



Maria Beatriz Reis Cardoso

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fibrose Quística e Infecções Respiratórias Relacionadas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Rute Isidoro Pedro, da Dr.<sup>a</sup> Ana Margarida Freitas 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.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Capa:** Disponível em: <https://500px.com/photo/102592743/mario-by-alexandru-pavel-popa>

**Maria Beatriz Reis Cardoso**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fibrose Quística e Infecções Respiratórias Relacionadas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Rute Isidoro Pedro, da Dr.<sup>a</sup> Ana Margarida Freitas 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.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Maria Beatriz Reis Cardoso, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2012135361, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fibrose Quística e Infecções Respiratórias Relacionadas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 7 de setembro de 2017

Maria Beatriz Reis Cardoso

(Maria Beatriz Reis Cardoso)

## AGRADECIMENTOS

O meu mais sincero obrigada

À Professora Sara Domingues, por toda a disponibilidade e ajuda ao longo da realização da monografia;

À Dr.<sup>a</sup> Ana Margarida Freitas e à Dr.<sup>a</sup> Rute Isidoro Pedro, pelo companheirismo, conhecimentos e valores transmitidos durante os estágios;

Aos meus amigos da faculdade, pelas aventuras, amizade, e partilha de grandes momentos, que tornaram estes 5 anos inesquecíveis;

Aos meus amigos de sempre, pela presença constante nos melhores e piores momentos, pela confiança, sinceridade e acima de tudo, pela amizade;

Ao meu namorado, pelo carinho, companhia, boa-disposição e por nunca me deixar desistir;

À minha família, em especial à minha Mãe, ao meu Pai e à minha Irmã, por tornarem toda esta experiência possível, pelo apoio incondicional, e pela pessoa que sou hoje;

A mim, pelo que consegui e conseguirei alcançar.

**ÍNDICE**

<b>PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR</b>	<b>7</b>
Lista de Abreviaturas	8
1 – Introdução	9
2 – Hospital Cuf Descobertas	10
2.1 - Serviços Farmacêuticos	10
3 – Análise Swot	11
3.1 - Pontos Fortes	11
3.2 - Pontos Fracos	13
3.3 - Oportunidades	14
3.4 - Ameaças	16
4 – Considerações Finais	17
Bibliografia	18
Anexos	19
<b>PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA</b>	<b>23</b>
Lista de Abreviaturas	24
1 – Introdução	25
2 – Farmácias Sacoór	26
2.1 - Farmácia Sacoór do Chiado	26
3 – Análise Swot	27
3.1 - Pontos Fortes	27
3.2 - Pontos Fracos	31
3.3 - Oportunidades	32
3.4 - Ameaças	33
4 – Considerações Finais	35
Bibliografia	36
Anexos	37

PARTE III - MONOGRAFIA: Fibrose Quística e Infecções Respiratórias Relacionadas	43
Lista de Abreviaturas	44
Resumo	45
Abstract	46
1 – Introdução	47
2 – Introdução à Doença e Fisiopatologia Base	48
3 – Epidemiologia	48
4 – Classificação das Mutações no Gene <i>CFTR</i>	50
5 – Consequências Associadas à Fibrose Quística	51
5.1 - Vias Respiratórias	51
5.2 - Glândulas Sudoríparas	53
5.3 - Vasos Deferentes	54
5.4 - Fígado e Canais Biliares	54
5.5 - Pâncreas	55
5.6 - Gastrointestinal	55
6 – Tratamento	56
7 – Infecções Pulmonares Relacionadas com a FQ	58
7.1 - A Origem das Infecções Pulmonares	58
7.2 - Microrganismos Responsáveis pelas Infecções	61
7.3 - Eixo Intestino-Pulmão	63
7.4 - Tratamento das Infecções na FQ	64
7.4.1 - Novas Propostas Terapêuticas	66
8 – Considerações Finais	68
Bibliografia	70

# PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

## Hospital CUF Descobertas



; ^j gV&""Hospital CUF Descobertas. Fonte: (1)



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AAM – Auxiliar de Ação Médica

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FH – Farmácia Hospitalar

HCD – Hospital CUF Descobertas

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

TF – Técnico de Farmácia

## I – INTRODUÇÃO

O presente relatório de estágio em Farmácia Hospitalar (FH) foi redigido no âmbito da disciplina estágio curricular, inserida no curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

A realização do estágio em FH, apesar de ter um carácter opcional, foi encarada por mim como uma mais valia e um investimento na formação da minha futura profissão farmacêutica. A curiosidade em compreender melhor a realidade de um farmacêutico hospitalar e a sua importância nos cuidados de saúde prestados num hospital e o desenvolvimento da componente prática, motivaram a minha escolha deste desafio.

O estágio foi realizado nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital CUF Descobertas (HCD) , com a duração de 8 semanas, início a 9 de janeiro e conclusão a 3 de março, num total de 270 horas. Decorreu sob a orientação da Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos: Dr.<sup>a</sup> Ana Margarida Freitas.

Conforme descrito nas normas orientadoras do estágio curricular, o relatório é apresentado no formato de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) onde estão descritos os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças do estágio que realizei.

## 2 – HOSPITAL CUF DESCOBERTAS

O HCD, localizado em Lisboa, no Parque das Nações (2), iniciou a sua atividade em 2001. Esta unidade hospitalar, inovadora e moderna, reúne todas as valências médicas devidamente estruturadas, com uma vasta oferta de cuidados de saúde de excelência centrados no doente e espaços confortáveis e funcionais para os utentes e profissionais, respetivamente. (1)

O HCD é um hospital privado que, conjuntamente com 8 hospitais (2 deles em parceria público-privada), 1 instituto e 8 clínicas, é gerido pela empresa José de Mello de Saúde. (3) Todos os serviços prestados nas unidades CUF têm sistemas de gestão e qualidade que são certificados pela norma NP EN ISO 9001. (4) Os valores de respeito pela dignidade e bem-estar da pessoa, de desenvolvimento humano, competência e inovação, transmitidos pelos colaboradores da rede CUF, garantem a excelência na prestação de cuidados de saúde. (5)

### 2.1 - SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

Os SF situam-se no piso -I do HCD e funcionam de segunda a sexta-feira entre as 8h e as 20h e ao sábado entre as 8h e as 21h. A equipa, formada por colaboradores de excelência técnica e humana, é constituída por 9 farmacêuticos, 1 técnico de farmácia (TF) e 6 auxiliares de ação médica (AAM). (6) As funções de produção, distribuição, farmácia clínica e coordenação e gestão são assumidas pelos farmacêuticos. Os AAM estão encarregues da receção e armazenamento de encomendas e distribuição de medicamentos, sendo o TF responsável por esta última área.

Os SF, constituídos por uma equipa de farmacêuticos dedicada e especializada, asseguram a elevada segurança, eficácia e eficiência durante todo o processo de produção e distribuição de medicamentos. (6)

### **3 – ANÁLISE SWOT**

#### **3.1 - PONTOS FORTES**

##### **Integração dos estagiários na equipa**

Desde o momento de chegada aos SF e até ao termino do estágio, todos os farmacêuticos, TF e AAM agiram de forma a que os estagiários se sentissem bem integrados na equipa e apoiados por um grande sentido de entreaajuda. Qualquer dúvida ou questão era tida em conta pela equipa e o interesse pela formação dos estagiários, enquanto profissionais, era diariamente demonstrado.

##### **Plano de estágio**

O estágio realizado no HCD foi organizado através de um plano de estágio para cada estagiário (Anexo I). Neste plano, as diferentes áreas farmacêuticas realizadas nos SF foram distribuídas por diferentes semanas, o que possibilitou uma aprendizagem sequencial e mais profunda em cada área. Uma vez que os SF recebem vários estagiários ao mesmo tempo, a divisão individual destes, pelas diversas áreas farmacêuticas, permitiu um maior aproveitamento de conhecimento de cada estagiário em cada sector.

##### **Formação dos estagiários**

Ao longo dos dois meses de estágio pude acompanhar diversas áreas dos SF no HCD, com o devido supervisionamento dos farmacêuticos, TF ou AAM responsáveis:

- Oncologia

Nesta área foi-me possível auxiliar na validação da prescrição e na preparação dos fármacos e materiais necessários à produção. Também pude assistir à produção farmacêutica de fármacos citotóxicos e proceder ao seu acondicionamento para a posterior distribuição.

- Preparações galénicas estéreis

Em cooperação com a farmacêutica responsável pela área, participei na produção de bolsas de nutrição parentérica, de colírios e de seringas. O facto de poder ter assumido a

total função farmacêutica neste sector, proporcionou-me o desenvolvimento de um maior sentido de responsabilidade e de competência.

- Preparações galénicas não estéreis

Na preparação destas formulações, os estagiários podem preparar todas as etapas descritas nos protocolos sozinhos. A validação de cada uma destas etapas pelo farmacêutico é obrigatória, para garantir a ausência de possíveis erros de cálculo, pesagem ou preparação. Esta área para além de me ter ajudado a aumentar competências técnicas permitiu uma maior autonomia.

- Acompanhamento farmacoterapêutico

Juntamente com o farmacêutico responsável, analisei a medicação prescrita consoante os sintomas e história clínica do doente. A integração nesta área realçou a importância da função do farmacêutico no que diz respeito ao uso racional do medicamento, ou seja, o medicamento correto, na dose correta, para o doente correto e no momento correto. A passagem pela validação da medicação permitiu o desenvolvimento de competências de análise e sentido crítico.

- Recepção, armazenamento e distribuição da medicação

Para além da recepção e armazenamento de encomendas, participei na distribuição da medicação em dose unitária, na distribuição da medicação de *stock* fixo de diferentes serviços e ainda na distribuição de estupefacientes e psicotrópicos. Neste sector, também foram transmitidos aos estagiários os processos de gestão de *stock* da medicação presente nos SF, que se realizam através de gestão automática, por um sistema informático, e através de uma gestão física, por um cartão denominado *Kanban* (Anexo II) que é atribuído a cada medicamento.

Este percurso permitiu-me a aquisição e desenvolvimento de diversas valências em FH e por isso considero ser um dos pontos fortes do meu estágio.

## **Períodos de estudo**

O primeiro dia das semanas destinadas à oncologia e preparações galénicas estéreis foi reservado ao estudo teórico de manuais que introduziam estes sectores. Estes períodos

de estudo e aquisição de conhecimento permitiram uma percepção inicial e melhor adaptação à área.

Durante a minha passagem pela área da farmácia clínica surgiram várias questões e foram pedidas várias pesquisas, relacionadas com a situação dos doentes, que contribuíram para o aprofundar de conhecimentos.

### **Espaço físico: *open space***

O espaço físico dos SF no HCD é formado por três laboratórios (indicados para a oncologia, preparações galénicas estéreis e preparações galénicas não estéreis), pela sala de lavagem de material, pelo escritório da direção técnica, pela biblioteca, pela copa, pela casa de banho e por uma sala organizada por zonas, onde trabalham todos os farmacêuticos, TF e AAM. A esta última sala é atribuído o termo *open space* e tem acesso a todas as outras divisões referidas.

Uma vez que a sala *open space* constitui uma divisão comum a toda a equipa, era possível estar a par de tudo o que se passava na farmácia e a troca de conhecimentos entre os vários colaboradores e áreas de conhecimento era imensa, o que se refletiu como uma mais valia neste estágio.

## 3.2 - PONTOS FRACOS

### **Impossibilidade de integrar todos os sectores dos SF**

Um dos pontos fracos do estágio consistiu na impossibilidade de passar por todos os sectores dos SF, como os ensaios clínicos, a gestão de risco e a distribuição de medicação em ambulatório. Entre as possíveis causas enumero o facto de o plano de estágio apenas ter sido transmitido aos estagiários na terceira semana de trabalho, a falta de disponibilidade dos farmacêuticos responsáveis pelas áreas, a procura por uma formação mais aprofundada em cada sector e ainda a curta duração do estágio.

### **Tarefas não relacionadas com a função farmacêutica**

A inúmera quantidade de tarefas exigidas aos farmacêuticos em FH e o reduzido número destes profissionais de saúde nos SF no HCD limitam o tempo de trabalho às

necessidades mais imediatas e urgentes. Existem, no entanto, tarefas não relacionadas com a função farmacêutica que são necessárias.

Durante o estágio houve vários momentos em que desagrafei folhas que seriam posteriormente destruídas, organizei e coloquei por ordem alfabética folhas relativas à fase de tratamento e medicação de doentes oncológicos e imprimi e plastifiquei etiquetas identificativas de vários fármacos. Considero um ponto fraco o tempo que foi necessário dispensar na realização destas tarefas.

### **Ausência de contacto com o doente**

O contacto entre o farmacêutico e o doente tem demonstrado ao longo do tempo vários benefícios como a redução de erros de medicação, redução de efeitos adversos e melhor adesão à terapêutica instituída.

No HCD a revisão da medicação relativa à transição entre internamento e ambulatório e a distribuição da medicação em ambulatório não existem. Devido a este motivo, é hábito os estagiários integrarem a equipa do Hospital CUF Infante Santo para poderem aceder a esta área e terem percepção do contacto com o doente, no entanto tal não aconteceu neste estágio. Como já referi anteriormente, várias causas contribuíram para o impedimento da passagem por todos os sectores de FH. A inexistência deste serviço no HCD e o facto de o plano de estágio ter sido organizado mais tarde podem ter sido as maiores influências.

## **3.3 - OPORTUNIDADES**

### **Sessões Clínicas**

Na biblioteca do HCD é habitual a realização de sessões clínicas, apresentadas por médicos, sobre os mais variados temas. A informação da realização destas formações é também transmitida aos farmacêuticos, que são convidados a assistir e trocar ideias, estimulando a comunicação entre estes grupos profissionais.

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir à sessão clínica “Classificação futura na diabetes: alteração da célula  $\beta$  pancreática”. Penso que foi uma mais valia para o meu estágio uma vez que contribuiu para o meu conhecimento e possibilitou o contacto com

outros profissionais de saúde, demonstrando a crescente integração do farmacêutico na equipa de saúde.

### **Panfletos informativos sobre citotóxicos**

Na área da oncologia, que integrei durante duas semanas de estágio, foi-me pedido que realizasse panfletos sobre fármacos citotóxicos, destinados aos doentes oncológicos, (anexo III). O objetivo destes panfletos é informar o doente acerca da medicação que vai receber, incluindo indicações terapêuticas, posologia, efeitos adversos comuns e preocupantes, o que fazer em caso de esquecimento ou sobredosagem e que informações importantes deve revelar ao seu médico.

A elaboração destes panfletos foi importante na medida em que tive oportunidade de ajudar na criação de uma ponte para o contacto entre o doente e o farmacêutico, relação que considero uma mais valia. Para além disso contribuiu para o aumento do meu conhecimento sobre a medicação oncológica.

### **Revisão de kits de derrame de citotóxicos**

Em todos os locais de manuseamento e durante todo o circuito de fármacos citotóxicos é obrigatória a presença de *kits* de derrame ou quebra acidentais, de forma a limitar ao máximo o risco de contaminação. Durante o estágio tive a oportunidade de poder contactar com estes *kits* e participar na revisão anual dos que se encontram presentes nos SF, nos transportadores e no Hospital de Dia.

### **Contacto com outros estagiários**

Os SF do HCD recebem todos os anos inúmeros estagiários pertencentes a várias faculdades nacionais, ou até estrangeiras. Durante a realização do meu estágio, para além da minha colega de curso da FFUC, estabeleci contacto com outras duas estagiárias, estudantes de MICF na Universidade Lusófona de Lisboa. A entajuda que se estabeleceu e a partilha de conhecimentos e perspectivas de pensamento pessoais e acerca do curso, tornaram a experiência muito positiva.



### 3.4 - AMEAÇAS

#### **Curta duração do estágio**

Durante estes dois meses de estágio foi possível integrar a equipa dos SF no HCD e adquirir conhecimentos em várias áreas. No entanto, apenas no fim do estágio consegui ter a percepção de adaptação ao funcionamento dos SF. O trabalho de um farmacêutico hospitalar exige imenso conhecimento e prática, e a complexidade da profissão requer algum tempo de adaptação. Uma duração superior possibilitaria a aquisição de maior conhecimento e compreensão de cada área farmacêutica e permitiria ainda a passagem por outras que não experienciei, entre elas os ensaios clínicos e a distribuição de medicação em ambulatório.

#### **4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Uma vez concluído o estágio nos SF do HCD, posso afirmar que se tratou de uma experiência bastante positiva em vários aspectos, com o devido agradecimento à equipa muito profissional e acolhedora que me recebeu.

A passagem por diversas áreas farmacêuticas, o incentivo pela constante pesquisa de conhecimento e a frequente promoção do uso racional do medicamento permitiram um contacto com a realidade de farmácia hospitalar muito enriquecedor e instrutivo que consolidou a aprendizagem teórica adquirida ao longo do curso.

Apesar da percepção do contacto direto entre o farmacêutico e o doente ter estado ausente, a transmissão da importância e a vontade de estabelecer esta relação eram diariamente transmitidas.

Termino o estágio com uma sensação de maior responsabilidade e preparação para o ingresso no mercado de trabalho, sabendo que constituiu uma experiência essencial e diferenciadora da minha formação.

**BIBLIOGRAFIA**

- (1) HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – O Hospital CUF Descobertas [Consult. 25 fev. 2017]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/o-hospital/apresentacao>
- (2) HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Infraestruturas [Consult. 25 fev. 2017]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/o-hospital/infraestruturas>
- (3) JOSÉ DE MELLO SAÚDE – Mensagem do Presidente [Consult. 25 fev. 2017]. Disponível em <http://www.josedemellosaude.pt/Section/Jose+de+Mello+Saude/Mensagem+do+Presidente/168>
- (4) CUF – Certificações e Acreditação [Consult. 25 fev. 2017]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/cuf/certificacoes-de-qualidade>
- (5) JOSÉ DE MELLO SAÚDE – Valores [Consult. 25 fev. 2017]. Disponível em <http://www.josedemellosaude.pt/Section/Jose+de+Mello+Saude/Valores/171>
- (6) HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Serviços Farmacêuticos [Consult. 4 mar. 2017]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmaceuticos>

## **ANEXOS**

**Anexo I – Plano de estágio e distribuição dos estagiários pelas diversas áreas.**

**Plano de Distribuição de Estagiários**

Pág. 1 / 1

Data/Semana	FARMÁCIA CLÍNICA (IG6 e IG4) FARMACOCINÉTICA	FARMÁCIA CLÍNICA (IG5 e UCIP) FARMACOCINÉTICA		PREPARAÇÕES GALÉNICAS ESTÉREIS	PREPARAÇÕES GALÉNICAS NÃO ESTÉREIS	ONCOLOGIA	DISTRIBUIÇÃO RECEÇÃO E ARMAZENAMENTO Estupefacientes, Psicotrópicos e Hemoderivados	GESTÃO QUALIDADE JC KAIZEN GESTÃO RISCO PPCIRA AUE's ENS. CLÍNICOS	HCIS
	11h - 18h	11h - 18h		9h - 16h	9h - 16h	9h - 16h	9h - 16h	9h - 16h	9h - 16h
09/01/2016 a 13/01/2017				Beatriz		Maria			
16/01/2017 a 20/01/2017	Rafaela			Beatriz		Maria	Sara		
23/01/2017 a 27/01/2017	Sara	Rafaela		Maria		Beatriz			
30/01/2017 a 03/02/2017	Rafaela	Rafaela	Sara	Maria		Beatriz			
06/02/2017 a 10/02/2017	Maria			Sara			Beatriz		
13/02/2017 a 17/02/2017	Beatriz	Maria		Sara					
20/02/2017 a 24/01/2017		Beatriz				Sara	Maria		
27/02/2017 a 03/03/2017						Sara		Beatriz	Maria
06/03/2017 a 10/03/2017								Sara	

**Anexo II – Método físico de gestão de stock: Kanban.**

 JOSÉ DE MELLO-SAÚDE		<b>Kanban</b>
<b>Código</b>  * 1 0 0 0 0 2 9 6 9 *	<b>Local</b> Z.3.16	
<b>Designação</b> FentaNILO 0,5mg/10ml Sol inj Amp EV		
<b>Pto. de Encomenda</b> 10	<b>Qt.d. Encomenda</b> 5	

## Anexo III – Exemplo de panfleto informativo sobre citotóxicos destinado aos utentes.

<b>Nome Comercial:</b>	Xalcori®
<b>Princípio Activo:</b>	Crizotinib
<b>Dosagem:</b>	250 mg
<b>Forma Farmacéutica:</b>	Cápsulas duras
<b>Armazenamento:</b>	Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.



Parque das Nações  
Rua Mário Botas  
1900-050 Lisboa

Tel.: +351 210025200

Serviços Farmacéuticos  
Tel.: +351 210025390  
+351 210025391

## Informação ao Doente

### Crizotinib



hospitalcuf  
descobertas

#### Quando é utilizado o Crizotinib?

- O *Crizotinib* está indicado para o tratamento de adultos com:
  - Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo.
  - Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com ROS1-positivo.

#### Quando é que não deve tomar Crizotinib?

- Hipersensibilidade ao *Crizotinib* ou a qualquer um dos excipientes;
- Compromisso hepático grave;
- Gravidez/ Amamentação

#### Como deve ser administrado?

O regime posológico recomendado de *Crizotinib* é de 250 mg duas vezes por dia (500 mg por dia) tomados continuamente.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, de preferência com água, e não devem ser esmagadas, dissolvidas ou abertas. Podem ser tomadas com ou sem alimentos.

Deve evitar-se:

- Toranja ou sumo de toranja;
- Erva de S. João.

#### Durante quanto tempo deve ser mantido o tratamento?

O tratamento deve ser mantido até progressão da doença ou toxicidade ao fármaco.

#### O que fazer se se esquecer de tomar Crizotinib?

Se falhar uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar, a não ser que faltem menos de 6 horas até à próxima dose; neste caso o doente não deve tomar a dose esquecida.

Os doentes não devem tomar 2 doses ao mesmo tempo para compensar uma dose que se esqueceram de tomar.

Para evitar esquecimentos deve arranjar uma forma de garantir a toma dos comprimidos no dia e hora certa (ex.: despertador e/ou calendário onde anote os dias e a hora de tratamento).

#### O que fazer se tomar mais Crizotinib do que deveria?

Em caso de sobredosagem contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### Que informações deve dar ao seu médico ou profissional de saúde?

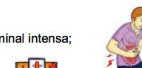
- Se tem alergias ao *Crizotinib* ou a qualquer um dos excipientes;
- Se tem alguma das seguintes condições:
  - Hipertensão Arterial;
  - Insuficiência Cardíaca;
  - Risco de Perfuração Gastrointestinal;
  - Insuficiência Renal;
  - Insuficiência Hepática;
- Informe o seu médico de todos os medicamentos que está a tomar.

#### Quais os efeitos secundários mais comuns?

- Diminuição do apetite;
- Alterações sensoriais e motoras;
- Tonturas;
- Bradicardia;
- Desmaios;
- Vômitos;
- Diarreia;
- Náuseas;
- Obstipação;
- Dor abdominal;
- Perturbações visuais;
- Erupção cutânea;
- Edema;
- Fadiga.

#### Informe imediatamente o seu médico no caso de:

- Dor abdominal intensa;



- Febre;

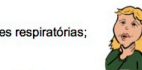


- Náuseas e vômitos;



- Complicações buco-dentárias;

- Dificuldades respiratórias;



- Tosse;



- Convulsões;



- Desmaios.



## PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

### Farmácia Sacoor do Chiado



Figura I - Farmácia Sacoor do Chiado.



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

FC – Farmácia Comunitária

FS – Farmácias Sacoor

FSC – Farmácia Sacoor do Chiado

FSP – Farmácia Sacoor Palmeiras

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

## I – INTRODUÇÃO

No âmbito da disciplina estágio curricular, inserida no curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, realizei o estágio em Farmácia Comunitária (FC) e procedi à redação do presente relatório de estágio.

A principal responsabilidade do farmacêutico recai sobre a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral. (1) Deste modo, a função farmacêutica desempenha um papel fundamental na promoção da saúde pública e na prestação de serviços farmacêuticos de qualidade, garantindo a segurança do utente e apelando ao uso racional do medicamento.

É nesta etapa do MICF que se estabelece o primeiro contacto com a realidade da profissão farmacêutica, cujos principais objectivos englobam a consolidação e aplicação dos conhecimentos teóricos e científicos, adquiridos ao longo do curso, e o desenvolvimento da componente social, emocional e de destreza. A finalidade máxima é a preparação do estudante para um futuro profissional responsável e competente.

O estágio, iniciado a 6 de março e terminado a 30 de junho, com a duração de 4 meses, foi realizado na farmácia Sacoor do Chiado, em Lisboa, sob a orientação da Diretora Técnica Dra. Rute Isidoro Pedro.

O relatório de estágio é apresentado sob o formato de uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*), onde estão descritos os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças encontradas no decorrer do estágio realizado.

## 2 – FARMÁCIAS SACOOR

A Farmácia Sacoor do Chiado (FSC) é parte integrante do grupo Farmácias Sacoor (FS), sendo este constituído por 6 farmácias, distribuídas entre Lisboa, Oeiras, Carcavelos, Paço de Arcos e Almada. A primeira farmácia do grupo surgiu em 1988, em Oeiras. O profissionalismo demonstrado e a confiança alcançada permitiram o crescimento da farmácia e posterior agregação gradual das restantes, dando origem ao grupo. A uniformização da imagem e procedimentos, em todas as farmácias, permitiu a criação de uma marca sólida, reconhecida pelos utentes nos diversos estabelecimentos. A gestão de todas as farmácias é assumida pela NP Gestão e Consultoria, Lda.

O lema “Vender Saúde”, transmitido pelas FS, reforça a importância da função farmacêutica e responsabilidade perante a promoção da saúde e prevenção da doença. O principal foco de todos os colaboradores é responder às necessidades dos utentes, de forma a proporcionar a melhor experiência aquando a sua passagem pela farmácia.

### 2.1 - FARMÁCIA SACOOR DO CHIADO

A FSC, situada na rua Garret nº 90-92, no Chiado, em Lisboa, iniciou a sua atividade em 2012. O facto de ocupar um espaço com mais de 100 anos, no qual estava inserida também uma farmácia, proporciona à FSC um contexto e beleza históricos envolventes. Apesar da renovação a que foi sujeita aquando a mudança de proprietário, a farmácia manteve as mesmas particularidades distintas que a caracterizam.

A localização da farmácia encontra-se rodeada por áreas de restauração, comerciais e turísticas e está próxima do Hospital da Ordem Terceira, de clínicas dentárias e de veterinária e de algumas habitações. Deste modo, para além da fidelização dos moradores da zona e trabalhadores dos estabelecimentos referidos, a FSC beneficia ainda da habitual frequência de utentes de passagem e turistas.

A equipa da FSC é constituída por 4 farmacêuticos e 3 técnicos de farmácia, cada um responsável por determinadas tarefas e funções, além das que são comuns a todos, o que permite uma excelente organização e qualidade das atividades que desempenham.

A farmácia está aberta todos os dias, com um horário de funcionamento entre as 9h e as 20:30h de segunda a sábado, e entre as 11h e as 20 h ao domingo.

### **3 – ANÁLISE SWOT**

#### **3.1 - PONTOS FORTES**

##### **Equipa técnica**

A excelente equipa técnica, que me recebeu e acompanhou ao longo do estágio, foi fundamental para o desenvolvimento de habilitações técnicas e pessoais, inerentes à profissão, e para o consolidar de conhecimentos científicos adquiridos no curso.

A boa-disposição, simpatia e domínio técnico e científico aliados à preocupação pelo bem-estar do utente e incansável procura de soluções aos seus problemas, transmitindo respeito e confiança, caracterizam esta equipa, tornando-a como um exemplo a seguir.

Durante o estágio, toda a equipa demonstrou interesse e disponibilidade para a transmissão de conhecimentos necessários ao correto desempenho das funções farmacêuticas. A entreaajuda entre todos era notável e sabia que podia contar com qualquer elemento para o esclarecimento de dúvidas ou para troca de ideias.

Agradeço todo o profissionalismo, capacidade de comunicação, espírito de equipa e entrega pela profissão que me foi transmitido durante os quatro meses de estágio.

##### **Plano de estágio e formação**

Enquanto estagiária, concretizei um plano de estágio sequencial, com uma linha lógica de raciocínio. A sequência foi antecedida por uma apresentação inicial do espaço físico da farmácia, possibilitando a obtenção de uma noção geral da organização e disposição dos medicamentos e outros produtos de saúde. A primeira etapa do plano teve início na familiarização com todos os produtos farmacêuticos e com o normal funcionamento da farmácia. O plano de estágio garantiu a permanente aquisição de conhecimento científico e técnico e permitiu o posterior desenvolvimento de autonomia e confiança necessárias para o atendimento ao balcão.

- Familiarização inicial com os produtos farmacêuticos

A primeira etapa do estágio consistiu na arrumação da medicação e de outros produtos de saúde, que eram diariamente rececionados por outro colaborador, e na gestão do espaço no armazém. Esta fase permitiu o primeiro contacto com todos os produtos farmacêuticos e facilitou a adaptação à organização da farmácia.

- Processo de receção de encomendas

Seguiu-se a fase de recepcionar encomendas, onde se verifica a correspondência dos produtos recebidos com os encomendados e se atenta às validades e preços. Esta etapa proporcionou o meu primeiro contacto com o Sifarma 2000<sup>®</sup>. Através deste sistema informático rececionei medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos e outros produtos de saúde e bem-estar. Também procedi à realização de encomendas manuais e criação de notas de devolução, sempre que necessário, bem como à separação dos produtos reservados e encomendados individualmente durante o atendimento.

Para além da aprendizagem técnica e agilidade desenvolvidas, esta fase também foi responsável pelo conhecimento de uma vasta quantidade de produtos e pela associação dos nomes comerciais aos seus princípios ativos e indicações terapêuticas.

- Receituário

Antes de iniciar o atendimento ao balcão, adquiri noções ao nível do receituário. Foram-me apresentados os vários modelos de receitas existentes e auxiliei o farmacêutico responsável na organização e conferência do receituário. Permitiu que durante a interpretação de receitas médicas, na fase de atendimento, estivessem mais presentes os parâmetros requisitados.

- Atendimento ao público: dispensa e aconselhamento

A fase de atendimento ao balcão iniciou-se de forma observacional. Era importante compreender o funcionamento do Sifarma 2000<sup>®</sup> e a forma correta de comunicação com os utentes. A minha participação prática, no atendimento ao balcão, começou por ser realizada acompanhada por alguém da equipa e só mais tarde autonomamente. Este contacto mais próximo com o utente, permitiu o desenvolvimento de diferentes tipos de abordagem a utilizar no momento de dispensa da medicação. A percepção das verdadeiras necessidades dos utentes através da colocação das perguntas corretas, o aconselhamento farmacêutico, a adaptação de vocabulário na explicação científica e técnica, a empatia, a calma e a assertividade são características fulcrais para efetuar um serviço de qualidade.

Empenhada diariamente na máxima retenção de toda a informação e experiência que me eram transmitidas, e com base no processo de formação que concretizei, adquiri um conjunto de valências que considero necessárias à função farmacêutica.

## **Aulas na farmácia**

Com os objetivos de me lembrar conhecimentos estudados ao longo do curso e de me introduzir a novos conceitos, foram-me leccionadas aulas na farmácia. A cada aula era atribuído um tema, como por exemplo “*Descongestionantes Nasais*”, e eram-me apresentados os nomes comerciais dos diversos medicamentos ou produtos farmacêuticos e respetivos princípios ativos. Seguidamente, recordava e analisava, juntamente com os farmacêuticos, as indicações terapêuticas, contra-indicações, efeitos adversos, interações medicamentosas e resolvia casos clínicos. A organização dos produtos de venda livre no espaço aberto ao público é intuitiva e facilitou a sua memorização. Consoante o linear, estão dispostos os produtos farmacêuticos para determinada indicação e outros que complementam a terapêutica.

Estas aulas foram essenciais para conhecer os produtos, melhorar o aconselhamento, e ter maior agilidade durante o atendimento. Também desenvolveram a aptidão para a percepção das necessidades do utente.

## **Serviços prestados ao utente**

Entre os serviços farmacêuticos mais comuns, disponibilizados na FSC, encontram-se a medição da pressão arterial, a administração de vacinas e injetáveis e a medição de parâmetros bioquímicos como o colesterol total, glicemia e ácido úrico. A intervenção nestes serviços permite acompanhar o utente e ajudar na prevenção ou controlo de certas doenças, bem como encaminhar para o médico, caso se justifique. A medição da pressão arterial e da glicemia foram serviços que efetuei com alguma regularidade, pelo que me permitiu aprender e melhorar a técnica.

A FSC beneficia também de consultas de nutrição e de avaliações capilares e de pele com alguma frequência, em parceria com profissionais das marcas EasySlim<sup>®</sup>, SkinCeuticals<sup>®</sup>, Lierac<sup>®</sup> e Phyto<sup>®</sup>. Este contacto com outras entidades, para além de tornar a promoção da saúde mais dinâmica para os utentes, permite a partilha de conhecimentos entre profissionais.

## **Localização geográfica da farmácia**

A FSC está localizada próxima de áreas de comércio, restauração e turísticas, ou seja, numa zona de grande afluência na capital. A grande movimentação diária de utentes na farmácia, permite o aparecimento de vários e diversos casos ao longo do dia. Atendendo a este factor, o *stock* da farmácia prima por uma grande variedade de produtos, com o objectivo de satisfazer as necessidades dos diversos utentes.

Deste modo, durante o estágio tive a possibilidade de poder contactar e explorar um leque de situações diferentes e conhecer uma grande variedade de medicamentos e produtos farmacêuticos.

## **Reunião com a equipa e com o proprietário e gestor**

Na FSC são realizadas reuniões trimestrais, com a presença de toda a equipa e do proprietário e gestor do grupo – Dr. Rahim Sacoor Ali. Nestas reuniões é analisado o balanço do trabalho da equipa e pontos de melhoria, discutindo-se possíveis soluções para os mesmos. É também reforçada a procura pela optimização do serviço farmacêutico, sendo estabelecidos objetivos.

Tive ainda a possibilidade de beneficiar de uma reunião com o Dr. Rahim, que iniciou com uma introdução à história e funcionamento do grupo FS e terminou com uma explicação do significado do “*Atendimento Sacoor*”. Partindo do lema “*vender saúde*”, o objetivo é criar uma experiência agradável ao utente, através de um atendimento diferenciado, e de forma a que saia da farmácia satisfeito e com vontade de retornar. A simpatia e interesse pela percepção do problema são as características chave para poder apresentar várias soluções de encontro às necessidades do utente, demonstrando sempre disponibilidade para qualquer questão.

A presença nestas reuniões, para além de ter contribuído para o desenvolvimento de noções de gestão, tanto pessoal como profissional, transmitiu espírito de equipa e preocupação na satisfação das necessidades dos utentes.

## 3.2 - PONTOS FRACOS

### **Instalações da farmácia**

O espaço físico da farmácia é formado pela área de atendimento ao público, pelo gabinete de atendimento ao utente, pelo armazém, pela copa e pela casa de banho. A zona de atendimento ao público, para além de ser bastante espaçosa, com 2 balcões de atendimento duplos e outro individual, tem um ambiente agradável e histórico, com exposição de uma grande variedade de produtos.

No entanto, o armazém é demasiado pequeno para a quantidade e variedade de produtos existentes na FSC. A falta de espaço nas prateleiras para os medicamentos de venda livre em excesso, originava a sua acumulação em caixotes e conseqüentemente provocava dificuldade de passagem e interferência com o atendimento e normal funcionamento de outras atividades farmacêuticas. Para além disso era necessário despender muito tempo para reorganização do armazém, de forma a que todos os produtos encaixem e estivessem dispostos de forma lógica.

### **Pouco receituário**

Apesar da elevada afluência de pessoas e grande número e variedade de vendas diárias, a localização da farmácia limitou a diversidade da faixa etária de utentes que até lá se deslocavam. A maior frequência de utentes jovens e adultos permitiu um grande contacto e experiência com produtos de venda livre e várias marcas de cosmética. No entanto, a reduzida quantidade de utentes idosos tornou pouco regular a dispensa de MSRM e proporcionou o contacto com poucos planos de saúde, o que considero ser o principal ponto fraco deste estágio.

### **Fidelização dos utentes**

O facto de a grande maioria dos utentes estar de passagem, muitos deles estrangeiros, tornava difícil a aproximação e fidelização, que recaiu mais sobre os trabalhadores e poucos moradores da zona.

No entanto, é de salientar a dedicação e motivação de toda a equipa pelo estabelecimento de maior afinidade com os utentes, também demonstrado através da promoção da possibilidade de criar fichas de acompanhamento personalizado e cartão



próprio do grupo FS (Anexo I), Este último pode ser utilizado em qualquer farmácia do grupo e acumula pontos que podem ser descontados em próximas compras.

### 3.3 - OPORTUNIDADES

#### **Prática de línguas estrangeiras**

A localização da farmácia, extremamente turística e atrativa, torna muito frequente a passagem diária de turistas estrangeiros pela farmácia. Deste modo, tive a oportunidade de praticar línguas estrangeiras como inglês, espanhol e italiano.

#### **Formações**

Durante o período de estágio tive a possibilidade de assistir a várias formações, que contribuíram para a constante atualização do meu conhecimento, factor que considero essencial à formação farmacêutica:

- Formações apresentadas por delegados de informação médica na farmácia;
- Formações organizadas uma vez por mês pelo grupo Sacoor e que eram apresentadas aos colaboradores de todas as farmácias;
- Formações externas à farmácia, às quais me inscrevi individualmente.

Estas formações, para além de informarem acerca de produtos já existentes no mercado, permitem o conhecimento de produtos recentes e a troca de impressões com vários profissionais de saúde. O desenvolvimento do conhecimento proporciona também maior confiança e segurança no aconselhamento aos utentes.

O facto de estar em Lisboa possibilitou-me ter uma vasta oferta de formações, que em muito contribuíram para a minha aprendizagem, principalmente na área da dermocosmética.

#### **Dia de voluntariado do grupo**

No dia 4 de junho, realizou-se, na marginal de Oeiras, o anual programa “Mexa-se Mais”, composto por várias atividades e organizado pelo município de Oeiras, cujo objetivo era reforçar a mensagem de que a atividade física dá mais saúde à população. (2) A

participação do grupo FS nesta atividade já é habitual, e este ano não foi exceção. Os colaboradores das várias farmácias estiveram presentes e disponíveis para a medição gratuita da pressão arterial e glicemia, bem como para a distribuição de protetor solar e peças de fruta. A oportunidade de participar nesta ação de voluntariado foi muito positiva e permitiu a transmissão de espírito de união do grupo e promoção da saúde através de um contacto mais dinâmico com as pessoas.

### **Preparação de manipulados**

Uma vez que a necessidade de preparação de medicamentos manipulados é pouco frequente, é na Farmácia Sacoor Palmeiras (FSP), em Oeiras, que se realiza esta prática para todas as farmácias do grupo FS. Quando um medicamento manipulado é solicitado noutra farmácia do grupo, é necessário o preenchimento de um formulário (Anexo II), que é enviado para a FSP.

Durante estágio tive a oportunidade de integrar a equipa da FSP por um dia, com o objetivo de passar pela experiência de preparação de manipulados na farmácia (Anexo III), bem como de perceber que procedimentos são necessários e como funciona o circuito destes medicamentos no grupo. Também me foi transmitido que informações relevantes deveriam ser dadas aquando da dispensa do medicamento e que o preço é calculado de acordo com determinados critérios, tendo em conta o valor dos honorários da preparação e os preços das matérias-primas e dos materiais de embalagem. (3)

### 3.4 - AMEAÇAS

#### **Estrangeiros e incompatibilidade de produtos**

Como já referi anteriormente, uma grande parte dos utentes que se deslocam à FSC são estrangeiros, facto que apresenta alguns benefícios. No entanto também revelou vários obstáculos. A diferença de nome comercial de um medicamento, apesar de apresentar o mesmo princípio ativo, ou ainda a insistência por medicamentos constituídos por uma mistura de fármacos que não existe em Portugal, tornavam muitas vezes difícil agradar e satisfazer as necessidades dos utentes, revelando-se, deste modo, uma ameaça ao meu estágio.

## **Falta de experiência**

O longo percurso do MICF prepara os estudantes para um contexto teórico em várias vertentes da função farmacêutica. No entanto, a falha no conhecimento da grande variedade de medicamentos e produtos de saúde e associação de nomes comerciais ao seu princípio ativo, bem como na comunicação com o utente e a falta de noções de funcionamento do sistema informático são próprias da pouca experiência e proporcionaram insegurança durante o estágio, principalmente na fase de atendimento.

A meu ver, a realização obrigatória de estágios curriculares ao longo do curso poderia contribuir para a integração e consolidação de conhecimentos adquiridos. Também permitiria o desenvolvimento da dinâmica de contacto com o utente e melhor compreensão da profissão, permitindo uma adaptação mais rápida e melhor rendimento do estágio final.

## **Conteúdos pouco aprofundados no MICF**

Durante a realização do estágio, notei a pouca preparação que tinha em áreas como: veterinária, homeopatia, puericultura, dermatologia e cosmética, suplementos alimentares e dispositivos médicos. A formação que temos nestes temas não nos prepara para o atendimento ao público, tendo sentido algumas dificuldades no aconselhamento. Penso que a maior exploração destes temas, ao longo do MICF, deverá ser tida em conta.

#### **4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Termino este estágio com uma sensação de grande satisfação e gratidão pelo crescimento tanto a nível profissional, como pessoal, que me concedeu. Fazer parte deste processo de aprendizagem, extremamente desafiante, acompanhada por uma equipa excelente e muito unida, permitiu o desenvolvimento de valores como confiança, assertividade, preocupação e dedicação pela profissão.

A realização do estágio em FC constituiu uma experiência essencial à minha formação, enquanto profissional de saúde, permitindo a consolidação do conhecimento adquirido ao longo do MICF, a continua aquisição de mais formação e o desenvolvimento da componente social e de adaptação.

Sabendo que o farmacêutico comunitário estabelece uma relação de grande proximidade com o utente, no sentido de contribuir significativamente para o seu bem-estar e saúde, a FC foi sempre considerada para mim como a minha vertente de eleição na função farmacêutica. O contacto com a realidade da profissão na FSC veio reforçar ainda mais a minha preferência.

Deste modo, finalizo esta etapa com um enorme orgulho na profissão e grande sentimento de realização.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) PORTUGAL – Decreto Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro. Quarta alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, Diário da República n.º 173/2015 – Série I. Ministério da Saúde, Lisboa.
- (2) MUNICÍPIO DE OEIRAS – Mexa-se na Marginal [Consult. 24 jun. 2017]. Disponível em: <http://www.cm-oeiras.pt/pt/agenda/Paginas/mexasenamarginal.aspx>
- (3) INFARMED, IP – Medicamentos Manipulados [Consult. 3 jul. 2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/inspecao/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>

## **ANEXOS**

## Anexo I – Cartão do grupo FS.



A quem encontrar este cartão, pede-se o favor de contactar o número de telefone abaixo indicado.

**Estabelecimentos de Saúde convenccionados:**

**Farmácias**  
- Sacoer  
R. Quinta das Palmeiras nº74 e 74-A, 2780-145 Oeiras  
21 456 9470  
- Sacoer do Forum Oeiras  
R. Dr. José da Cunha nº28 A, 2780-200 Oeiras  
21 441 43 83  
- Sacoer do Riviera  
R. Bartolomeu Dias - C. Com. Riviera Lj 49-52, 2775-551 Carcavelos  
21 467 07 82  
- Sacoer de Gilada  
R. Barrei nº 90-92, 1200-204 Lisboa  
21 342 41 66

**Clínicas**  
- Clínica Sacoer  
R. Quinta das Palmeiras nº 33 B/C, 2780-145 Oeiras  
21 458 32 26


**Apelo ao Cliente:**  
NP - Gestão e Consultoria, Lda  
apoiocliente@nggconsultoria.com  
www.cartaonpsaude.pt

Nome: **18461**

*Beatriz Cardoso*

Este cartão é pessoal e intransmissível e pressupõe o conhecimento e aceitação das condições gerais do Cartão de Saúde NP.

**Anexo II** – Formulário sobre manipulados que é preenchido pela Farmácia do grupo FS onde o produto foi solicitado e que é posteriormente enviado para a FSP.


**FICHA DE RECEÇÃO DE MANIPULADOS**
FARMÁCIA SACOOR:  
RESPONSÁVEL PELO PEDIDO: \_\_\_\_\_

---

**Preencher após receção do pedido do manipulado:**

Nome do utente: \_\_\_\_\_

Morada: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Já fez este manipulado na farmácia? Sim \_\_\_ Não \_\_\_ Se sim nº do lote anterior: \_\_\_\_\_

Nome do Manipulado: \_\_\_\_\_

Receita anexa: Sim \_\_\_ Não \_\_\_ Nome do médico: \_\_\_\_\_

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data prevista para levantamento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1º Colaborador contactado nas (Palmeiras): \_\_\_\_\_

Observações:

Exequível: \_\_\_\_\_ Não Exequível: \_\_\_\_\_

**Preencher após receção do medicamento manipulado**

PVP: \_\_\_\_\_ Nº Lote: \_\_\_\_\_

O utente foi contactado pela farmácia na data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ em como poderá vir levantar o seu manipulado:

Colaborador responsável pelo contacto \_\_\_\_\_

*Este documento deverá acompanhar a receita enviada para as Palmeiras, ficando o original na farmácia a aguardar o manipulado.*

IMP 17.6



**Anexo III – Exemplo de ficha de preparação de medicamentos manipulados.**

de medicamentos manipulados

pag. 1 de 4

**Medicamento: Solução Alcoólica de ácido bórico à saturação**

Teor em substância (s) activa(s):  mL contém  g de ácido bórico

Forma farmacêutica: Solução

Data de preparação: 03-04-2017

Número do lote:

Quantidade a preparar: 20 mL

Matérias primas	Lotenº	Origem Validade	Farmac	Quantidade 100mL	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Operador e data	Supervisor e data
Ácido Bórico	15114-b01-313303	Fagron 03-18	FP 8	5 g	1,0 g			
Álcool a 70º	16000552	Aga 08-21	FP 8	qbp 100	qbp 20		03-04-2017	03-04-2017

**Preparação**

	Operador
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	<input type="text"/>
2. Pesar o ácido bórico	<input type="text"/>
3. Colocar em proveta rolhada uma quantidade de álcool a 70 % (V/V) correspondente a cerca de ¾ da quantidade total de solução a preparar. Adicionar, aos poucos, o ácido ao álcool a 70% (V/V), agitando fortemente durante 20 segundos, após cada adição.	<input type="text"/>
4. Após a adição de todo o ácido bórico, completar o volume com álcool a 70% (V/V) e agitar durante 20 segundos.	<input type="text"/>
5. Deixar repousar 1 hora, mexendo de 15 em 15 min, e filtrar Hora inicial: 11:25 Final: 12:25	<input type="text"/>
6. Lavar o material utilizado	<input type="text"/>

**Embalagem**

Tipo de embalagem: Frasco de vidro conta gotas

Capacidade do recipiente:  ml

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Frasco de vidro ambar	<input type="text"/>	allpharm

Operador:

**Prazo de utilização e condições de conservação**

Condições de conservação: Local seco e fresco	Operador: <input type="text"/>
Prazo de utilização: 60 dias 02-06-2017	Operador: <input type="text"/>

**Verificação**

de medicamentos manipulados

pag. 2 de 4

Ensaio	Especificação	Resultado	Operador
<b>Caracteres organolépticos</b>			
Cor	Solução incolor	Conforme	
Aspecto	Solução límpida	Conforme	
Quantidade	20 ml (+/-5%)		
Antes do enchimento, verificar, em proveta graduada, o volume da preparação	Quantidade a preparar		
Aprovado <input type="checkbox"/>		Rejeitado <input type="checkbox"/>	
Supervisor <input type="checkbox"/>		Data 03-04-2017	

Nome, moradas e telefone do doente

[Redacted Name and Address]

[Redacted Phone Number]

Nome do prescriptor

[Redacted Prescriber Name]

Anotações

[Redacted Notes]

Cálculo do preço de venda

Matérias-Primas

de medicamentos manipulados

pag. 3 de 4

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quant. Unitaria (s/iva)		Quant. a usar	Factor multiplicativ	Valor da mat.-prima usada na preparação.
	Quantidad adquirida	Preço de aquisição	Quant. unitária	Preço			
Ácido bórico	30	2,24 €	1	0,0747 €	1,024	2,2	0,1682 €
Álcool (70%)	250	5,25 €	1	0,0210 €	20,0	1,9	0,7980 €
<b>Subtotal A</b>							<b>0,9662 €</b>
<b>Honorários de manipulação</b>							
		Forma Farmacêutica	Quantidade	F(€)	Factor multiplicativ	Valor	
Valor referente à quant. base		Solução	20	4,92	3	14,76 €	
Valor Adicional			0	4,92	0,005	0,00 €	
<b>Subtotal B</b>							<b>14,76 €</b>
<b>Material de embalagem</b>							
Materiais de embalagem		Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo		Valor	
Frasco de vidro ambar		1,20 €	2	1,2		2,88 €	
Rótulo		0,10 €	1	1,2		0,12 €	
<b>Subtotal C</b>							<b>3,00 €</b>
<b>Preço de venda ao público do medicamento manipulado</b>							
						(A+B+C)x1,3	24,3441 €
						+ IVA	1,4606 €
<b>Subtotal D</b>							<b>25,8047 €</b>
<b>Dispositivos auxiliares de administração</b>							
Dispositivo		Preço unitário	Quantidade	Valor			
		0,00 €	1	0,00 €			
<b>Subtotal E</b>							<b>0,00 €</b>
Preço final D+E						<b>25,8047 €</b>	
Operator <input type="text"/>						Supervisor <input type="text"/>	
<b>≈</b>							<b>25,80 €</b>

Rubrica do Director técnico  Data

## PARTE III - MONOGRAFIA

### Fibrose Quística e Infecções Respiratórias Relacionadas



Figura 1 - 9dZciZ'8db ; WdhZ'F j 1i X#

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANFQ – Associação Nacional de Fibrose Quística

CBAVD – Ausência Bilateral Congénita dos Canais Deferentes, do inglês *Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens*

CFLD – Doença Hepática relacionada com a Fibrose Quística, do inglês *Cystic Fibrosis related Liver Disease*

CFRD – Diabetes Relacionados com a Fibrose Quística, do inglês *Cystic Fibrosis Related Diabetes*

CFTR – Proteína Reguladora da Condutância Transmembranar da fibrose quística, do inglês *Cystic Fibrosis Transmembranar Regulator*

DIOS – Síndrome da Obstrução Intestinal Distal, do inglês *Distal Intestinal Obstruction Syndrome*

ENaC – Canal Epitelial de Sódio, do inglês *Epithelial Sodium Channel*

FQ – Fibrose Quística

IM – Íleo Meconial

IV – Administração Intravenosa

LSA – Líquido da Superfície Aérea

MCC – Clearance Mucoiliar, do inglês *Mucociliary Clearance*

NE – Elastase Neutrófila, do inglês *Neutrophil elastase*

## RESUMO

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença genética hereditária, autossómica recessiva, que impõe limite à vida. A mutação no gene *CFTR* é responsável pela manifestação clínica multissistémica da doença, afetando principalmente os sistemas gastrointestinal e respiratório. Nas vias respiratórias, a mutação origina alterações na composição do muco que se traduzem na redução da *clearance* mucociliar, na adesão do muco viscoso às superfícies respiratórias e, conseqüentemente, na obstrução respiratória. A inflamação neutrofílica e as infeções bacterianas crónicas são características da doença pulmonar na FQ que originam danos estruturais nos pulmões desde cedo. A mutação cria alterações no ambiente respiratório que reduzem o desenvolvimento normal das bactérias comensais e favorecem a colonização por bactérias oportunistas, contribuindo para a progressão da doença. A disbiose intestinal foi também associada à diminuição da função pulmonar na FQ. Avanços no diagnóstico precoce e no tratamento da doença permitiram um aumento significativo da esperança média de vida. No entanto a falência respiratória continua a ser a principal causa de morte. O desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas alternativas aos antibióticos, como a terapia génica e moduladores da proteína CFTR, pode ter um papel importante no tratamento de FQ na medida em que podem alterar o processo da doença.

**Palavras-chave:** Fibrose quística, gene *CFTR*, obstrução respiratória, infeção, disbiose.

**ABSTRACT**

Cystic Fibrosis (CF) is a life-limiting hereditary genetic autosomal recessive disease. The *CFTR* gene's mutation is responsible for the multisystemic clinic manifestation of the disease, mainly affecting the gastrointestinal tract and respiratory system. In the respiratory tract, the mutation origins modifications in the mucus' composition that translates in a mucociliary clearance reduction, in the adhesion of the viscous mucus to the respiratory surfaces and consequently in the respiratory obstruction. The neutrophilic inflammation and bacterial infections are chronic features of the pulmonary disease in CF that origin early structural damage in the lungs. The mutation causes changes in the respiratory environment that reduces the normal development of commensal bacteria and favours the opportunistic bacteria's development, contributing to the disease progression. The gut dysbiosis was also recently associated with the decrease of lung function in CF. Advances in early diagnosis and in treatment allowed a significant increase in life expectancy. However, respiratory failure is still the main cause of death. The development of new therapeutic approaches, alternative to antibiotics, like genic therapy and *CFTR* protein modulators, may have an important role in CF treatment, as they may change the disease process.

**Key words:** Cystic fibrosis, *CFTR* gene, respiratory obstruction, infection, dysbiosis.

## I – INTRODUÇÃO

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença genética hereditária, autossômica recessiva, com manifestação clínica multissistêmica e que determina o limite de vida dos indivíduos com a doença. (Boutin e Dalpke, 2017)

Em 1938, a FQ foi identificada pela primeira vez como fibrose quística do pâncreas por Dorothy Andersen. A doença foi caracterizada por malabsorção de gorduras e proteínas, e relacionada com complicações intestinais e respiratórias. (Andersen, 1938)

Nas últimas décadas, avanços no diagnóstico precoce e no tratamento da doença permitiram um aumento significativo da esperança média de vida. (White *et al.*, 2017) No entanto, a falência respiratória continua a ser a principal causa de morte, muito associada a infeções respiratórias. (Elborn, 2016)

Ao longo da presente monografia será abordada a FQ, apresentado a sua origem, as suas causas e consequências de que é responsável. Será dada particular relevância às infeções pulmonares como complicações da doença e identidade dos microrganismos subjacentes. Também será analisado o eixo intestino-pulmão, um conceito recentemente implicado na progressão da FQ. Adicionalmente, será dado destaque ao tratamento da FQ, nomeadamente à terapêutica das infeções respiratórias, e serão expostas novas propostas terapêuticas.



## 2 – INTRODUÇÃO À DOENÇA E FISIOPATOLOGIA BASE

A FQ manifesta-se devido a uma mutação do gene codificante da proteína reguladora da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), sendo esta um canal iónico que regula o transporte de Cloro ( $\text{Cl}^-$ ) e Bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ). Para além de ser responsável pela homeostase do transporte destes iões, sabe-se que a proteína CFTR está envolvida em interações com o canal epitelial de sódio (ENaC) e com vias celulares inflamatórias. (Elborn, 2016) Foi demonstrado que a mutação CFTR interfere com células imunitárias, mediando alterações nas respostas inflamatórias e no combate a infeções bacterianas. (Tarique *et al.*, 2017) A FQ afeta os vários órgãos e tecidos onde a CFTR é expressa.

A falha na regulação do transporte iónico por parte da CFTR nas células epiteliais é responsável pela reduzida hidratação e consequente produção e acumulação de muco viscoso no lúmen de vários órgãos, incluindo o fígado, pâncreas, intestino e principalmente os pulmões, causando o seu mau funcionamento. (Boutin e Dalpke, 2017) (Burke *et al.*, 2017) A FQ é uma doença que afeta maioritariamente os sistemas gastrointestinal e respiratório, mas também é conhecida a sua interferência nas glândulas sudoríparas e nos vasos deferentes. (Elborn, 2016)

Há cerca de 60 anos, a principal causa de morte de doentes com FQ estava associada à má absorção pancreática como consequência da mutação. Nesta altura, a esperança média de vida era de poucos meses de idade. Atualmente, com o avançar do conhecimento sobre a fisiopatologia da doença e com o progresso e uso de tratamentos mais direcionados, a esperança média de vida ronda os 40 anos de idade, tendo como primeira causa de morte a falência respiratória. (Elborn, 2016)

## 3 – EPIDEMIOLOGIA

A FQ é uma doença que afeta maioritariamente indivíduos de origem caucasiana, com maior prevalência na Europa, América do Norte e Austrália. (Elborn, 2016)

Segundo a Associação Nacional de Fibrose Quística (ANFQ), em Portugal existem cerca de 400 casos de FQ e nascem entre 30 a 40 crianças com a doença por ano. Estima-se que existam 7 milhões de portadores e 75.000 pessoas afetadas por todo o mundo. (ANFQ)

A Fundação da Fibrose Quística refere que nos Estados Unidos da América, existem mais de 30.000 indivíduos com FQ e que por ano nascem aproximadamente 1000 doentes. (Cystic Fibrosis Foudantion)

Inicialmente, a FQ era considerada uma doença predominante de crianças, uma vez que a esperança média de vida era muito curta. No entanto, têm vindo a ser feitos vários progressos no que diz respeito ao tratamento, inclusive novas terapias direcionadas para o defeito na proteína CFTR, e por isso a longevidade da população afetada tem aumentado. Está assim previsto para 2025 um incremento de cerca de 75% do número de adultos com FQ na Europa e de 20% do número de crianças. A percentagem relativa ao número de crianças foi definida por excesso uma vez que será mais frequente a aplicação de testes de rastreio neonatais. Deste modo serão detectados mais casos em criança que de outro modo poderiam apenas ser descobertos numa fase mais avançada. (Burgel *et al.*, 2015)

O considerável desenvolvimento de tratamentos em prol do aumento da *clearance* do muco nas vias respiratórias e do controlo das infeções pulmonares transformou a FQ numa doença mais prevalente em adultos, ao invés do que acontecia no passado (Figura 2). Contudo, este facto tornou normal o aparecimento de novas complicações. É, assim, cada vez mais importante proceder à criação e estabelecimento de centros de saúde mais adaptados às novas necessidades dos doentes e em constante atualização. (Burgel *et al.*, 2015)

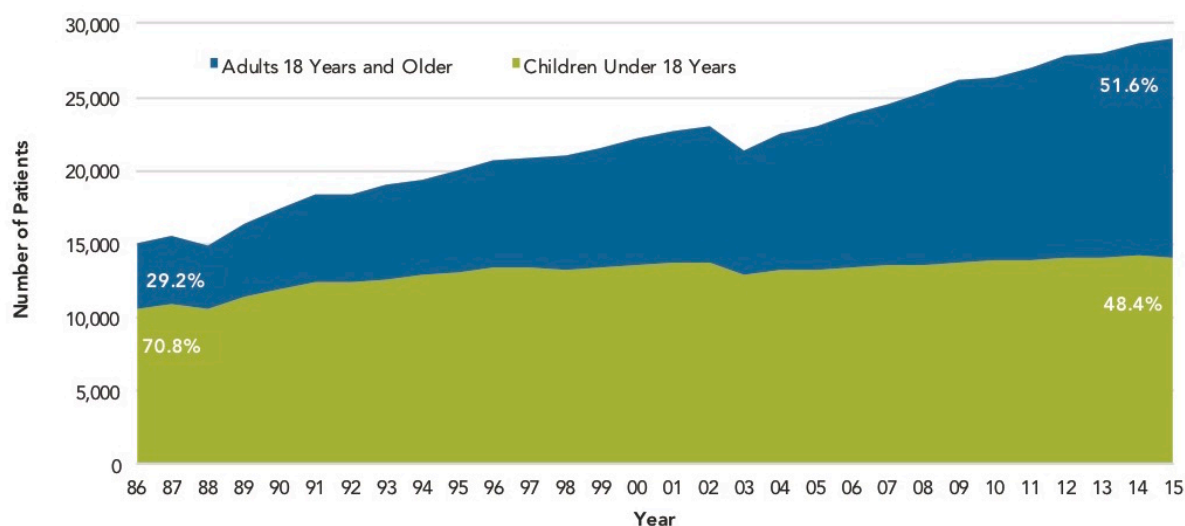


Figura 1 - Número de crianças e adultos com FQ nos Estados Unidos da América. Fonte: (Foundation, 2015).

## 4 – CLASSIFICAÇÃO DAS MUTAÇÕES NO GENE *CFTR*

A FQ é uma doença autossômica recessiva e por isso apenas se manifesta quando ocorre mutação do gene *CFTR* em ambos os cromossomas herdados. (Boyle e Boeck, 2013)

É no braço longo do cromossoma número 7 que se situa o gene codificante da proteína CFTR. (Kerem *et al.*, 1989) Neste gene, formado por 27 exões, (Tsui e Dorfman, 2013) já foram identificadas mais de 2000 mutações sendo a maioria, cerca de 85%, responsável pelo aparecimento da doença. Conforme o tipo de mutação que ocorre, os efeitos repercutidos na proteína podem ser diferentes, podendo afectar a sua produção, função ou estabilidade na membrana celular. Este facto revela que são possíveis diversas abordagens moleculares para o tratamento da doença. (Elborn, 2016)

Em função do efeito produzido na proteína, as mutações no gene *CFTR* podem ser divididas em seis classes (Figura 3).

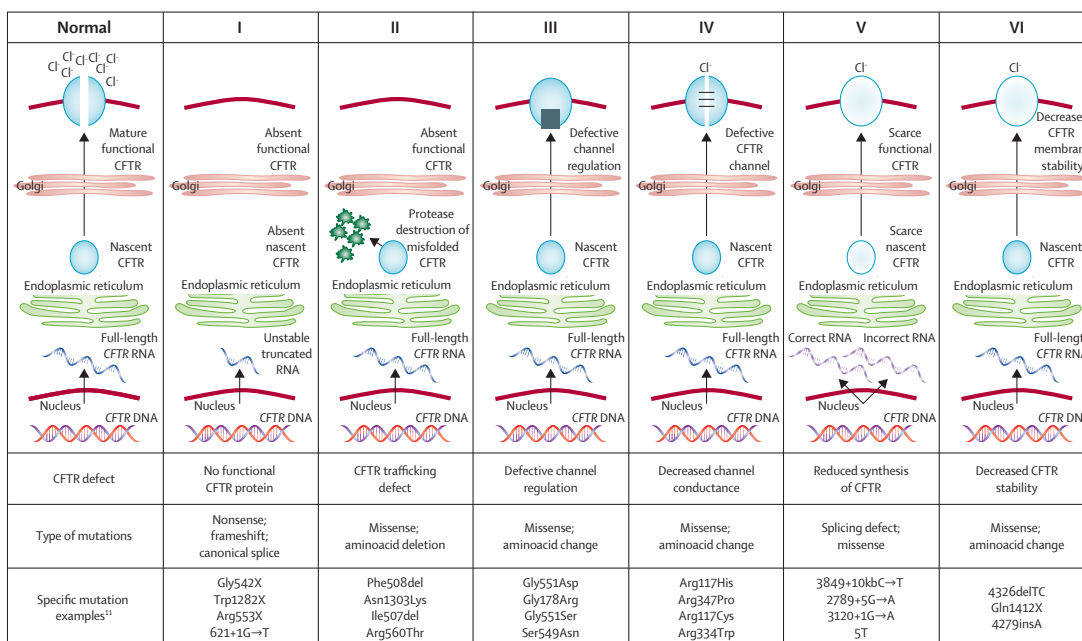


Figura ( - Identificação das seis classes de mutações que ocorrem no gene *CFTR*. Fonte: (Boyle e Boeck, 2013).

Da classe I fazem parte as mutações que resultam em ausência da proteína CFTR, devido a dificuldades na sua produção. Na classe II estão inseridas as mutações que levam à produção de proteína não enrolada e que não alcança a membrana celular. Deste grupo faz parte a mutação mais comum, que origina o fenótipo de FQ F508del. Praticamente 90% das pessoas com a doença têm um dos pares do cromossoma com esta alteração. Na classe III, a

proteína encontra-se na membrana celular, no entanto o canal iónico está na maior parte do tempo fechado, impedindo assim a passagem de  $\text{Cl}^-$ . Já na classe IV, apesar do canal estar aberto, a sua função é muito reduzida. A classe V inclui mutações que originam um número muito reduzido de proteínas CFTR funcionais na membrana celular enquanto a classe VI alberga mutações que geram proteínas muito instáveis na membrana. (Boyle e Boeck, 2013)

Com efeito, as classes I, II e III estão associadas a um fenótipo mais severo da doença devido à falta de função da proteína CFTR enquanto as classes IV, V e VI permitem uma função residual da proteína e por isso um fenótipo correspondente mais ligeiro. (Elborn, 2016)

## 5 – CONSEQUÊNCIAS ASSOCIADAS À FIBROSE QUÍSTICA

A FQ é uma doença multissistémica uma vez que a proteína CFTR é expressa nas células epiteliais de vários órgãos, entre os quais: pulmões, fígado, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e vasos deferentes. (Sternen, D.; Cheng, E.; Cutting, 2017)

### 5.1 - VIAS RESPIRATÓRIAS

Como já foi inicialmente referido, a principal causa de morte em indivíduos com FQ é a falência respiratória. A progressão das complicações pulmonares crónicas da doença está relacionada com a obstrução das vias respiratórias provocada pelo muco. (Zhou-suckow et al., 2017) (Elborn, 2016)

As vias respiratórias de um indivíduo saudável estão cobertas por uma fina camada de muco, constituído por uma mistura de proteínas, lípidos, mucinas, iões e água, que é secretado pelas células epiteliais e glândulas submucosas. Este revestimento de muco aprisiona bactérias, vírus e alérgenos que entram através da respiração e se depositam na superfície respiratória. O movimento dos cílios permite a eliminação destes microrganismos dos pulmões. A *clearance* mucociliar (MCC) constitui, assim, uma função de proteção e um sistema de defesa inata destes órgãos. (Zhou-suckow et al., 2017)

O papel da proteína CFTR nas vias respiratórias passa por manter em equilíbrio o líquido da superfície aérea (LSA), através da dupla função como canal secretor de  $\text{Cl}^-$  e regulador do ENaC, que promove a absorção de sódio ( $\text{Na}^+$ ). (Boyle e Boeck, 2013) (Chambers, Rollins e Tarran, 2007)

Na FQ, a mutação no gene *CFTR* provoca a disfunção do canal de  $\text{Cl}^-$  e a

desregulação do ENaC, conduzindo ao aumento de reabsorção celular de  $\text{Na}^+$  e de água e diminuindo o volume de LSA (Figura 4). (Boyle e Boeck, 2013) A alteração na homeostase do transporte iónico provoca a desidratação da superfície respiratória e resulta numa hiperconcentração do muco. Este fica mais viscoso e tende a aderir à superfície respiratória provocando a compressão dos cílios e reduzindo assim a MCC. O conseqüente excesso de muco provoca a obstrução das vias respiratórias, o que causa dificuldade na passagem de ar, e o facto de o muco ser mais viscoso torna também mais fácil o aprisionamento de microrganismos, proporcionando um nicho para infeções bacterianas que se revelam crónicas. (Zhou-suckow *et al.*, 2017)

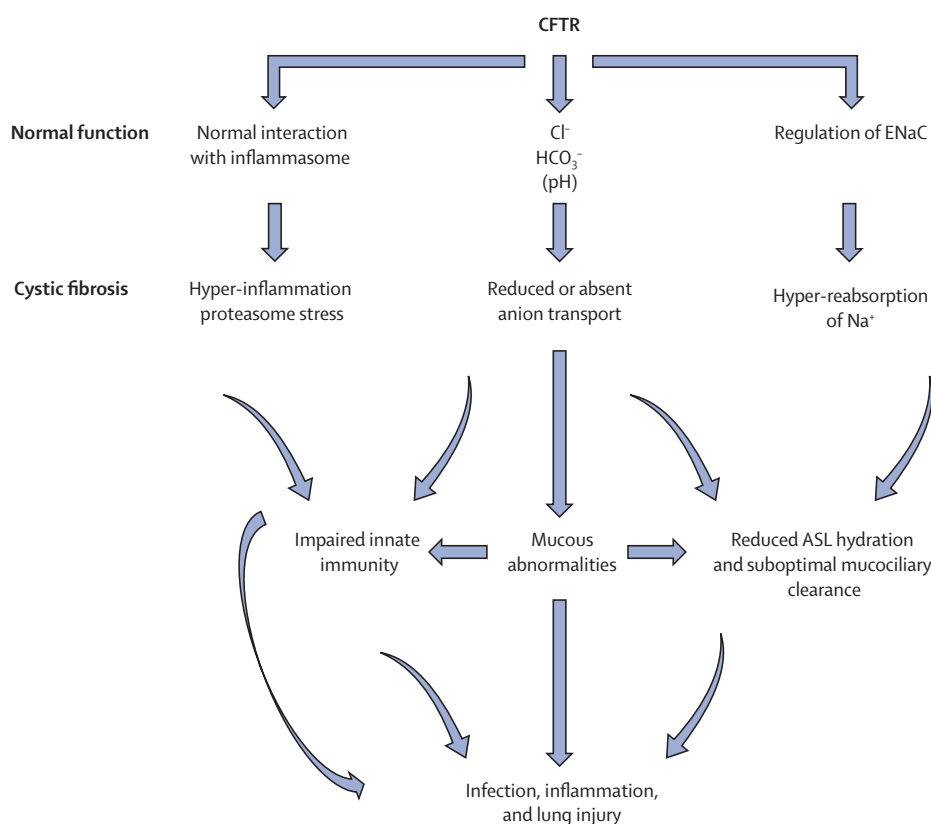


Figura ) - Consequências da mutação no gene *CFTR* nas vias respiratórias.  
Fonte: (Elborn, 2016)

Os níveis de  $\text{HCO}_3^-$  no muco de doentes com FQ também se encontram alterados. A sua baixa concentração provoca o aumento de viscosidade do muco e favorece a sua adesão à superfície respiratória. (Elborn, 2016) Para além disso, também interfere com o pH, um parâmetro que demonstrou importância na função de proteínas antimicrobianas. A redução de pH, devido à falta de  $\text{HCO}_3^-$  no LSA reduz a função destas proteínas, diminuindo a morte das bactérias oportunistas e comprometendo a imunidade. (Keiser *et al.*, 2015)

Estudos em crianças com FQ, e em indivíduos com outras doenças obstrutivas crónicas, demonstraram uma considerável inflamação neutrofílica nos pulmões, mesmo na ausência de infeção bacteriana, concluindo-se assim que a disfunção da MCC, por si só, desencadeia a inflamação das vias respiratórias. A inflamação provoca a hipersecreção de mucinas que aumentam a espessura do muco contribuindo para a obstrução respiratória. (Zhou-suckow *et al.*, 2017)

A alteração na MCC, com acumulação excessiva de muco viscoso, e a obstrução das vias respiratórias contribuem para a inflamação e para o aumento de susceptibilidade a infeções pulmonares crónicas em doentes com FQ. (Zhou-suckow *et al.*, 2017) Estas consequências têm início numa fase precoce da doença e conduzem à deterioração estrutural e funcional dos pulmões ao longo do tempo, terminando em falência respiratória. (Boutin e Dalpke, 2017)

Está descrita a morte de células epiteliais das vias respiratórias associada a uma severa obstrução respiratória em indivíduos com FQ, o que diminui a sua função pulmonar. Uma vez que no pulmão se gera um ambiente inflamatório rico em neutrófilos, está também presente uma grande quantidade de elastase neutrofílica (NE), um poderoso agente na patogénese do enfisema e bronquiectasia em doentes com FQ. Para além da elevada secreção de NE, a acumulação de mucinas pode gerar efeitos imunomodulatórios. (Zhou-suckow *et al.*, 2017) A obstrução causada pelo muco origina a ativação de macrófagos que, para além de estarem alterados e não conseguirem eliminar bactérias, contribuem também para danos estruturais dos pulmões. (Tarique *et al.*, 2017) (Zhou-suckow *et al.*, 2017)

Apesar de a bronquiectasia e as exacerbações de infeções pulmonares serem as consequências mais frequentes da FQ, existem outras complicações pulmonares associadas à doença, entre elas: pneumotorax, hemoptise, rinosinusite, hipertensão pulmonar. (Ronan, Elborn e Plant, 2017)

## 5.2 - GLÂNDULAS SUDORÍPARAS

Nas glândulas sudoríparas, e antes de chegar à superfície da pele, o suor produzido sofre um conjunto de alterações ao longo do ducto glandular, incluindo a reabsorção de Cl<sup>-</sup> e de Na<sup>+</sup>. No entanto, num indivíduo com FQ, há uma desregulação na reabsorção de Cl<sup>-</sup> do suor devido ao mau funcionamento da proteína CFTR. Nestas condições, a quantidade de NaCl no suor aumenta, diminuindo a quantidade de Na<sup>+</sup> disponível que pode ser reabsorvida

e tornando mais elevada a concentração de sal no suor, à superfície da pele. (Rowe, Miller e Sorscher, 2005)

### 5.3 - VASOS DEFERENTES

Mais de 95% dos homens com FQ são inférteis. (Sternen, D.; Cheng, E.; Cutting, 2017) Na maioria dos indivíduos, este problema deve-se ao facto da mutação no gene *CFTR* causar Ausência Bilateral Congénita dos Canais Deferentes (CBAVD), originando azoospermia. Consoante a o tipo de mutação, a manifestação clínica pode ser diferente e pode ditar a fertilidade ou infertilidade. (Ronan, Elborn e Plant, 2017) Entre outros fenótipos possíveis, estão descritos: obstrução dos canais deferentes, obstrução do epidídimo, obstrução do canal ejaculatório e ausência das vesículas seminais. (Flannigan, 2017) Como em grande parte dos casos de FQ a espermatogénese ocorre de forma natural, é possível recorrer a técnicas de reprodução assistida para possibilitar uma gravidez.

Indivíduos do sexo feminino com FQ são normalmente férteis, no entanto, em algumas mulheres, a alteração na proteína *CFTR* causa o espessamento do muco cervical, o que pode contribuir para a infertilidade. (Sternen, D.; Cheng, E.; Cutting, 2017)

### 5.4 - FÍGADO E CANAIS BILIARES

Grande parte dos indivíduos com FQ apresentam testes de função hepática com valores alterados, no entanto, estes resultados nem sempre significam uma doença hepática relacionada com fibrose quística (CFLD). Para se diagnosticar a CFLD é necessário que se verifiquem pelo menos duas das seguintes evidências: hepatomegalia, alteração nos níveis de transaminases hepáticas e gama glutamiltransferase (GGT) e evidência de dano estrutural hepático que não a hepatomegalia. (Ronan, Elborn e Plant, 2017)

A CFLD surge como uma consequência da mutação no gene *CFTR* que causa o espessamento e maior viscosidade das secreções biliares. Estas, por sua vez, têm pouca mobilidade e por isso estagnam, provocando a obstrução dos canais biliares, o que pode levar a uma cirrose hepática. (Ronan, Elborn e Plant, 2017) A CFLD é uma cirrose biliar cuja incidência é mais frequente até aos 20 anos de idade e pode originar hipertensão portal e falência hepática. (Smyth *et al.*, 2014) Nestes doentes a progressão da CFLD é variável, (Sternen, D.; Cheng, E.; Cutting, 2017) podendo também ocorrer colelitíase, esteatose hepática, colangite esclerosante e disfunção hepática induzida por medicação. (Ronan, Elborn

e Plant, 2017)

A cirrose hepática é a causa mais comum, não respiratória, de morte em doentes com FQ, constituindo 2,5% das mortes causadas pela doença. (Ronan, Elborn e Plant, 2017)

### 5.5 - PÂNCREAS

Cerca de 85 a 90% das pessoas com FQ apresentam insuficiência pancreática. Esta condição ocorre devido ao reduzido transporte do suco pancreático que contém as enzimas digestivas, obrigando assim a uma autodigestão pancreática e impedindo a sua função. Esta insuficiência no pâncreas exócrino gera a malabsorção dos nutrientes necessários, pouco ganho de peso, inchaço e/ou flatulência.

A insuficiência pancreática em doentes com FQ tende a piorar com a idade, e indivíduos cujo pâncreas funcionava normalmente podem passar a ser insuficientes pancreáticos ao longo do tempo.

A pancreatite é uma manifestação mais característica de mutações CFTR responsáveis por um fenótipo mais ligeiro (tipo IV a VI), com o pâncreas funcional. Pensa-se que os episódios de pancreatite aguda têm origem em situações pontuais de obstrução do ducto pancreático devido às secreções semi-viscosas. (Ronan, Elborn e Plant, 2017) Quando estas ocorrências surgem com alguma frequência, podem determinar a transformação de um pâncreas suficiente para insuficiente. (Smyth *et al.*, 2014)

A diabetes relacionada com a fibrose quística (CFRD) é uma comorbilidade muito comum, atingindo cerca de 40% dos adultos. (Elborn, 2016) Com a progressiva destruição da função pancreática, há uma redução na quantidade de células beta, o que resulta numa diminuição de insulina produzida. Está também descrito que o desenvolvimento de CFRD está associado a um declínio na função respiratória e aumento de frequência de exacerbações pulmonares. (Ronan, Elborn e Plant, 2017)

### 5.6 - GASTROINTESTINAL

Cerca de 10 a 15% de doentes com FQ nascem com íleo meconial (IM). A obstrução do íleo ocorre devido à acumulação de muco e material fecal e ainda pela má mobilidade gastrointestinal. (Ronan, Elborn e Plant, 2017)

O síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS) é uma complicação da doença que se caracteriza por episódios intermitentes de obstrução, principalmente no esfíncter



ileocecal. Entre os factores que podem causar DIOS, estão descritos o IM, Insuficiência pancreática, CFLD e colonização bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa*. (Ronan, Elborn e Plant, 2017)

A obstipação crónica é outro possível fenótipo da doença. Atinge cerca de 40% dos indivíduos com FQ e distingue-se do DIOS pelo seu quadro clínico gradual. (Ronan, Elborn e Plant, 2017)

## 6 – TRATAMENTO

O tratamento convencional da FQ tem sido sempre mais direccionado para as consequências do defeito na proteína CFTR, abordando assim o combate à obstrução das vias respiratórias, à inflamação e às infeções pulmonares e o mantimento de um estado nutricional adequado. (Brodlie *et al.*, 2015)

A utilização de agentes mucolíticos e de re-hidratação da superfície respiratória permitem a fluidificação do muco e o seu desprendimento, aumentando a MCC. (Edmondson e Davies, 2016)

A inflamação tem uma ação determinante na progressão da doença pulmonar associada à FQ. Estudos feitos com corticosteróides e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) demonstraram que apenas a utilização de ibuprofeno apresentou efeitos benéficos consideráveis em indivíduos com esta doença, ao desacelerar o declínio da função pulmonar. No entanto, não é uma molécula amplamente usada, (Elborn, 2016) uma vez que a inibição dos neutrófilos inflamatórios pode comprometer a defesa antibacteriana e agravar a infeção e progressão da doença. (Zhou-suckow *et al.*, 2017)

A doença pulmonar progressiva, devido às infeções crónicas e recorrentes, obriga ao tratamento com antimicrobianos. A utilização de antibióticos pode ser feita em quatro contextos diferentes: profilaxia, eliminação de infeção primária, supressão de uma infeção crónica e tratamento de exacerbações. Quando a medicação deixa de ser eficaz, a oxigenoterapia ou o transplante pulmonar são as únicas opções. (Edmondson e Davies, 2016) (Smyth *et al.*, 2014)

Recentemente têm sido desenvolvidas terapias que vão atuar na origem do problema e corrigir o defeito na proteína CFTR. Estas terapias inovadoras baseiam-se em dois conceitos: terapia das moléculas pequenas e a terapia molecular ou génica. (Elborn, 2016)

As moléculas pequenas, que fazem parte da primeira terapia apresentada, são moduladores da proteína CFTR, ou seja, são fármacos que vão modular a proteína e corrigir o seu defeito. Dividem-se em 3 grupos:

1. Potenciadores – Recuperam e aumentam a função da proteína CFTR, quando há uma função residual. Consequentemente, atuam nas proteínas alteradas pelas classes mutacionais III e IV. O ivacaftor demonstrou uma significativa melhoria na função pulmonar e na qualidade de vida dos doentes;
2. Corretores – Atuam nas proteínas originadas pelas mutações de classe II, uma vez que melhoram o processamento intracelular, aumentando a expressão da proteína. Foi demonstrado que a utilização de lumacaftor tem efeitos mais benéficos quando combinado com o ivacaftor do que em monoterapia;
3. Agentes “read-through” - promovem a transcrição de CFTR ao tornarem o codão de terminação precoce “invisível” ao ribossoma, permitindo a formação da proteína completa. Atuam no defeito provocado pela mutação de classe I. A molécula ataluren constitui um exemplo. (Edmondson e Davies, 2016) (Brodie *et al.*, 2015)

Estas terapias inovadoras constituem um potencial tratamento já que são direcionadas para mutações CFTR específicas e podem alterar o processo da doença. (Brodie *et al.*, 2015)

A terapia molecular ou génica, através de uma ação molecular, corrige a mutação ao nível do DNA ou RNA, possibilitando a produção de uma proteína normal. Ao contrário do que acontece na terapia das moléculas pequenas, a terapia génica pode ser aplicada a todos os tipos de mutação. Uma vez que o seu alvo é a origem das consequências da doença, se for utilizada desde cedo, pode prevenir as complicações pulmonares. (Griesenbach, Pytel e Alton, 2015)

Para o tratamento da insuficiência pancreática são utilizadas terapêuticas de substituição das enzimas digestivas, suplementos vitamínicos e dietas apropriadas às necessidades nutricionais de cada pessoa. (Elborn, 2016) No caso de uma pancreatite, o tratamento engloba uma hidratação intravenosa, devido à desidratação severa provocada pela inflamação, e pode ser necessário recorrer a antibióticos. (Ronan, Elborn e Plant, 2017) (Smyth *et al.*, 2014)

No caso de CFLD, está descrito em *guidelines* o uso de ácido ursodesoxicólico que reduz ou normaliza os valores da função hepática. Em determinados casos pode ser necessário recorrer ao transplante de fígado. Foi demonstrado que o uso de ivacaftor, como

terapia de modulação, também tem influência na CFDL, observada através de um caso de reversão de esteatose hepática. (Ronan, Elborn e Plant, 2017)

O tratamento da obstipação em doentes com FQ passa pela hidratação oral, amolecedores de fezes ou laxantes e muito raramente são usados enemas. No caso de DIOS, para além dos procedimentos anteriores, pode ser necessária a hidratação intravenosa (IV), aspiração nasogástrica ou cirurgia. (Smyth *et al.*, 2014) O tratamento de IM, por métodos cirúrgicos ou não, é muito importante pois caso contrário é fatal. (Rowe, Miller e Sorscher, 2005) (Smyth *et al.*, 2014)

## **7 – INFEÇÕES PULMONARES RELACIONADAS COM A FQ**

As infeções pulmonares crónicas e suas frequentes exacerbações fazem parte das principais características da FQ. (Ronan, Elborn e Plant, 2017) Provocadas por bactérias, vírus e/ou fungos, contribuem para a elevada mortalidade da doença. Estas infeções desencadeiam respostas inflamatórias e contribuem para prejuízos estruturais nos pulmões desde cedo, influenciando fases mais tardias da FQ. (Boutin e Dalpke, 2017)

### 7.1 - A ORIGEM DAS INFEÇÕES PULMONARES

Inicialmente, acreditava-se que os pulmões eram ambientes estéreis. No entanto, foi descoberta uma elevada diversidade de microrganismos que habitam nestes órgãos, mesmo em indivíduos saudáveis, criando-se um conceito polimicrobial. (Boutin e Dalpke, 2017)

Nas vias respiratórias são frequentemente observados microrganismos comensais, benéficos e potencialmente patogénicos, que estabelecem relações entre si e com o ambiente onde estão inseridos, formando uma comunidade ecológica. (Piters, Sanders e Bogaert, 2015) O termo microbiota é atribuído a esta comunidade de microrganismos, cujas composição e atividade são responsáveis por diversas funções fisiológicas, imunitárias e de saúde no hospedeiro. (Casadevall e Pirofski, 2015) (Ottman *et al.*, 2012) As bactérias residentes exercem um papel protetor das vias respiratórias através da modulação do sistema imune e pelo facto de oferecerem resistência à colonização por invasores patogénicos. (Segal e Blasser, 2015)

O desenvolvimento da microbiota pulmonar pode ser explicado a partir de dois modelos: o modelo da ilha e o modelo neutro. (Boutin e Dalpke, 2017)

Segundo o modelo da ilha, as vias respiratórias superiores funcionam como um continente. Este serve de fonte para a colonização de ilhas, que correspondem às vias respiratórias inferiores. (Whiteson *et al.*, 2014) A teoria considera a cavidade oral e a garganta as principais fontes de migração de microrganismos para os pulmões, via microaspiração, apesar de o transporte também poder ocorrer a partir da cavidade nasal ou intestino. (Boutin e Dalpke, 2017)

O modelo neutro refere que existe um equilíbrio entre a migração e eliminação dos microrganismos nas vias respiratórias e portanto, quanto maior for a quantidade de determinadas bactérias no continente, maior é a probabilidade de essas bactérias migrarem e colonizarem as vias respiratórias inferiores. Conforme o modelo apresentado, num indivíduo saudável, o equilíbrio da comunidade ecológica sobrepõe-se à pressão seletiva sobre as espécies que os fatores regionais de crescimento presentes no ambiente pulmonar poderiam suscitar, e por isso o resultado final é neutro. (Venkataraman *et al.*, 2015) (Dickson *et al.*, 2015)

O sistema respiratório superior filtra, humidifica e aquece o ar inalado, permitindo o contacto entre o ambiente externo e as vias respiratórias inferiores e aparelho gastrointestinal. (Piters, Sanders e Bogaert, 2015)

Numa situação normal, existem fatores intrínsecos no nariz que permitem o desenvolvimento de uma microbiota nasal saudável, em equilíbrio.

No entanto, a mutação no gene *CFTR* origina um muco mais viscoso e compromete as respostas de defesa na cavidade nasal. São estas alterações no ambiente, e não a relação entre microrganismos, que vão favorecer a colonização por bactérias oportunistas e reduzir a capacidade de desenvolvimento normal das bactérias comensais benéficas. Tendo em conta o modelo da ilha, a disbiose nasal originada aumenta a probabilidade de infeção das vias respiratórias inferiores, pelos microrganismos oportunistas que se estabeleceram na cavidade nasal, o que explica a elevada incidência de *Staphylococcus aureus* nos pulmões numa fase precoce da doença. (Boutin e Dalpke, 2017) Para além disso, é responsável por uma estimulação repetitiva do sistema imunitário que pode modular a susceptibilidade das vias respiratórias inferiores a infeções secundárias. (Elborn, 2016)

Verifica-se assim que a microbiota das vias respiratórias superiores pode ter uma ação protetora quando está em equilíbrio ou, no caso de uma disbiose, facilitar a aquisição de agentes patogénicos. (Segal e Blasser, 2015)

Vários estudos demonstraram que a microbiota existente nos pulmões de indivíduos saudáveis, ou num estado inicial de FQ, é muito semelhante à comunidade ecológica prevalente na garganta. Deste modo, é considerada a principal fonte de migração microbiana.

(Boutin e Dalpke, 2017) (Piters, Sanders e Bogaert, 2015)

No entanto, a progressão da FQ é acompanhada por alterações no microambiente pulmonar, que geram um desequilíbrio na relação entre migração e eliminação e protagonizam a seleção regional dos microrganismos. Ou seja, a colonização dos pulmões ocorre por migração a partir das vias respiratórias superiores mas, a dada altura, torna-se independente e desenvolve-se separadamente (Figura 5). (Boutin e Dalpke, 2017)

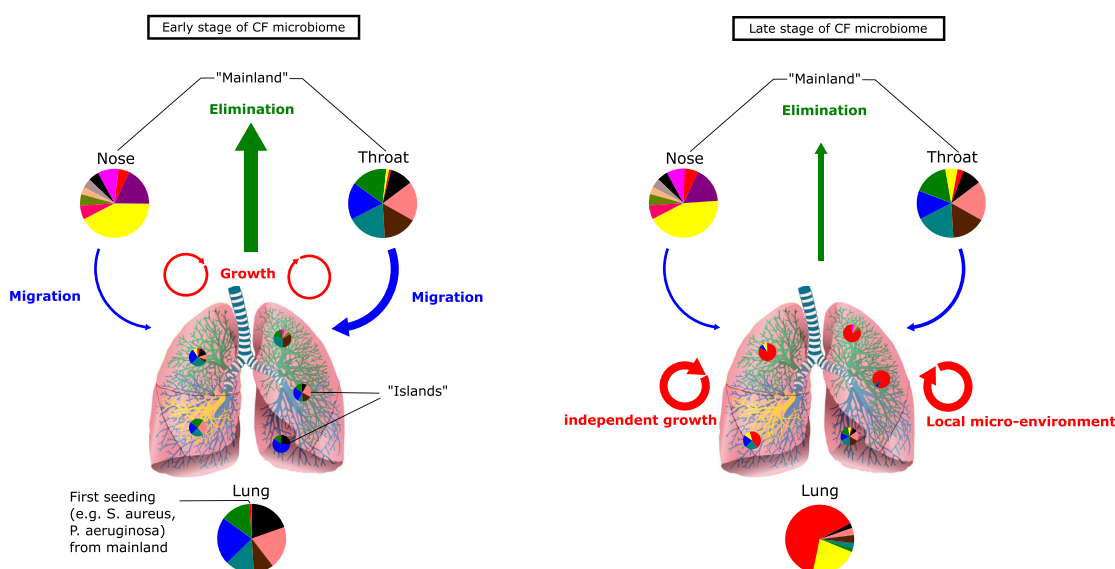


Figura \* - Aquisição e evolução da microbiota nas vias respiratórias de indivíduos com FQ.

Fonte: (Boutin e Dalpke, 2017)

Entre os fatores locais de crescimento, que determinam o desenvolvimento de estirpes patogênicas e específicas, encontram-se: pH, composição e estrutura do muco, MCC e imunidade. Estes elementos, para além de atuarem diretamente nas bactérias, podem ter um efeito indireto no seu crescimento, através das interferências que causam nas interações da comunidade.

Pode-se concluir assim que, o modelo neutro apenas se verifica em estados iniciais da doença, no início da colonização das vias respiratórias inferiores. Com a progressão da doença, os fatores regionais são mais determinantes e originam infecções pulmonares recorrentes que se tornam crónicas. Outra causa pode ser a frequente utilização de antibióticos de largo espectro, que exercem uma pressão seletiva e afetam toda a microbiota. (Boutin e Dalpke, 2017)

A favorecida abundância relativa de determinados microrganismos patogênicos e a consequente diminuição da diversidade da microbiota pulmonar estão relacionadas com a diminuição da função pulmonar. (Elborn, 2016) A elevada diversidade está relacionada com

mais estabilidade clínica e melhor função pulmonar. (Frayman *et al.*, 2017) Os diferentes fenótipos da doença pulmonar, observados em indivíduos com a mesma mutação, podem ser atribuídos a diferenças na composição microbiota e na sua interação com o sistema imunitário. (Shukla *et al.*, 2017)

## 7.2 - MICRORGANISMOS RESPONSÁVEIS PELAS INFEÇÕES

O desenvolvimento da metagenómica possibilitou o estudo em maior detalhe das comunidades microbianas existentes, tanto em indivíduos com FQ como em indivíduos saudáveis.

Nos primeiros meses de vida, a cavidade nasal é colonizada por uma elevada diversidade de microrganismos, entre os mais típicos: géneros *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Moraxella*, *Dolosigranulum*, *Streptococcus* e *Staphylococcus*. Ao longo do tempo, a diversidade mantém-se semelhante mas a predominância tende a convergir para um destes géneros. (Piters, Sanders e Bogaert, 2015)

Numa situação normal, as bactérias do género *Staphylococcus* não se tornam a espécie dominante, uma vez que não conseguem competir com outras bactérias comensais, o que demonstra a tendência para o desenvolvimento de uma microbiota saudável.

Estudos demonstraram que as abundâncias relativas de *Moraxella*, *Corynebacterium* e *Dolosigranulum* correspondem a perfis de saúde mais estáveis. (Boutin e Dalpke, 2017) Por outro lado, a prevalência de *Streptococcus* e aquisição frequente de *Haemophilus influenzae* estão associadas a infeções respiratórias mais frequentes. (Piters, Sanders e Bogaert, 2015)

A mutação do gene *CFTR* provoca alterações no ambiente da cavidade nasal e, consequentemente, redução da abundância relativa de *Moraxella*, *Corynebacterium* e *Dolosigranulum*. A disbiose nasal estabelecida, favorece o crescimento e desenvolvimento dos microrganismos patogénicos oportunistas, como *S. aureus*, que podem infetar os pulmões. (Boutin e Dalpke, 2017)

As repetitivas infeções respiratórias provocadas por bactérias como *H. influenzae* e *S. aureus*, resultam em respostas inflamatórias intensificadas que danificam os pulmões e aumentam a susceptibilidade a infeções secundárias, por bactérias de gram-negativo ou outros microrganismos patogénicos. (Elborn, 2016)

Estudos demonstraram que *S. aureus* pode aumentar o desenvolvimento e virulência de *P. aeruginosa*. *S. aureus* é assim, um importante agente patogénico da fase inicial da FQ, uma vez que pode auxiliar a bactéria *P. aeruginosa* a instalar-se nos pulmões. (Boutin e

Dalpke, 2017)

A microbiota, existente na garganta, de um indivíduo saudável, é constituída pelas bactérias comensais: *Veillonella*, *Prevotella*, *Leptotrichia* e *Fusobacterium* e pelos microrganismos potencialmente patogénicos: *Streptococcus*, *Haemophilus* e *Neisseria*. (Piters, Sanders e Bogaert, 2015)

Foi demonstrado que o género *Streptococcus* pode inibir *P. aeruginosa* quando é o primeiro colonizador e que a espécie *Streptococcus salivarius* consegue inibir bactérias de gram-negativo. Estas interações microbianas constituem mecanismos importantes que permitem a existência de uma comunidade microbiota saudável e estável na garganta, mesmo quando há infeção nas vias respiratórias inferiores, e que é pouco sensível a alterações provocadas por mutação no gene *CFTR*. (Boutin e Dalpke, 2017)

Como já foi referido anteriormente, a composição da microbiota dos pulmões, tanto num indivíduo saudável como em estado inicial de FQ, é muito semelhante à da garganta. Os géneros *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* e *Neisseria* são os mais comuns e abundantes nas vias respiratórias inferiores. (Venkataraman et al., 2015) (Boutin e Dalpke, 2017)

Num indivíduo com FQ, a partir de certa fase da doença, fatores ambientais determinam a alteração da microbiota nos pulmões. A disbiose facilita a colonização por microrganismos oportunistas e as bactérias patogénicas encontradas predominantemente nas infeções pulmonares são *P. aeruginosa* e *S. aureus*, que estão associadas a uma elevada inflamação respiratória. As bactérias *H. influenzae* e *Burkholderia cepacia* também podem ter um papel significativo na infeção. (Shukla et al., 2017) (Frayman et al., 2017)

Outros microrganismos têm surgido na doença pulmonar em FQ, mas de carácter mais atípico, entre eles: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, micobactéria não tuberculosa e fungos. (Boutin e Dalpke, 2017) As infeções virais também podem induzir ambientes inflamatórios, facilitando a invasão patogénica de bactérias. (Piters, Sanders e Bogaert, 2015)

Estudos realizados às vias respiratórias inferiores de crianças com FQ revelaram que a diversidade da microbiota diminui com a idade. (Frayman et al., 2017) Foi demonstrado que a diminuição da diversidade da microbiota nos pulmões e a predominância de microrganismos patogénicos estão associadas a uma elevada inflamação das vias respiratórias e consequente progressão da doença pulmonar na FQ. (Hoppe e Zemanick, 2017) (Frayman et al., 2017)

### 7.3 - EIXO INTESTINO-PULMÃO

Recentemente a microbiota do intestino foi considerada um importante elemento associado a exacerbações pulmonares na FQ. (Shukla *et al.*, 2017)

A microbiota intestinal tem um papel fundamental na maturação de células do sistema imunitário, participando na imunidade sistêmica e, conseqüentemente, no sistema de defesa existente nos pulmões. À influência que a microbiota do intestino exerce sobre a imunidade pulmonar é concedido o termo eixo intestino-pulmão (Figura 6). (Boutin e Dalpke, 2017) As microbiotas pulmonar e intestinal iniciam a sua colonização logo após o nascimento do indivíduo e partilham algumas espécies em comum. (Burke *et al.*, 2017)

Em pessoas com FQ, a mutação no gene *CFTR* origina alterações estruturais e funcionais no intestino e nas vias respiratórias, que se repercutem na diversidade da colonização nestes microambientes (Figura 6). (Boutin e Dalpke, 2017) Tal como nos pulmões, a doença provoca uma diminuição na diversidade da microbiota intestinal. A redução das bactérias comensais existentes no intestino pertencentes aos géneros *Bifidobacterium* e *Bacteroides*, diminui a função imunitária, aumentando a suscetibilidade para a aquisição de microrganismos patogénicos oportunistas. (Segal e Blasser, 2015)

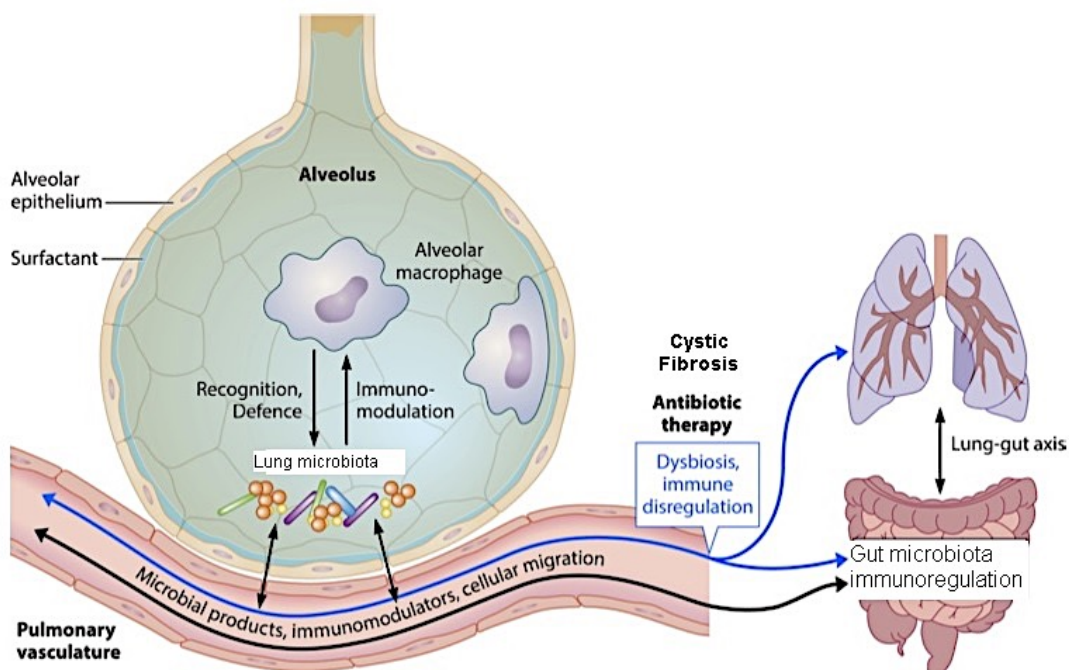


Figura + - Eixo intestino-pulmão e conseqüências da FQ e da utilização de antibióticos nesta relação. Adaptada de (Hong *et al.*, 2016)



A microbiota pulmonar pode ser afetada pela comunidade intestinal através do transporte de microrganismos, seus metabolitos ou ainda pela deficiência imunitária gerada. Deste modo, a disbiose no intestino, que ocorre muito cedo em indivíduos com FQ, pode ser responsável por uma disbiose pulmonar e consequente infecção, que contribui para a progressão da doença. Investigações demonstraram que em indivíduos com FQ, vários géneros de microrganismos aumentam ou diminuem simultaneamente nas duas microbiotas e que géneros que colonizam os pulmões estiveram previamente no intestino. (Boutin e Dalpke, 2017)

Efetivamente, segundo vários estudos, a diminuição da diversidade da microbiota intestinal está associada à diminuição da função pulmonar. (Burke *et al.*, 2017)

Avaliando a microbiota intestinal em indivíduos com FQ, foi demonstrada uma diminuição de vários géneros de bactérias comensais, entre os quais: *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* e *Bacteroides*. Os géneros *Prevotella* e *Vellonella*, que também se encontram presentes na microbiota pulmonar, sofrem uma redução acentuada em ambas as comunidades. Contrariamente, observou-se o aumento da abundância relativa de microrganismos patogénicos como *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Shigella* e *Clostridium*. (Boutin e Dalpke, 2017) (Burke *et al.*, 2017) (Shukla *et al.*, 2017)

Não só as alterações gastrointestinais, provocadas pela mutação CFTR, são responsáveis pela disbiose intestinal, como também o uso crónico de antibióticos no tratamento das infeções pulmonares na FQ. O uso de antibióticos pode ainda aumentar a probabilidade de se desenvolverem estirpes resistentes. (Burke *et al.*, 2017)

Foram realizados estudos sobre a utilização de probióticos em indivíduos com FQ, que demonstraram um efeito benéfico na microbiota intestinal e na doença pulmonar, com menos exacerbações. As bactérias que se encontram em reduzida quantidade no intestino de indivíduos com FQ podem ser possíveis alvos para a terapia com probióticos. (Burke *et al.*, 2017)

#### 7.4 - TRATAMENTO DAS INFEÇÕES NA FQ

Nos últimos anos, a esperança média de vida de doentes com FQ aumentou consideravelmente. No entanto a falência respiratória continua a ser responsável pela morte da maioria dos indivíduos. Deste modo, é importante preservar a função pulmonar através do tratamento adequado das infeções, uma das principais causas da progressão da doença. (Elborn, 2016)

Nos primeiros anos de vida, o recurso à antibioterapia para a profilaxia de infeções por *S. aureus* é um tema controverso. A utilização de flucloxacilina, como prevenção da infeção, é defendida por alguns países e desaconselhada por outros, devido à possibilidade de aquisição de resistências. (Smyth *et al.*, 2014)

No tratamento de infeções primárias e recorrentes por *S. aureus* são utilizados antibióticos orais (Elborn, 2016), como é o exemplo da flucloxacilina. (APFQ) Segundo as *guidelines* da Sociedade Europeia de Fibrose Quística, de forma a erradicar a bactéria *P. aeruginosa*, no caso de uma infeção primária, existem dois tipos de tratamento: tobramicina por inalação ou a associação de ciprofloxacina oral com colistina por inalação.

Se se tratar de uma infeção crónica, as hipóteses apresentadas são: tobramicina por inalação, recomendada pelas *guidelines* americanas, aztreonam ou colistina, recomendadas pelas *guidelines* europeias. (Smyth *et al.*, 2014) O uso de antibióticos inalatórios permite que uma elevada concentração de princípio ativo chegue diretamente ao local onde as bactérias persistem, com o objetivo de diminuir a exposição e toxicidade. (Bodnár *et al.*, 2016) Apesar de ter aumentado significativamente a esperança de vida, não significa que se consiga uma erradicação total dos microrganismos patogénicos. (Krylov *et al.*, 2016)

No tratamento de exacerbações das infeções pulmonares é necessária uma abordagem multidisciplinar. Esta deve englobar antibióticos e fármacos que auxiliem a MCC e anti-inflamatórios. Quando a causa é a bactéria *P. aeruginosa*, ou outras bactérias de gram-negativo, recorre-se à combinação de dois antibióticos por via intravenosa: penicilina, cefalosporina de terceira geração ou carbapenemo em associação com aminoglicosídeo ou polimixina. Este tratamento deve ter a duração mínima de 14 dias. Por vezes as manifestações clínicas destas exacerbações são de tal modo fortes, que pode ser necessário suporte respiratório e nutricional. (Elborn, 2016) (Smyth *et al.*, 2014)

A bactéria *P. aeruginosa* é responsável por infeções crónicas, muitas vezes mortais, e por isso a sua erradicação é uma prioridade no tratamento da doença pulmonar na FQ. Este é um microrganismo oportunista que tem uma elevada capacidade de resistência intrínseca e adquirida. (Elborn, 2016) (Codagnone *et al.*, 2017)

A fraca adesão ao tratamento influencia negativamente a saúde resultando em exacerbações pulmonares mais frequentes. (White *et al.*, 2017)

O uso frequente de antibióticos, a que obrigam as infeções recorrentes na FQ, para além de afetar os microrganismos patogénicos, tem impacto sobre a microbiota comensal. (Hoppe e Zemanick, 2017) No entanto, como já foi descrito anteriormente, estudos demonstraram que a diversidade da microbiota, tanto nos pulmões como no intestino, estão

relacionadas com melhor função pulmonar. (Boutin e Dalpke, 2017) O uso de antibióticos pode, deste modo, levantar algumas questões uma vez que foi observado que:

1. Há uma elevada prevalência de infeção por *P. aeruginosa* em crianças a quem foi instituída a toma de antibióticos como profilaxia; (Elborn, 2016)
2. As bactérias comensais que resistiram aos antibióticos podem estar ligadas a exacerbações das vias respiratórias já que podem transferir aos microrganismos patogénicos a sua resistência adquirida. (Boutin e Dalpke, 2017)

Considerando estes conhecimentos, é importante dar preferência a terapêuticas específicas para os microrganismos infecciosos. (Boutin e Dalpke, 2017)

No caso de uma infeção polimicrobial, o tratamento direcionado para apenas um dos microrganismos patogénicos pode ter consequências desconhecidas nas suas interações com outros constituintes da microbiota, o que dificulta a escolha do antibiótico. (Quinn *et al.*, 2016)

Foi demonstrado que a introdução de probióticos e prebióticos no tratamento, se traduz em resultados benéficos para os pulmões, diminui a suscetibilidade a microrganismos patogénicos e a frequência das exacerbações pulmonares e restaura a microbiota intestinal. (Segal e Blasser, 2015) (Boutin e Dalpke, 2017)

Não só os pulmões de doentes com FQ estão em constante ameaça por microrganismos patogénicos (Boutin e Dalpke, 2017), como também as bactérias responsáveis pelas infeções pulmonares têm grande facilidade de transmissão, tornando estes indivíduos muito suscetíveis a outras infeções. Desta forma, é importante estabelecer ações de proteção que reduzam ou previnam o risco de transmissão e aquisição destes microrganismos. A educação de indivíduos com FQ e da equipa de saúde responsável, práticas de higiene e limitação de contacto entre doentes fazem parte destas medidas de controlo da infeção. (Elborn, 2016) (Johnson *et al.*, 2017)

#### 7.4.1 - Novas Propostas Terapêuticas

As bactérias de gram-negativo que infetam os pulmões já revelaram elevada resistência à maioria dos antibióticos, denominada de multirresistência, sendo, deste modo, difíceis de tratar e propagando-se rapidamente. (Depluvez, Devos e Devreese, 2016) Já foram, inclusivé, descobertos plasmídeos de *E. coli* que conferem resistência à colistina, o que é muito preocupante. (Liu *et al.*, 2016)

Uma vez que a descoberta de novos antibióticos é um processo caro, moroso e que acarreta muitos riscos (Fowler, Walker e Davies, 2014), o desenvolvimento de novas abordagens pode ter um papel importante no tratamento de FQ e outras doenças infecciosas:

1. Os moduladores de CFTR, que, ao aumentarem a função da proteína, permitem a diminuição da suscetibilidade a infeções; (Segal e Blasser, 2015)
2. A molécula Resolvin D1 demonstrou ter uma atividade fagocítica contra *P. aeruginosa* multirresistente e limitadora da ativação de neutrófilos, o que limita a inflamação excessiva e estimula o retorno da homeostase; (Codagnone *et al.*, 2017)
3. A inalação de glicosilceramida aumenta os mecanismos de defesa do indivíduo que protegem contra a infeção por *P. aeruginosa*, não tendo um efeito bactericida direto; (Kovacic *et al.*, 2017)
4. Foi proposto que um possível novo alvo para o tratamento das infeções, poderá incidir na inibição dos sistemas de secreção dos fatores virulentos produzidos pelas bactérias de gram-negativo. Uma vez que não afeta diretamente o crescimento bacteriano, não originaria resistências e iria permitir a eliminação bacteriana pelo próprio sistema imune; (Depluvez, Devos e Devreese, 2016)
5. Outra potencial proposta, é o uso de bacteriófagos, vírus que eliminam bactérias, para erradicação de *P. aeruginosa* resistente a todos os antibióticos existentes, permitindo a eliminação da infeção; (Krylov *et al.*, 2016)
6. Outra opção seria o desenvolvimento de uma molécula com inibição seletiva de alginato, substância produzida por *Staphylococcus* e *P. aeruginosa* que promove a proliferação de outras bactérias patogénicas como *Burkholderia* sp. (Krylov *et al.*, 2016)

## 8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FQ é uma doença genética que ocorre devido a mutações no gene *CFTR*. Conforme o tipo de mutação, os efeitos produzidos na proteína CFTR são diferentes e as consequentes complicações e progressão da doença também diferem. (Elborn, 2016)

A doença afeta os vários órgãos e tecidos onde a CFTR é expressa, apresentando um carácter multissistémico. No entanto, são os sistemas gastrointestinal e respiratório os mais atingidos. (Elborn, 2016)

A inflamação e a infeção crónicas das vias respiratórias, causadas pela viscosidade aumentada do muco e pela obstrução das vias respiratórias, são as principais características da doença pulmonar na FQ, que geram um ciclo progressivo de destruição estrutural e funcional dos pulmões. (Boyle e Boeck, 2013) (Zhou-suckow *et al.*, 2017) Estas complicações pulmonares têm início numa fase precoce da doença e determinam a qualidade e esperança de vida em pacientes com FQ. (Boutin e Dalpke, 2017) (Kovacic *et al.*, 2017)

A colonização da microbiota nos pulmões, explicada pelos modelos neutro e da ilha, ocorre por migração a partir das vias respiratórias superiores, principalmente a partir da garganta. De facto, as microbiotas de ambos os ambientes respiratórios são muito semelhantes. (Boutin e Dalpke, 2017) (Venkataraman *et al.*, 2015) No entanto, em indivíduos com FQ, a partir de certa altura, as alterações no ambiente pulmonar tornam independente o desenvolvimento da sua microbiota. Esta situação ocorre uma vez que há sobreposição dos fatores locais de crescimento microbiano em relação ao equilíbrio da comunidade ecológica. A disbiose gerada é responsável pela frequência de exacerbações e cronicidade das infeções. (Boutin e Dalpke, 2017) *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cepacia* e *H. influenzae* são as bactérias patogénicas mais frequentemente encontradas em infeções pulmonares e que estão associadas a elevada inflamação na FQ. (Shukla *et al.*, 2017)

Em indivíduos com a mesma mutação podem ser observadas diferentes complicações pulmonares uma vez que a composição da microbiota e a sua interação com o sistema imunitário podem variar individualmente. (Shukla *et al.*, 2017)

A mutação no gene *CFTR* origina também alterações estruturais e funcionais no intestino que são responsáveis pela diminuição da diversidade da microbiota intestinal e que se traduz no aumento da suscetibilidade para a aquisição e desenvolvimento de microrganismos patogénicos. (Boutin e Dalpke, 2017) (Segal e Blasser, 2015)

Deste modo é importante referir que a diminuição da diversidade das microbiotas pulmonar e intestinal estão ambas associadas à diminuição da função pulmonar, e que à medida que os anos passam, a diversidade da microbiota pulmonar diminui e é acompanhada

pela progressão da doença. (Burke *et al.*, 2017) (Elborn, 2016) (Frayman *et al.*, 2017)

Uma outra causa a considerar, para a disbiose das vias respiratórias e intestinal, é a frequente utilização de antibióticos. (Boutin e Dalpke, 2017) (Burke *et al.*, 2017)

Com o avançar do conhecimento sobre a doença e desenvolvimento de tratamentos mais direcionados para a MCC e controlo das infeções pulmonares, a esperança média de vida aumentou consideravelmente, no entanto a falência respiratória continua a ser a principal causa de morte (Elborn, 2016) (Burgel *et al.*, 2015) É importante dar preferência a terapêuticas específicas para os microrganismos infecciosos de forma a evitar o aparecimento de resistências (Boutin e Dalpke, 2017) e estabelecer medidas de controlo da infeção, uma vez que os microrganismos patogénicos têm uma elevada capacidade de transmissão. (Elborn, 2016)

A descoberta de novos antibióticos é um processo que acarreta muitos riscos (Fowler, Walker e Davies, 2014), por isso, o desenvolvimento de novas abordagens pode ter um papel importante no tratamento de FQ. (Fowler, Walker e Davies, 2014) Recentemente têm sido desenvolvidas as terapias génica e das moléculas pequenas que vão atuar nas moléculas de DNA ou RNA ou na proteína CFTR. O direcionamento do tratamento para estes alvos pode alterar o processo da doença e prevenir as complicações pulmonares. (Brodie *et al.*, 2015) (Griesenbach, Pytel e Alton, 2015)

**BIBLIOGRAFIA**

ANDERSEN, D. H. - Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease. **American Journal of Disease of Children**. 56:2 (1938) 344-349.

ANFQ - **O que é a fibrose quística** [Consult. 28 mai. 2017]. Disponível em: <http://www.anfq.pt/o-que-e-a-fibrose-quistica/>

APFQ - **Tratamento: antibioterapia** [Consult. 21 jul. 2017]. Disponível em: <http://apfq.pt/tratamento/>>.

BODNÁR, R. *et al.* - Inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients: challenges to treatment adherence and strategies to improve outcomes. **Patient Preference and Adherence**. (2016) 183-193.

BOUTIN, S.; DALPKE, A. H. - Acquisition and adaptation of the airway microbiota in the early life of cystic fibrosis patients. **Molecular and Cellular Pediatrics**. . ISSN 2194-7791. 4:1 (2017) 1.

BOYLE, M. P.; BOECK, K. - A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. **The Lancet**. . ISSN 2213-2600. 1:2 (2013) 158-163.

BRODLIE, M. *et al.* - Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. **Genome Medicine**. . ISSN 1756-994X. 7:101 (2015) 1-16.

BURGEL, P. R. *et al.* - Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. **European Respiratory Journal**. . ISSN 13993003. 46:1 (2015) 133-141.

BURKE, D. G. *et al.* - The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. **BMC Microbiology**. . ISSN 1471-2180. 17:1 (2017) 58.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. - What is a host? Incorporating the microbiota into the damage. **Infection and Immunity**. 83:1 (2015) 2-7.

CHAMBERS, L. A.; ROLLINS, B. M.; TARRAN, R. - Liquid movement across the surface epithelium of large airways. **Respiratory Physiology Neurobiology**. 159:3 (2007) 256-270.

CODAGNONE, M. *et al.* - Resolvin D1 enhances the resolution of lung inflammation caused by long-term *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Mucosal Immunology**. . ISSN 1933-0219. (2017) 1-15.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION - **About cystic fibrosis: diagnosis and genetics** [Consult. 28 mai. 2017]. Disponível em: <https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>

DEPLUVEREZ, S.; DEVOS, S.; DEVREESE, B. - The role of bacterial secretion systems in the virulence of gram-negative airway pathogens associated with cystic fibrosis. **Frontiers in Microbiology**. 7 (2016) 1-8.

DICKSON, R. P. *et al.* - Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. **Annals of the American Thoracic Society**. 12:6 (2015) 821-830.

EDMONDSON, C.; DAVIES, J. C. - Current and future treatment options for cystic fibrosis lung disease : latest evidence and clinical implications. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**. 7:3 (2016) 170-183.

ELBORN, J. S. - Cystic fibrosis. **The Lancet**. 388:100059 (2016) 2519-2531.

FLANNIGAN, R. - Genetic diagnostics of male infertility in the clinical practice. **Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**. . ISSN 1521-6934. (2017) 1-28.

FOUNDATION, C. F. - **Cystic Fibrosis Foundation patient registry 2015 annual data report**

FOWLER, T.; WALKER, D.; DAVIES, S. C. - The risk / benefit of predicting a post-antibiotic era: is the alarm working? **Annals of the New York Academy of Sciences**. 1323:1 (2014) 1-10.

FRAYMAN, K. B. *et al.* - The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease : a longitudinal analysis. **Thorax**. 2017) 1-9.

GRIESENBACH, U.; PYTEL, K. M.; ALTON, E. W. F. W. - Cystic fibrosis gene therapy in the UK and elsewhere. **Human Gene Therapy**. 27:5 (2015) 266-275.

HONG, B. *et al.* - Microbiome changes during tuberculosis and antituberculous therapy. **Clinical Microbiology Reviews**. 29:4 (2016) 915-926.

HOPPE, J. E.; ZEMANICK, E. T. - Lessons from the lower airway microbiome in early CF. **Thorax**. (2017) 27-29.

JOHNSON, S. *et al.* - Chasing zero: increasing infection control, compliance on an inpatient cystic fibrosis. **Journal of Nursing Care Quality**. 2017) 1-5.



KEISER, N. W. *et al.* - Defective innate immunity and hyperinflammation in newborn cystic ferret lungs. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**. 52:6 (2015) 683-694.

KEREM, B. *et al.* - Identification of the cystic fibrosis Gene : genetic analysis. **Science**. 245 (1989) 1073-1080.

KOVACIC, B. *et al.* - Glucosylceramide critically contributes to the host defense of cystic fibrosis lungs. **Cellular Physiology and Biochemistry**. 41:3 (2017) 1208 1218.

KRYLOV, V. *et al.* - Modular approach to select bacteriophages targeting *Pseudomonas aeruginosa* for their application to children suffering with cystic fibrosis. **Frontiers in Microbiology**. 7:1631 (2016) 1-15.

LIU, Y. *et al.* - Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China : a microbiological and molecular biological study. **The Lancet Infectious Diseases**. . ISSN 1473-3099. 16:2 (2016) 161-168.

OTTMAN, N. *et al.* - The function of our microbiota : who is out there and what do they do ? **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. 2:104 (2012) 1-11.

PITERS, W. A. A. S.; SANDERS, E. A. M.; BOGAERT, D. - The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. **The Royal Society**. 370:1675 (2015) 1-13.

QUINN, R. A. *et al.* - Ecological networking of cystic fibrosis lung infections. **Natural Partner Journals: Biofilms and Microbiomes**. 2:4 (2016) 1-11.

RONAN, N. J.; ELBORN, J. S.; PLANT, B. J. - Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. **La Presse Medicale**. . ISSN 0755-4982. 46:6 (2017) 125-138.

ROWE, M.; MILLER, S.; SORSCHER, E. J. - Mechanisms of disease cystic fibrosis. **The New England Journal of Medicine**. 352 (2005) 1992-2001.

SEGAL, L. N.; BLASSER, M. D. - Harnessing the early-life microbiota to protect children with cystic fibrosis. **Journal of Pediatrics**. 167:1 (2015) 16-18.

SHUKLA, S. D. *et al.* - Microbiome effects on immunity , health and disease in the lung. **Clinical and Translational Immunology**. 6:3 (2017) 1-5.

SMYTH, A. R. *et al.* - European cystic fibrosis society standards of care : best practice guidelines. **Journal of Cystic Fibrosis**. . ISSN 1569-1993. 13 (2014) S23-S42.

STERNEN, D.; CHENG, E.; CUTTING, G. - Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens. **The National Center for Biotechnology Information**. (2017) 1-35.

TARIQUE, A. A. *et al.* - CFTR-dependent defect in alternatively-activated macrophages in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**. . ISSN 15691993. 16:4 (2017) 475-482.

TSUI, L.; DORFMAN, R. - The cystic fibrosis gene: a molecular genetic perspective. **Cold Spring Harbor, Perspectives in Medicine**. 3 (2013) 1-16.

VENKATARAMAN, A. *et al.* - Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. **mBio**. 6:1 (2015) 1-9.

WHITE, H. *et al.* - Variation in lung function as a marker of adherence to oral and inhaled medication in cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**. 49:3 (2017) 1-10.

WHITESON, K. L. *et al.* - The upper respiratory tract as a microbial source for pulmonary infections in cystic fibrosis parallels from island biogeography. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 189 (2014) 1309-1315.

ZHOU-SUCKOW, Z. *et al.* - Airway mucus , inflammation and remodeling : emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases. **Cell and Tissue Research**. . ISSN 0302-766X. 367:3 (2017) 537-550.