



1 2 9 0

UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Gisela Andreia de Jesus Justino

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Micotoxinas –
Biomonitorização Humana nas crianças” referentes à Unidade
Curricular “Estágio” sob orientação, da Dra. Carla Susana Nunes de
Oliveira, da Dra. Ana Filipa Antunes e da Professora Doutora Angelina
Lopes Simões Pena e apresentados à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas
públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Gisela Andreia de Jesus Justino

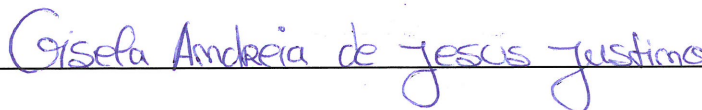
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Micotoxinas – Biomonitorização Humana nas crianças” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação, da Dra. Carla Susana Nunes de Oliveira, da Dra. Ana Filipa Antunes e da Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Gisela Andreia de Jesus Justino, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015245211, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Micotoxinas – Biomonitorização Humana nas crianças” 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, 23 de setembro de 2020,



(Gisela Andreia de Jesus Justino)

Agradecimentos

Terminada a etapa mais importante do meu percurso académico, dedico este ponto a todos os que me acompanharam e fizeram com que o meu percurso fosse melhor:

Aos meus **pais** e **irmãos** que me apoiaram incondicionalmente nos momentos mais difíceis e festejaram comigo todas as minhas conquistas.

Ao meu **namorado** que me apoiou ao longo desta jornada.

Aos amigos que ganhei durante este percurso académico, em especial às minhas “Ladies” **Cláudia, Irina, Cardoso, Sofia e Rita** que tanto me acompanhavam nos infindáveis dias de estudo na biblioteca, ao longo de nove épocas de exames, como nas saídas à noite. Que estas amizades sejam **para a vida toda**.

À **RAJA** que me fez crescer e enriqueceu enquanto ser humano ao me desafiar a lidar com vinte e uma meninas, ano após ano, com personalidades, culturas e costumes distintos. E um especial obrigado à minha *roommate* **Catarina** por todo o apoio e gargalhadas que me proporcionou.

Ao “**Bem-du-ron**” o melhor grupo e carro da queima das fitas de 2018/2019 onde 30 meros conhecidos da faculdade passaram a bons amigos.

À **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra** por todos os conhecimentos cedidos na nossa formação para nos tornarmos nos melhores profissionais de saúde na área farmacêutica.

À **Professora Doutora Angelina Pena** por toda a disponibilidade com que me brindou e pelos conselhos cedidos no decorrer da elaboração da monografia.

À **Dra. Carla Oliveira, à Dra. Filipa Antunes** e às respetivas **equipas** por todo o carinho e disponibilidade com que me presentearam ao longo dos estágios.

E a **Coimbra**, a eterna cidade dos estudantes por a qual me apaixonei, desde as tradições coimbrãs ao espírito académico inigualável, apenas sentido e percebido pelos estudantes que por cá passam. A cidade que me viu crescer nestes derradeiros cinco anos.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Análise SWOT	10
2.1. Pontos Fortes	10
2.1.1. Equipa de trabalho	10
2.1.2. Estagiar em duas unidades hospitalares.....	11
2.1.3. Observação da validação de prescrições médicas	11
2.1.4. Participação na UPC.....	11
2.1.5. Observação do circuito do medicamento e produtos farmacêuticos	12
2.1.6. Cedência de Estupefacientes e Hemoderivados.....	14
2.1.7. Visitas médicas.....	15
2.2. Pontos Fracos	15
2.2.1. Duração do estágio	15
2.2.2. Acompanhamento por diferentes farmacêuticos.....	15
2.2.3. Distância entre as unidades hospitalares.....	15
2.2.4. Sistema informático.....	16
2.3. Oportunidades	16
2.3.1. Exploração de programas informáticos (CPC, SClinico e Intranet).....	16
2.3.2. Visitas aos Serviços.....	16
2.3.3. Elaboração de PAM	16
2.3.4. Tempos mortos.....	17
2.4. Ameaças	17
2.4.1. Oferta de emprego em farmácia hospitalar.....	17
2.4.2. Processo Clínico do doente incompleto.....	17
2.4.3. Tempos mortos.....	18
3. Conclusão	18
4. Bibliografia	19
5. Anexos	20
Anexo 1 – Requisição de substâncias e suas preparações - Anexo VII.....	20
Anexo 2 – Anexo X.....	21
Anexo 3 – Modelo nº 1804 – Medicamentos Hemoderivados - Requisição / distribuição / administração é constituído por duas vias, “Via Farmácia” e “Via Serviço”.....	22

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	25
------------------------------------	----

1. Introdução	26
2. Análise SWOT	27
2.1. Pontos Fortes	27
2.1.1. Equipa Farmacêutica e Técnica	27
2.1.2. Fichas de cliente	28
2.1.3. Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	28
2.1.4. VALORMED	29
2.1.5. Método KAIZEN	29
2.1.6. Multiplicidade de Tarefas	30
2.2. Pontos Fracos	31
2.2.1. Poucas formações	31
2.2.2. Falta de contato prévio com marcas comerciais	32
2.3. Oportunidades	32
2.3.1. Heterogeneidade dos utentes	32
2.3.2. Preparação de Medicamentos Manipulados	32
2.4. Ameaças	33
2.4.1. SARS-CoV-2	33
2.4.2. Erros de Stock	34
2.4.3. Receitas Médicas Manuais	34
2.4.4. Medicamentos Esgotados	35
3. Casos Clínicos	35
3. Conclusão	36
4. Bibliografia	37
5. Anexos	40
Anexo 1 – Lista de tarefas	40
Anexo 2 – Zona de receção de Encomendas	40
Anexo 3 – Quadro de PDCA	41

Parte III – Monografia: Micotoxinas - Biomonitorização Humana nas crianças

Lista de Abreviaturas	43
Resumo	45
Abstract	46
1. Introdução	47
2. Micotoxinas	48
2.1. Aflatoxinas (AFs)	50
2.2. Fumonisinias (FMs)	52
2.3. Ocratoxina (OTA)	53
2.4. Zearalenona (ZEA)	53

2.5. Tricotecenos	54
3. Legislação	54
4. Biomonitorização Humana	56
4.1. Leite materno	60
4.2. Fórmulas infantis de transição e alimentos complementares.....	63
4.3. Urina	65
5. Possíveis efeitos da exposição às Micotoxinas nas crianças	66
5.1. Distúrbios Neurológicos e Autismo	66
5.2. Disfunções Intestinais.....	69
5.3. Nanismo	69
6. Perspetivas Futuras	70
7. Conclusão	72
8. Bibliografia	74
9. Anexo	81
Anexo I – Tabela de teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios	81

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E.

janeiro 2020 – fevereiro de 2020

Orientadora: Dra. Carla Susana Nunes Ferreira de Oliveira



Lista de Abreviaturas

AAv – Armazém Avançado

BO – Bloco Operatório

CA – Conselho de Administração

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização de Lotes

CFLV – Câmara de Fluxo Laminar Vertical

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHMT – Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E.

DIDDU – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

FFUC – Faculdade de Farmácia da universidade de Coimbra

FH – Farmácia Hospitalar

FNM – Formulário Nacional do Medicamento

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PAM – Pedido de Autorização do Medicamento

PON – Procedimentos Operativos Normalizados

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SF – Serviços Farmacêuticos

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TSA – Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

UCIP – Unidade de cuidados Intensivos Polivalentes

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

VMER – Viatura Médica de Emergência e Reanimação

I. Introdução

No âmbito da Unidade Curricular Estágio Curricular do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), realizei estágio na área de Farmácia Hospitalar (FH) nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E. (CHMT) durante sete semanas, oito horas por dia, o que correspondeu a um total de 280 horas.

O CHMT foi criado através do Decreto-Lei n.º 93/2005 de 7 de junho ¹, que concretizou a transformação das entidades públicas empresariais de hospitais outrora com a natureza de sociedade anónima, tendo sido aprovados os respetivos estatutos pelo Decreto-Lei n.º 233/2005 de 29 de dezembro ², que transforma os Hospitais S.A em Entidades Públicas Empresariais, E.P.E. Desta forma, o CHMT possui uma área de influência que abrange 15 concelhos, servindo uma população de cerca de 266 mil habitantes ³.

Tem como missão primordial prestar cuidados de saúde diferenciados, com eficiência e qualidade, em articulação com outros serviços de saúde e sociais da comunidade, a custos comportáveis, aos utentes da área, promovendo a complementaridade entre os hospitais e apostando na motivação e satisfação dos seus profissionais. Objetiva o tratamento e a reabilitação, em tempo clinicamente adequado, dos doentes, em condições ótimas de qualidade e humanidade. Rege-se pelo princípio de acesso ao Serviço Nacional de Saúde (SNS), de acordo com as regras de organização e as redes de cuidados de saúde ³.

O CHMT integra três unidades hospitalares, localizadas em Abrantes, Tomar e Torres Novas, tendo o meu estágio apresentado lugar em dois hospitais deste centro hospitalar, no Hospital Rainha Santa Isabel (Unidade de Torres Novas) e no Hospital Dr. Manoel Constâncio (Unidade de Abrantes). Cada unidade hospitalar do CHMT tem especialidades diferentes, daí ter sido essencial realizar o meu estágio em mais do que uma unidade hospitalar para desta forma conseguir obter um leque mais vasto do trabalho que é elaborado nos SF hospitalares.

Posto isto, estive duas semanas na unidade de Torres Novas, onde uma das principais áreas é a Unidade de preparação de citotóxicos (UPC), com instalações recentemente reestruturadas, onde tive oportunidade de observar todas as etapas de preparação e dar saída informaticamente das unidades de medicamentos manipulados. Também preparei as gavetas de medicação de terapêutica adjuvante aos ciclos de quimioterapia, respetivos soros e as darbepoetinas para o hospital de dia de oncologia e nefrologia, respetivamente. Este trabalho técnico é feito na própria unidade, pelo que não vem realizado da unidade de Abrantes como

a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), processo aí centralizado. Observei, também, a validação de protocolos de quimioterapia e elaborei alguns pareceres para Pedidos de Autorização do Medicamento (PAM) para apreciação em Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

Nas outras cinco semanas, estive na unidade de Abrantes onde vários processos do SF se encontram centralizados (DIDDU, Farmacotecnia – reembalagem e manipulados não estéreis). É nesta unidade que se prepara toda a medicação para a distribuição interna das três unidades hospitalares. Na parte técnica, ajudei na reembalagem e na DIDDU para as três unidades hospitalares e ainda na reposição de *stock* dos Armazéns Avançados (AAVs). Auxiliei na preparação de cápsulas para consultas de imun alergologia e na cedência de hemoderivados e fármacos psicotrópicos e estupefacientes aos enfermeiros dos diversos serviços clínicos. Dei, ainda, entrada e saída dos últimos e organizei os anexos nos dossiês respetivos.

Similarmente, em ambas as unidades hospitalares observei e ajudei na validação das prescrições de diversos serviços hospitalares. Dispensei medicamentos em registo de ambulatório hospitalar, efetuei registo consumo e aconselhamento farmacêutico para a boa utilização do medicamento por parte do doente. Adicionalmente, tomei conhecimento das normas e dos Procedimentos Operativos Normalizados (PON) no âmbito do processo de Gestão de Qualidade do centro hospitalar.

2. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*) é um modelo de análise usado para avaliar fatores internos como pontos fortes (*Strenghts*) e pontos fracos (*Weaknesses*), bem como fatores externos, como oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*)⁴. Deste modo, realizei uma análise SWOT sintetizada pelo subseqüente diagrama, onde expus os pontos que considero mais pertinentes, nas categorias previamente mencionadas, os quais vou desenvolver e justificar ao longo do presente relatório.

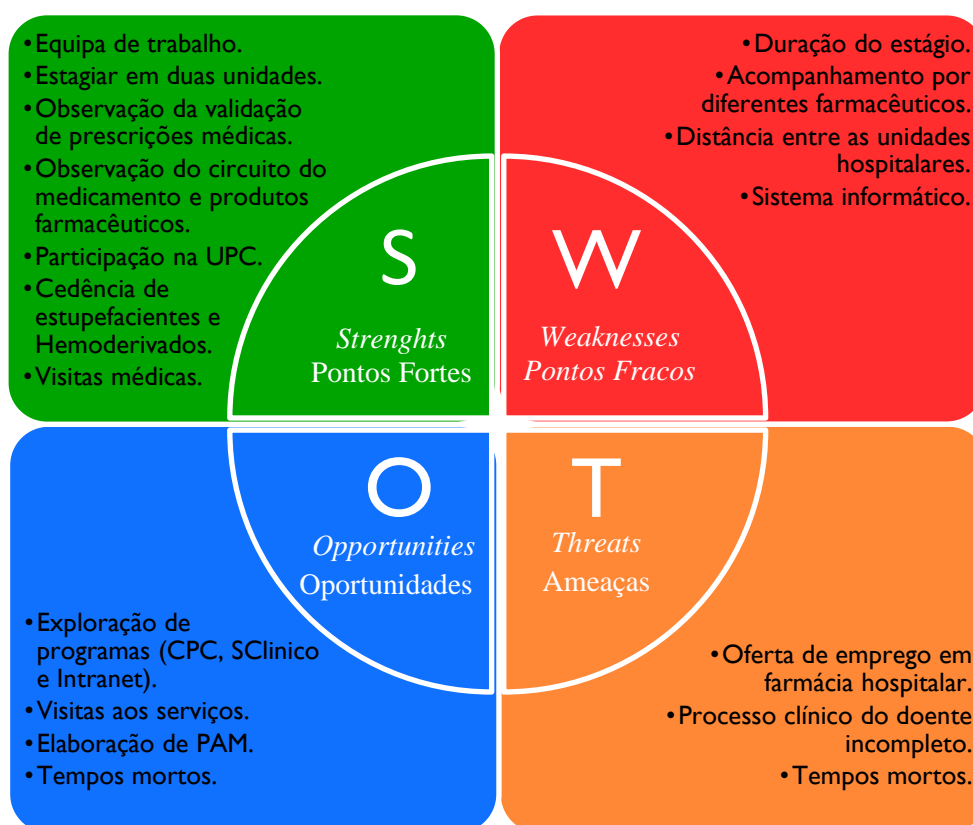


Figura I – Diagrama do resumo da minha Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa de trabalho

A equipa dos SF é constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, auxiliares de ação médica e administrativos. Cada elemento possui funções e responsabilidades específicas, tornando a todos indispensáveis para o bom funcionamento do SF. A partilha de informação e o bom espírito de equipa, permitiu-me não só ter uma agradável integração como também, desenvolver competências na área comunicacional, e ter a oportunidade de adquirir novos conhecimentos e consolidar outros já adquiridos ao longo do plano curricular do MICF.

2.1.2. Estagiar em duas unidades hospitalares

Esta realidade permitiu-me não só vivenciar diferentes experiências, como perceber a diferença dimensional dos serviços com características semelhantes entre as duas unidades. Por exemplo, o ambulatório na unidade de Torres Novas apresenta um maior número de cedências relativamente ao de Abrantes, contrariamente no que diz respeito aos estupefacientes na unidade de Abrantes a cedência, para os respetivos serviços clínicos, é bastante superior à cedência na unidade de Torres Novas. Possibilitou-me ainda, a observação de validações de uma maior diversidade de serviços clínicos, visto que há especialidades distintas nas diferentes unidades hospitalares.

2.1.3. Observação da validação de prescrições médicas

A validação de prescrições médicas no CHMT é dividida por serviços clínicos sob a responsabilidade de um farmacêutico. A observação das validações possibilitou-me adquirir conhecimentos acerca dos fármacos mais utilizados em cada serviço, do espectro de atuação dos antibióticos e respetiva racionalização da antibioterapia. Durante as validações da Unidade de cuidados Intensivos Polivalente (UCIP), tive a oportunidade de calcular o número de ampolas a utilizar para perfusão contínua (24h) nos doentes internados neste serviço.

Em caso de dúvida, não concordância com alguma terapêutica, ou na presença de um medicamento de justificação obrigatória incompleta (por exemplo, antibioterapia sem a elaboração de teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA)), o farmacêutico contacta o médico, deixando registo das observações na aplicação. Posto isto, foi para mim muito elucidativa a importância do Farmacêutico Hospitalar no bom funcionamento do hospital e a responsabilidade que este tem na deteção de possíveis erros existentes na terapêutica, que, por conseguinte, se reflete num melhor tratamento ao doente.

2.1.4. Participação na UPC

Na segunda semana de estágio integrei o sector da farmacotecnia – área de estéreis, mais precisamente a UPC, onde tive a oportunidade de acompanhar as farmacêuticas e os técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica na preparação de estéreis, nomeadamente citotóxicos, numa unidade que respeita as boas práticas.

Relativamente aos fármacos citotóxicos, primeiramente ocorre a validação prévia da prescrição pela farmacêutica responsável, e preparação de toda a rotulagem e ficha de preparação (com os requisitos mínimos da especificação do nome do doente e processo, do fármaco, dosagem, volume medido, volume da diluição, data de preparação e estabilidade e condições de armazenamento), de acordo com o tipo de ciclo e sua periodicidade e respetivo

agendamento, de forma a minimizar o risco de erro por pressão (novos protocolos enviados de véspera). No próprio dia, o doente é sujeito a análises (ex. hemograma) para validar a compatibilidade e efetuar mais um ciclo. Existe uma organização da atividade por dia e tipo de medicamento para minimizar o desperdício de fármacos citotóxicos, dada a sua natureza e valor monetário. É indispensável, a elaboração de uma ficha de preparação, onde se regista todo o processo produtivo para efeitos de rastreabilidade, nomeadamente os lotes dos fármacos e dos reconstituintes e diluição usados ⁵.

Na UPC inicia-se com a preparação dos tabuleiros com o material a utilizar por tipo de citotóxicos para minimizar o erro. Isto acontece na sala de apoio de classe D, onde fica um farmacêutico que para além desta preparação é também responsável pela libertação final do medicamento manipulado, depois de realizar o seu acondicionamento. Na sala limpa de classe B, encontram-se um técnico superior de diagnóstico e terapêutica que manipula os fármacos citotóxicos numa Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) (Classe IIB2) e um farmacêutico supervisor do processo de manipulação que faculta de forma asséptica as matérias para dentro da câmara. Após embalagem e rotulagem, será colocado num saco e posteriormente fechado por selagem térmica ⁵, para possibilitar o seu transporte.

Relativamente a este ponto, sem dúvida alguma considero-o um ponto forte dado que, aprendi imenso sobre esta área e adquiri novas competências ao ter acompanhado, de perto, o trabalho do farmacêutico. Não obstante, apercebi-me que os conhecimentos adquiridos ao longo do plano curricular do MICF são deveras insuficientes, dada a complexidade da especialidade de oncologia e dos fármacos citotóxicos.

2.1.5. Observação do circuito do medicamento e produtos farmacêuticos

Durante o meu estágio, observei os diversos tipos de distribuição, como a distribuição em ambulatório (medicamentos com legislação específica, ou medicamentos de uso hospitalar sem legislação depois de autorizados superiormente).

Sob supervisão, dispensei medicamentos de acordo com a receita médica, após confirmação da identidade do doente. Caso o doente quisesse que outra pessoa passasse a levar os seus medicamentos, era necessário assinar um termo de responsabilidade e preencher com o nome e número de cartão de cidadão da(s) pessoa(s) que pretendia que levassem a sua medicação. Seguidamente, verificamos quando foi a última vez que veio ao serviço de ambulatório, para verificar, não só, se houve alteração na terapêutica, como também analisar a adesão à mesma. Portanto, se houver uma boa adesão à terapêutica o intervalo de tempo entre cada ida ao serviço de ambulatório será de um mês, uma vez que a medicação é cedida para este período⁶.

No entanto, é recorrente os doentes irem num período inferior, no qual tem-se de alertar o doente, pois o excesso de medicação em casa deve ser evitado. Foi-me permitido fazer aconselhamento ao doente, no qual esclareci dúvidas acerca da posologia e modos de conservação (especialmente dos medicamentos biológicos e epoetinas, que requerem temperaturas entre 2°C e 8°C ⁷) e, por fim, registo consumo e a respetiva cedência ao doente.

Outro modo de distribuição é a DIDDU que consiste no fornecimento de produtos farmacêuticos em dose unitária para um determinado doente, num período de 24 horas. Auxiliei na preparação da DIDDU manualmente e com o sistema semiautomático de distribuição *Kardex*. Observei a reembalagem nos equipamentos automáticos e semiautomáticos (*Blispack*) e verifiquei os lotes e validades dos medicamentos reembalados.

A distribuição de medicamentos por reposição de *stocks* é a reposição em *stocks* nivelados previamente definidos pelos farmacêuticos, enfermeiros e médicos dos respetivos serviços clínicos, sendo, diferentes para cada serviço, de acordo com a rotatividade do medicamento e periodicidade de reposição do serviço. A reposição dos *stocks* segue uma periodicidade previamente estipulada e o pedido dos medicamentos a repor resulta do registo consumo efetuado pela enfermagem no momento da administração ⁷. Este tipo de distribuição é vulgarmente designado por AAv, sendo utilizado em alternativa à DIDDU para os serviços como o Bloco Operatório (BO) e as Urgências, que não apresentam esse sistema de distribuição, ou como complemento da mesma, para os outros serviços, para as alterações de terapêutica ou entradas fora do horário de funcionamento do SF. O esquema abaixo apresentado, Figura 2, sintetiza o fluxo de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, desde a sua entrada no hospital, até a sua chegada ao doente ⁷.

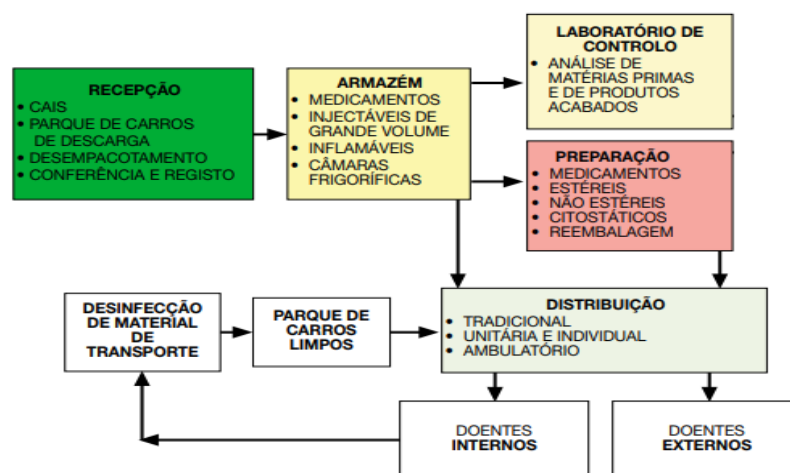


Figura 2 – Circuito de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos no Hospital, retirado do Manual de Farmácia Hospitalar ⁷.

2.1.6. Cedência de Estupefacientes e Hemoderivados

Ambas as classes destes fármacos apresentam um circuito especial e muito próprio, dadas as suas particularidades, regidas por legislação própria.

O circuito dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos encontra-se regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro ⁸, tanto nas encomendas como na requisição por parte dos serviços. As encomendas são realizadas de acordo com o Modelo n.º 1506 – Requisição de substâncias e suas preparações – Anexo VII (Anexo 1) que segue para o fornecedor. A requisição por parte dos serviços para reposição contra consumo é efetuada no Anexo X (Anexo 2), por medicamento e serviço, exclusivamente entregues à equipa de enfermagem depois de assinado pelo médico responsável pelo serviço. O original do Anexo X fica nos SF e a autocópia é levada para o serviço em questão. A cada um dos anexos é atribuída uma numeração sequencial e todos os movimentos (entrada e saída) de psicotrópicos e estupefacientes são registados numa aplicação autorizada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED). Durante o meu estágio auxiliei na cedência dos psicotrópicos e estupefacientes aos enfermeiros e introduzi os dados da dispensa na aplicação informática, esta cedência apenas pode ser elaborada por farmacêuticos ⁸.

O circuito dos Medicamentos Hemoderivados, rege-se pelo Despacho n.º 10286/2017 de 27 de novembro ⁹ e embora este venha desmaterializar o circuito, no CHMT ainda se utiliza o Modelo n.º 1804 – Medicamentos Hemoderivados – Requisição/distribuição/administração, que visa garantir a rastreabilidade deste tipo de medicamento. O Modelo n.º 1804 é constituído por duas vias, “Via farmácia” e “Via Serviço” (Anexo 3), sendo a via Farmácia em autocópia, contendo as informações relativas ao preenchimento, circuito e sendo arquivada pelo SF, e a via serviço fica arquivado no processo clínico do doente. Os medicamentos hemoderivados dão entrada no hospital com um Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) para garantir a sua qualidade. No decorrer do meu estágio, preenchi as folhas de registo e o documento de requisição de Hemoderivados (Anexo 3).

Assim, considero este tópico um ponto forte do meu estágio porque permitiu-me não só, acompanhar, de perto, o circuito especial destes medicamentos, como também participar nas atividades inerentes a estes. Proporcionando-me uma perceção mais clara acerca das diferentes funções do farmacêutico hospitalar.

2.1.7. Visitas médicas

No CHMT o farmacêutico participa nas visitas médicas, conjuntamente com outros profissionais de saúde, formando uma equipa multidisciplinar constituída por médicos, farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais. Esta equipa permite que os profissionais de saúde tenham todos, um papel mais ativo no processo de decisão do melhor plano terapêutico do doente. Ao longo do meu estágio participei na visita médica dos serviços de Medicina V e Nefrologia. Nestas visitas são apresentados os doentes e respetivos estados clínicos, pelos médicos de serviço, o que permite ao Farmacêutico Hospitalar ter um contacto mais próximo da realidade do doente e, conseqüentemente, estar melhor informado acerca do seu estado clínico, permitindo, uma validação mais assertiva da prescrição médica.

2.2. **Pontos Fracos**

2.2.1. Duração do estágio

O estágio curricular em farmácia hospitalar possui uma durabilidade de 280 horas, o que é insuficiente para consolidar todos os conhecimentos adquiridos. Dada a complexidade dos serviços farmacêuticos hospitalares e a diversidade de funções desempenhadas, considero que, para consolidar estes conhecimentos e desempenhar funções de forma mais autónoma, como desejaria, seria necessário um período de estágio mais alargado.

2.2.2. Acompanhamento por diferentes farmacêuticos

Usufruir da oportunidade de trabalhar com vários profissionais e conhecer diferentes perspetivas e formas de trabalho foi uma experiência muito enriquecedora. Contudo, houve situações em que a farmacêutica a mim atribuída para determinado dia tinha horários muito distintos do meu, ou tinha ido para outra unidade hospitalar, diferente da qual onde eu me encontrava, o que proporcionava alguns momentos de falta de orientação.

2.2.3. Distância entre as unidades hospitalares

As unidades hospitalares que compõem o CHMT distam vários quilómetros entre si o que requer uma logística muito organizada, quer na preparação atempada da DDDU para as outras unidades, como nas transferências internas urgentes entre unidades. Para os trabalhadores, também é um fator relevante, dado que tanto farmacêuticos como técnicos têm de se deslocar entre as diferentes unidades, seja para a preparação de citotóxicos em Torres Novas, ou para assegurar férias/folgas de outras unidades. No meu caso, passou por estagiar nas localidades de Torres Novas e Abrantes, o que requeria algum tempo de viagem investido, diariamente.

2.2.4. Sistema informático

O sistema informático era muito lento, sobretudo na unidade Abrantes e na plataforma PAM. A conta do estagiário só atribuíra para a unidade de Torres Novas e não dispunha de internet o que dificultava os diversos trabalhos de pesquisa que me eram propostos e até mesmo a simples procura de Resumos das Características dos Medicamentos (RCMs).

2.3. Oportunidades

2.3.1. Exploração de programas informáticos (CPC, SClinico e Intranet)

O fato de ter a oportunidade e a liberdade de explorar os programas deu-me uma certa destreza na utilização destes, sendo depois mais rápido e intuitivo a elaboração de processos quando me solicitado.

2.3.2. Visitas aos Serviços

Tive a oportunidade de visitar as alas Médicas de Medicina I, II, III, V, Nefrologia, Urgência, Unidade de observação médica, Medicina Física e de Reabilitação, Obstetrícia, Neonatologia, Ortopedia, UCIP e o BO. Nestes serviços foram-me apresentados os AAv, os locais onde se guardam os dispositivos médicos e os carrinhos de emergência o que me permitiu ter uma noção melhor dos medicamentos mais utilizados em cada serviço clínico.

Relativamente, à visita ao BO, uma enfermeira conjuntamente com a farmacêutica responsável pelo serviço, fizeram-me uma visita guiada mostrando-me os AAv, os inúmeros dispositivos médicos e as salas de operações. Considero este ponto uma oportunidade porque nunca tinha visto uma sala de operações ao vivo, com tudo o que a constitui, nomeadamente, o carrinho dos fármacos e sistemas de ventilação unidirecional. Ao longo desta visita, foi-me, também, explicado o trajeto que o doente faz no serviço até chegar ao BO. Similarmente, tive a oportunidade de visitar a Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER) onde me explicaram o equipamento de suporte avançado de vida e onde são guardados os medicamentos na viatura. A maioria destes são de administração IV, dado que numa emergência quer-se uma resposta imediata. Existe também um frigorífico para os medicamentos de frio e um compartimento aquecido para os soros, em casos de hipotermia.

2.3.3. Elaboração de PAM

O processo de introdução de um medicamento ou o pedido para utilizar medicamentos de justificação doente a doente, é realizado por um médico na plataforma PAM e à posteriori é validado ou não pelo diretor do serviço. Antes de seguir para CFT, o farmacêutico dá o seu parecer, procurando orientar esta comissão para uma decisão informada, recolhendo

informação de eventuais alternativas terapêuticas, custos, enquadramento legal, efeitos adversos, entre outros. Numa fase posterior é discutido em CFT, o qual é constituído equitativamente, por médicos e farmacêuticos. Depois de deferida em CFT requer ainda autorização por parte de 2 membros do Conselho de Administração (CA).

O PAM pode ser de três tipos:

- Utilização de um medicamento fora das indicações em RCM (*off-label*) – circular informativa do INFARMED N.º 184/CD de 12/11/2010¹⁰.
- Pedido de Autorização de Utilização de medicamento existente, carecendo de aprovação doente a doente.
- Entrada de novos medicamentos.

Posto isto, os pareceres que elaborei foram do Cinacalcet, Rituximab, Bicarbonato de sódio, Micofenolato de Mofetil, Pembrolizumab e TISSEEL Lyo® (solução de proteína selante + solução de trombina). A elaboração de PAMs permitiu um conhecimento mais aprofundado acerca de cada medicamento para o qual elaborei PAM, para além das regras de utilização dos medicamentos em ambiente hospitalar, como também permitiu-me trabalhar autonomamente nos programas necessários para a sua elaboração (CPC, INTRANET e SClinico).

2.3.4. Tempos mortos

Não obstante a existência de tempos mortos, aproveitava estes para consultar alguns livros que se encontravam disponíveis no SF acerca de antibioterapia, protocolos de oncologia, PON do centro hospitalar, Formulário Nacional do Medicamento (FNM), bem como alguns resumos dos dossiês de estudo para a especialidade das farmacêuticas hospitalares que tinham realizado recentemente o exame de especialista em Farmácia Hospitalar.

2.4. **Ameaças**

2.4.1. Oferta de emprego em farmácia hospitalar

Dada a reduzida oferta de emprego nesta área, os farmacêuticos hospitalares possuem uma elevada carga de trabalho e encontram-se bastante ocupados, o que também se reflete no reduzido tempo que podem dispensar para instruir e acompanhar os estagiários.

2.4.2. Processo Clínico do doente incompleto

No decorrer da visualização de algumas prescrições médicas, deparava-me, por vezes, com falta de informação nos processos clínicos, o que dificultava o ato da validação. Como breve

exemplo, temos o caso da Pediatria onde nem sempre era apresentado o peso da criança no diário clínico o que dificultava o processo da verificação das dosagens instituídas à criança.

2.4.3. Tempos mortos

O meu estágio apresentou alguns tempos mortos, particularmente no período da manhã, momento no qual as farmacêuticas, regra geral, estavam mais ocupadas nas validações das prescrições médicas. Dada a elevada responsabilidade que essa tarefa comporta, não a podia desempenhar sem supervisão e, nem sempre uma farmacêutica me podia acompanhar nessa função.

3. Conclusão

Este estágio permitiu-me não só consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do plano de estudos do MICF, mas essencialmente permitiu-me alcançar novos conhecimentos. Como, entender todo o circuito do medicamento hospitalar desde a sua aquisição, receção, armazenamento, preparação em dose unitária, validação das prescrições médicas até ser administrado ao doente. O contato próximo com a realidade dos farmacêuticos hospitalares fez com que eu me apercebesse do importante papel ativo que o farmacêutico tem no meio hospitalar, sendo membro integrante em todo o circuito do medicamento e, particularmente, na terapêutica do doente. Contudo, este papel necessita de um trabalhador contínuo na procura diária de ser sempre o melhor possível para que os doentes obtenham, também, o melhor cuidado hospitalar.

Concluído este estágio, posso refletir que foi uma experiência gratificante, tanto a nível profissional e científico, quanto a nível pessoal. Fui muito bem recebida por toda a equipa dos SF e por todos os profissionais do CHMT, pelos quais tive a oportunidade de me cruzar. Tenho a certeza de que todos os conhecimentos adquiridos ao longo deste estágio serão uma mais-valia na minha formação enquanto futura profissional de saúde e farmacêutica.

4. Bibliografia

1. Decreto-Lei n.º 93/2005 de 7 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-A, n.º 109 (2005). [Acedido a 8 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/220550/details/normal?y=0&x=0>
2. Decreto-Lei n.º 233/2005, de 29 de dezembro do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-A, n.º 249 (2005). [Acedido a 8 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/469067/details/maximized>
3. CENTRO HOSPITALAR MEDIO TEJO, E.P.E. – **APRESENTAÇÃO**. [Acedido a 8 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <http://www.chmt.min-saude.pt/instituicao/>
4. GOOD INTELLIGENCE – **Análise SWOT**. [Acedido a 15 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://goodi.pt/analise-swot/>
5. GOUVEIA, A. P.; SILVA, A. S.; BERNARDO, D. M.; FERNANDES, J. M.; MARTINS, M. A.; CUNHA, M. T.; BORGES, S. I.; SERNACHE, S. A. – **Manual de Preparação de Citotóxicos**. [Acedido a 22 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-preparacao-de-citotoxicos/>
6. Circular Normativa N.º 01/CD/2012 de 30/11/2012. **Procedimentos de cedência de medicamentos em ambulatório hospitalar** (2012).
7. BROU, M. H.; FEIO, J. A.; MESQUITA, E.; RIBEIRO, R. M.; BRITO, M. C.; CRAVO, C.; PINHEIRO, E.- **Manual de Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 22 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/manual-da-farmacia-hospitalar
8. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro do Ministério da Justiça. Diário da República: Série I-A, n.º. 18 (1993). [Acedido a 27 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/585178/details/maximized>
9. Despacho n.º 10286/2017 de 27 de novembro da Saúde – Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. Diário da República: Série II, n.º 228 (2017). [Acedido a 26 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/114251216/details/normal>
10. Circular Informativa do Infarmed N.º 184/CD de 12/11/2010. **Utilização de medicamentos off-label** (2010).

5. Anexos

Anexo I – Requisição de substâncias e suas preparações - Anexo VII

ANEXO VII

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

Nota de encomenda N.º _____/_____/_____
N.º _____/_____/_____

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

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. ____/____/____/____		
			Data ____/____/____		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. ____/____/____/____		
			Data ____/____/____		
			Ass. legível _____		

Anexo 2 – Anexo X

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

N.º _____

Anexo X

Serviços Farmacêuticos
do

SERVIÇO
SALA _____
Código

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

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

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

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 3 – Modelo nº1804 – Medicamentos Hemoderivados - Requisição / distribuição / administração é constituído por duas vias, “Via Farmácia” e “Via Serviço”.

Via Farmácia

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

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

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. _____ ou Vinheta Assinatura _____ Data ___/___/___	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> <i>Após etiqueta autocolante colar no outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantos as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i>		Quadro B
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Freqüência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____		

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ___/___/___ <i>(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico			N.º Mec. _____	

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ser registado e arquivado no serviço de transfusões*

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

<p>I. Instruções relativas à documentação: A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de transfusões.</u></p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso: a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante. b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>
--

Via Serviço

Número de série _____

VIASERVIÇO

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO

(Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico (Nome legível) N.º Mec. ou Vinheta Assinatura Data / /	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS) Após etiqueta autocolante clisgrafo ou outro. Enviar todos autocolantes, com a identificação do doente, quantos as unidades requisitadas	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)		Quadro B
Hemoderivado (Nome, forma farmacêutica, via de administração) Dose/Freqüência Diagnóstico/Justificação Clínica		
Duração do tratamento		

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ (*) (A preencher pelas Serviços Farmacêuticos)				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				
(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ser registado e arquivado no serviço de Imunohematologia				
Recebido ____/____/____ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____ (Assinatura)				

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO (A PREENCHER PELO ENFERMEIRO RESPONSÁVEL PELA ADMINISTRAÇÃO (**))				Quadro D
Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.

(**) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento

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

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Nova de Tomar

março 2020 – agosto de 2020

Orientadora: Dra. Ana Filipa Antunes



Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional de Farmácias

API – Princípio ativo

CCF – Centro de Conferencia e Faturação

CIMPI – Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada

COVID-19 – Doença Coronavírus

DCI – Denominação Comum Internacional

DGS – Direção-Geral da Saúde

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FNT – Farmácia Nova de Tomar

ICC – Insuficiência Cardíaca Crónica

IMC – Índice de Massa Corporal

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

MUV – Medicamentos de Uso Veterinário

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

PA – Pressão arterial

RED – Receita Médica eletrónica desmaterializada

REM – Receita Médica eletrónica materializada

RM – Receita Médica

RMM – Receita Médica Manual

SABA – Solução antisséptica de base alcoólica

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (em português, Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças)

I. Introdução

No âmbito da Unidade Curricular Estágio Curricular do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), realizei estágio na área de Farmácia Comunitária, na Farmácia Nova de Tomar (FNT) durante um total de 652 horas.

A FNT prima pelo profissionalismo e simpatia de toda a equipa que resulta num atendimento de excelência aos utentes. Tendo em vista as necessidades dos mesmos possui a vantagem de um horário alargado de segunda a sábado das 8:30h às 22h e domingos e feriados das 9h às 21h. Adicionalmente, usufrui de um amplo leque de serviços farmacêuticos que passo a citar como, cedência e aconselhamento farmacoterapêutico de medicamentos de uso humano, medicamentos de uso veterinário (MUV), produtos de dermocosmética, suplementos e complementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de saúde e bem-estar, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e administração de vacinas e injetáveis. Para além dos serviços farmacêuticos descritos supracita, também se diferencia pela existência de serviços diversificados para o público como consultas de nutrição, dietética, psicologia e podologia facultadas por membros externos à equipa da FNT, devidamente qualificados.

O farmacêutico comunitário possui um papel importantíssimo na saúde pública. Podendo contribuir em diversas áreas como na gestão da terapêutica, administração de medicamentos, medição de parâmetros, deteção precoce de problemas de saúde e promoção para estilos de vida saudáveis¹. Sempre tendo como objetivo primordial a melhoria da saúde e o bem-estar da população.

2. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*) é um modelo de análise usado para avaliar fatores internos como pontos fortes (*Strenghts*) e pontos fracos (*Weaknesses*), bem como fatores externos, como oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*)². Deste modo, realizei uma análise SWOT sintetizada pelo subseqüente diagrama, onde expus os pontos que considero mais pertinentes, nas categorias previamente mencionadas, os quais vou desenvolver e justificar ao longo do presente relatório.

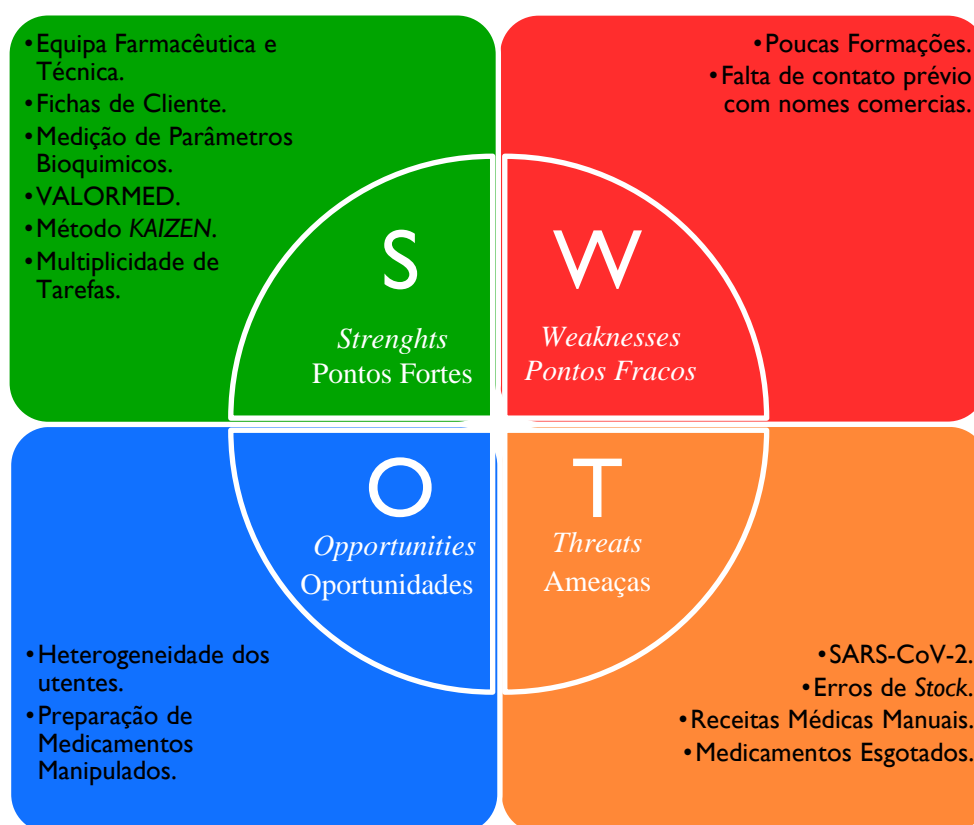


Figura 1 – Diagrama do resumo da minha Análise SWOT.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa Farmacêutica e Técnica

A equipa da FNT é constituída por farmacêuticas, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia. Cada elemento possui funções e responsabilidades bem definidas, como podemos verificar na lista de tarefas em (Anexo I). Esta lista contém as tarefas, o respetivo responsável e o responsável substituto, este último substitui o principal sempre que, este se encontre indisponível para elaborar a tarefa a ele atribuída, como em caso de férias.

Durante o estágio fui muito bem recebida por toda a equipa da FNT e pela minha colega de estágio Bruna, o que foi fundamental para a minha integração num novo ambiente. A disponibilidade e o sentimento de à vontade com que a FNT me recebeu, foi imprescindível para o meu desenvolvimento como profissional, permitindo-me adquirir as competências necessária para autonomamente resolver as questões que surgiam. Para além disso, sempre que necessitei de apoio apresentaram-se disponíveis para me auxiliar, demonstrando um admirável espírito de equipa e profissionalismo.

2.1.2. Fichas de cliente

A maioria dos utentes pretende levar a sua medicação crónica do mesmo laboratório que habitualmente para não causar confusão visual e, conseqüentemente, a toma incorreta da medicação. Esta questão é facilmente resolvida se a pessoa souber/trouzer consigo os nomes dos laboratórios, ou se apresentar ficha de cliente. Através da ficha de cliente é possível consultar os dados do utente, histórico de compras, vendas suspensas, entre outros. Neste sentido, através do histórico de compras do utente podemos confirmar qual a medicação que toma e qual o laboratório habitual. Caso a pessoa não detenha nenhum dos requisitos supracitados, temos de tentar averiguar como são as caixas, o que por vezes, é um processo demorado e trabalhoso.

As fichas de cliente são igualmente vantajosas para anotar qualquer informação clínica relevante acerca do utente, como alergias a certos princípios ativos (API), ou ainda medicamentos que tomem com várias interações medicamentosas, como é o caso da varfarina. Todavia, isto não invalida que se efetue, ainda assim, as perguntas *standard* de um atendimento, procedendo a uma dupla verificação da informação e proporcionando ao utente o melhor aconselhamento farmacêutico possível. Caso o utente possua o Cartão Saúde este também se pode associar à ficha, não sendo necessário apresentá-lo em todas as compras. Assim, as fichas de cliente permitem que o utente tenha um atendimento mais personalizado, rápido e com maior comodidade.

Quando iniciei o atendimento ao balcão na FNT verifiquei que numerosos os utentes apresentavam ficha de cliente no Sistema informático Sifarma2000[®], o que simplificava várias ações no atendimento.

2.1.3. Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A FNT oferece um vasto leque de serviços farmacêuticos desenvolvidos tanto para as necessidades do utente e prevenção da doença, como para a promoção da saúde e do bem-estar dos utentes ³. A FNT usufrui de um gabinete próprio para a determinação dos

parâmetros bioquímicos e fisiológicos ⁴ que são, medição da pressão arterial (PA), colesterol total, triglicéridos, glicémia, peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC). Neste gabinete ocorre ainda a administração de vacinas e injetáveis.

Durante o estágio, realizei a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos de forma completamente autónoma, o que se revelou de extrema importância, visto que foi-me permitido ajudar os utentes a interpretar os resultados das medições e aconselhar medidas não farmacológica que pudessem coadjuvar a melhorá-los. De modo complementar, explicava e salientava a importância da adesão à terapêutica para a obtenção dos melhores resultados, intervindo de uma forma mais ativa. Um estudo elaborado na Alemanha, conclui que as intervenções interdisciplinares sustentadas na farmácia melhoraram a adesão à terapêutica na Insuficiência Cardíaca Crónica (ICC) e levaram a melhorias clinicamente significativas na qualidade de vida ⁵. Similarmente, a elaboração deste tipo de tarefas permitiu-me estabelecer uma relação mais próxima com os utentes, cumprindo todas as medidas preventivas inerentes à contenção da pandemia, como distanciamento social e as regras de limpeza e desinfeção ⁶.

2.1.4. VALORMED

A FNT é uma das várias farmácias aderentes à atividade do VALORMED. Esta atividade tem como principais objetivos transmitir a preocupação do setor farmacêutico com o destino dos medicamentos domésticos, sensibilizar para não acumular medicamentos em casa, evitar a automedicação indevida e, por fim, minimizar o impacto dos resíduos de embalagens e medicamentos sobre o meio ambiente diminuindo, significativamente, a pegada ecológica ⁷. Considero que os profissionais de saúde têm um papel preponderante na formação da população, devendo consciencializar a mesma para problemas da atualidade como este.

2.1.5. Método KAIZEN

O KAIZEN é uma palavra japonesa composta por duas palavras “KAI” (mudança) e “ZEN” (para melhor), ou seja, KAIZEN significa “mudar para melhor”. A filosofia KAIZEN é reconhecida mundialmente como um importante pilar da estratégia competitiva a longo prazo numa organização ⁸, como uma farmácia. Este método ⁸ visa melhorar os procedimentos operacionais, de produtividade e eficiência de cada farmácia, incidindo sobre quatro pilares essenciais: a Eficiência Operacional, a Gestão dos Recursos Humanos, a Gestão Comercial e Marketing e a Gestão Económica e Financeira ⁹.

O método KAIZEN apresenta-se em toda a farmácia com todas as zonas previamente determinadas, bem delimitadas por fitas adesivas e devidamente identificadas, seja a zona de receção de encomendas (Anexo 2) ou o quadro de PDCA (Planear, Desenvolver, Confirmar

e Atuar) (Anexo 3), acrescentando valor aos processos e reduzindo todas as formas de desperdícios ¹⁰. Todos os dias, salvo raras exceções, ocorre uma breve reunião *KAIZEN*, às 15 horas de forma a que o máximo de elementos da equipa esteja presente, dado ser uma hora em que os turnos se cruzam e um horário de menor afluência na farmácia. Esta rápida reunião permite monitorizar os objetivos definidos e manter todos os elementos atualizados ¹¹.

Eu considero o método *KAIZEN* um ponto forte, porque permite uma melhor organização quer dos espaços quer das tarefas. A existência de protocolos operacionais e a uniformização de tarefas, possibilitam a que um novo elemento da equipa ou mesmo um elemento que nunca tenha elaborado uma dada tarefa consiga facilmente consultando o protocolo operacional, elaborá-la sem necessitar de questionar outro elemento, concedendo assim uma maior autonomia a cada elemento da equipa e a nós estagiários.

2.1.6. Multiplicidade de Tarefas

Ao longo do meu estágio na FNT desenvolvi várias tarefas o que me proporcionou uma aprendizagem mais completa e diferenciada. Iniciei o meu estágio no *back office* na receção e conferência de encomendas, onde os principais passos eram a conferência dos prazos de validade e a retificação ou atribuição de preços. Posteriormente, arrumava as encomendas, pela regra *first expired, first out*, de modo a que os produtos com menor prazo de validade fossem os primeiros a ser cedidos. Esta tarefa permitiu-me uma melhor noção da organização e do local de cada tipo de medicamento, o que foi imprescindível na fase do atendimento ao público. A procura de determinado medicamento foi deveras mais natural e intuitiva e tornou todo o processo mais rápido. Ainda no *back office* procedi à gestão de devoluções onde se criava uma nota de devolução e eram impressos 3 exemplares, onde dois acompanhavam o produto a devolver e o triplicado, assinado pelo responsável de distribuição, era arquivado na farmácia. Verifiquei *stocks* e validades, os produtos com validade inferior a 6 meses eram devidamente sinalizados para escoamento prioritário.

Realizei a monitorização e análise de dados da temperatura e humidade nas zonas do atendimento, armazém 1 (gavetas dos medicamentos) e armazém 2 (armazém dos excessos, localizado ao lado do laboratório) e a temperatura no frigorífico. Este processo elabora-se semanalmente, de modo a assegurar o bom estado de conservação dos medicamentos, matérias-primas, materiais de embalagem, entre outros ^{3,4}.

Também participei na conferência de receituário em que o foco principal reside na deteção de qualquer erro, que possa ter ocorrido no momento da dispensa e na procura de o resolver de imediato, salvaguardando sempre a saúde do utente. Durante este processo as Receitas

Médicas Manuais (RMM) são separadas por entidade responsável pela comparticipação e organizadas por número de lote (com um máximo de 30 RMM em cada lote). Com recurso aos Sifarma2000[®] verifica-se se está tudo em conformidade e efetua-se o fecho dos lotes, emitindo-se um verbete de identificação, um resumo mensal e a fatura do sistema de comparticipação, isto para cada lote. Atualmente, estes documentos são enviados para o Centro de Conferencia e Faturação (CCF), RMM do Serviço Nacional de Saúde (SNS), e para a Associação Nacional das Farmácias (ANF), as restantes, responsabilizando-se a mesma pelo envio da faturação para as respetivas entidades.

Ao fim do primeiro mês de estágio iniciei o atendimento ao público e contatei com vários modelos de atendimento e de prescrição médica. No ato da dispensa de psicotrópicos e estupefacientes regista-se no Sifarma2000[®] a identidade do adquirente, particularmente o nome completo, número do cartão de cidadão ou outro documento de identificação, data de nascimento e morada. Após a cedência, para além do talão do utente, saem dois talões com os dados do doente e do adquirente, nome do médico prescriptor, data e identificação do medicamento (número de registo e quantidade dispensada)¹². Todos os meses elabora-se uma listagem com o registo de entradas e saídas dos psicotrópicos e estupefacientes e as respetivas cópias das RMM para enviar à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED), até ao dia 8.

A realização desta variedade de tarefas, permitiram-me adquirir inúmeros conhecimentos que fui consolidando ao longo do estágio, tornando-me progressivamente mais autónoma na elaboração das mesmas.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Poucas formações

Dada importância do distanciamento social no contexto de pandemia que atualmente vivemos o número de formações foi muito reduzido. Para além de que, as poucas que existiam eram maioritariamente individualizadas para a pessoa encarregue de determinada tarefa ou assunto na farmácia, o que não nos permitia assistir às mesmas. Contudo, houve duas formações onde todos os elementos presentes na farmácia tiveram a oportunidade de assistir, uma via online por videochamada dada pela marca Heliocare sobre Fotoproteção e outra presencial dada pela Perrigo sobre o Viterra Magnésio Plus[®], o Viterra Stress[®] e o Jungle Fórmula[®]. Estas formações permitiram-me adquirir mais conhecimentos sobre estes produtos, o que depois se reflete na segurança do aconselhamento farmacêutico que se cede ao utente.

2.2.2. Falta de contato prévio com marcas comerciais

A prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) permite a imediata identificação do API e dos respetivos conhecimentos farmacoterapêuticos adquiridos ao longo do plano de estudos do MICEF. Para o utente permite um maior poder de decisão, visto que pode optar pelo medicamento genérico ou marca, dentro do mesmo grupo homogéneo.

No entanto, muitos utentes só conhecem os medicamentos pelo nome comercial, o que me causou algumas dificuldades, especialmente ao início. Quando os utentes disponham de alguma dúvida, ou me pediam determinado medicamento utilizando o nome comercial eu não conseguia imediatamente associar a marca ao API nestas situações resolvia com recurso ao Sifarma2000[®] através da consulta do medicamento. Contudo, ao longo do tempo fui me familiarizando com os nomes comerciais e tornou-se cada vez mais intuitiva essa associação entre as marcas e respetivos APIs.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Heterogeneidade dos utentes

No meu estágio tive a oportunidade de efetuar atendimentos de manhã e de tarde, o que se refletiu num leque mais diversificado de atendimentos. De manhã verifica-se uma maior afluência de pessoas mais idosas e conseqüentemente uma maioríssima dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), sobretudo doentes polimedicados com doenças crónicas. Enquanto que de tarde verifica-se uma maior afluência de pessoas mais jovens e uma maior cedência de Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSR), produtos cosméticos e dispensa de Receitas Médicas eletrónicas desmaterializadas (RED) para tratamentos/doenças agudas. Esta heterogeneidade de pessoas e de atendimentos foi fundamental para a minha aprendizagem a nível farmacêutico, conseguindo treinar vários tipos de atendimento e aconselhamento farmacoterapêutico, e a nível comunicativo ao ter de ajustar e adaptar o meu discurso a cada pessoa e situação.

2.3.2. Preparação de Medicamentos Manipulados

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril ¹³, medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. O medicamento manipulado permite responder às necessidades individuais de cada doente, para as quais a indústria não detém resposta ¹⁴. De forma a colmatar essa falha, são produzidos em farmácias comunitárias e hospitalares os

Medicamentos Manipulados, assegurando a sua qualidade segundo os princípios de Boas Práticas a observar na Preparação de Medicamentos Manipulados ^{13,15}.

Com o intuito de auxiliar os farmacêuticos nesta área, o LEF disponibiliza o Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI) um serviço de apoio técnico-científico, ao qual se pode recorrer em caso de dúvida acerca de qualquer fase da preparação do medicamento manipulado, desde a seleção de matérias-primas à legislação ¹⁴.

Na FNT são preparados medicamentos manipulados para os nossos utentes e para os utentes de outras farmácias do grupo de farmácias. O que considero bastante vantajoso pois permitiu-me auxiliar na preparação de alguns manipulados como cápsulas de ácido fólico, Pomada de Enxofre a 10%, Suspensão Oral de Trimetoprim a 1%(m/V), Suspensão Oral de Hidroclorotiazida e Espironolactona 1mg/MI e Solução Antisséptica de Base Alcoólica (SABA). Autonomamente, foi-me permitida a preparação de papéis medicamentosos de bicarbonato de sódio e pomadas de permetrina a 5%.

2.4. Ameaças

2.4.1. SARS-CoV-2

O novo vírus Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é o agente etiológico da doença coronavírus (COVID-19). A evidência, até ao momento, sugere que a sua transmissão é predominantemente de pessoa a pessoa ¹⁶, por via de contato direto através de gotículas de uma pessoa infetada para outra pessoa, contaminando-a devido a um contato próximo (menos de 2 metros) ⁶. A infeção por SARS-CoV-2 tem como principais sintomas descritos tosse, dificuldade respiratória e febre ¹⁶.

A pandemia da COVID-19 evoluiu em Portugal levando à implementação de um estado de emergência, no qual todos os estágios foram interrompidos, seguindo-se um estado de calamidade, ambos com vista a controlar a propagação deste vírus. O INFARMED conjuntamente com a Direção-Geral da Saúde (DGS) reconhecendo o papel fulcral que as farmácias comunitárias têm no sistema de saúde e na contenção da propagação da pandemia, preparam orientações e medidas para as farmácias adotarem neste período ⁶. Quando retomamos o estágio, tivemos de nos adaptar a uma nova realidade como a utilização de máscaras (que ficaram ao encargo dos estagiários), o acrílico nos balcões e o distanciamento social. Estas medidas, por vezes, comprometiam a comunicação com o utente, especialmente com os mais idosos e com problemas auditivos.

2.4.2. Erros de Stock

No decorrer dos atendimentos por vezes deparava-me com erros de *stock*. Os quais, em grande parte, se deviam a reservas mal elaboradas e não verificadas no momento da receção da encomenda. As reservas pagas não ficam no *stock* da farmácia, como já estão pagas são do utente. Contudo, quando este processo é incorretamente elaborado o medicamento/produto em questão fica no *stock* da farmácia, porque informaticamente a reserva do utente ainda não foi recebida, mas fisicamente já se encontra no local das reservas pagas. Isto leva a um certo descontentamento dos utentes, o que facilmente se resolve ao explicar cuidadosamente a situação ao utente e sugerindo soluções, sempre no sentido de resolver o problema e pensando no bem-estar do mesmo. Assim, de acordo com a situação sugerir a mudança de produto/marca/laboratório ou reservar, sempre com o respetivo aconselhamento informado.

2.4.3. Receitas Médicas Manuais

A prescrição de RMM, ainda que numa porção inferior às Receitas Médicas eletrónicas materializadas (REM) e RED, ainda surgem com afluência na FNT e bastante superior ao que supunha antes da realização do estágio.

A prescrição por via manual pode realizar-se, excecionalmente, nos casos previstos no artigo 8.º da portaria n.º 224/2015, de 27 de julho ¹⁷. A RMM requer a verificação da identificação do utente nome, número do SNS do utente, número de beneficiário da entidade financeira responsável, identificação do medicamento, posologia e duração do tratamento, o número de embalagens, data de validade da prescrição (30 dias), vinheta e assinatura do médico, identificação da exceção, a ausência de rasuras ou caligrafias diferentes ¹⁸.

Após a conclusão da venda, no verso da RMM imprime-se os medicamentos dispensados e o plano de participação aplicado aquando da dispensa. O utente assina comprovando que a medicação foi dispensada e posteriormente é assinada, datada e carimbada pelo profissional de saúde que realizou o atendimento. De seguida, as RMM são colocadas num local devidamente identificado para que o farmacêutico responsável proceda a uma segunda verificação. Esta dupla verificação serve principalmente para salvaguardar a saúde dos utentes, impedindo qualquer erro na terapêutica. E também, garantir que o estado possa reembolsar a farmácia de acordo com a participação feita ao doente.

Assim, considero que as RMM podem levar a erros na dispensa principalmente devido à ilegibilidade da letra do prescriptor motivo pelo qual nunca dispensava a medicação sem antes ter pelo menos uma segunda opinião do que se encontrava prescrito. Outros inconvenientes

deste tipo de RM são o esquecimento da assinatura do médico ou de qualquer outra informação que invalida a dispensa da medicação, o que é bastante incómodo para o utente.

2.4.4. Medicamentos Esgotados

Ao longo do meu estágio verifiquei que vários medicamentos ficaram esgotados alguns por períodos curtos outro por largos meses como o caso do Victan[®] 2 mg (Loflazepato de Etilo) uma benzodiazepina que atua ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC) indicada para ansiedade e sintomas ansiosos ¹⁹. O que dada a pandemia da COVID-19 as situações de ansiedade possam ter sido exacerbadas, pelo desconhecimento do vírus, pela obrigatoriedade e incerteza de isolamento social e pelo aumento do desemprego, e resultado no aumento da procura deste medicamento. Neste sentido, é importante o farmacêutico consciencializar a população para as doenças que afetam o SNC. Segundo o relatório *Health at a Glance 2019* da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) Portugal encontra-se como o quinto país da OCDE com maior consumo de antidepressivos, com 104 doses diárias por mil habitantes, enquanto a média dos países da OCDE é de 63 doses diárias ^{20,21}.

3. Casos Clínicos

CASO I.

Uma utente do sexo feminino com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia com prurido nas axilas. Ao observar as axilas verifiquei que ambas apresentavam um eczema com manchas inflamatórias (eritema) que não apresentava exsudação, nem crosta/liquenificação. Questionei se tinha alterado de desodorizante e a resposta foi afirmativa. Referiu que a vermelhidão e/ou prurido durava à 3-4 dias. Tendo em consideração que a utente não apresentava nenhuma condição especial, decidi avançar para o tratamento da sintomatologia. Expliquei-lhe que a irritação certamente advinha da presença de um alérgeno presente na composição do desodorizante e que tinha de interromper a sua utilização. E nesta primeira fase devia mesmo evitar o uso de qualquer desodorizante. Assim, para o tratamento da sintomatologia, aconselhei um anti-histamínico oral, a cetirizina 10 mg uma vez por dia, para aliviar o prurido²² que tanto a incomodava e uma hidrocortisona (Pandermil 10mg/g Pomada) de aplicação tópica, 2 vezes ao dia durante 7 dias, para reduzir a inflamação local ²³. Acrescentei ainda que, caso não notasse sinais de melhoria ou fim 5 dias para ir ao médico. Como medidas complementares aconselhei uma higiene local rápida com água tépida sem sabão ou fragrâncias, utilização de um emoliente com agentes calmantes para pôr entre as aplicações de hidrocortisona e evitar coçar o local afetado.

CASO 2.

Uma utente do sexo feminino com cerca de 20 anos, dirigiu-se à farmácia e salientou que necessitava de algo para a obstipação. Já não evacuava há 4 dias, apenas tomava a pilula (contracetivo oral) e não sentia qualquer dor abdominal, náuseas ou vômitos. Decidi começar por aconselhar expansores de volume, como o Agiolax[®] (Cassia angustifolia (fruto) + Ispanghula (mucilagem) + Plantago ovata (sementes)) que são os que têm um mecanismo de ação mais natural pois aumentam a retenção de água amolecendo as fezes e facilitando a sua passagem pelo intestino²⁴. Contudo, a utente pediu-me algo em comprimido pois não gostava de granulados/xaropes e alegava que lhe davam vômitos. Posto isto, decidi ceder-lhe o bisacodilo 5 mg comprimidos revestidos (Dulcolax[®]). O bisacodilo é um laxante de contato estimula diretamente as terminações nervosas e aumenta os movimentos peristálticos ao nível do colón, aumentando o impulso para evacuar. Aconselhei a utente a tomar 1 comprimido, se necessário 2, à noite antes de deitar para que o movimento intestinal ocorra na manhã seguinte²⁵. Como terapêutica não medicamentosa aconselhei a ingestão de no mínimo 1,5 a 2 litros de água/dia e a ingestão regular de fibras, ameixa, kiwi, papaia, brócolos, cereais integrais, entre outros.

3. Conclusão

Este estágio permitiu-me não só consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do plano de estudos do MICF como também me permitiu ter um contato próximo com a realidade dos farmacêuticos na farmácia comunitária. Esta experiência fez com que me apercebesse do importante papel ativo que o farmacêutico tem na comunidade. Possivelmente, exacerbado pela situação de pandemia em que vivemos, pois verifica-se que as pessoas tentam ir o mínimo indispensável ao médico com receio de serem infetados nos hospitais e centros de saúde. Recorrendo, ainda mais à farmácia como primeira linha nos cuidados de saúde.

Concluído este estágio, posso refletir que foi uma experiência bastante compensadora. A nível profissional aprendi imenso relativamente ao Sistema Sifarma2000[®], MUV e MNSRM e, pessoalmente o trabalho com o público fez com que trabalhasse bastante a minha comunicação e adaptasse o meu discurso à pessoa que estava a atender. Para mim foi um desafio que espero ter passado com distinção, porém ser farmacêutico é uma aprendizagem diária na tentativa de aconselhar o melhor possível o utente. Após esta experiência, sei que serei uma profissional muito mais completa e multifacetada com todos os conhecimentos que adquiri durante este percurso, o que não seria possível sem o profissionalismo e simpatia de toda a equipa da FNT.

4. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A FARMÁCIA COMUNITÁRIA**. [Acedido a 17 de maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. GOOD INTELLIGENCE – **Análise SWOT**. [Acedido a 15 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://goodi.pt/analise-swot/>
3. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto de 2007 do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I, n.º 168 (2007). [Acedido a 20 de maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/641148>
4. SANTOS, H.J.; CUNHA, I.N.; COELHO, P.V.; CRUZ, P.; BOTELHO, R.; FARIA, G.; MARQUES, C.; GOMES, A. – **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BFP)**. 3ª Edição. Conselho Nacional da Qualidade – Ordem dos Farmacêuticos (2009).
5. SCHULZ, M.; GRIESE-MAMMEN, N.; ANKER, S. D.; KOEHLER, F.; IHLE, P.; RUCKES, C.; SHUMACHER, P.M.; TRENK, D.; BÖHM, M.; LAUFS, U. – **Pharmacy-based interdisciplinary intervention for patients with chronic heart failure: results of the PHARM-CHF randomized controlled trial**. European Journal of Heart Failure. ISSN 18790844. 21:8 (2019) 1012–1021.
6. Norma n.º 003//2020 de 16 de março de 2020. Infeção por SARS-CoV-2 (COVID-19) – Farmácias Comunitárias. [Acedido a 1 de agosto de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0032020-de-19032020-pdf.aspx>
7. VALORMED – **CIDADÃO E COMUNIDADE**. [Acedido a 21 de junho de 2020]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/12/spancidadaospan-e-comunidade>
8. KAIZEN™ INSTITUTE – **What is KAIZEN™**. [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>
9. GLINTT – **CGF | SERVIÇO DE CONSULTORIA E GESTÃO EM FARMÁCIAS**. [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/CGF.aspx>
10. CLT SERVICES – **KAIZEN**. [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.cltservices.net/kaizen>

11. Saúde – **Kaizen**. [Acedido a 25 de junho de 2020]. Atual. 4 de junho 2016. Disponível na Internet: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Kaizen.aspx>
12. Portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro de 2016 do Ministério da Saúde. Diário da República: 1º Suplemento, Série I, n.º 212 (2016). [Acedido a 20 de maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/75660778>
13. Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril de 2004 do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-A, n.º 95 (2004). [Acedido a 4 de maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/223251>
14. LEF – **APOIO ÀS FARMÁCIAS**. [Acedido a 4 de maio de 2020]. Disponível na Internet: https://www.lef.pt/pt/servicos/Paginas/Apoio_Farmacias.aspx
15. Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho de 2004 do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-B, n.º 129 (2004). [Acedido a 6 de maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>
16. WHO – **Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it**. [Acedido a 1 de agosto de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
17. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho de 2015 pelo Ministério da Saúde. Diário da República: Série I, n.º 144 (2015). [Acedido a 19 de maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/69879391>
18. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. INFARMED. Versão 6.0. (2019). [Acedido a 19 de maio de 2020]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
19. Circular Informativa n.º 134/CD/100.20.200, de 21 de julho de 2020. Indisponibilidade do Medicamento Victan 2mg. [Acedido a 29 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3464134/Indisponibilidade+do+Medicamento+Victan+2mg/a02a6fa4-d120-4ac8-993c-ec4daded1744>
20. ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT – **Health at a Glance 2019: OECD indicators**. Paris, 2019. ISBN 978-92-64-80766-2
21. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Os indicadores de saúde dos países da OCDE**. [Acedido a 5 de agosto de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/os-indicadores-de-saude-dos-paises-da-ocde/>

22. **RCM Cetirizina.** [Acedido a 20 de junho de 2020]. Disponível na Internet: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml;jsessionid=MIZArirFPKarGtXFeZChUB_LpXPedrMsddIAPleO.srveap70Iprod
23. **RCM Pandermil.** [Acedido a 20 de junho de 2020]. Disponível na Internet: https://edol.pt/wp-content/uploads/2019/02/Pandermil-pomada-RCM_01.2018.pdf
24. **FI Angiolax.** [Acedido a 23 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
25. **RCM Dulcolax.** [Acedido a 23 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
26. **RCM Dulcolax.** [Acedido a 23 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

5. Anexos

Anexo I – Lista de tarefas

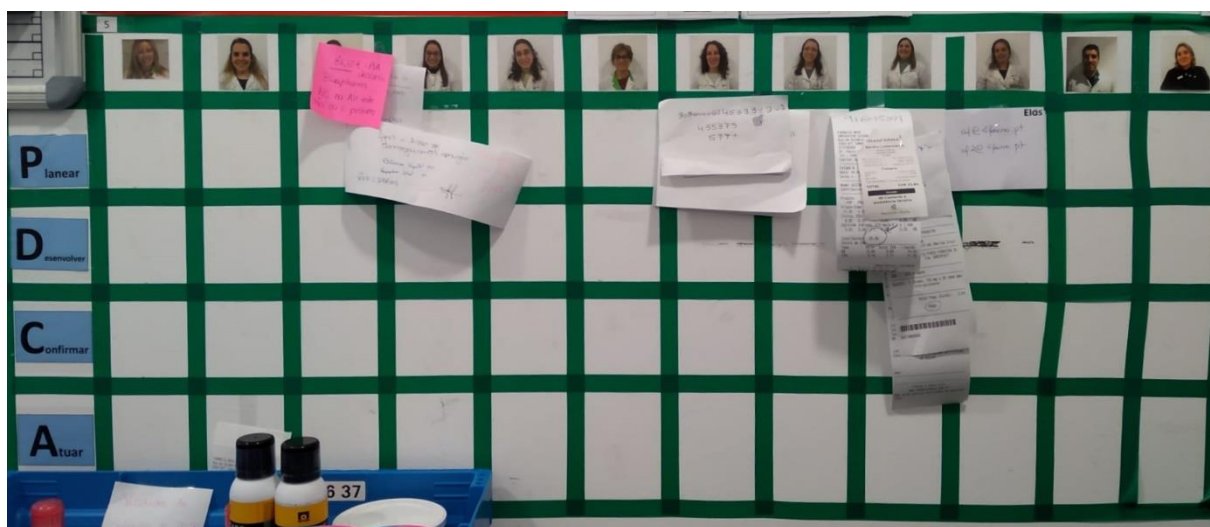
LISTA DE TAREFAS

ÁREA	TAREFA	REQUISITOS	PERÍODO	RESPONSÁVEL	STATUS
COMERCIAL	Atendimento ao cliente	2	Diário	[Nome]	[Status]
	Processamento de pedidos	3	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Atendimento telefónico	4	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Atendimento presencial	5	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Atendimento via Internet	6	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Atendimento via e-mail	7	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Atendimento via WhatsApp	8	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Atendimento via Facebook	9	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Atendimento via Instagram	10	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Atendimento via YouTube	11	[Frequência]	[Nome]	[Status]
OPERACAO	Recepção de encomendas	12	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Seleção de encomendas	13	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Preparação de encomendas	14	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Empacotamento de encomendas	15	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Etiquetagem de encomendas	16	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Verificação de encomendas	17	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Entrega de encomendas	18	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Recepção de encomendas	19	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Seleção de encomendas	20	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Preparação de encomendas	21	[Frequência]	[Nome]	[Status]
RECURSOS HUMANOS	Recrutamento	22	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Seleção	23	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Admissão	24	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Treinamento	25	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Desempenho	26	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Remuneração	27	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Relações Sindicais	28	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Suporte Social	29	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Segurança	30	[Frequência]	[Nome]	[Status]
	Outros	31	[Frequência]	[Nome]	[Status]

Anexo 2 – Zona de recepção de Encomendas



Anexo 3 – Quadro de PDCA

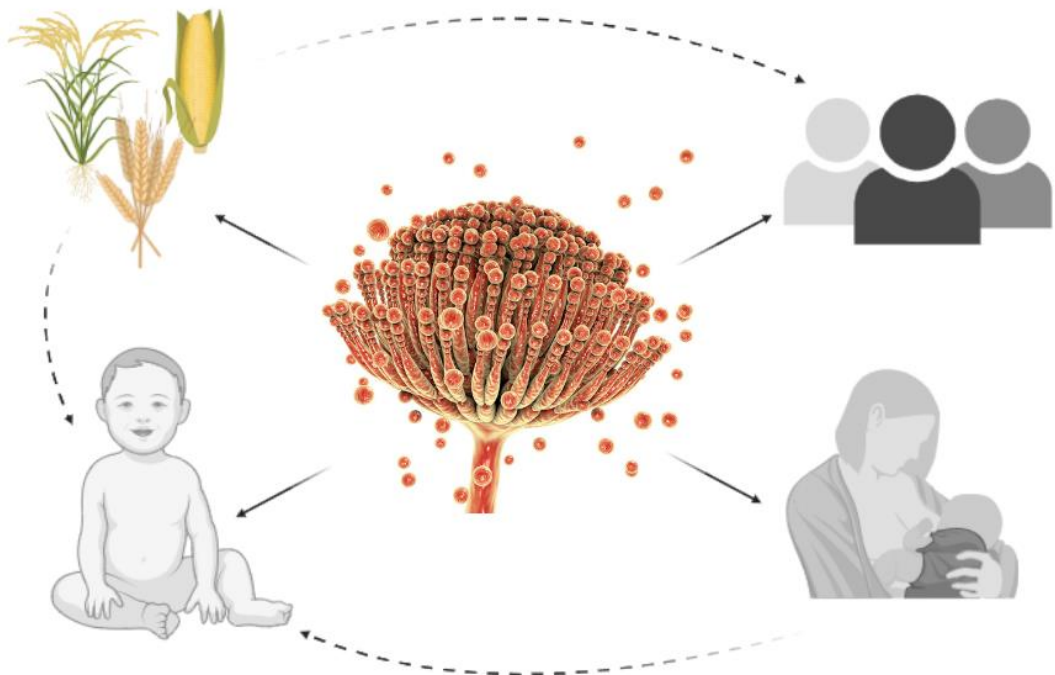


Parte III

Monografia

Micotoxinas – Biomonitorização Humana nas crianças

Orientadora: Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena



Lista de Abreviaturas

AEA – Agência Europeia do Ambiente

AFB₁ – Aflatoxina B₁

AFM₁ – Aflatoxina M₁

AFs – Aflatoxinas

BEN – Nefropatia Endémica dos Balcãs

CE – Comissão Europeia

CerS – Ceramida sintetase

CHC – Carcinoma Hepatocelular

COPHES – *Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*

CYP – Citocromo P450

DEMOCOPHES – *Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DOM-I – Deepoxi-desoxinivalenol-I

DON – Desoxinivalenol

ELISA – *Enzyme-linked immunosorbent assay*

FAO – Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação

FB₁ – Fumonisina B₁

FB₂ – Fumonisina B₂

FM – Fumonisina

GI – Gastrointestinal

GLIO – Gliotoxina

HAZ – Z-score da altura para a idade

HBM – Biomonitorização Humana

IARC – Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro

IDP – Ingestão diária provável

IPCHEM – Plataforma de Informação para Monitorização Química

JECFA – Comissão Conjunta de Peritos em Aditivos Alimentares da FAO/OMS

Kg – quilograma

LC-FD – Cromatografia líquida com detetor de fluorescência

LC-HRMS – Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa de alta resolução

LC-MS – Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa

LC-MS/MS – Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa sequencial

LPS – Lipopolissacarídeo

mg – miligrama

NLGN4X – gene codificador da neuroligina 4X

OMS – Organização Mundial de Saúde

OTA – Ocratoxina A

PAH – Fenilalanina Hidroxilase

PAT – Patulina

PEA – Perturbação do Espectro do Autismo

phe – fenilalanina

PKU – Fenilcetonúria

ppm – partes por milhão

RASFF – Sistema de Alerta Rápido para os Géneros Alimentícios e Alimentos para Animais

SLs – Esfingolípido

SNC – Sistema Nervoso Central

$t_{1/2}$ – tempo de semi-vida

TDI – Ingestão diária tolerável

TTU – tumores do trato urinário

UBA – Agência Federal do Ambiente Alemã

UE – União Europeia

UNICEF – Fundo da Nações Unidas para a Infância

UPLC-MS/MS – Cromatografia Líquida de alta performance acoplado à espectrometria de massa sequencial

WAZ – Z-score do peso para a idade

ZEA – Zearalenona

Resumo

As micotoxinas são metabolitos secundários de baixo peso molecular produzidos por vários géneros de fungos. Essas toxinas ocorrem de forma natural, representando um elevado risco de contaminação ambiental, acarretando vários prejuízos para a saúde como, efeitos genotóxicos, carcinogénicos, teratogénicos e imunomoduladores. A contaminação por micotoxinas pode ocorrer em qualquer fase da cadeia alimentar, desde a cultura agrícola até ao prato do consumidor.

As crianças e os bebés são um grupo bastante vulnerável à toxicidade das micotoxinas devido à imaturidade dos sistemas biológicos, para além de apresentarem uma maior ingestão de alimentos por peso corporal e uma dieta bastante monótona, principalmente nos primeiros meses de vida. Neste sentido, a legislação aplicada para alimentos infantis (crianças e bebés) apresenta limites regulatórios mais restritos, comparativamente aos alimentos de consumo humano geral.

A Biomonitorização Humana (HBM) é uma ferramenta muito importante na avaliação da exposição humana às micotoxinas, através da análise de biomarcadores em amostras biológicas, que elucidam a relação dose/efeito na avaliação de risco à saúde. No presente documento realizou-se uma revisão dos estudos, publicados na literatura científica, de biomonitorização humana à exposição de micotoxinas e os riscos para a saúde das crianças. Realça-se o facto de os estudos serem insuficientes para a correta avaliação do risco deste grupo populacional vulnerável, o que dificulta a implementação de medidas de proteção da saúde das crianças.

Palavras-chave: micotoxinas, biomonitorização humana, crianças, bebés, leite materno

Abstract

Mycotoxins are low molecular weight secondary metabolites produced by several types of fungi. These toxins occur naturally, representing a high risk of environmental contamination causing several damages to health issues such as genotoxic, carcinogenic, teratogenic and immunomodulatory effects. Mycotoxin contamination can occur at any stage of the food chain, from the agricultural culture to the consumer's dish.

Children and babies are a very vulnerable group to the toxicity of mycotoxins because of the immaturity of biological systems, in addition to having a higher food intake per body weight and a very monotonous diet, especially in the first months of life. In this sense, the applied legislation regarding infant foods (children and babies) stricter regulatory limits, compared to food for general human consumption.

Human Biomonitoring (HBM) is a very important tool in the evaluation of human exposure to mycotoxins, through the analysis of biomarkers in biological samples, which elucidate the dose/effect ratio in the assessment of health risk. In this document carried out a review of the studies, published in the scientific literature, human biomonitoring for exposure to mycotoxins and risks to children's health. It should be noted that studies are insufficient to correctly risk assessment of this vulnerable population group, which hinders the implementation of protective measures for children's health.

Keywords: mycotoxins, human biomonitoring, children, babies, breast milk

I. Introdução

Os seres humanos são constantemente expostos a xenobióticos e agentes ambientais no seu dia-a-dia. O que, de forma crônica, pode causar repercussões danosas na saúde humana, principalmente em grupos populacionais mais vulneráveis, como é o caso das crianças.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as micotoxinas são toxinas naturais produzidas por certos fungos e podem ser encontradas nos mais variados gêneros alimentícios quer de origem vegetal como cereais, nozes, especiarias, grãos de café, milho, como de origem animal ¹. Os animais podem ser contaminados através da ração e, desta forma, passam micotoxinas para o leite, ovos e carne o que pode trazer graves consequências e colocar em risco os consumidores ².

Os fungos ou bolores produtores de micotoxinas são capazes de crescer em qualquer latitude em todo o mundo e, nos últimos anos têm criado uma carga real na agricultura que foi estimada pela Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) como afetando cerca de 25% das culturas mundiais, anualmente ³. Todavia, talvez esse valor esteja mais próximo de 50% se considerarmos as micotoxinas emergentes ⁴ que inclui, a beauvericina, eniatinas, moniliformina e a fusaproliferina, as quais, ainda possuem dados limitados ^{2,5}. Isto acarreta, naturalmente, implicações diretas para a cadeia agroalimentar do ponto de vista econômico, onde são estimadas perdas de cerca de 1 bilhão de toneladas de gêneros alimentícios em todo o mundo, anualmente ³. O crescimento fúngico pode ocorrer antes ou após a colheita e durante o transporte ou armazenamento, normalmente, sob condições quentes e húmidas. É importante realçar que, a maioria das micotoxinas são quimicamente estáveis e sobrevivem ao processamento dos alimentos ¹.

Atualmente, a maior via de exposição humana é a via oral, através da ingestão de alimentos contaminados com micotoxinas, porém existem outras vias de exposição que incluem a inalação e absorção dérmica, que podem ser particularmente relevantes para a exposição ocupacional ⁶. Estes metabolitos secundários, produzidos por fungos, são capazes de causar doenças e até mesmo morte em seres humanos e animais ⁷. As micotoxinas de maior interesse em todo o mundo são as aflatoxinas (AFs), fumonisinas (FMs), ocratoxina (OTA), zearalenona (ZEA) e desoxinivalenol (DON) ⁸ que vão ser as mais abordadas no presente documento.

A Biomonitorização Humana (HBM) fornece informação relevante sobre a exposição total do Homem às substâncias químicas, integrando todas as vias de exposição, através da análise direta dos seus biomarcadores, em amostras biológicas. Atualmente, é o método de eleição

para a avaliação do risco aos contaminantes químicos presentes nos géneros alimentícios e no ambiente ⁹. Este método permite, não só correlacionar os dados de exposição humana com os hábitos e estilos de vida de cada indivíduo colaborando para uma melhor sensibilização, como também contribuir positivamente na prevenção de patologias associadas. Deste modo, contribui para o conhecimento que sustente no futuro as ações de prevenção e a implementação da regulamentação no âmbito da proteção da saúde pública ¹⁰.

Nesta monografia pretende-se avaliar o grau de exposição das crianças e lactentes, grupo populacional especialmente vulnerável, às micotoxinas, através da análise dos dados disponíveis na literatura científica. Vários fatores contribuem para essa vulnerabilidade como, a imaturidade dos sistemas imunitário e fisiológico, órgãos em desenvolvimento, maior ingestão alimentar por peso corporal e dieta bastante monótona. Posto isto, qualquer contaminante representa um risco acrescido para a saúde desta população em particular ^{10,11}.

2. Micotoxinas

As micotoxinas são metabolitos secundários, de baixo peso molecular, de ocorrência natural e de origem fúngica, que contaminam toda a cadeia alimentar, desde do cultivo, colheita, transporte, armazenamento, até ao prato dos consumidores ¹². Estas toxinas provocam efeitos tóxicos na saúde humana, entre eles efeitos estrogénicos, imunotóxicos, nefrotóxicos e teratogénicos, representando sérios fatores de risco para a saúde humana e, particularmente, para as crianças ³.

A toxicidade das micotoxinas é alarmante para a saúde humana e animal, uma vez que estas estão omnipresentes no ambiente e a exposição advém, não só da ingestão de alimentos contaminados, mas também pela inalação em áreas contaminadas ¹³. Essa exposição humana é determinada por monitorização ambiental ou biológica. Na monitorização ambiental, as micotoxinas são medidas em alimentos, ar ou outras amostras ambientais enquanto que na biomonitorização, a presença de resíduos, adutos e metabolitos é analisada diretamente nos tecidos e fluidos biológicos. As micotoxinas são difíceis de definir e classificar, devido às diversas estruturas químicas e origens biossintéticas, aos inúmeros efeitos biológicos que detêm e à produção por um elevado número de diferentes espécies de fungos ⁷.

Em países desenvolvidos, existem subgrupos específicos que podem ser mais vulneráveis à exposição a micotoxinas, devido aos seus padrões de consumo alimentar. Nos Estados Unidos da América (EUA), por exemplo, as populações hispânicas consomem uma maior quantidade

de produtos à base de milho do que a restante população e, similarmente é mais provável que as populações do centro da cidade morem em edifícios que abrigam altos níveis de bolores ⁷. Neste sentido, as populações onde o milho é considerado um alimento básico e por isso muito consumido (como África, Ásia e América Latina), apresentam inevitavelmente uma exposição crónica a níveis mais elevados de algumas micotoxinas. Nestes casos particulares, a ingestão diária tolerável (TDI) pode ser ultrapassada ⁸.

Em países em desenvolvimento, onde a desnutrição é um problema ativo, verifica-se uma maior exposição às micotoxinas, devido à precariedade das condições de armazenamento dos poucos alimentos base que consomem, e à regulamentação insuficiente para proteger estas populações ^{7,14}. Nas próximas décadas, prevê-se que as mudanças climáticas afetem o crescimento de fungos e as práticas agrícolas e, conseqüentemente, conduzam a um aumento das concentrações e da incidência de micotoxinas nas culturas agrícolas, com o seqüente aumento da exposição alimentar humana às micotoxinas ⁶.

Embora as micotoxinas sejam de origem fúngica, nem todos os compostos tóxicos produzidos por fungos são chamados de micotoxinas. Contudo, é importante clarificar que o crescimento espontâneo de fungos em hospedeiros animais produz as doenças coletivamente chamadas de micoses, enquanto que exposições dietéticas, respiratórias, dérmicas e outras exposições a metabolitos fúngicos tóxicos produzem as doenças coletivamente chamadas micotoxicoses ⁷.

Os sintomas de uma micotoxicose dependem do tipo e quantidade de micotoxinas, duração da exposição, idade, saúde e sexo do indivíduo exposto. Existem muitos efeitos sinérgicos ainda pouco compreendidos, envolvendo genética, estado alimentar e interações com outros tóxicos. Assim, a gravidade do envenenamento por micotoxinas pode ser agravada por fatores como deficiência de vitaminas, privação calórica, abuso de álcool e presença de doenças infecciosas. Por sua vez, as micotoxicoses podem aumentar a vulnerabilidade a doenças microbianas, piorar os efeitos de desnutrição e interagir sinérgicamente com outras toxinas ⁷. Pesquisas recentes, destacaram que os seres humanos são expostos com maior frequência a múltiplas micotoxinas do que a micotoxinas isoladas, levantando a preocupação sobre o potencial efeito sinérgico sobre a saúde humana ⁶.

A micotoxicoses, como todas as síndromes toxicológicas, podem ser categorizadas como agudas ou crónicas. A toxicidade aguda geralmente tem um início rápido e uma resposta óbvia, os episódios mais conhecidos de manifestações de efeitos agudos são ergotismo e aleucia tóxica alimentar ¹². A toxicidade crónica é caracterizada pela exposição prolongada a doses

baixas, resultando em câncros e outros efeitos geralmente irreversíveis como, nefrotoxicidade, supressão imunológica, entre outros ⁷.

É difícil de comprovar que uma dada doença é incitada por uma micotoxicose, pois a demonstração da contaminação por micotoxinas é complexa e diferente da demonstração da contaminação por fungos, pois estes podem estar presentes sem produzir micotoxinas. E quando estas são finalmente detetadas, é difícil demonstrar que são agentes etiológicos de um determinado problema de saúde humana ou veterinária. Neste sentido, suspeita-se que a incidência de micotoxicoses possa ser largamente superior ao que se calcula ⁷.

As micotoxinas atraíram a atenção mundial, não só pelo seu impacto na saúde humana, mas também pelas perdas económicas subsequentes de alimentos contaminados ¹². Assim, o problema das micotoxinas está na interface da agricultura, saúde e economia ⁸. De seguida, será exibida uma breve descrição das micotoxinas que vão ser mais abordadas ao longo do presente documento.

2.1. Aflatoxinas (AFs)

As AFs estão entre as micotoxinas mais tóxicas e crescem, naturalmente, no solo degradando uma vasta gama de culturas, vegetação e os próprios alimentos. Encontram-se, especialmente, em grãos e nozes, que são alimentos muito utilizados na alimentação infantil^{1,15}. As AFs são produzidas por *Aspergillus spp* e estas espécies encontram-se bem definidas. O *Aspergillus flavus* produz apenas aflatoxina B e, por vezes o ácido ciclopiazónico (CPA), enquanto o *Aspergillus parasiticus* produz aflatoxinas B e G, mas não produz CPA. A aflatoxina M₁ (AFM₁) é um metabolito da aflatoxina B₁ (AFB₁) que pode ocorrer no leite e produtos lácteos de animais que consomem ração contaminada com aflatoxinas B ¹⁶.

É importante ainda referir que, a aflatoxina liga-se covalentemente à albumina, como se pode verificar em vários estudos elaborados ao sangue periférico, e presume-se que os níveis desses adutos refletem a exposição à aflatoxina nos últimos dois a três meses, tendo em conta o tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) da albumina ¹⁶. As AFs são moléculas lipofílicas, e por isso capazes de passar a barreira placentária e serem bioativadas no útero, como verificado pela presença de adutos de aflatoxina-albumina em amostras de sangue do cordão umbilical ⁸. O que pode afetar adversamente o feto e levar ao aumento dos nados-mortos e da mortalidade neonatal¹⁵.

A carcinogenicidade das aflatoxinas já é alvo de estudo a algum tempo. O primeiro grupo de trabalho da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro (IARC), em 1987, já mencionava que havia evidências da carcinogenicidade das aflatoxinas, em humanos. Esta

conclusão foi reafirmada em duas reavaliações subsequentes, em 1993 onde o principal alvo era a mistura de aflatoxinas ¹⁷ e, em 2002 onde se demonstraram que animais experimentais infetados pelo vírus da hepatite B (animais heterozigóticos para o gene supressor tumoral *TP53*) eram mais sensíveis aos efeitos carcinogénicos da AFB₁ que animais não infetados ¹⁶.

No ano de 2012, a IARC conclui, que havia evidências suficientes para a carcinogenicidade das AFs em humanos e classificou as aflatoxinas (AFB₁, AFB₂, AFG₁, AFG₂ e AFM₁) como carcinogénicas para humanos (Grupo I) ¹⁸. O principal órgão alvo da toxicidade e carcinogenicidade das AFs é o fígado e os primeiros sintomas de hepatotoxicidade são bastante comuns (mal-estar, anorexia e febre baixa) podendo ser, por vezes, erroneamente diagnosticada como outra doença ¹⁵.

Estudos epidemiológicos e experimentais associaram a exposição às AFs ao aparecimento do carcinoma hepatocelular (CHC), devido à formação de uma mutação específica (AGG a AGT) no codão 249 do gene supressor tumoral *TP53* no CHC, fornecendo um suporte mecanístico. As principais etapas do mecanismo de carcinogenicidade das AFs, como ilustradas na Figura 1, envolvem a metabolização, pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), da AFB₁ em AFB₁-8,9-exo-epóxido e posteriormente ocorre a ligação do exo-epóxido ao Ácido desoxirribonucleico (DNA), resultando na formação de adutos de DNA e a codificação incorreta na replicação do DNA, o que leva ao desenvolvimento de mutações com eventual progressão para tumores ^{12,18,19}. Em estudos epidemiológicos, onde se verificou elevados níveis de exposição às AFs, cerca de 50% dos CHC demonstraram possuir uma mutação pontual específica no gene supressor tumoral *TP53* ²⁰⁻²².

Como podemos verificar na Figura 1, o papel das AFs no CHC e na hepatite B já se encontra bem estabelecido. Contudo, na literatura científica constam outras várias evidências epidemiológicas e experimentais associadas à exposição às AFs, que carecem de esclarecimentos adicionais, como a morbilidade em crianças que sofrem de *kwashiorkor* (uma síndrome grave de desnutrição proteica), nanismo, comprometimento do crescimento infantil, modificar a modulação imunológica e até morte em exposições extremas ³.

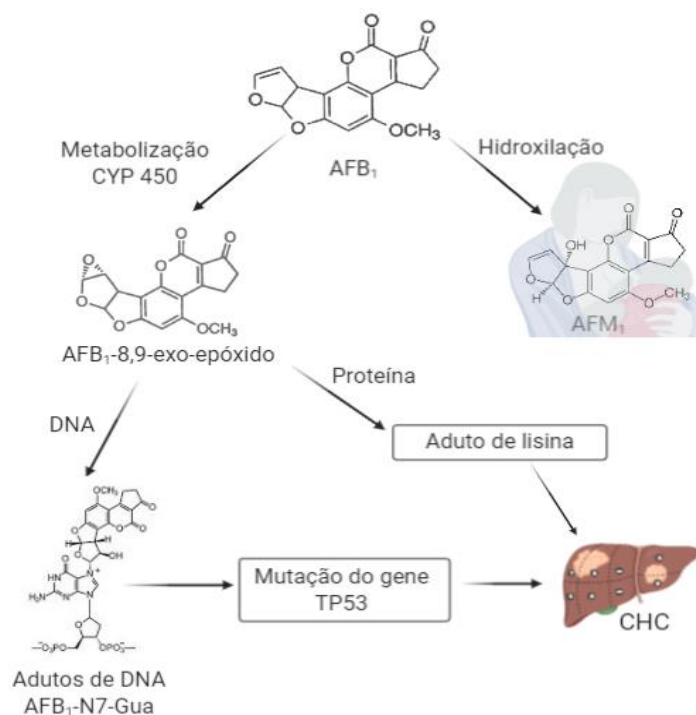


Figura 1 – Mecanismo de carcinogenicidade da AFB₁. De forma a elucidar, as reações que a AFB₁ atravessa até ser carcinogénica para o fígado e conduzir ao CHC. O esquema foi criado com base no artigo de Aguirre e Morales¹⁹.

2.2. Fumonisinias (FMs)

As FMs são produzidas por *Fusarium verticillioides* (anteriormente, *Fusarium moniliforme*), onde os principais metabolitos secundários tóxicos são fumonisinias B₁ e B₂, que se encontram frequentemente no milho. A Fumonisinina B₁ (FB₁) é indubitavelmente a mais prevalente na dieta humana⁸. As FMs consistem numa longa cadeia de hidrocarbonetos hidroxilados com grupos ácido tricarbóxico, metilo e amina adicionados⁸. Estas micotoxinas têm uma ação inibitória sobre a ceramida sintetase (CerS), uma enzima essencial ao metabolismo dos esfingolípidos (SLs). Contudo, os SLs são essenciais à integridade da membrana celular e desempenham funções importantes na regulação de eventos celulares, tais como proliferação e apoptose celular. Distúrbios nesta via pode afetar a viabilidade da proliferação de células epiteliais intestinais, modificar a produção de citocinas e modular a barreira intestinal²³.

Relativamente à carcinogenicidade das FMs, a IARC concluiu que não havia evidências suficientes, em humanos. Não obstante, houve evidências suficientes em animais experimentais como, a indução de tumores hepáticos e renais em roedores (FB₂), surtos de leucoencefalomalácia em cavalos, edema pulmonar em porcos (FB₁) sendo classificadas, no geral, as FB₁ e FB₂, como possivelmente carcinogénica para humanos (Grupo 2B)¹⁶. Outros estudos, sugeriram que as FMs podem ser cancerígenas esofágicas em humanos²⁴ e causar

defeitos no tubo neural em algumas populações consumidoras de milho, contudo os mecanismos associados ainda não são bem conhecidos ¹².

2.3. Ocratoxina (OTA)

A OTA consiste numa pequena molécula orgânica com uma porção isocumarínica ligada a uma molécula de fenilalanina (phe). A phe da OTA compete com a phe da ligação às enzimas metabolizadoras da fenilalanina hidroxilase (PAH), causando a sua inibição. É produzida por várias espécies de *Aspergillus spp.* e *Penicillium spp.* ¹³ e é das micotoxinas mais presentes na Europa. Encontra-se, especialmente, em alimentos como cerveja, cereais, café, carne de porco e produtos de cacau. Normalmente, formada durante o armazenamento das culturas e bastante conhecida por ser nefrotóxica, hepatotóxica e teratogénica em espécies animais ¹⁵.

O efeito mais sensível e notável da OTA é o dano renal, mas a toxina também pode ter efeitos no desenvolvimento fetal (letalidade embrionária e malformações estruturais) e no sistema imunológico. Ao contrário da clara evidência de toxicidade e cancro renal, devido à exposição de OTA em animais, essa associação em humanos já não é assim tão nítida ¹. Porém, a OTA pode estar envolvida em doenças humanas como, na Nefropatia Endémica dos Balcãs (BEN) e no desenvolvimento de tumores do trato urinário (TTU) ²⁵.

A OTA tem a capacidade de atravessar a barreira placentária, ao que tudo indica, através de um mecanismo de transporte ativo, devido ao fato de possuir carga sob condições fisiológicas. Infelizmente, os níveis de OTA são mais elevados na placenta e no soro fetal do que no soro materno. Num estudo epidemiológico, a concentração de OTA no soro fetal foi superior à concentração de OTA no soro materno num fator médio de $2,0 \pm 0,2$ ²⁶.

Relativamente à carcinogenicidade da OTA, em 1983 foi classificada como possivelmente carcinogénica para humanos (Grupo 2B) devido à sua toxicidade em animais ¹⁷. E desde então a OTA não foi reclassificada. Com novas informações sobre a genotoxicidade da OTA (formação de adutos OTA-DNA), o seu papel no stress oxidativo e a identificação de fatores epigenéticos envolvidos na carcinogénese da OTA, devem fornecer evidências de que o mecanismo de toxicidade da OTA é mediado por um mecanismo que também ocorre em seres humanos ¹².

2.4. Zearalenona (ZEA)

A ZEA é um metabolito secundário produzido principalmente por *Fusarium graminearum* e *Fusarium culmorum* ²⁷ e encontra-se, normalmente, no milho, trigo, cevada, aveia e sésamo ¹⁵. A ZEA detém uma potente atividade estrogénica e por isso o seu principal alvo, nas crianças,

é o sistema reprodutor. A ZEA pode afetar o normal crescimento e desenvolvimento infantil, causar anomalias na estrutura e função dos órgãos reprodutores, motivar o aparecimento da telarca e puberdade precoces e levar à hiperestrogenia ^{15,27}.

A ZEA e os seus metabolitos (α e β -zearalenóis, α e β -ZEL) foram detetados em fetos de ratos aos quais este composto foi administrado durante a gravidez, confirmando que micotoxinas estão presentes e são transmissíveis pelos fluidos biológicos materno-fetais ¹³. Além disso, estudos em animais, particularmente em porcos, revelaram que a ingestão de ZEA afeta especialmente o sistema reprodutivo, resultando em alterações no trato reprodutivo, aumento uterino, diminuição da fertilidade, bem como alteração nos níveis plasmáticos de progesterona e estrogénio. Durante a gravidez, também se verificou prejudicial, reduzindo o peso fetal e a taxa de sobrevivência do embrião ²⁸. No que concerne à sua carcinogenicidade, em 1993, a ZEA foi classificada pela IARC como não classificável quanto à sua carcinogenicidade em humanos (Grupo 3) ¹⁷, não tendo sido reclassificada até ao momento.

2.5. Tricotecenos

Os fungos *Fusarium spp.* produzem uma variedade de toxinas incluindo os tricotecenos como DON, nivalenol (NIV) e toxinas T-2 e HT-2. Os tricotecenos podem provocar toxicidade aguda nos seres humanos, causando rápida irritação na pele e na mucosa intestinal, levando a distúrbios gastrointestinais (GI) ¹.

Em 1993, DON, NIV e toxinas T-2 e HT-2 foram classificadas pela IARC, como não classificável quanto à sua carcinogenicidade em humanos (Grupo 3) ¹⁷. Contudo, mais estudos à cerca dos tricotecenos devem ser efetuados para conhecer melhor o seu mecanismo de ação e respetivo metabolismo para, posteriormente, avaliar a sua toxicidade nos humanos.

Particularmente em relação ao tricoteceno tipo B mais frequente, o DON ²⁴, comumente encontrado no trigo, cevada e milho ¹⁵, suspeita-se que seja tóxico para a reprodução humana, uma vez que inibe a síntese de proteínas e é capaz de atravessar a placenta humana. Para além, do fato de ter demonstrado poder teratogénico em animais ^{6,29}.

3. Legislação

Na Europa, a Comissão Europeia (CE) introduziu regulamentos abrangentes de micotoxinas para alimentos, de forma a facilitar o comércio mundial e proteger a saúde do consumidor ⁶. O regulamento (CE) n.º 1881/2006 da Comissão Europeia de 19 de dezembro

de 2006 fixa os teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios. Foram estabelecidos limites máximos para as Aflatoxinas (AFB₁ e para o somatório de B₁, B₂, G₁ e G₂), OTA, Patulina (PAT), DON, ZEA, FMs (somatório das FB₁ e FB₂) e somatório das toxinas T-2 e HT-2. Como podemos verificar na tabela em anexo (Anexo I), este regulamento apresenta limites regulatórios consideravelmente menores para alimentos destinados a bebés e crianças pequenas devido à sua particular vulnerabilidade e padrão de consumo diferente ³⁰.

Relativamente ao DON, ZEA, FM, e toxinas T-2 e HT-2 os géneros alimentícios com teores máximos regulamentados são, praticamente, apenas cereais, enquanto que para as aflatoxinas estão incluídos ainda outros produtos como frutos secos, leite e especiarias e, para a OTA, para além dos cereais, estão incluídos café, vinho, cerveja entre outros. A PAT, por sua vez, tem teores máximos para os sumos de frutas e produtos sólidos puré/compota e sumo à base de maçã ³⁰, visto que é considerada a principal causa da putrefação da maçã ¹⁵.

No entanto, não foram estabelecidos teores máximos para a soma das várias micotoxinas apesar de poderem possuir um efeito aditivo ou sinérgico entre si. Algumas micotoxinas, consideradas cancerígenas para o Homem pela IARC, como é o caso das aflatoxinas, podem coocorrer simultaneamente em cereais infantis. É importante salientar que, a maioria dos alimentos para bebés e crianças pequenas são multicereais, aumentando assim a probabilidade da presença de múltiplas micotoxinas ²⁹.

Há uma necessidade premente na avaliação contínua do risco das micotoxinas. As boas práticas agrícolas, harmonizadas com a legislação em vigor sobre os teores máximos permitidos nos géneros alimentícios, garantem a segurança e qualidade dos géneros alimentícios ⁶. As consequências económicas da contaminação por micotoxinas são imensas, culturas contaminadas com grandes quantidades de micotoxinas, precisam de ser destruídas. Alternativamente, as culturas contaminadas são por vezes utilizadas para a alimentação animal, o que conduz a um grave problema de saúde pública. Além disso, os animais que consomem alimentos contaminados com micotoxinas, pode conduzir as taxas de crescimento reduzidas, doenças e morte, e à presença de resíduos de micotoxinas e produtos de biotransformação, em tecidos edíveis para consumo humano, como o tecido muscular, vísceras e leite. Como exemplo, as aflatoxinas presentes nas rações podem ser metabolizadas pelas vacas em AFM₁, que é então secretada no leite, e a OTA nas rações pode acumular-se nos tecidos dos suínos⁷.

De forma, a tentar impedir que o supracitado ocorra foi formulado o Regulamento (UE) 2019/1869 da Comissão Europeia de 7 de novembro de 2019 ³¹ que altera e retifica o anexo I da Diretiva 2002/32/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ³² no que diz respeito aos

limites máximos de determinadas substâncias indesejáveis nos alimentos para animais, onde as micotoxinas não constavam. Assim, segundo a retificação do regulamento o teor máximo de micotoxinas, nos alimentos para animais, é de 30 mg (miligrama) / kg (quilograma), isto é 30 ppm (partes por milhão) de alimento para um teor de humidade de 12% ³¹.

Relativamente á exposição por via inalatória, a ausência de limites de exposição dificulta a interpretação dos valores de exposição e a determinação de valores aceitáveis para ambientes ocupacionais a fim de garantir a saúde ⁶.

Relativamente à legislação mundial, uma Comissão Conjunta de Peritos em Aditivos Alimentares da FAO/OMS (JECFA) convocada conjuntamente pela OMS e pela FAO. A JECFA é o organismo internacional responsável por avaliar o risco à saúde de toxinas naturais, incluindo micotoxinas. Os padrões e códigos de práticas internacionais para limitar a exposição a micotoxinas de certos alimentos são estabelecidos pela Comissão do *Codex Alimentarius* (o organismo intergovernamental para estabelecer padrões de alimentos) com base nas avaliações da JECFA. Os padrões do códex são a referência internacional para o fornecimento e comércio de alimentos, para que as pessoas em todo o mundo possam ter a certeza de que os alimentos que compram atendem aos padrões acordados de segurança e qualidade, independentemente de onde foram produzidos ^{1,6}.

4. Biomonitorização Humana

A Biomonitorização Humana (HBM) permite a avaliação da exposição humana aos diferentes contaminantes químicos, nomeadamente às micotoxinas, tendo em consideração todas as vias de exposição, e a identificação dos grupos populacionais mais expostos e os indivíduos vulneráveis, como as crianças e as grávidas ⁹. A HBM é baseada na medição precisa de biomarcadores em matrizes biológicas como fluidos (urina, sangue, leite materno) ou tecidos corporais (cabelo) para que se possa obter uma avaliação dos diferentes compostos tóxicos, dos seus metabolitos ou dos seus produtos de reação ¹⁰.

Estruturalmente as micotoxinas podem ocorrer de três formas possíveis. As formas “não modificadas” que são biossintetizadas pelo metabolismo fúngico (por exemplo, OTA, AFBI, ZEA, DON, FBI e PAT) e referem-se à forma livre das micotoxinas. As micotoxinas “associadas à matriz” formam complexos com compostos da matriz, como adutos de proteínas ou DNA e conjugados de glucoronídeo (FMs ligadas às proteínas e OTA ligada a polissacarídeos). Por fim, as micotoxinas “modificadas” que sofreram modificações químicas

ou biológicas na sua estrutura. Tanto as plantas quanto os animais e humanos são capazes de modificar toxinas por ação de processos metabólicos, por exemplo as plantas podem produzir DON-3-glucósido e ZEA-14- glucósido e a microbiota animal e humana consegue formar deepoxi-desoxinivalenol-I (DOM-I). Assim, a exposição a micotoxinas modificadas pode apresentar um risco acrescido para a saúde humana, no sentido em que dependendo do processo metabólico que seguirem podem ser menos, mais ou tão tóxicas quanto o composto original ³³.

A compreensão do metabolismo e da toxicocinética de cada micotoxina é fundamental para desenvolver biomarcadores de exposição ³³. As aflatoxinas são, certamente, as micotoxinas com mais informação acerca do seu metabolismo e foram a base para o desenvolvimento de biomarcadores de exposição ⁸. Os biomarcadores de exposição permitem-nos avaliar se e até que ponto fomos expostos a micotoxinas e como essa exposição se pode estar a alterar ao longo do tempo ³⁴.

Vários biomarcadores de exposição à AF foram desenvolvidos e validados, incluindo biomarcadores urinários (AFM₁, AFB₁-N7-Guanina), refletindo a exposição nas 24 a 48 horas anteriores e níveis séricos de aflatoxina-albumina, refletindo a exposição cumulativa nos dois a três meses anteriores ³⁵. Este último biomarcador é aplicável a pequenos volumes de soro ou de plasma e mensurável por imunoenaios que apresentam uma elevada sensibilidade, e métodos cromatográficos, como a Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa sequencial (LC-MS/MS). Os dados obtidos dos biomarcadores permite obter uma avaliação mais exata da exposição humana, com maior aplicabilidade nos estudos epidemiológicos, na avaliação do risco para a saúde humana ⁸.

Avanços recentes na LC-MS/MS, permitiram o desenvolvimento de metodologias analíticas mais sensíveis, exatas, específicas e robustas na determinação multi-resíduo de micotoxinas, aliado ao uso de bancos de dados de biomarcadores multi-micotoxinas. Deste modo, melhoraram a identificação e a validação de biomarcadores de exposição e identificação de novos metabolitos de micotoxinas ³³.

Neste contexto o Plano de Ação Europeu Ambiente e Saúde 2004-2010 estabeleceu como prioridade a necessidade de harmonizar abordagens para permitir a comparabilidade de resultados e o uso mais eficiente dos recursos ^{36,37}.

A Declaração de Parma, aprovada na Quinta Conferência Ministerial sobre Ambiente e Saúde em Itália em 2010, adotou uma resolução que compromete os países da região europeia

da OMS a reduzir os impactos negativos do ambiente na saúde dos cidadãos, com particular destaque para os mais novos. Sob o tema “Proteger as Crianças num Ambiente em Mudança”, os responsáveis pela Saúde e ambiente dos 53 países membros representados identificaram os principais fatores de risco ambiental e colocaram novos desafios para os sistemas de saúde europeus^{38,39}.

Neste âmbito, a declaração de Parma, reafirmou o compromisso com os objetivos prioritários regionais (RPGs) do Plano de ação do Ambiente e Saúde das crianças para a Europa (CEHAPE)³⁹, já desenvolvido na quarta conferência ministerial da OMS “O Futuro para as nossas crianças”. O programa CEHAPE foi concebido com objetivo de desenvolver e implementar planos e políticas nacionais de forma a enfrentar as prioridades regionais e reduzir a carga de doenças causadas por fatores de risco ambiental, entre as crianças⁴⁰.

Em 2009, surgiu o COPHES (*Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*), projeto financiado pelo 7º Programa Quadro da CE, constituído por 35 instituições de 27 países Europeus. Este projeto tinha como principal objetivo construir um quadro sustentável e coerente para as pesquisas de HBM na Europa e aumentar a comparabilidade de dados entre países. Para isso foi fundamental a criação de diretrizes comuns para a elaboração de inquéritos⁴¹.

Um ano depois, em setembro de 2010, surgiu o DEMOCOPHES (*Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale*), cofinanciado 50% pelo programa LIFE + da CE e 50% de cada país participantes. O DEMOCOPHES é um projeto “gémeo” do COPHES, um estudo piloto de viabilidade para testar a hipótese supracitada de desenvolver protocolos harmonizados que permitiriam a recolha de dados de HBM comparáveis em toda a Europa^{41,42}. O DEMOCOPHES foi um estudo implementado em 17 países europeus, onde participaram crianças dos 6 aos 11 anos e suas respectivas mães com idades inferiores a 45 anos. Todos os países analisaram 4 biomarcadores humanos, mercúrio no cabelo, cádmio, cotinina e metabolitos de ftalatos na urina^{34,41}.

Num trabalho de esforços conjuntos os projetos COPHES e DEMOCOPHES conseguiram produzir, pela primeira vez, dados sobre a distribuição de biomarcadores específicos e dados de estilo de vida relacionados entre populações de estudo definidas, comparáveis numa escala europeia³⁴.

Estes projetos não continham a exposição às micotoxinas como objeto de estudo, contudo foram essenciais para a evolução e desenvolvimento da HBM. O que permitiu que daí em

diante, fosse permitido obter dados comparáveis sobre a distribuição de biomarcadores específicos entre a população definida em relação aos fatores culturais e estilo de vida recorrendo à análise e interpretação estatística ⁴².

O HBM4EU é um projeto de cinco anos, que se iniciou em 2017 e concluirá em 2021, formado pelo esforço de 30 países, a Agência Europeia do Ambiente (AEA) e a CE, coordenada pela Agência Federal do Ambiente Alemã (UBA) e cofinanciados pelo programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia (UE) ⁹. No desenvolvimento de prioridades para o HBM4EU no primeiro plano anual de trabalho foi realizada uma lista de substâncias prioritárias, em 2016, para identificar quais as substâncias foco das atividades onde as micotoxinas não constavam. Contudo, numa segunda revisão, realizada de 2017 a 2018, as micotoxinas já se encontravam incluídas na lista de substâncias prioritárias ⁴³. Todos os dados utilizados e produzidos sob o HBM4EU são disponibilizados na Plataforma de Informação para Monitorização Química (IPCHEM) que é o ponto de referência da CE para o acesso e recuperação de dados de ocorrência química recolhidos e administrados na UE ⁴⁴.

Os principais objetivos do HBM4EU vão ao encontro dos objetivos dos projetos que o antecederam, acima referidos, que têm como foco a melhoria da saúde e bem-estar da população. O objetivo principal reside na harmonização dos procedimentos dos estudos a realizar no âmbito da HBM nos países participantes, de modo a fornecer dados que auxiliem os reguladores de políticas a tomar decisões com base nas evidências científicas a nível da UE. O que permitirá relacionar a exposição a compostos com as fontes e vias de exposição, com base em evidências científicas que relacionem a exposição humana a um determinado contaminante e os efeitos na saúde humana, de modo a poder avaliar a contribuição de múltiplas vias de exposição à carga total do composto. Os dados sobre as vias de exposição permitirão, implementar medidas regulamentares direcionadas para reduzir a exposição e minimizar o risco para a saúde humana ⁹.

É importante aludir para o facto de que as crianças são um grupo vulnerável na exposição às micotoxinas. A exposição numa criança pode ser superior, comparativamente aos adultos, devido a vários fatores tais como, maior taxa de ingestão alimentar por peso corporal, menor variedade de alimentos (incluindo, nessa restrita alimentação, os alimentos que são mais contaminados pelas micotoxinas), maior contato com o solo e outros meios que possam ter contaminantes e uma maior taxa de inalação de poeira doméstica. Uma vez ocorrida a exposição às micotoxinas a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) dos contaminantes são diferentes numa criança ¹⁵, dado a imaturidade dos seus sistemas

fisiológicos e biológicos. Sendo por isto, fulcral o estudo da exposição das micotoxinas nesta população vulnerável.

4.1. Leite materno

Segundo a OMS, os primeiros dois anos de vida de uma criança são particularmente importantes, pois uma nutrição ideal durante esse período reduz a morbidade e o risco de doença crónica, e ainda promove o melhor desenvolvimento geral ⁴⁵.

A dieta infantil é tipicamente limitada ao leite materno e/ou fórmulas infantis, durante os primeiros meses de vida ⁴⁶. Segundo a OMS e o Fundo da Nações Unidas para a Infância (UNICEF), o leite materno é considerado a forma ideal de nutrição do recém-nascido e recomendam a amamentação exclusiva nos primeiros seis meses de vida trazendo muitos benefícios para a criança (como a proteção contra infeções GI) e para a mãe (como a redução do risco de cancro do ovário e da mama) ^{24,45}. Contudo, alguns contaminantes, incluindo algumas micotoxinas podem ser transferidas da dieta materna para o leite materno, como podemos verificar na Figura 2.

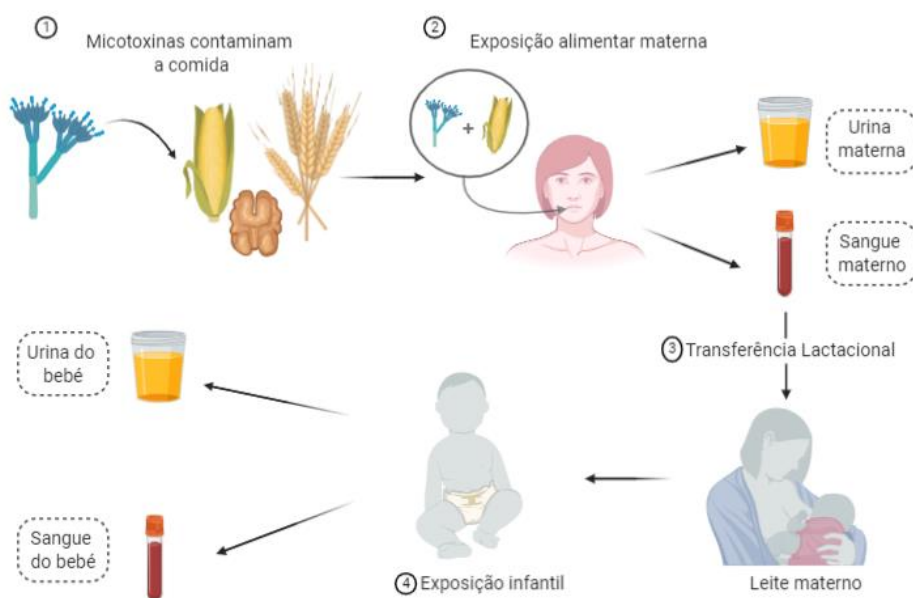


Figura 2 – Esquema que ilustra a exposição de mães e bebés a alimentos contaminados por micotoxinas. Nas caixas pontilhadas estão indicadas possíveis amostras (fluidos biológicos) para fins de biomonitorização. O esquema foi criado com base no artigo de Warth e colaboradores ²⁴.

O leite materno é uma mistura dinâmica de lípidos, açúcares e proteínas, com mudanças na composição ao longo da alimentação materna e da própria lactação. A composição complexa do leite materno dificulta a avaliação quantitativa da presença de contaminantes ambientais. Durante a lactação, o corpo da mulher mobiliza as suas reservas adiposas para produzir o leite, rico em gordura. Isto significa que os produtos químicos lipossolúveis, como

muitas micotoxinas que são solúveis em gordura, são armazenados no tecido adiposo da mãe e podem desta forma passar para o leite e, conseqüentemente, para o bebê. Contudo, isto não significa que contaminantes não lipossolúveis não possam acabar no leite, pois estes podem se acumular, igualmente, no tecido adiposo através da ligação a proteínas séricas ⁴⁶.

Como referido anteriormente as AFs são classificadas como cancerígenas para humanos pela IARC ¹⁸. A AFMI, que pode ser transmitida aos recém-nascidos, através do leite materno, é um metabolito hidrolisado da AFBI que é ingerida, pela mãe, juntamente com alimentos contaminados ^{4,16}. Os bebês no início da sua vida apresentam-se bastante vulneráveis devido à sua imaturidade fisiológica e possuem um maior padrão de consumo relativamente ao seu peso corporal, alimentam-se exclusivamente de leite materno e/ou fórmulas infantis ⁴. Portanto, os contaminantes presentes nesses alimentos requerem uma atenção meticulosa, do ponto de vista da avaliação de riscos ⁴⁶.

A elevada complexidade envolvente na avaliação precisa de toxinas no leite materno tem dificultado este processo. Os principais aspetos incluem o momento da recolha da amostra (hora do dia), a duração da amamentação, a ordem de nascimento, a estabilidade das toxinas e a precisão analítica das ferramentas de medição. A transferência de micotoxinas da dieta para o leite materno pode depender de vários parâmetros tais como, diversidade da dieta e da hidratação materna, propriedades físicas e químicas da toxina que afetam a absorção e a distribuição e frequência da alimentação infantil ²⁴.

O conhecimento sobre taxas de transferência lactacional em humanos ainda é limitada. Existem alguns estudos efetuados em animais, especialmente gado leiteiro que nos podem dar uma ligeira aproximação do que esperar a nível humano. No entanto, é importante salientar, que os ruminantes apresentam características relevantes que os distinguem, como o fato de serem uma espécie monogástrica, o que pode afetar a exposição às micotoxinas e também a elevada taxa de produção de leite/Kg de peso corporal que excede largamente o de uma mãe que amamenta ²⁴. Contudo, estes estudos não deixam de ser importantes, pois a avaliação da taxa de transferência animal de micotoxinas para o leite e produtos lácteos de consumo humano continua a ser essencial para avaliar a exposição humana e a elaboração de políticas. Assim, verificou-se que a taxa de transferência de FB₁ e DON é reduzida para o leite leiteiro menor que 0,1% e às vezes é mesmo indetetável, enquanto cerca de 0,7% da ZEA e seus metabolitos são transferidos. As taxas de transferência de OTA e metabolitos são cerca de 6% ²⁴ e a de AFMI é relatada em cerca de 1-6%, sendo estes valores superiores nas vacas leiteiras de alto rendimento ⁴⁷.

Em humanos, alguns estudos foram elaborados para determinar as taxas de transferência lactacional de AFs e OTA do sangue para o leite materno, podendo variar ao longo das diferentes fases da amamentação. Num dos estudos, foram medidas as relações leite/plasma sanguíneo (L/P) para a OTA que, variou de $0,4 \pm 0,26$ ao longo dos primeiros 6 dias (colostró) para $0,15 \pm 0,26$ dos 15 dias após nascimento aos 4 meses (leite maduro), demonstrando uma redução significativa ²⁴ de 62,5%. Noutro estudo, apenas foi medida a concentração de OTA no leite do primeiro dia (184ng/L) e passado um mês (44ng/L) verificando-se uma redução significativa ⁴⁸ de 76%. Para AFM₁, a relação média de L/P foi de 0,21, embora os níveis de AFM₁ no plasma tendam a ser transitórios e, portanto, oferecem-nos menos informação acerca da exposição do que a OTA. Ainda assim, foi demonstrado também concentrações de AFM₁ superiores no colostro do que no leite materno maduro ²⁴.

Em Portugal, entre 2015 e 2016, foi elaborado um estudo com o objetivo de determinar a ocorrência de AFM₁ no leite materno e de avaliar o grau de exposição dos lactentes a essa toxina. Para esse estudo foram recolhidas 67 amostras de leite materno e foram analisadas com um *kit* comercial *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) competitivo, para avaliar a presença de AFM₁. Destas amostras, 22 (32,8%) continham níveis de AFM₁ acima do limite de deteção (5 ng/L), variando entre 5,1 e 10,6 ng/L ($7,4 \pm 1,9$ ng/L) ⁴. Neste estudo, as amostras de leite positivas para AFM₁ foram associadas à recolha no verão, menor nível educacional da mãe, fase inicial da lactação e consumo materno de arroz e chocolate ⁴. Como apresentado acima, os resultados não apresentaram valores muito alarmantes, contudo é importante elaborar mais estudos acerca da taxa de transferência lactacional e reforçar a vigilância da AFB₁ nos alimentos de consumo humano, não só como medida de proteção e controlo dos adultos em si, como também dos lactentes que são expostos indiretamente pela amamentação.

Em suma, não há dúvida de que o leite materno é a dieta ideal para os bebés tanto do ponto de vista nutricional quanto imunológico. Sobretudo, para as populações em regiões economicamente menos desenvolvidas, onde as alternativas ao leite materno, para além de não conterem os nutrientes essenciais encontrados no leite materno podem ser menos higiénicas e estar contaminadas com micotoxinas em níveis largamente superiores ao do leite materno ²⁴. Como verificado num estudo elaborado na Índia, onde foi avaliado o nível de AFs nos bebés amamentados que se verificou ser significativamente inferior comparativamente aos bebés não amamentados ($p=0.034$) ⁴⁹.

O período de amamentação, geralmente, está associado a níveis mais baixos de exposição pois o metabolismo da mãe limita a transferência de AFs da dieta para o leite, enquanto que

após o desmame a criança ingere os alimentos contaminados e ela própria é que tem de metabolizar esses tóxicos presentes nos alimentos ⁸. Contudo, na Europa, embora os limites das micotoxinas na alimentação infantil sejam bastante restritos e controlados por programas de vigilância, o leite materno raramente é avaliado, não tendo controlo algum sobre os possíveis contaminantes presentes ²⁴.

4.2. Fórmulas infantis de transição e alimentos complementares

Durante os primeiros meses de vida os bebés alimentam-se, quase exclusivamente, de leite materno ou de fórmulas infantis. Contudo, sensivelmente a partir dos seis meses de idade os bebés necessitam de substituir gradualmente o leite por alimentos sólidos ²⁹.

Os primeiros alimentos sólidos ingeridos pelos bebés nesta fase de transição são, nomeadamente, produtos à base de cereais, como cereais infantis/matinais, biscoitos e sumos de fruta ⁴. Estes alimentos são, geralmente, os alimentos mais contaminados pelas micotoxinas e é importante a minuciosa atenção das entidades reguladoras nestes tipos de alimentos. Os Bebés e crianças são o grupo populacional mais exposto devido à imaturidade dos seus sistemas fisiológicos e biológicos e monótona dieta. Neste sentido, existem limites regulamentares rígidos para a alimentação complementar ou de desmame na UE ³⁰.

O Sistema de Alerta Rápido para os Géneros Alimentícios e Alimentos para Animais (RASFF) é uma metodologia essencial para garantir que as informações acerca dos riscos à saúde pública detetados na cadeia alimentar sejam partilhados de forma rápida e eficiente, de forma a evitar riscos à segurança alimentar antes que sejam prejudiciais para o consumidor⁵⁰. O RASFF da CE registou, entre 2014 e 2018, cerca de 44 notificações de aflatoxinas em cereais e produtos de panificação e duas em alimentos para bebés, enquanto que do DON houve 28 notificações em cereais e produtos de panificação. Para as aflatoxinas os alertas que indicam os alimentos para bebés foram notificados pela Suíça (AFB1 a 0,18 µg/kg) e pelos países baixos (AFB1 de 0,21 a 0,39 µg/kg) ²⁹.

Como podemos verificar no anexo I, foram definidos os teores máximos de micotoxinas em fórmulas para lactentes e fórmulas de transição, alimentos dietéticos para fins medicinais destinados a lactentes, alimentos à base de cereais e alimentos para bebés destinados a lactentes e crianças jovens ³⁰. No entanto, não foram estabelecidos teores máximos para a soma das várias micotoxinas apesar de poderem possuir um efeito aditivo ou sinérgico entre si. Sendo algumas micotoxinas consideradas cancerígenas para o ser humano e poderem coocorrer em cereais infantis é importante realçar que, a maioria dos alimentos para bebés e

crianças pequenas são multicereais, o que significa que vários grãos diferentes são utilizados como ingredientes, aumentando a probabilidade de várias micotoxinas estarem presentes ²⁹.

A exposição a micotoxinas é um problema a nível mundial, contudo há regiões do globo onde a regulamentação é insuficiente e essa contaminação mais pronunciada. Na África Ocidental, foi demonstrado que vários bebés são, prematuramente, expostos a micotoxinas e que essa exposição continua na infância em níveis mais elevados ⁸. É indispensável priorizar a vigilância e a monitorização dos alimentos para as crianças pelas autoridades reguladoras. Por exemplo, na Nigéria o limite das AFs nestes alimentos é de 4 µg/kg ⁵¹ muito superior ao da UE que é de 0,1 µg/kg ³⁰, devendo ser ajustado para valores mais aceitáveis.

Atualmente, a preocupação acerca da exposição simultânea a múltiplas micotoxinas tem vindo a aumentar, ainda que se verifiquem poucos estudos. Este aumento deve-se, principalmente, aos efeitos na saúde resultantes da exposição a múltiplas micotoxinas, que podem levar a diferentes toxicidades e carcinogenicidades do que a exposição a micotoxinas únicas, devido a possíveis fenómenos de adição ou mesmo potenciação ⁴.

Assim, com o intuito de proteger os grupos mais vulneráveis com menor capacidade de desintoxicar agentes perigosos, foi elaborado o MYCOMIX ⁵². O MYCOMIX é um projeto nacional financiado intitulado “*Exploring the toxic effects of mixtures of mycotoxins in infant food and potencial health impact*”. Este projeto, através de um estudo piloto, incluiu a caracterização do padrão de consumo de crianças portuguesas. O MYCOMIX avaliou o consumo de alimentos, à base de cereais, por crianças de um a três anos de idade e estimou, também, o risco associado à exposição a múltiplas micotoxinas através do consumo simultâneo de diferentes produtos à base de cereais como, cereais matinais, cereais infantis e biscoitos ⁵².

Pela primeira vez em Portugal, foi avaliado o risco associado à exposição a 13 micotoxinas em cereais matinais, cereais infantis e biscoitos consumidos por crianças da região de Lisboa. Os resultados da ocorrência de micotoxinas mostraram que 94% das amostras estavam contaminadas com pelo menos uma micotoxina, ainda que em níveis abaixo dos limites legislados e a contaminação simultânea foi observada em 75% das amostras analisadas ⁵².

Assim, é importante que as empresas cumpram as boas práticas e legislação em vigor e, não ultrapassem os teores máximos tabelados ³⁰. A elaboração de mais estudos de HBM de forma a averiguar o efeito combinado que várias micotoxinas têm na saúde humana e, sobretudo, nas crianças é crucial para que se possam formar políticas conscientes que protejam a saúde pública.

4.3. Urina

Os estudos de HBM nas crianças são escassos, por isso é muito importante a procura de biomarcadores de exposição não invasivos. A HBM de urina é uma forma não evasiva e mais efetiva de avaliar a exposição a micotoxinas, comparativamente aos métodos tradicionais⁵³ baseados em cálculos que combinam dados de ocorrência de micotoxinas em géneros alimentícios com dados populacionais sobre o seu consumo⁵⁴.

O maior problema dos biomarcadores de exposição urinários passa pela dependência e pela falta de informação da taxa de excreção considerada, da micotoxina em questão, para o cálculo da Ingestão Diária Provável (IDP)⁵³.

Numa região de alta contaminação por micotoxinas, Camarões, foi analisada a exposição a 220 crianças, dos 1,5 aos 4,5 anos, onde foram detetadas micotoxinas e seus metabolitos em 73% das amostras de urina. Ainda neste estudo, foi verificada uma diferença significativa da concentração média de DON (3,0 ng/mL) e FMB₁ (0,59 ng/mL) na urina de crianças do sexo masculino comparativamente às concentrações detetadas de DON (0,71 ng/mL) e FMB₁ (0,01 ng/mL) na urina de crianças do sexo feminino⁵⁵.

Num estudo na Bélgica, realizado a 155 crianças, dos 3 aos 12 anos, foram detetados em amostras de urina e com respetivas taxas de incidência, DON (70%), DON-3-glucósido (91%), DON-15-glucósido (100%), DOM-glucósido (17%), contaminaram numa escala de ng/mL e a OTA (51%), CIT (72%) e seus metabolitos (6%), estavam presentes em concentrações mais baixas numa escala de pg/mL⁵⁴.

O estudo realizado entre 2018 e 2019, o primeiro estudo sobre a exposição da OTA em crianças portuguesas, mostrando uma clara exposição com 92,94% de amostras positivas com nível médio de 0,020 ng/mL, com valor máximo de 0,052 ng/mL. Dependendo da taxa de excreção considerada para o cálculo da IDP, o risco avaliado para a contaminação média de OTA variou de 10% a 194%, o que demonstra a necessidade de mais robustas e melhores estimativas das taxas de excreção de OTA urinárias⁵³.

Os estudos acima analisados, utilizaram como metodologia analítica de quantificação de várias micotoxinas a LC-MS/MS^{54,55} e a cromatografia líquida com detetor de fluorescência (LC-FD) no estudo onde se determinou apenas a OTA, pois esta molécula possui boas propriedades de fluorescência⁵³.

5. Possíveis efeitos da exposição às Micotoxinas nas crianças

5.1. Distúrbios Neurológicos e Autismo

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é geralmente referido a um grupo de distúrbios do desenvolvimento neurológico caracterizado por um fenótipo mais amplo, incluindo características típicas como comportamentos estereotipados ou repetitivos, atividades sociais prejudicadas e comunicação verbal e não verbal restrita. Os sintomas geralmente manifestam-se a partir dos três anos de idade, e há evidências de que frequentemente as crianças com PEA sofrem uma perda de habilidade entre os 18 e 21 meses de idade, em média, após um desenvolvimento relativamente normal ³.

Entre os xenobióticos, as micotoxinas são contaminantes mundiais de alimentos que provocam efeitos toxicológicos, assemelhando-se a vários sintomas associados ao autismo, como *stress* oxidativo, permeabilidade intestinal e inflamação. O autismo afeta mais homens que mulheres, e estudos epidemiológicos sugerem que a proporção na incidência da PEA é 2 a 5 homens por 1 mulher. Note-se que, em modelos animais, a OTA exerce a sua neurotoxicidade também com maior prevalência nos machos ^{3,13}.

Pacientes com autismo frequentemente sofrem de comorbidades, como síndromes genéticas (síndrome X-frágil e Rett) e distúrbios metabólicos genéticos (fenilcetonúria (PKU)), bem como distúrbios epiléticos e gastrointestinais. Curiosamente, distúrbios GI que incluem obstipação, diarreia, alteração da permeabilidade intestinal e disbiose estão associados à gravidade da PEA ¹³.

Os fatores ambientais e a suscetibilidade genética estão implicados no aumento do risco da PEA. Considera-se que os fatores genéticos desempenham um papel importante na etiologia da doença e mais de 700 loci genéticos estão implicados na PEA, até ao momento. A interação gene-ambiente é uma hipótese emergente para expor não apenas a patogénese do autismo, mas também o aumento da incidência de distúrbios do neurodesenvolvimento (como distúrbios do espectro autista, défice de atenção e distúrbios de hiperatividade) ¹³.

Nas últimas décadas, a prevalência do autismo aumentou drasticamente. Este aumento estará, naturalmente, relacionado a um melhor diagnóstico e a um possível papel dos fatores ambientais que desencadeiam o distúrbio ^{3,13}. Recentemente, foi dada mais atenção aos fatores nutricionais, considerando o papel cada vez mais importante da microbiota intestinal e do

chamado eixo da microbiota-intestino-cérebro na determinação da saúde humana e no correto desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) ³.

No estudo de Strati e colaboradores ⁵⁶, foi analisado a microbiota bacteriana e fúngica do intestino de crianças com PEA e de controlos saudáveis. Curiosamente, encontraram alterações no reino bacteriano e fúngico. Relativamente aos procariontes, confirmaram que os indivíduos com PEA apresentam uma redução de *Bacteroides*, *Dialister* e *Veillonella* com um aumento de *Lactobacillus*. Relativamente ao perfil fúngico, foi detetada uma abundância relativa (mais do dobro) de *Candida*, em pacientes com PEA versus controlos ⁵⁶, revelando que os fungos também participam da disbiose e fornecendo um novo alvo terapêutico ^{3,56}.

Um estudo realizado no norte de Itália ³ apresentou um método multi-micotoxinas, onde foi analisada quantitativamente, por Cromatografia Líquida de alta performance acoplado à espectrometria de massa sequencial (UPLC-MS/MS) na urina e no soro, a presença de AFBI, AFMI, DON, DOM-1, gliotoxina (GLIO), OTA e ZEA. Para a realização foi recrutado um grupo de crianças autistas (n=172) e um grupo controlo (n=61) (irmão e não parentes). O resultado do estudo mostrou que os pacientes com PEA têm uma quantidade superior de várias micotoxinas nos seus fluidos corporais em relação aos controlos e até mesmo comparativamente aos irmãos que devem de partilhar o mesmo ambiente e os mesmos hábitos alimentares ³.

A diferença estatística na concentração de micotoxinas nas amostras biológicas entre os diferentes grupos não tem como objetivo explicar a patobiologia da PEA, mas sim de fornecer informações acerca da presença de possíveis fatores de risco ambientais. Neste caso específico, as micotoxinas que podem atuar como agentes perturbadores envolvidos na interação gene-ambiente. É de salientar que a interação gene-ambiente é a hipótese mais credenciada para o início da PEA e é notável a sobreposição dos efeitos toxicológicos de algumas micotoxinas com várias características autistas, como stress oxidativo, intestino permeável e inflamação que, por sua vez, prejudicam o eixo da microbiota-intestino-cérebro³.

Assim, os níveis encontrados foram associados a variáveis medidas, como um grupo de Imunoglobulinas G (IgGs) contra antigénios fúngicos e alimentares e um grupo de citocinas mediadoras de mastócitos. Isto levou a especular que a exposição a micotoxinas poderia ter consequências prejudiciais e participar do agravamento das comorbilidades clínicas em crianças autistas, devido ao aumento da permeabilidade das barreiras intestinais e cerebrais. O aumento de citocinas, permite que toxinas ambientais circulantes passem para o cérebro e desencadeiem a proliferação da microglia e interrompam a conectividade neuronal ^{3,57}.

Como já foi mencionado, a OTA tem uma porção isocumarínica ligada a uma molécula de phe que compete com a phe da ligação às PAHs causando a sua inibição. Em apoio a essa descoberta, a administração simultânea de OTA e de um antagonista, como o aspártamo, reduz a inibição da PAH, restaurando a atividade fisiológica da enzima e revertendo a toxicidade da micotoxina ¹³.

Em condições fisiológicas, o PAH converte a phe no aminoácido tirosina necessário para a biossíntese das catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina). Além disso, a dopamina está envolvida no comportamento social, uma vez que interage com a oxitocina, uma hormona com papel fundamental na comunicação e relação social. Assim, a diminuição da PAH leva a uma diminuição das catecolaminas e, conseqüentemente interferem na atividade da oxitocina. Curiosamente, as crianças autistas têm valores mais baixos de OTA no plasma e são caracterizadas por déficit na comunicação social ¹³.

As mutações na PAH levam à PKU, um distúrbio metabólico caracterizado por retardo mental, frequentemente associado a distúrbios psiquiátricos, convulsões, problemas comportamentais e, em cerca de 25% dos pacientes, traços autistas. Nesse cenário, especula-se que algumas características autistas possam ser derivadas da inibição de PAH que, por sua vez, poderiam depender de mutações genéticas ou da ligação de OTA ¹³.

O viés sexual da PEA pode ser explicado com base nas diferenças sexuais no metabolismo de xenobióticos. De facto, foram descritas em humanos e ratos as diferenças sexuais na degradação da OTA. Comparativamente às fêmeas os machos possuem uma expressão das enzimas desintoxicantes da OTA (CYP2C9, CYP2C12 e CYP3A4) muito menor do que as mulheres, sendo desta forma mais tóxico para o sexo masculino ¹³.

Para além disso, a OTA pode exercer uma neurotoxicidade específica para homens de um gene alvo específico, da PEA. Através da modulação por microRNA (*in vitro* e *in vivo*) do gene codificador da neuroligina 4X (NLGN4X). O NLGN4X é expresso no cromossoma X uma proteína pós sináptica que desempenha um papel crucial na formação e manutenção da transmissão sináptica glutaminérgica. Alterações genéticas desse gene foram encontradas em aproximadamente 1% dos indivíduos autistas ⁵⁸. Algumas dessas mutações pontuais podem impedir a fosforilação da proteína codificada pelo NLGN4X, interrompendo o funcionamento sináptico adequado ⁵⁷.

É notável a sobreposição dos efeitos toxicológicos de algumas micotoxinas com várias características autistas, como stress oxidativo, intestino permeável e inflamação que, por sua

vez, prejudicam o eixo da microbiota-intestino-cérebro³. Contudo, o tamanho das amostras dos estudos anteriores é reduzido, portanto serão necessárias amostragens mais extensas e mais trabalho de investigação para se perceber efetivamente a associação entre as micotoxinas e os efeitos negativos na saúde infantil e suscetibilidade à PEA.

5.2. Disfunções Intestinais

As micotoxinas após ingeridas, a partir de alimentos, passam a interagir com o trato GI que é o local onde a microbiota intestinal reside. Esta é bastante conhecida pelo seu papel na modulação do sistema imunológico e dos processos digestivos. A microbiota intestinal e o trato GI trabalham, conjuntamente, para proteger o hospedeiro de qualquer toxicidade, o com as micotoxinas não é diferentes²⁷.

As micotoxinas, são tóxicos que interrompem o equilíbrio da microbiota intestinal, desregulam as funções intestinais e prejudicam a resposta imune local, o que pode resultar numa toxicidade sistêmica e levar à micotoxicose crônica (CHC). A perturbação do equilíbrio microbiano no intestino causa uma diminuição das bactérias intestinais benéficas levando à disbiose intestinal. Sem a proteção dessas bactérias benéficas no intestino, ocorre um aumento rápido do crescimento dos seres patogênicos o que produzirá um alto nível de lipopolissacarídeos (LPS). O aumento de LPS agrava a condição de CHC²⁷.

Os probióticos são conhecidos pelos seus benefícios na saúde intestinal e na restauração da harmonia natural da microbiota. Além disso, possuem a capacidade de reduzir o nível de micotoxinas através da via ligação. Assim, a ingestão de probiótico e a restauração do equilíbrio da microbiota intestinal pode diminuir os efeitos tumorigênicos no CHC²⁷.

5.3. Nanismo

As crianças, principalmente nos países em desenvolvimento experienciam múltiplas exposições prejudiciais à saúde, crescimento e desenvolvimento²³. Estima-se que o nanismo contribua para 14-17% das mortes em crianças com menos de 5 anos de idade e é um fator de risco para um desenvolvimento motor e cognitivo fraco⁵⁹. Embora o estado nutricional seja a principal causa de nanismo, existem evidências de que fatores de risco ambiental, como as micotoxinas, estão associados⁶⁰.

Num estudo efetuado no Benin e Togo, descobriram que os adutos séricos de aflatoxina-albumina estavam associados ao nanismo em crianças (de 9 a 60 meses) e demonstraram uma relação dose-resposta significativa com a estatura por idade e peso. As crianças com nanismo

e/ou com baixo peso apresentaram concentrações médias de aflatoxina-albumina 30-40% superiores ⁶¹.

É importante esclarecer que o baixo peso e a baixa altura são coisas distintas e podem não estar correlacionados. Num estudo, onde estes parâmetros foram avaliados separadamente, onde foi calculado o *Z-score* de peso para a idade (WAZ) e o *Z-score* da altura para a idade (HAZ), os resultados foram também estes diferenciados. O HAZ foi significativamente menor nos casos de exposição à AFB₁ comparativamente com os casos de não exposição, apresentando assim uma correlação negativa significativa entre a concentração de AFB₁ e seu HAZ (p=0,001). Porém, o WAZ não mostrou diferença significativa (p=0,422) entre os casos positivos e negativos de exposição à aflatoxina ⁴⁹.

As AF, FM e DON foram as micotoxinas mais avaliadas nos estudos relativamente ao nanismo. Estas toxinas promovem danos intestinais através da inibição da síntese de proteínas (AF, DON), aumento nas citocinas pró-inflamatórias sistémicas (DON) e inibição da CerS (FM). A inibição da síntese proteica pode resultar em alterações físicas no intestino e levar à má absorção de nutrientes e à função prejudicada da barreira. O aumento das citocinas pró-inflamatórias sistémicas podem levar à diminuição da síntese proteica hepática. E por fim, a inibição da CerS afeta o metabolismo dos SLs o que compromete a parede celular e pode levar a um aumento da permeabilidade intestinal ⁶².

Assim, verificamos que em vários estudos foi verificada uma relação positiva dose-efeito relativamente ao teor de micotoxinas e ao nanismo ^{49,60,61}. Posto isto, deve-se dar mais atenção a esta questão, principalmente nos países em desenvolvimento.

6. Perspetivas Futuras

Já é sabido que as micotoxinas são metabolitos fúngicos de origem natural e por isso é impossível impedir o seu aparecimento na cadeia alimentar. Podem desenvolver-se em diversas culturas e géneros alimentícios, penetrar profundamente nos alimentos e não crescer apenas na superfície. Comumente, os fungos não se desenvolvem em alimentos adequadamente secos e armazenados, de modo que, a secagem eficiente dos alimentos, o controlo rigoroso da temperatura e da humidade e o armazenamento adequado são medidas eficazes contra o desenvolvimento de fungos e a produção de micotoxinas ¹.

O conhecimento da interação fungo planta hospedeira é essencial para desenvolver estratégias de prevenção da contaminação pelas micotoxinas. Porém, enquanto não se desenvolvem novas estratégias, o cumprimento das boas práticas agrícolas em associação com abordagens que reduzam o stress das culturas agrícolas tais como, baixa densidade de plantas, fertilização equilibrada, uso racional de fungicidas e inseticidas, uso de espécies resistentes à colonização por fungos, biocontrolo e culturas geneticamente modificadas são alternativas que ajudam na redução da contaminação de culturas. Contudo, estas abordagens podem ser bastante dispendiosas e de difícil aplicabilidade em grande escala ⁸, e conduzir à presença de resíduos de pesticidas nos géneros alimentícios.

Neste sentido, para diminuir o risco que advém da exposição às micotoxinas as pessoas são aconselhadas, ainda, a conferir os grãos integrais, frutos secos, que são regularmente contaminados por micotoxinas, em busca de evidências de crescimento fúngico e descartar qualquer aspeto de bolor, descolorido e enrugado. Deve-se evitar guardar alimentos por longos períodos e, também, danos aos grãos antes e durante a secagem e no armazenamento, pois estes são mais propensos a contaminação fúngica. Por fim, deve-se ter uma dieta variada, não só para reduzir a exposição às micotoxinas, como melhorar o aporte nutricional ^{1,6}.

Na literatura científica encontram-se reportadas metodologias analíticas em diferentes matrizes, por exemplo vários géneros alimentícios, rações e fluidos biológicos. E nos últimos anos tem se verificado como prioridade o desenvolvimento de metodologias analíticas que permitam a determinação simultânea de várias micotoxinas, de forma a conseguir obter o máximo de informação a partir da análise de uma matriz. Contudo existem, até ao momento, poucos métodos analíticos desenvolvidos e validados, que permitam a análise de várias micotoxinas, nas matrizes biológicas ²⁴.

A otimização de novas metodologias analíticas é essencial, sobretudo para conseguir limites de deteção e de quantificação mais baixos. Nos estudos na área da segurança alimentar e na HBM verifica-se uma tendência clara na direção do desenvolvimento e aplicação de métodos por LC-MS/MS, verificando cada vez mais o recurso à espectrometria de massa de alta resolução (LC-HRMS) nos estudos de HBM, como por exemplo na determinação de micotoxinas em leite materno humano ⁴⁶.

É fundamental estudar os efeitos da exposição a várias micotoxinas nas crianças, uma vez que, estas associações podem ter um efeito aditivo, potencializado, sinérgico, ou até antagonista ²⁴. Para se obter um conhecimento mais claro acerca deste tema, devem ser

realizados mais estudos de exposição em crianças para uma melhor avaliação da exposição às várias micotoxinas e do risco para a saúde e desenvolvimento das crianças ²⁴.

A avaliação da exposição nas crianças tem de ser diferente à de um adulto. Assim espera-se que as atividades de investigação conduzidas pela comunidade científica conduzam ao estabelecimento de medidas regulamentares, que protejam este grupo populacional, mais suscetível aos efeitos negativos das micotoxinas ⁴⁶. Tendo em vista a proteção da saúde dos lactentes, os estudos futuros devem avaliar a concentração de micotoxinas ao longo da lactação para uma melhor avaliação do risco ⁴⁶.

Os dados de exposição das crianças às micotoxinas contribuirão para ações de prevenção e proteção da saúde pública, com base em normas regulamentares atualizadas em dados científicos, com particular destaque na proteção da saúde das crianças e das gerações futuras, como foi estabelecido na Declaração de Parma ^{39,46}.

7. Conclusão

Ao longo do presente documento, confirmamos que as micotoxinas são um problema de saúde pública e da economia global. Verificamos a presença de várias micotoxinas nas amostras biológicas recolhidas em lactentes e crianças. Destaca-se a necessidade de priorizar a vigilância e a monitorização contínua dos géneros alimentícios mais suscetíveis à contaminação, pelas autoridades reguladoras, principalmente nos países em desenvolvimento onde os teores de micotoxinas apresentam-se mais elevados.

O teor de micotoxinas é rigorosamente regulamentado na UE através do estabelecimento de limites máximos baixos, nos géneros alimentícios, e rigidamente controlados laboratorialmente pela UE. O que não significa que não existam micotoxicoses e efeitos nocivos na saúde da população, mas sim que se devem realizar mais estudos para determinar a exposição humana e a avaliação do risco, de modo a identificar positivamente, com base em evidência científica a relação entre as micotoxinas e patologias associadas.

Como podemos verificar, as crianças são o grupo mais vulnerável à contaminação por micotoxinas, podendo essa exposição culminar em efeitos bastante nefastos como, PEA, distúrbios metabólicos genéticos, nanismo, deficiente absorção de alimentos, entre outras. Não obstante, são necessários mais estudos científicos que demonstrem a relação entre a presença de micotoxinas nas amostras biológicas e os efeitos observados.

Assim, deve-se continuar à procura de novos biomarcadores para cada e para as várias micotoxinas, que podem ocorrer em simultâneo, e estudar o metabolismo e toxicocinética das micotoxinas, isoladamente e em mistura. Uma vez que as consequências podem diferir no organismo, caso se encontram juntas ou separadas. Ainda que haja uma quantidade significativa de estudos acerca de HBM, os dados sobre a exposição em bebés e crianças ainda são escassos. É premente a realização de mais estudos de HBM em crianças em biomarcadores não invasivos como, urina e cabelo e uma revisão da regulamentação das micotoxinas, a nível mundial, tendo em especial atenção, a maior vulnerabilidade das crianças aos efeitos adversas das micotoxinas.

Como futura profissional de saúde e farmacêutica considero que temos um papel fundamental nas questões de saúde pública. Na sensibilização e aconselhamento da população nas farmácias e junto dos pediatras e outros profissionais de saúde. Realçando a importância do aconselhamento alimentar, não só nas próprias crianças, como também nas grávidas e lactantes. Sempre com o objetivo primordial da prevenção da doença e proteção das crianças, um grupo populacional que é tão vulnerável.

8. Bibliografia

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Mycotoxins**. (2018) [Acedido a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mycotoxins>
2. PEREIRA, V. L.; FERNANDES, J. O.; CUNHA, S. C. – **Micotoxinas em Portugal: Ocorrência e Toxicidade**. Acta Farmacêutica Portuguesa – Vol. II n.º1 (2012) 61–73.
3. DE SANTIS, B.; RAGGI, M. E.; MORETTI, G.; FACCHIANO, F.; MEZZELANI, A.; VILLA, L.; BONFANTI, A.; CAMPIONI, A.; ROSSI, S.; CAMPOSEO, S.; SORICELLI, S.; MORACCI, G.; DEBEGNACH, F.; GREGORI, E.; CICERI, F.; MILANESI, L. MARABOTTI, A.; BRERA, C. – **Study on the association among mycotoxins and other variables in children with autism**. Toxins. (2017).
4. BOGALHO, F.; DUARTE, S.; CARDOSO, M.; ALMEIDA, A.; CABEÇAS, R.; LINO, C.; PENA, A. - **Exposure assessment of Portuguese infants to Aflatoxin M1 in breast milk and maternal social-demographical and food consumption determinants**. Food Control (2018) 140–145.
5. SHANAKHAT, H.; SORRENTINO, A.; RAIOLA, A.; ROMANO, A.; MASI, P.; CAVELLA, S. – **Current methods for mycotoxins analysis and innovative strategies for their reduction in cereals: an overview**. Journal of the Science of Food and Agriculture 98, (2018) 4003-4013.
6. HBM4EU - SCIENCE AND POLICY FOR A HEALTHY FUTURE – **Mycotoxins**. (2020) [Acedido a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.hbm4eu.eu/the-substances/mycotoxins/>
7. BENNETT, J. W.; KLICH, M. – **Mycotoxins**. Clinical Microbiology Reviews. SSN 0893-8512. 16:3 (2003) 497–516.
8. WILD, C. P.; GONG, Y. Y. – **Mycotoxins and human disease: A largely ignored global health issue**. Carcinogenesis. ISSN 01433334. 31:1 (2009) 71–82
9. HBM4EU - SCIENCE AND POLICY FOR A HEALTHY FUTURE – **THE PROJECT**. (2020) [Acedido a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.hbm4eu.eu/the-project/>.
10. EUROPEAN COMMISSION - **Human Biomonitoring**. (2020). [Acedido a 4 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <http://www.eu-hbm.info/cophes/human->

biomonitoring.

11. HBM4EU - SCIENCE AND POLICY FOR A HEALTHY FUTURE - **ABOUT HBM4EU**. (2020). [Acedido a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.hbm4eu.eu/about-hbm4eu/>
12. OSTRY, V.; MALIR, F.; TOMAN, J.; GROSSE, Y. – **Mycotoxins as human carcinogens – the IARC Monographs classification. Mycotoxin Research**. ISSN 18671632. 33:1 (2017) 65–73
13. DE SANTIS, B.; BRERA, C.; MEZZELANI, A.; SORICELLI, S.; CICERI, F.; MORETTI, GIORGIO; DEBEGNACH; BONAGLIA, M. C.; VILLA, L.; MOLTENI, M.; RAGGI, M. E. – **Role of mycotoxins in the pathobiology of autism: A first evidence**. Nutritional Neuroscience. ISSN 14768305. 22:2 (2017) 132–144.
14. ALI, N.; BLASZKEWICZ, M.; HOSSAIN, K; DEGEN, G. H. – **Determination of aflatoxin M1 in urine samples indicates frequent dietary exposure to aflatoxin B1 in the Bangladeshi population**. International Journal of Hygiene and Environmental Health. . ISSN 1618131X. 220:2 (2017) 271–281.
15. SHERIF, O.; SALAMA, E. E.; ABDEL-WAHHAB, M. A. – **Mycotoxins and child health: The need for health risk assessment**. International Journal of Hygiene and Environmental Health. . ISSN 14384639. 212:4 (2009) 347–368.
16. IARC, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Iarc Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans: Some Naturally Occurring Substances: Food items and Constituents, Heterocyclic aromatic amines and Mycotoxins**. vol. 56. Lyon France (1993).
17. IARC, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Iarc Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans: Some Traditional Herbal Medicines, some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene**. vol. 82. Lyon France (2002).
18. IARC, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER – **AFLATOXINS**. Iarc Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans. Vol. 100F. Lyon France (2012) 225–248.
19. ORNELAS-AGUIRRE, J. M.; FIMBRES-MORALES, A. – **Aflatoxinas y su Asociación con el Desarrollo de Carcinoma Hepatocelular**. Cimel. 20:1 (2015) 33–39.
20. KIRK, G. D.; LESI, O. A.; MENDY, M.; SZYMAŃSKA, H. W.; GOEDERT, J. J.; HAINAUT,

- P.; MONTESANO, R. – **249ser TP53 mutation in plasma DNA, hepatitis B viral infection, and risk of hepatocellular carcinoma.** *Oncogene*. ISSN 09509232. 24:38 (2005) 5858–5867.
21. Hussain, S. P.; Schwank, J.; Staib, F.; Wang, X. W.; Harris, C. C. - **TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: Insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer.** *Oncogene*. ISSN 09509232. 26:15 (2007) 2166–2176.
 22. WILD, C. P.; MONTESANO, R. – A model of interaction: Aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. **Cancer Letters**. . ISSN 03043835. 286:1 (2009) 22–28.
 23. SMITH, L.E.; PRENDERGAST, A. J.; TURNER, P. C.; MBUYA, M. D. N.; MUTASA, K.; KEMBO, G.; STOLTZFUS, R. J. – **The potential role of mycotoxins as a contributor to stunting in the SHINE Trial.** *Clinical Infectious Diseases*. ISSN 15376591. 61:Suppl 7 (2015) S733–S737.
 24. WARTH, B.; BRAUN, D.; EZEKIEL, C. N.; TURNER, P. C.; DEGEN, G. H.; MARKO, D. – **Biomonitoring of Mycotoxins in Human Breast Milk: Current State and Future Perspectives.** *Chemical Research in Toxicology*. ISSN 15205010. 29:7 (2016) 1087–1097.
 25. CASTEGNARO, M.; CANADAS, D.; VRAVCHEVA, T.; BOCHAROVA, T. P.; CHERNOZEMSKY, I. N.; PFOHL-LESZKOWICZ, A. – **Balkan endemic nephropathy: Role of ochratoxins A through biomarkers.** *Molecular Nutrition and Food Research*. ISSN 16134125. 50:6 (2006) 519–529.
 26. ZIMMERLI, B.; DICK, R. – **Determination of ochratoxin A at the ppt level in human blood, serum, milk and some foodstuffs by high-performance liquid chromatography with enhanced fluorescence detection and immunoaffinity column cleanup: methodology and Swiss data.** *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. ISSN 03784347. 666:1 (1995) 85–99.
 27. LIEW, W.; MOHD-REDZWAN, S. – **Mycotoxin: Its impact on gut health and microbiota.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. ISSN 22352988. 60:8 (2018).
 28. ZHANG, Y.; JIA, Z.; YIN, S.; SHAN, A.; GAO, R.; QU, Z.; LIU, M.; NIE, S. – **Toxic effects of maternal zearalenone exposure on uterine capacity and fetal development in gestation rats.** *Reproductive Sciences*. . ISSN 19337205. 21:6 (2014)

743–753.

29. HERRERA, M.; BERVIS, N.; CARRAMIÑANA, J.J.; JUAN, T.; HERRERA, A.; ARIÑO, A.; LORÁN, S. – **Occurrence and exposure assessment of aflatoxins and deoxynivalenol in cereal-based baby foods for infants.** *Toxins*. ISSN 20726651. 11:3 (2019).
30. COMISSÃO EUROPEIA - **Regulamento (CE) n° 1881/2006 da Comissão de 19 de Dezembro de 2006 que fixa os valores máximos de certos contaminantes presentes em géneros alimentícios.** *Jornal Oficial da União Europeia*. 364 (2006) 5-24.
31. COMISSÃO EUROPEIA - **REGULAMENTO (UE) 2019/1869 DA COMISSÃO de 7 de novembro de 2019 que altera e retifica o anexo I da Diretiva 2002/32/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito aos limites máximos de determinadas substâncias indesejáveis nos alimentos para animais.** *Jornal Oficial da União Europeia*. 289 (2019) 32–36.
32. PARLAMENTO EUROPEU E O CONCELHO DA UNIÃO EUROPEIA – **DIRECTIVA 2002/32/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 7 de Maio de 2002 relativa às substâncias indesejáveis nos alimentos para animais.** *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. 140 (2002) 10–21.
33. ARCE-LÓPEZ, B.; LIZARRAGA E.; VETTORAZZI, A.; GONZÁLEZ-PEÑAS E. – **Human Biomonitoring of Mycotoxins in Blood, Plasma and Serum in Recent Years: A Review.** *Toxins*. 12:3 (2020) 1–42.
34. EUROPEAN COMMISSION – **DEMOCOPHES - Human biomonitoring on a European scale.** (2013) 7–12.
35. VISSER, M. E.; SCHOONEES, A.; EZEKIEL, C. N.; RANDALL, N. P.; NAUDE, C.E – **Agricultural and nutritional educational interventions for reducing aflatoxin exposure to improve infant and child growth in low-and middle-income countries (Review).** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ISSN 1469493X (2019).
36. EUROPEAN COMMISSION - **Human Biomonitoring in Europe.** [Acedido a 4 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <http://eu-hbm.info/>
37. WHO-EUROPE - **WHO Evaluation of the National Health Plan of Portugal (2004–2010).** Scherfigsvej 8, DK – 2100 Copenhagen, Denmark (2010).

38. SALVI, C.; RACIOPPI, F. – **European governments adopt comprehensive plan to reduce environmental risks to health by 2020.** [Acedido a 10 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2010/03/european-governments-adopt-comprehensive-plan-to-reduce-environmental-risks-to-health-by-2020>
39. WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE - **Parma declaration on environment and health.** Fifth Ministerial Conference on Environment and Health, «Protecting children’s health in a changing environment». Parma, Italy (2010).
40. STEWART, L; SAUNDERS, P.; KEMM, J. – **Children’s Environment and Health Action Plan (CEHAP): Pilot Environmental Health Indicators Toolkit.** ISBN 978-0-85951-683-9 (2010).
41. EUROPEAN COMMISSION - **COPHES - Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale.** [Acedido a 4 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <http://www.eu-hbm.info/cophes>
42. EUROPEAN COMMISSION - **Project objectives.** [Acedido a 4 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <http://eu-hbm.info/democophes/project-objectives>
43. HBM4EU - SCIENCE AND POLICY FOR A HEALTHY FUTURE - **HBM4EU PRIORITY SUBSTANCES.** [Acedido a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.hbm4eu.eu/the-substances/>
44. HBM4EU - SCIENCE AND POLICY FOR A HEALTHY FUTURE - **EUROPEAN HBM PLATFORM.** [Acedido a 4 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.hbm4eu.eu/the-project/european-hbm-platform/>
45. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Infant and young child feeding.** (2020) [Acedido a 27 de abril de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
46. ARNOLD, Carrie - **Baby steps forward: Recommendations for better understanding environmental chemicals in breast milk and infant formula.** Environmental Health Perspectives. ISSN 15529924. 127:6 (2019).
47. FRAZZOLI, C.; GHERARDI, P.; SAXENA, N; BELLUZZI, G.; MANTOVANI, A. – **The hotspot for (global) one health in primary food production: Aflatoxin M1 in dairy products.** Frontiers in Public Health. ISSN 22962565. 294:4 (2017) 1–11.
48. MUÑOZ, K.; CAMPOS, V.; BLASZKEWIEZ, M.; VEGA, M.; ALVAREZ, A.; NEIRA, J.;

- DEGEN, G. H. – **Exposure of neonates to ochratoxin A: First biomonitoring results in human milk (colostrum) from Chile.** *Mycotoxin Research.* . ISSN 01787888. 26 (2010) 59–67.
49. SHOUMAN, B. O.; EL MORSI, D.; SHABAAN, S., ABDEL-HAMID, A.; MEHRIM, A. – **Aflatoxin B1 level in Relation to Child’s Feeding and Growth.** *Indian Journal of Pediatrics.* ISSN 00195456. 79:1 (2012) 56–61.
50. EUROPEAN COMMISSION - **RASFF - Food and Feed Safety Alerts.** [Acedido a 4 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/food/safety/rasff_en
51. OJURI, O. T.; EZEKIEL, C. N.; ESKOLA, M. K.; SARKANJ, B.; BABALOLA, A. D.; SULYOK, M.; HAJŠLOVÁ, J.; ELLIOTT, C. T.; KRŠKA, R. – **Assessing the mycotoxicological risk from consumption of complementary foods by infants and young children in Nigeria.** *Food and Chemical Toxicology.* ISSN 18736351. 121 (2018) 37–50.
52. ASSUNÇÃO, R.; MARTINS, C.; VASCO, E.; JAGER, A.; OLIVEIRA, C.; CUNHA, S.; FERNANDES, J.; NUNES, B.; LOUREIRO, S.; ALVITO, P. – **Portuguese children dietary exposure to multiple mycotoxins – An overview of risk assessment under MYCOMIX project.** *Food and Chemical Toxicology.* ISSN 18736351. 118 (2018) 399–408.
53. SILVA, L. J. G.; MACEDO, L.; PEREIRA, A. M. P. T.; DUARTE, S.; LINO, C. M.; PENA, A. - **Ochratoxin A and Portuguese children: Urine biomonitoring, intake estimation and risk assessment.** *Food and Chemical Toxicology.* ISSN 18736351. 135 (2020) 110883.
54. HEYNDRICKX, E. SIOEN, I.; HUYBRECHTS, B.; CALLEBAUT, A.; HENAUW, S.; SAEGER, S. – **Human biomonitoring of multiple mycotoxins in the Belgian population: Results of the BIOMYCO study.** *Environment International.* ISSN 18736750. 84 (2015) 82–89.
55. EDIAGE, E. N.; DI MAVUNGU, J. D. – **Multimycotoxin analysis in urines to assess infant exposure: A case study in Cameroon.** *Environment International.* . ISSN 18736750. 57:58 (2013) 50–59.
56. STRATI, F.; CAVALIERI, D.; ALBANESE, D.; FELICE, C.; DONATI, C.; HAYEK, J.; JOUSSON, O.; LEONCINI, S.; RENZI, D.; CALABRÒ, A.; FILIPPO, C. – **New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders.**

Microbiome. ISSN 20492618. 5:1 (2017) 1–11.

57. RATNASEELAN, A. M.; TSILIONI, I.; THEOHARIDES, T. C. – **Effects of Mycotoxins on Neuropsychiatric Symptoms and Immune Processes.** Clinical Therapeutics. ISSN 1879114X. 40:6 (2018) 903–917.
58. MEZZELANI, A.; RAGGI, M. E.; MARABOTTI, A.; MILANESI, L. – **Ochratoxin A as possible factor triggering autism and its male prevalence via epigenetic mechanism.** Nutritional Neuroscience. ISSN 14768305. 19:1 (2015) 43–46.
59. PHILLIPS, E.; NGURE, F.; SMITH, L. E.; MAKULE, E.; TURNER, P.C.; NELSON, R.; KIMANYA, M.; STOLTZFUS, R.; KASSIM, N. – **Protocol for the trial to establish a causal linkage between mycotoxin exposure and child stunting: A cluster randomized trial.** BMC Public Health. ISSN 14712458. 20:1 (2020) 1–11.
60. VILCINS, D.; SLY, P. D.; JAGALS, P. – **Environmental risk factors associated with child stunting: A systematic review of the literature.** Annals of Global Health. ISSN 22149996. 84:4 (2018) 551–562.
61. GONG, Y. Y.; CARDWELL, K.; HOUNSA, A.; EGAL, S.; TURNER, P. C.; HALL, A. J.; WILD, C. P. – **Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: Cross sectional study.** British Medical Journal. ISSN 09598146. 325:7354 (2002) 20–21.
62. SMITH, L. E.; STOLTZFUS, R. J.; PRENDERGAST, A. – **Food Chain Mycotoxin Exposure, Gut Health, and Impaired Growth: A Conceptual Framework.** Advances in Nutrition. ISSN 2161-8313. 3:4 (2012) 526–531.

9. Anexos

Anexo I – Tabela de teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios

Géneros alimentícios ⁽⁷⁾		Teores máximos (µg/kg)		
		B ₁	Somatório de B ₁ , B ₂ , G ₁ e G ₂	M ₁
2.1	Aflatoxinas			
2.1.1	Amendoins destinados a serem submetidos a um tratamento de triagem ou a outro tratamento físico antes de consumo humano ou utilização como ingrediente de géneros alimentícios	8,0 ⁽⁸⁾	15,0 ⁽⁸⁾	—
2.1.2	Frutos de casca rija destinados a serem submetidos a um método de triagem ou a outro tratamento físico antes de consumo humano ou utilização como ingrediente de géneros alimentícios	5,0 ⁽⁸⁾	10,0 ⁽⁸⁾	—
2.1.3	Amendoins e frutos de casca rija e produtos derivados da sua transformação, destinados ao consumo humano directo ou como ingrediente de géneros alimentícios	2,0 ⁽⁸⁾	4,0 ⁽⁸⁾	—
2.1.4	Frutos secos destinados a serem submetidos a um método de triagem ou a outro tratamento físico antes de consumo humano ou utilização como ingrediente de géneros alimentícios	5,0	10,0	—
2.1.5	Frutos secos e produtos derivados da sua transformação, destinados ao consumo humano directo ou como ingrediente de géneros alimentícios	2,0	4,0	—
2.1.6	Todos os cereais e produtos derivados de cereais, incluindo produtos derivados da sua transformação, com excepção dos géneros alimentícios referidos nos pontos 2.1.7, 2.1.10 e 2.1.12	2,0	4,0	—
2.1.7	Milho destinado a ser submetido a um método de triagem ou a outro tratamento físico antes de consumo humano ou utilização como ingrediente de géneros alimentícios	5,0	10,0	—
2.1.8	Leite cru ⁽⁶⁾ , leite tratado termicamente e leite para o fabrico de produtos lácteos	—	—	0,050
2.1.9	Especiarias das seguintes espécies: <i>Capsicum spp.</i> (o fruto seco, inteiro ou triturado, incluindo a malagueta, a malagueta em pó, a pimenta de caiena e o pimentão-doce) <i>Piper spp.</i> (o fruto, incluindo a pimenta branca e a pimenta preta) <i>Myristica fragrans</i> (noz-moscada) <i>Zingiber officinale</i> (gengibre) <i>Curcuma longa</i> (curcuma)	5,0	10,0	—
2.1.10	Alimentos à base de cereais transformados e alimentos para bebés destinados a lactentes e crianças jovens ⁽⁹⁾ , ⁽⁹⁾	0,10	—	—
2.1.11	Fórmulas para lactentes e fórmulas de transição, incluindo leite para bebés e leite de transição ⁽⁹⁾ ⁽⁹⁾	—	—	0,025
2.1.12	Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾ especificamente destinados a lactentes	0,10	—	0,025

Géneros alimentícios ⁽¹⁾		Teores máximos (µg/kg)
2.2	Ocratoxina A	
2.2.1	Cereais não transformados	5,0
2.2.2	Todos os produtos derivados de cereais não transformados, incluindo produtos à base de cereais transformados e cereais destinados ao consumo humano directo, com excepção dos géneros alimentícios referidos nos pontos 2.2.9 e 2.2.10	3,0
2.2.3	Passas de uvas (uvas de Corinto, uvas e sultanas)	10,0
2.2.4	Café torrado, moído ou em grão, com excepção do café solúvel	5,0
2.2.5	Café solúvel (café instantâneo)	10,0
2.2.6	Vinho (incluindo vinho espumante e excluindo vinho licoroso e vinho com teor alcoométrico não inferior a 15 % vol.) e vinho de frutos ⁽¹³⁾	2,0 ⁽¹³⁾
2.2.7	Vinho aromatizado, bebidas aromatizadas à base de vinho e cocktails aromatizados de produtos vitivinícolas ⁽¹³⁾	2,0 ⁽¹³⁾
2.2.8	Sumo de uva, concentrado de uva reconstituído, néctar de uva, mosto de uva e concentrado de mosto reconstituído, destinados ao consumo humano directo ⁽¹⁴⁾	2,0 ⁽¹³⁾
2.2.9	Alimentos à base de cereais e alimentos para bebés destinados a lactentes e crianças jovens ⁽³⁾ ⁽⁷⁾	0,50
2.2.10	Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾ especificamente destinados a lactentes	0,50
2.2.11	Café verde, frutos secos que não uva passa, cerveja, cacau e produtos derivados do cacau, vinhos licorosos, produtos à base de carne, especiarias e alçaçuz	—
2.3	Patulina	
2.3.1	Sumos de frutos, sumos de frutos concentrados reconstituídos e néctares de frutos ⁽¹⁴⁾	50
2.3.2	Bebidas espirituosas ⁽¹⁵⁾ , sidra e outras bebidas fermentadas derivadas de maçãs ou que contenham sumo de maçã	50
2.3.3	Produtos sólidos à base de maçã, incluindo compota e puré de maçã, destinados ao consumo directo, com excepção dos géneros alimentícios referidos nos pontos 2.3.4 e 2.3.5	25
2.3.4	Sumo de maçã e produtos sólidos à base de maçã, incluindo compota e puré de maçã, destinados a ser consumidos por lactentes e crianças jovens ⁽¹⁶⁾ e rotulados e vendidos enquanto tal ⁽⁴⁾	10,0
2.3.5	Alimentos para bebés, com excepção de alimentos à base de cereais transformados destinados a lactentes e crianças jovens ⁽³⁾ ⁽⁴⁾	10,0

Géneros alimentícios ⁽¹⁾		Teores máximos (µg/kg)
2.4	Desoxinivalenol ⁽¹⁷⁾	
2.4.1	Cereais não transformados ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ , com excepção de trigo duro, aveia e milho	1 250
2.4.2	Trigo duro e aveia não transformados ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾	1 750
2.4.3	Milho não transformado ⁽¹⁸⁾	1 750 ⁽²⁰⁾
2.4.4	Cereais destinados ao consumo humano directo, farinha de cereais [incluindo farinha de milho, sêmola de milho e grits ⁽²¹⁾], sêmola enquanto produto final comercializado para consumo humano directo e gérmen, com excepção dos géneros alimentícios referidos no ponto 2.4.7	750
2.4.5	Massas alimentícias (secas) ⁽²²⁾	750
2.4.6	Pão (incluindo pequenos produtos de panificação), produtos de pastelaria, bolachas, refeições leves à base de cereais e cereais para pequeno-almoço	500
2.4.7	Alimentos transformados à base de cereais e alimentos para bebés destinados a lactentes e crianças jovens ⁽³⁾ ⁽⁷⁾	200
2.5	Zearalenona ⁽¹⁷⁾	
2.5.1	Cereais não transformados ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ , com excepção do milho	100
2.5.2	Milho não transformado ⁽¹⁸⁾	200 ⁽²⁰⁾
2.5.3	Cereais destinados ao consumo humano directo, farinha de cereais, sêmola enquanto produto final comercializado para consumo humano directo e gérmen, com excepção dos géneros alimentícios referidos nos pontos 2.5.4, 2.5.7 e 2.5.8	75
2.5.4	Milho destinado ao consumo humano directo, farinha de milho, sêmola de milho, grits, gérmen de milho e óleo de milho refinado ⁽²¹⁾	200 ⁽²⁰⁾
2.5.5	Pão (incluindo pequenos produtos de panificação), produtos de pastelaria, bolachas, refeições leves à base de cereais e cereais para pequeno-almoço, com excepção de refeições leves à base de milho e cereais para pequeno-almoço à base de milho	50
2.5.6	Refeições leves à base de milho e cereais para pequeno-almoço à base de milho	50 ⁽²⁰⁾
2.5.7	Alimentos à base de cereais transformados (com excepção de alimentos transformados à base de milho) e alimentos para bebés destinados a lactentes e crianças jovens ⁽³⁾ ⁽⁷⁾	20
2.5.8	Alimentos transformados à base de milho destinados a lactentes e crianças jovens ⁽³⁾ ⁽⁷⁾	20 ⁽²⁰⁾

Géneros alimentícios ⁽¹⁾		Teores máximos (µg/kg)
2.6	Fumonisin	Somatório de B ₁ e B ₂
2.6.1	Milho não transformado ⁽¹⁸⁾	2 000 ⁽²³⁾
2.6.2	Farinha de milho, sêmola de milho, grits, gémen de milho e óleo de milho refinado ⁽²¹⁾	1 000 ⁽²³⁾
2.6.3	Alimentos à base de milho para consumo humano directo, com excepção dos alimentos referidos nos pontos 2.6.2 e 2.6.4	400 ⁽²³⁾
2.6.4	Alimentos transformados à base de milho e alimentos para bebés destinados a lactentes e crianças jovens ⁽³⁾ ⁽⁷⁾	200 ⁽²³⁾
2.7	Toxinas T-2 e HT-2 ⁽¹⁷⁾	Somatório das toxinas T-2 e HT-2
2.7.1	Cereais não transformados ⁽¹⁸⁾ e produtos à base de cereais	