, quer no tratamento de determinadas infeções, tendo como qualquer outro tratamento farmacológico consequências indesejáveis e até mesmo inesperadas.^{9,27}

Com o uso abusivo e prolongado dos antibióticos a descoberta de novos fármacos torna-se insignificante face ao aumento da resistência aos antibióticos.^{6,27} No entanto, haverá sempre situações em que o seu uso é necessário e inevitável, sobretudo no início de vida.⁷

Assim, é fundamental a melhoria do diagnóstico para se alcançar a correta terapêutica visto que os antibióticos têm efeitos diretos na microbiota intestinal, especialmente na infância, sendo preferíveis os antibióticos de espectro estreito para minimizar os efeitos secundários.²⁷

IV. Conclusões e Expetativas Futuras

Com o desenvolvimento da tecnologia e da biologia molecular é possível estudar aprofundadamente a composição da microbiota intestinal humana e a importância da relação microbiota-hospedeiro para a saúde. Assim, têm-se realizado diversos estudos epidemiológicos que estabelecem uma correlação entre os fatores que perturbam a microbiota intestinal durante a infância com efeitos a curto e a longo prazo para a criança.¹¹

Existem muitos fatores suscetíveis de modificar o padrão normal da colonização microbiana intestinal infantil, como o ambiente intrauterino, o tipo de parto, as exposições ambientais e o uso de antibióticos, em que uns modelam mais a microbiota do que outros. Consequentemente, há o desequilíbrio entre os microrganismos comensais e patogênicos da flora intestinal com a predisposição para determinadas doenças (DII, asma, dermatite atópica, DMI, por exemplo), que podem persistir até à idade adulta.

Deste modo, cria-se a necessidade de desenvolver, num futuro próximo, estratégias que restaurem ou melhorem de forma eficaz a microbiota intestinal infantil, através da adição de espécies bacterianas que estão em deficiência no intestino ou de novas espécies, com o objetivo de tratamento ou de prevenção de muitas infeções entéricas, uma vez que as terapias atuais, como a antibioterapia, têm demonstrado efeitos colaterais, assim como de outras patologias.⁶

Referências Bibliográficas

1. MUNYAKA, P. M.; KHAFIPOUR, E.; GHIA, JEAN-ERIC - **External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications.** *Frontiers in pediatrics.* ISSN 2296-2360. 2 (2014) 109.
2. WISCHMEYER, P. E.; MCDONALD, D.; KNIGHT, R. - **Role of the microbiome, probiotics, and "dysbiosis therapy" in critical illness.** *Current opinion in critical care.* ISSN 1531-7072. 22:4 (2016) 347–53.
3. JANDHYALA, S. M.; TALUKDAR, R.; SUBRAMANYAM, C.; VUYYURU, H.; SASIKALA, M.; REDDY, D. N. - **Role of the normal gut microbiota.** *World Journal of Gastroenterology.* ISSN 2219-2840. 21:29 (2015) 8836–8847.
4. HUTTENHOWER, CURTIS et al. - **Structure, function and diversity of the healthy human microbiome.** *Nature.* ISSN 0028-0836. 486:7402 (2012) 207–214.
5. YANG, I.; CORWIN, E. J.; BRENNAN, P. A.; JORDAN, S., MURPHY, J. R.; DUNLOP, A. - **The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development.** *Nursing Research.* ISSN 0029-6562 65:1 (2016) 76-88.
6. LANGDON, A.; CROOK, N.; DANTAS, G. - **The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation.** *Genome medicine.* ISSN 1756-994X. 8:1 (2016) 39.
7. SCHULFER, A.; BLASER, M. J. - **Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome.** *PLOS pathogens.* ISSN 1553-7374. 11:7 (2015) e1004903.
8. ARRIETA, MARIE-CLAIRE; STIEMSMA, L. T.; AMENYOGBE, N.; BROWN, E. M.; FINLAY, B. - **The intestinal microbiome in early life: health and disease.** *Frontiers in immunology.* ISSN 1664-3224. 5 (2014) 427.
9. KUPERMAN, A. A.; KOREN, O. - **Antibiotic use during pregnancy: how bad is it?** *BMC medicine.* ISSN 1741-7015. 14:1 (2016) 91.
10. PELZER, ELISE.; GOMEZ-ARANGO, L. F.; BARRETT, H. L.; NITERT M. D. - **Maternal health and the placental microbiome.** *Placenta.* ISSN 0143-4004 (2016).

11. TAMBURINI, S.; SHEN, N.; WU, H. C.; CLEMENTE, J. C. - **The microbiome in early life: implications for health outcomes.** Nature Medicine. ISSN 1078-8956. 22:7 (2016) 713–717.
12. BLASER, M. J. - **Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome.** Science (New York, N.Y.). ISSN 1095-9203. 352:6285 (2016) 544–545.
13. BOOKSTAVER, P. B.; BLAND, C. M.; GRIFFIN, B.; STOVER, K. R.; EILAND, L. S.; MCLAUGHLIN, M. - **A review of antibiotic use in pregnancy.** Pharmacotherapy. ISSN 1875-9114. 35:11 (2015) 1052–1062.
14. MULDER, B.; POUWELS, K. B.; SCHUILING-VEININGA, C. C. M.; BOS, H. J.; VRIES, T. W.; JICK, S. S.; HAK, E. - **Antibiotic use during pregnancy and asthma in preschool children: the influence of confounding.** Clinical and Experimental Allergy. ISSN 1365-2222. 46:9 (2016) 1214–1226.
15. CLAUSEN, T. D.; BERGHOLT, T.; BOUAZIZ, O.; ARPI, M.; ERIKSSON, F.; RASMUSSEN, S.; KEIDING N.; LOKKEGAARD E. C. - **Broad-spectrum antibiotic treatment and subsequent childhood type 1 diabetes: A nationwide Danish cohort study.** PLoS ONE. ISSN 1932-6203. 11:8 (2016) 1–15.
16. PAMER, E. G. - **Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens.** Science (New York, N.Y.). ISSN 1095-9203. 352:6285 (2016) 535–8.
17. GROUP, Multidisciplinary Expert - **Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data To Labelling Draft Agreed By Multidisciplinary Expert Group Draft Agreed By the Safety Working Party / Efficacy Working Party / Pharmaco- Vigilance Working.** Reproduction. July (2008).
18. COLLADO, M. C.; CERNADA, M.; NEU J.; PÉREZ-MARTÍNEZ, G.; GORMAZ, M.; VENTO, M. - **Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants.** Pediatric Research. ISSN 0031-3998. 77:6 (2015) 726–731.
19. MATAMOROS, S.; GRAS-LEGUEN, C.; VACON, F.; POTEL, G.; COCHETIERE, M. - **Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health.** Trends in Microbiology. ISSN 0966-842X. 21:4 (2013) 167–173.

20. WANG, M.; MONACO, M. H.; DONOVAN, S. M. - **Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function.** *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* ISSN 1878-0946. 21:6 (2016) 380–387.
21. COLLADO, M. C.; ISOLAURI E.; LAITINEM K.; SALMINEN S. - **Effect of mother 's weight on infant 's microbiota acquisition , composition , and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy.** *The American journal of clinical nutrition.* ISSN 00029165. 92 (2010) 1023–1030.
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Preterm birth.** [acedido a 27 de junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
23. NURIEL-OHAYON, M.; NEUMAN, H.; KOREN, O. - **Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy.** *Frontiers in Microbiology.* ISSN 1664-302X. 7 (2016) 1–13.
24. PUTIGNANI, L.; CHERICO, F.; PETRUCCA, A.; VERNOCCHI, P.; DALLAPICCOLA, B. - **The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood.** *Pediatric Research.* ISSN 0031-3998. 76:1 (2014) 2–10.
25. KOROPATKIN, N. M.; CAMERON, E. A.; MARTENS, E. C. - **How glycan metabolism shapes the human gut microbiota.** *Nature Reviews Microbiology.* ISSN 1740-1526. 10:5 (2012) 323–335.
26. GUARALDI, F.; SALVATORI, G. - **Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* ISSN 2235-2988. 2 (2012) 1–4.
27. SAARI, A. VIRTA, L. J.; SANKILAMPI, U.; DUNKEL, L.; SAXEN, H. - **Antibiotic Exposure in Infancy and Risk of Being Overweight in the First 24 Months of Life.** *Pediatrics.* ISSN 0031-4005. 135:4 (2015) 617–626.

Anexos

Anexo I: Presença de bactérias no líquido amniótico, nas membranas fetais e na placenta na mulher grávida.¹⁰ Através de técnicas dependentes e/ou independentes de cultura foram detetadas bactérias no líquido amniótico, nas membranas fetais e na placenta.

		Site of detection		
		<u>Amniotic fluid</u>	<u>Placenta Membranes</u>	<u>Placenta</u>
Detection method	<u>Cultivation-dependent</u>	<i>Caprocytophaga</i> sp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Streptococcus sanguis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Coagulase-negative staphylococci <i>Prevotella</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus agalactiae</i>	
	<u>Detected by both methods</u>	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Candida albicans</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Streptococcus viridans</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Actinomyces</i> spp. <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Escherichia coli</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Clostridium</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Lactobacillus crispatus</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Staphylococcus</i> spp.
	<u>Cultivation-independent</u>	<i>Bergeyella</i> sp. <i>Campylobacter</i> sp. <i>Citrobacter</i> spp. Clostridiales <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Leptotrichia amnionii</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Sneathia</i> spp. <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Ureaplasma parvum</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>Ananomyxobacter</i> sp. <i>Bacteroides</i> spp. <i>Burkholderia</i> sp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Haemophilus</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp. <i>Leptotrichia</i> sp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Sneathia</i> spp. <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus sanguis</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptosproangium</i> sp. <i>Veillonella</i> sp. <i>Xanthromonas</i> sp.	<i>Acinetobacter</i> spp. <i>Bacillus</i> Bacteroidales <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Gardnerella</i> spp. <i>Haemophilus parainfluenzae</i> Lachnospiraceae <i>Lactococcus</i> <i>Lysinibacillus</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Nitrobacter</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Rhodococcus</i> <i>Solibacillus</i> <i>Sporosarcina</i> Streptococcaceae <i>Streptococcus agalactiae</i> unclassified Bacillales <i>Ureaplasma parvum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> Veillonellaceae

Anexo 2: Razões de probabilidades não ajustadas e ajustadas para o desenvolvimento de asma infantil em idade pré-escolar após exposição materna a antibióticos durante a gravidez na análise do caso-irmão.¹⁴ O símbolo * representa o ajuste das probabilidades em relação ao gênero da criança, ao número de gravidezes, à idade materna aquando do parto e ao uso durante a gravidez de fármacos supressores de ácido, enquanto o + representa o ajuste adicional do *Odds ratio* para a exposição de outros trimestres.

Case-control analysis				
	Cases (N = 3754) N (%)	Controls (N = 22 524) N (%)	Unadjusted conditional OR (95% CI)	Adjusted conditional OR (95% CI)*
Exposure to any antibiotic during pregnancy	952 (25.4)	4017 (17.8)	1.57 (1.45–1.71)	1.45 (1.33–1.58)
Trimester of exposure				
Trimester 1	336 (9.0)	1401 (6.2)	1.49 (1.31–1.68)	1.23 (1.08–1.41) [†]
Trimester 2	404 (10.8)	1603 (7.1)	1.57 (1.40–1.77)	1.30 (1.15–1.47) [†]
Trimester 3	477 (12.7)	1880 (8.3)	1.61 (1.44–1.79)	1.40 (1.25–1.57) [†]

Anexo 3: Razões de probabilidades não ajustadas e ajustadas para o desenvolvimento de asma infantil em idade pré-escolar após exposição materna a antibióticos durante a gravidez na análise do caso-controlo.¹⁴ O símbolo * representa o ajuste das probabilidades em relação ao gênero da criança, ao número de gravidezes, à idade materna aquando do parto e ao uso durante a gravidez de fármacos supressores de ácido, enquanto o + representa o ajuste adicional do *Odds ratio* para a exposição de outros trimestres.

Case-sibling analysis				
	Cases (N = 1228) N (%)	Controls (N = 1228) N (%)	Unadjusted conditional OR (95% CI)	Adjusted conditional OR (95% CI)*
Exposure to any antibiotic during pregnancy	301 (24.5)	274 (22.3)	1.16 (0.94–1.42)	1.06 (0.85–1.32)
Trimester of exposure				
Trimester 1	89 (7.2)	100 (8.1)	0.88 (0.65–1.19)	0.70 (0.50–0.98) [†]
Trimester 2	128 (10.4)	112 (9.1)	1.17 (0.89–1.54)	1.25 (0.92–1.69) [†]
Trimester 3	161 (13.1)	118 (9.6)	1.49 (1.14–1.95)	1.37 (1.02–1.83) [†]

Anexo 4: Classificação das categorias dos fármacos durante a gravidez pela *Food and Drug Administration*.¹³ Da categoria “A” a “X” os fármacos são cada vez menos seguros para serem usados durante a gravidez, sendo o A totalmente seguro e o X contraindicado.

Pregnancy Category Rating	Level of Evidence
A	No risk in human studies; Adequate and well-controlled human studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters)
B	No risk in other studies; Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women
C	Risk not ruled out; Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks
D	Positive evidence of risk; There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks
X	Contraindicated in pregnancy; Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits

Anexo 5: A microbiota comensal intestinal tem a capacidade de excluir algumas bactérias patogênicas através de mecanismos diretos e indiretos, permitindo no seu conjunto a resistência à colonização.¹⁶ As setas a laranja representam os mecanismos indiretos e as setas azuis os mecanismos diretos, com respectivos exemplos de agente patogênicos eliminados.

