



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Márcia Filipa Oliveira Barros

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Impacto da microbiota intestinal nas doenças neurológicas e psiquiátricas” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, do Dr. João Pinto e da Professora Doutora Maria do Céu Sousa 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 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Márcia Filipa Oliveira Barros

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Impacto da microbiota intestinal nas doenças neurológicas e psiquiátricas” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, do Dr. João Pinto e da Professora Doutora Maria do Céu Sousa 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 2022

## Declaração

Eu, Márcia Filipa Oliveira Barros, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017244666, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo dos Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Impacto da microbiota intestinal nas doenças neurológicas e psiquiátricas” 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, 8 de setembro de 2022.

Márcia Filipa Oliveira Barros

(Márcia Filipa Oliveira Barros)

## **Agradecimentos**

Nesta última etapa do meu percurso académico, não poderia deixar de agradecer a todas as pessoas que de forma direta ou indireta contribuíram para a conclusão do mesmo. Este, que foi muitas vezes árduo mas, essencialmente, muito gratificante.

À **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**, esta tão conceituada instituição, pelo acolhimento e formação durante estes cinco anos académicos.

À **Professora Doutora Maria do Céu Sousa**, orientadora da monografia, pela colaboração.

À equipa da Farmácia São Sebastião, à **Dra. Ana Pimentel**, ao **Dr. João Pinto**, à **Dra. Cidália Roxo** e à **Dra. Mariana Ribeiro** pelo acompanhamento e pelas aprendizagens proporcionadas ao longo de todo o estágio curricular em farmácia comunitária.

Ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e em especial com muito carinho à **Doutora Marília Rocha** pelo acolhimento no estágio em farmácia hospitalar, pela sabedoria transmitida e todo o empenho e cuidado demonstrado ao longo do estágio. A todas as farmacêuticas que me orientaram em cada setor por toda a disponibilidade, auxílio e sabedoria compartilhada.

**Aos meus pais, Carla e Carlos**, agradeço tudo. Pelo apoio incondicional e força em todos os momentos necessários sem exceção, sem eles nada seria possível, para eles, todas as palavras nunca seriam suficientes.

**A todos os amigos** com quem me cruzei neste percurso tão bonito, nesta cidade que é dos estudantes, durante estes incríveis cinco anos. Obrigada por terem entrado na minha vida, este percurso tornou-se inesquecível graças a vocês, ficam as recordações e muitas saudades mas, principalmente, as amizades para a vida.

A ti, **Coimbra**, cidade que escolhi e voltaria sempre a escolher sem hesitação, obrigada por teres sido lar, levo-te para sempre comigo.

## Índice Geral

### Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Notas Introdutórias .....	9
Análise SWOT ( <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i> ) .....	10
Pontos Fortes .....	10
- Planificação do estágio .....	10
- Passagem por um elevado número de setores farmacêuticos .....	11
- Orientadores de estágio dispostos .....	12
- Caderno do estagiário e trabalhos de grupo .....	12
- Consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos no curso e contacto direto com o mundo de trabalho .....	13
Oportunidades.....	13
- Possibilidade de integrar visitas multidisciplinares .....	13
- Conhecimento da legislação hospitalar .....	14
- Participação de uma sessão clínica e reuniões de qualidade .....	14
Pontos Fracos .....	14
- Duração do estágio .....	14
- Pouca componente prática e falta de autonomia .....	14
- Impossibilidade de passagem pelo setor da unidade de produção de citotóxicos .....	14
- Impossibilidade de observar todas as atividades dos setores .....	14
Ameaças .....	15
- Falta de comunicação relativamente ao estágio entre setores .....	15
- Falta de conhecimento teórico sobre o ambiente hospitalar e sobre os serviços farmacêuticos e papel do farmacêutico.....	15
Considerações Finais .....	15
Referências Bibliográficas.....	16
Anexos.....	17
Anexo 1) Circuito do medicamento CHUC. ....	17
Anexo 2) Comissões técnicas com participação farmacêutica.....	18
Anexo 3) Avaliação de EC de medicamentos.....	19
Anexo 4) Avaliação da Terapêutica com Insulina ou antidiabético oral.....	20
Anexo 5) Elaboração de um caso clínico.....	21
Anexo 6) Avaliação de medicamentos em Aprovisionamento e Simed .....	25
Anexo 7) Avaliação de Distribuição de medicamentos.....	27
Anexo 8) Avaliação de um dos medicamentos mais usados no hospital .....	28
Anexo 9) Avaliação da Preparação de Radiofármacos .....	28
Anexo 10) Avaliação da Preparação de medicamentos Magistrais.....	29
Anexo 11) Avaliação da Preparações da UMIV.....	30
Anexo 12) Fichas de monitorização sérica de antifúngicos; Exemplo do fluconazol .....	30
Anexo 13) Anexos relativos às atividades realizadas na passagem pelos SFH.....	32

## Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	38
Análise SWOT ( <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i> ) .....	40
Pontos Fortes .....	40
- Plano de estágio bem organizado .....	40
- Ambiente profissional .....	41
- Farmácia com utentes fidelizados .....	41
- Contacto com o novo Sifarma® .....	41
- Autonomia .....	42
Oportunidades .....	42
- Preparação de medicamentos manipulados .....	42
- Preparação individual da medicação .....	42
- Medição de parâmetros bioquímicos e outros serviços farmacêuticos .....	43
- Cedência de estupefacientes e psicotrópicos .....	43
- Ações de formação .....	43
- Aplicação de conceitos teóricos e contacto com mercado de trabalho .....	43
Pontos Fracos .....	43
- Insegurança e timidez inicial .....	43
- Dificuldade na interligação princípio ativo-nome de marca .....	44
- Aconselhamento de preparações de uso veterinário .....	44
- Pouco movimento .....	44
Ameaças .....	44
- Descridibilização do estagiário .....	44
- Tentativa de aquisição de MSRM sem receita médica .....	45
- Medicamentos esgotados e rateados .....	45
- Reduzida prática de casos reais no curso .....	45
Casos Clínicos .....	45
Caso Clínico 1 – Obstipação .....	45
Caso Clínico 2 – Pediculose .....	46
Caso Clínico 3 – Hemorróidas .....	46
Caso Clínico 4 – Contraceção Oral de Emergência .....	47
Caso Clínico 5 – Queimadura Solar .....	47
Considerações Finais .....	48
Anexo .....	49
<b>Parte III – Monografia "Impacto da microbiota nas doenças neurológicas e psiquiátricas."</b>	
Lista de Abreviaturas .....	51
Abstract .....	52
Resumo .....	53

Notas introdutórias .....	54
Evolução do conceito de microbiota humana .....	54
A microbiota Humana .....	55
A microbiota Intestinal.....	55
- A evolução da microbiota intestinal ao longo da vida.....	56
- A composição da microbiota intestinal.....	58
- Eubiose vs Disbiose .....	59
- Funções da microbiota intestinal.....	59
- Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal .....	61
O eixo microbiota-intestino-cérebro.....	62
- As doenças neurológicas e psiquiátricas e a interligação com a disbiose .....	64
Os efeitos dos medicamentos na microbiota intestinal e vice-versa .....	68
A microbiota como terapêutica.....	69
Referências Bibliográficas.....	73

# Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar no CHUC  
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E.P.E.



Sob orientação da Doutora Marília João Rocha



## Lista de Abreviaturas

$^{99m}\text{Tc}$  – Tecnécio meta-estável

ARIA – *Amyloid-related imaging abnormality*

AUE – Autorização de utilização especial

CCF – Cromatografia em camada fina

CF – Cuidados farmacêuticos

CHUC – Centro hospitalar e universitário de coimbra, E.P.E.

DM – Diabetes *Mellitus*

FC – Frequência cardíaca

FFUC – Faculdade de farmácia da universidade de coimbra

FH – Farmacêuticos hospitalares

FHNM – Formulário hospitalar nacional do medicamento

HG – Hospital geral (dos Covões)

HP – Hospital pediátrico

IBP – Inibidor da bomba de prótons

MICF - Mestrado integrado em ciências farmacêuticas

NA – Não aplicável

PA – Pressão arterial

PAP – Programa de acesso precoce

RAM – Reações adversas medicamentosas

RCM – Resumo das características do medicamento

SFH – Serviço da farmácia hospitalar

SNS – Sistema nacional de saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TFG – Taxa de filtração glomerular

U – Unidades

UMIV – Unidade de produção de misturas intravenosas

UPC – Unidade de produção de citotóxicos

UPCIRA – Unidade de coordenação local do programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos

UPMNE – Unidade de preparação de medicamentos não estéreis

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

## Notas Introdutórias

O presente relatório é relativo à unidade de estágio curricular integrado no programa de 5ºano, 2ºsemestre do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). Nos meses de janeiro e fevereiro, realizei a primeira parte deste estágio na área de Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E (CHUC) sob a orientação da Doutora Marília João Rocha.

As finalidades deste estágio curricular foram apresentadas logo de início e como descritas no caderno do estagiário fornecido foram “Proporcionar uma visão global do circuito do medicamento (Anexo I) e a sua utilização correta e racional em meio hospitalar; Desenvolver uma filosofia de atuação direcionada para o doente e competências de comunicação entre os diferentes elementos da equipa clínica; E proporcionar ao estagiário a aplicação prática, dos seus conhecimentos teóricos, às diferentes situações clínicas.” (REVISÃO *et al.*, 2022).

O CHUC é uma “instituição do Serviço Nacional de Saúde (SNS) de referência a nível nacional e internacional.” (CHUC, E.P.E - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, n.d.) e sendo um hospital central possui uma enorme estrutura de serviços que outros não possuem. O seu principal objetivo centra-se na “prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade e diferenciação” seguindo um dos seus fulcrais princípios “a prática multidisciplinar e multiprofissional centrada no doente, no acesso aos cuidados de saúde e na valorização dos seus profissionais.” (CHUC, E.P.E - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, n.d.) equipas multidisciplinares essas nas quais estão integrados os farmacêuticos hospitalares (FH).

Os serviços farmacêuticos no CHUC são coordenados pelo Dr. José Feio e, envolvem atualmente para além do CHUC, o hospital pediátrico (HP), o hospital geral (HG), as maternidades Bissaya-barreto e Daniel de Matos e o hospital psiquiátrico Sobral Cid. As funções deste serviço são diversas e marcadamente importantes para o bom funcionamento das instituições. São responsabilidade dos SFH, “gerir o medicamento, nas vertentes da utilização clínica e da gestão económica, integrando procedimentos inerentes à seleção, produção, distribuição e monitorização, de forma a garantir a segurança, eficácia e eficiência da sua utilização, garantir o cumprimento do plano terapêutico, no que respeita às necessidades em medicamentos, a todos os doentes do hospital, em regime de internamento e de ambulatório, neste caso, sempre que a legislação o determinar” (CHUC, EPE - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, n.d.). Para permitir a satisfação de todas estas responsabilidades, os SFH são divididos por áreas de atuação, apresentando o CHUC sete setores fundamentais, sendo cinco destes os setores obrigatórios pela legislação em vigor,

artigo 6º, intitulado “Regulamento geral da Farmácia hospitalar” (Decreto-Lei n.º44204-196222, [s.d.]) e alguns outros que não compõe esse lote, mas que aparecem no quadro desta instituição. Sendo estes, a Gestão e Logística, a Farmacotecnia constituída pela Radiofarmácia, a Unidade de Preparação de Cytotóxicos (UPC), a Unidade de preparação de Misturas Intravenosas (UMIV) estéreis e a unidade de preparação de misturas não estéreis (UPMNE), a Distribuição, os Cuidados Farmacêuticos e, por fim, os Ensaio Clínicos. Para além disso, os farmacêuticos hospitalares participam ainda de comissões técnicas do hospital onde possuem diversas funções fundamentais (Anexo 2).

### **Análise SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats)**

Sumariamente, ao longo deste relatório, abordarei através de uma análise SWOT relativa à visão global do estágio realizado, os pontos positivos e negativos do mesmo e abordarei um pouco mais relativamente a cada um dos setores dos SFH mencionados.

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Planificação do estágio;</li> <li>– Passagem por um elevado número de setores farmacêuticos;</li> <li>– Orientadores de estágio dispostos;</li> <li>– Manual do estagiário e trabalhos de grupo;</li> <li>– Consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos no curso e contacto direto com o mundo de trabalho.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Duração do estágio;</li> <li>– Impossibilidade de passagem pelo setor da unidade de produção de citotóxicos (UPC);</li> <li>– Impossibilidade de observar todas as atividades dos setores;</li> <li>– Estágio com pouca componente prática e falta de autonomia.</li> </ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Possibilidade de integrar visitas multidisciplinares aos serviços de queimados e cirurgia vascular;</li> <li>– Contacto com fármacos diferentes;</li> <li>– Conhecimento da legislação hospitalar;</li> <li>– Participação de uma sessão clínica plenária e reuniões de qualidade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Falta de comunicação relativamente ao estágio entre setores;</li> <li>– Falta de conhecimento teórico sobre o ambiente hospitalar e sobre os serviços farmacêuticos e papel do farmacêutico.</li> </ul>

### **Pontos Fortes**

#### **Planificação do estágio**

Foi-nos, logo de início, fornecido um plano de estágio onde constava a área onde estaríamos, a duração, as atividades a observar e/ou realizar e algumas tarefas a preencher em cada setor, o que nos permitiu uma maior organização e um seguimento mais facilitado do

mesmo. Este plano, foi desenvolvido de uma forma muito organizada, o que permitiu que passássemos por um grande número de setores dentro do hospital no tempo dedicado ao estágio.

### **Passagem por um elevado número de setores farmacêuticos**

Ao longo deste estágio, percorri seis dos sete setores, ficando a faltar apenas, a unidade de produção de citotóxicos, na qual tive ainda assim a oportunidade de visitar a produção para observar o seu funcionamento.

De início, passei pelo setor dos ensaios clínicos onde tive a possibilidade de visualizar a grande parte das atividades diárias que este setor efetua, desde a visita com os doentes, visitas de monitorização, receção da medicação dos estudos e respetiva marcação e armazenamento, preenchimento de fichas de preparação da medicação, ocultação da medicação em estudos *blinding* e ainda tive a oportunidade de conhecer a legislação deste mesmo setor e de observar as bases de dados aqui utilizadas (Anexo 3).

Posteriormente, passei na unidade de cuidados farmacêuticos onde inicialmente me foi proposto conhecer a legislação relativamente ao ambulatório de farmácia hospitalar, sobre as doenças e medicamentos que fazem parte desta para cedência hospitalar autorizada e as suas especificidades. Ainda no ambulatório tive a oportunidade de visualizar e realizar com auxílio a validação de prescrições e cedência de medicação ao doente, que foi uma experiência muito motivadora pelo contacto direto com estes. Para além disso, tive a oportunidade de participar de visitas multidisciplinares a alguns serviços o que me permitiu ter uma noção mais ampla da organização geral hospitalar, da medicação nas salas de enfermagem, dos carros de urgência e também a oportunidade de contactar com uma área muito importante da farmácia clínica que é a reconciliação da medicação na admissão, internamento e alta (Anexos 4 e 5).

De seguida, passei pelo setor de gestão e logística onde observei as funções desta área essencialmente relacionadas com a aquisição e gestão de *stocks* dos medicamentos do hospital conferentes ao formulário nacional do medicamento e extra-formulário, pedidos de AUE, entre outras. Também tive oportunidade de auxiliar na receção de medicação especial como os estupefacientes e hemoderivados (Anexo 6).

Na semana seguinte, passei pela área da distribuição, onde pude observar os diferentes tipos de distribuição de medicação realizada no hospital e respetivas especificidades, as particularidades de medicamentos especiais como é o caso dos estupefacientes e também o seu circuito, os hemoderivados em que tive a oportunidade de executar o preenchimento das requisições e ainda a possibilidade de trabalhar com o programa nascido na pandemia de

COVID-19 no CHUC, o pempoxi, que permite o envio da medicação hospitalar até à farmácia da zona de residência dos doentes, onde pude realizar a preparação da medicação para este respetivo envio. Ainda nesta área, observei o funcionamento das urgências farmacêuticas no que diz respeito à distribuição de medicamentos urgentes e extraordinários para os variados serviços hospitalares (Anexos 7 e 8).

De seguida, passei pela área da farmacotecnia, iniciando o percurso pela radiofarmácia localizada no serviço de medicina nuclear, onde tive a oportunidade de aprendizagem teórica sobre a utilização de radiofármacos para diagnóstico e tratamento, quais os radiofármacos existentes e mais utilizados no CHUC e a sua indicação, observei a sua preparação, na totalidade, desde a obtenção do eluente, registo e rotulagem e ainda observei a realização de controlos de qualidade. Para além disso, tive a oportunidade de visualizar a sua utilização em diagnósticos por imagens médicas, especificamente em uma cintigrafia pulmonar (Anexo 9).

Por fim, passei pela unidade de preparação de misturas intravenosas e pelo laboratório de não estéreis onde observei a produção de medicação como antifúngicos, soro autólogo, nutrição parentérica para adultos e recém-nascidos, anticorpos monoclonais para a doença de *crohn*, antivirais para o COVID-19 e enzimas para doenças enzimáticas, tendo tido a oportunidade de entrar nas câmaras de fluxo laminar vertical e horizontal para observação da preparação dos mesmos, permitindo-me ainda conhecer as condições de assepsia e as boas práticas de produção (Anexos 10 e 11).

### **Orientadores de estágio dispostos**

Todas as orientadoras dos diversos setores farmacêuticos por onde passei assim como os demais farmacêuticos, técnicos de farmácia e assistentes operacionais com que contactei, sempre se mostraram muito dispostos, partilhando o seu conhecimento e mostrando-se sempre totalmente disponíveis para todas as dúvidas colocadas, melhorando assim o processo de adaptação e aprendizagem.

### **Caderno do estagiário e trabalhos de grupo**

O caderno do estagiário foi uma grande mais-valia uma vez que, mencionava para cada um dos setores o âmbito do mesmo, os objetivos e as atividades a observar e/ou realizar, permitindo uma melhor orientação ao longo do estágio, e ainda possuía atividades propostas a realizar em cada área que auxiliaram na compreensão dos tópicos mais relevantes (Anexo 12).

Também o trabalho de grupo proposto que apresentava como tema “Fichas de monitorização sérica de antifúngicos” (Anexo 12) que realizámos relativamente aos seguintes antifúngicos, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e 5-flucitosina e posterior apresentação, se demonstrou uma excelente oportunidade, pois permitiu-nos alargar o nosso conhecimento relativamente a matérias de crescente relevância como a utilização de antifúngicos no âmbito hospitalar e a monitorização sérica desde a sua importância a como deve ser realizada, que se demonstra marcadamente importante na avaliação da utilização dos fármacos para garantir que esta é realizada de forma correta.

### **Consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos no curso e contacto direto com o mundo de trabalho**

O estágio permitiu uma grande aprendizagem relativamente ao tópico de farmácia hospitalar, uma vez que é uma das maiores lacunas do programa curricular do curso de MICF da FFUC, que apresenta apenas uma unidade curricular direcionada a esta área e alguns tópicos breves em algumas outras, ainda assim, possibilitou uma ligação entre os conhecimentos teóricos adquiridos nestas e a aplicação na prática, permitindo-nos assim o primeiro contacto real com o mundo do trabalho na farmácia hospitalar.

### **Oportunidades**

#### **Possibilidade de integrar visitas multidisciplinares**

Uma das oportunidades deste estágio foi a possibilidade de participar em visitas integradas em equipas multidisciplinares aos serviços de cirurgia vascular e queimados no âmbito do setor de CF, tendo a oportunidade de contacto direto tanto com outros profissionais de saúde que fazem parte da equipa multidisciplinar centrada no cuidado ao doente, como com os próprios doentes. E que, possibilitou inclusive a prática em relação a uma área muito importante da farmácia clínica, a realização de reconciliações farmacoterapêuticas tanto no momento de admissão, como no internamento e também na alta.

#### **Contacto com fármacos diferentes**

Este estágio também me proporcionou a oportunidade de contactar com inúmeros fármacos “diferentes”, que não conhecia e ainda contactar com indicações terapêuticas “novas” para fármacos dos quais já tinha conhecimento, alargando assim o meu conhecimento farmacológico e terapêutico.

## **Conhecimento da legislação hospitalar**

Tive também a oportunidade de conhecer a legislação ao longo dos diversos setores o que se mostrou deveras importante por ser tão específica entre si.

## **Participação de uma sessão clínica e reuniões de qualidade**

Tive ainda a possibilidade de participar numa sessão clínica, com o tema “Investigar num hospital universitário” que agregou ainda mais ao conhecimento adquirido, especialmente ao setor dos EC. E ainda, a possibilidade de participação em reuniões de qualidade de alguns dos setores onde tive a oportunidade de observar o seu funcionamento e organização.

## **Pontos Fracos**

### **Duração do estágio**

Apesar do estágio nos ter permitido passar pela maioria dos setores farmacêuticos, a duração do estágio é o grande ponto negativo do mesmo, o tempo médio de uma semana demonstrou não ser o suficiente para a observação de todas as atividades realizadas nos setores e não permitiu uma grande componente prática nos mesmos.

### **Pouca componente prática e falta de autonomia**

Como referido, devido maioritariamente ao pouco tempo de estágio, este não permite uma grande componente prática nos diferentes setores, ficando essas competências em falta, assim como também a autonomia fica comprometida.

### **Impossibilidade de passagem pelo setor da unidade de produção de citotóxicos**

Ainda devido à curta duração, levou que no meu caso não tivesse a possibilidade de passar pela unidade de produção de citotóxicos, para completar a minha formação e aprendizagem pela área da farmacotecnia. No entanto, apesar disso, tive a possibilidade de conhecer o setor pela apresentação da mesma pelos meus colegas o que foi muito relevante para ter uma noção básica da mesma e também tive a possibilidade de realizar uma visita à área de produção para conhecer a organização e o funcionamento.

### **Impossibilidade de observar todas as atividades dos setores**

Em alguns casos, a falta de comunicação entre os orientadores dos diferentes setores relativamente ao estágio fez com que observássemos atividades repetidas e que ficássemos impossibilitados da observação de outras.

## **Ameaças**

### **Falta de comunicação relativamente ao estágio entre setores**

A falta de comunicação entre os orientadores leva ao ponto fraco já mencionado da observação de atividades repetidas e impossibilidade da observação de outras, e devido a alguma falta de uniformização observaram-se por setor atividades diferentes entre estagiários, o que no entanto, acaba por ser normal devido à divisão de tarefas e horários dos diferentes orientadores.

### **Falta de conhecimento teórico sobre o ambiente hospitalar e sobre os serviços farmacêuticos e papel do farmacêutico**

A falta de conhecimento teórico relacionado com o ambiente hospitalar, com os serviços, com o papel do farmacêutico hospitalar, com os diferentes medicamentos existentes no ambiente hospitalar e entre outras, ficou vincado ao longo do estágio o que dificultou por vezes a compreensão.

## **Considerações Finais**

Este estágio permitiu-me compreender a real dimensão da importância dos farmacêuticos hospitalares como profissionais de saúde com aptidões e responsabilidades imprescindíveis sob as intervenções hospitalares. Foi um estágio muito abrangente, permitindo uma profunda aprendizagem relacionada com a farmácia hospitalar que possivelmente não teria em outras situações, permitindo-me conhecer diversas áreas de atuação do farmacêutico incluindo as que não possuía tanta fundamentação teórica mostrando-se assim uma grande vantagem para o futuro.

Todas as finalidades deste estágio curricular apresentadas logo de início e como descritas nas notas introdutórias foram alcançadas com sucesso e as responsabilidades do setor farmacêutico também aí mencionadas foram-me apresentadas e instruídas, e, analisando resumidamente a análise SWOT realizada concluo que apesar de poder haver algumas melhorias estruturais do programa de estágio os pontos positivos do mesmo foram maioritários relativamente aos pontos negativos e sendo assim, avalio esta oportunidade de estágio de forma muito positiva.



## Referências Bibliográficas

**CHUC, EPE - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra** - [Consult. 22 fev. 2022].

Disponível em: <https://www.chuc.min-saude.pt>.

American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria<sup>®</sup> for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults - **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 00028614. 67:4 (2019) 674–694. doi: 10.1111/jgs.15767.

Decreto-Lei n.º 18/2017, de 10 de fevereiro - [s.d.]).

Decreto-Lei n.º 44204-196222 - [s.d.]).

O'MAHONY, Denis *et al.* - STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. **Age and Ageing**. . ISSN 0002-0729. 44:2 (2014) 213–218. doi: 10.1093/ageing/afu145.

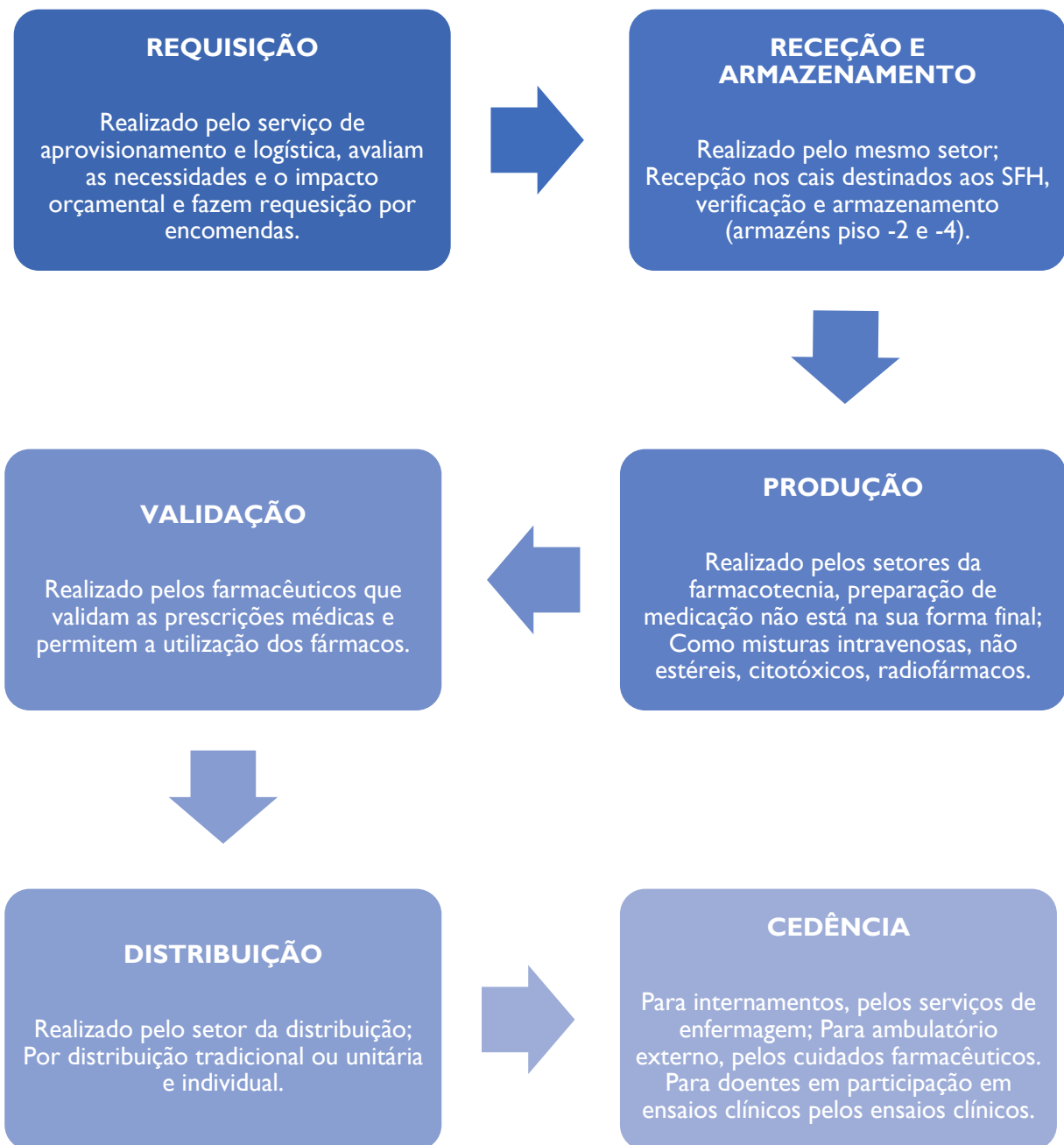
PAZAN, Farhad; WEISS, Christel; WEHLING, Martin - The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. **Drugs & Aging**. . ISSN 1170-229X. 35:1 (2018) 61–71. doi: 10.1007/s40266-017-0514-2.

Regulamento Interno CHUC - [s.d.]).

REVISÃO, Próxima; - JOSÉ FEIO TUTOR ESTÁGIOS - MARÍLIA JOÃO ROCHA; PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios CADERNO DE PRÁTICAS TUTELADAS PARA ESTÁGIO A REALIZAR NO CHUC Estagiários FF da UC- 5º Ano.

## Anexos

### Anexo I) Circuito do medicamento CHUC.



**Anexo 2) Comissões técnicas com participação farmacêutica.**

	<b>Comissões</b>	
	<b>Obrigatórias</b>	<b>Opcionais</b>
Segundo legislação nomear  (Decreto-Lei n.º 18/2017, n.d.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Comissão de Ética;</li> <li>– Comissão de Qualidade e segurança do doente;</li> <li>– Unidade de coordenação local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (UPCIRA);</li> <li>– Comissão de Farmácia e terapêutica.</li> </ul>	Podem ser criadas pelo conselho de administração outras comissões de apoio técnico que, nos termos da lei, da atividade do hospital e da <i>legis artis</i> , se justifiquem, devendo a sua estrutura, composição e funcionamento constar do regulamento interno.
Presentes no CHUC	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Todas as comissões de carácter obrigatório;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Comissão de Catástrofe e Planeamento Hospitalar de Emergência;</li> <li>– Comissão de Coordenação Oncológica;</li> <li>– Comissão de Nutrição Hospitalar;</li> <li>– Comissão de Informática;</li> </ul>
Enumere a constituição de cada uma e as suas funções  (Regulamento Interno CHUC, [s.d.])	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Comissão da Qualidade e Segurança do Doente:</b> Constituído pelo diretor clínico, um enfermeiro diretor, o coordenador do grupo UPCIRA e outros responsáveis de áreas relevantes; Elaboram o plano anual da qualidade e segurança do doente e o respetivo relatório de atividades, avaliação contínua das diferentes dimensões da qualidade.</li> <li>– <b>Comissão de Ética:</b> Constituído por médicos, um jurista, um enfermeiro, o administrador do hospital, um assistente social e um farmacêutico; Dá apoio ao conselho de administração, aos profissionais de saúde e aos doentes, competindo-lhes pronunciar-se sobre aspetos de natureza bioética próprios.</li> <li>– <b>Comissão de Farmácia e Terapêutica:</b> Constituído por 5 médicos e 5 farmacêuticos. Propõe orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos no âmbito da política do medicamento, monitoriza a prescrição e utilização.</li> <li>– <b>Unidade de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos (UPCIRA):</b> Tem o objetivo de reduzir da taxa de infeção associada aos cuidados de saúde; a promoção do uso correto de antimicrobianos; a diminuição da taxa de microrganismos com resistência a antimicrobianos; Constituído por médicos, farmacêuticos, técnicos de diagnóstico, enfermeiros, administradores.</li> <li>– <b>Comissão de Nutrição Hospitalar:</b> Médico formado em nutrição clínica, especialidade médica e cirúrgica, um pediatra, o diretor do serviço de nutrição e dietética, um técnico superior de saúde de qualidade e higiene alimentar, um farmacêutico e um enfermeiro.</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Comissão de Informática</b> – Dá parecer, harmoniza, elabora planos sobre a evolução da arquitetura dos sistemas de informação e a organização de processos. É constituído pelo vogal do conselho de administração, um médico, um enfermeiro, o diretor dos serviços farmacêuticos, o diretor do serviço de tecnologias e sistemas de informação, o diretor do serviço de gestão de doentes, o diretor do gabinete de planeamento e controlo de gestão e um administrador hospitalar.</li> <li>– <b>Comissão de Catástrofe e Planeamento Hospitalar de Emergência:</b> Constituído pelo presidente do conselho de administração, diretor clínico, enfermeiro diretor, gestor de risco e os diretores dos serviços de urgência, SFH, instalações e equipamentos, tecnologias e sistemas de informação de gestão hoteleira. Organiza os meios de intervenção, elabora os planos de catástrofe e de planeamento de emergência, mantém-nos atualizados e operacionais e promove o conhecimento, formação e treino dos profissionais.</li> <li>– <b>Comissão de Coordenação Oncológica:</b> Diretor clínico, 5 a 8 membros de oncologia médica, radio-oncologia e outras e serviço de farmácia hospitalar; Apoia o conselho de administração nas matérias relacionadas com o diagnóstico e a terapêutica da doença oncológica, promove e acompanha o funcionamento do registo nacional e acompanha a criação e o funcionamento dos centros de referência das várias patologias oncológicas.</li> </ul>
--	---

### Anexo 3) Avaliação de EC de medicamentos.

Nome do Ensaio Clínico	<b>YO42137 (SKYSCRAPER-07)</b>	<b>20160250 (FOURIER)</b>
Área de estudo	Oncologia (Cancro das células escamosas do esófago)	Cardiologia (Dislipidémias, cLDL)
Fase de desenvolvimento	Fase III	Fase IIIb
Tarefas elaboradas	NA	Devolução
Tarefas elaboradas na cedência	NA	NA
Assistiu a alguma visita de monitorização?	Sim	Não
Nome do Ensaio Clínico	<b>RPC01-3001 (Ozanimod)</b>	<b>221AD304 (EMBARK)</b>
Área de estudo	Esclerose Múltipla	Neurologia (Alzheimer)
Fase de desenvolvimento	Fase III	Fase IIIb
Tarefas elaboradas	Recepção, confirmação e devolução, Cálculo da taxa de adesão	Recepção, Armazenamento, Preenchimento da ficha de preparação e envio para UMIV
Tarefas elaboradas na cedência	Confirmação dos Kits	NA
Assistiu a alguma visita de monitorização?	Não	Não

**Anexo 4) Avaliação da Terapêutica com Insulina ou antidiabético oral.**

<i>Tipol Classe</i>	<b>Insulina</b>	<b>Antidiabético Oral</b>
	<p><b>Insulina Lantus</b> (Glargina) - 100U/ml de solução, caneta injetável 3ml SC (Ação prolongada)</p> <p><b>Insulina Humulin</b> – 100U/ml de solução, caneta injetável 10ml SC (Ação curta, pré-pandrial).</p>	<p><b>Metformina</b> (Biguanida)</p> <p><b>Dapagliflozina</b> (iDPP4)</p>
<i>Pauta Posológica</i>	Lantus 14U 1id ; Humulin 4U SOS.	Metformina 1000mg i.d.; Dapagliflozina 10mg i.d.; Glargina 12U SOS.
<i>Glicémias</i>	174(9h) 236(13h) 364(19h)	-
<i>HbA1c</i>	(2020) 6,8%	6,7%
<i>Outros dados relevantes</i>	Obeso, IMC: 31,52 mg/Kg; Diabetes Mellitus tipo 2 há 10 Anos; Complicações associadas à DM: Nefropatia diabética - >DRC (Cr: 1,82); Microangiopatia.	Diabetes Mellitus tipo 2 Peso 58,1kg; Idade:79 Anos; Cr:1,6; TFG (Fórmula <i>crocockft-gault</i> ): 30,7;
<i>Discussão/ Análise</i>	A insulina Lantus contém glargina, um análogo da insulina com ação prolongada, deve ser administrada uma vez por dia todos os dias à mesma hora. Em doentes com compromisso renal, as necessidades de insulina podem estar diminuídas, devido ao metabolismo da insulina reduzido. A dose de insulina Lantus que utiliza é de 14U. Verifica-se assim que está de acordo com a pauta posológica realizada. A insulina Humulin é um análogo da insulina de acção rápida e está indicado para administração pré-prandial. Neste caso, será utilizada em SOS para controlo do pico de glicémia pós-pandrial. A dose desta insulina é de 4U e pode ser usada no máximo 4.i.d.	A combinação metformina + sitagliptina que que o doente fazia quando deu entrada no hospital não está disponível na adenda do hospital pelo que, o doente iniciou metformina 1000mg 2i.d. e dapagliflozina 10mg. Calculando a TFG do doente observámos que é de 30.7mg/ml e para valores de TFG entre 30-44 a dose máxima de metformina é 1000mg diários e a dapagliflozina é contra-indicada. Por isso, aconselha-se um ajuste na pauta posológica da metformina e suspensão do inibidor DPP4, devendo ser substituído por um antidiabético oral de classe diferente e de acordo com a TFG, ou, introdução de insulina associada à metformina. Em SOS este doente pode utilizar a insulina Humulin de Ação prolongada, indicada para administração pré-prandial, 12U.

## Anexo 5) Elaboração de um caso clínico.

XXXXXXXX | PU 19028174

**1. Data Nascimento:** 1948-09-14 (73 Anos)

**2. Serviço Internamento:** Neurologia C Entrada: 05/01/2022 Saída: -

Recorre ao SU por quadro identificado ao acordar de déficit motor direito + desequilíbrio UAL;

**3. Diagnóstico:** Enfarte Cerebral, Sem outras especificações.

**4. Sinais Vitais**

- Tensão Arterial: 201/67 mmHg
- Frequência Cardíaca: 82 bpm
- Escala de coma de glasgow: 15 pontos
- Glicémia: 207 mg/dL

**5. Exames Complementares**

- Exame Neurológico
- ECG
- NIHSS- (7)
- TC-Cranio-encefálico
- Eletrocardiograma
- Análise de parâmetros bioquímicos:  
Analicamente no dia de admissão na urgência (5/01/22)
  - Creatinina: 1,6 (41 mL/min)
  - Glicémia: 207 mg/dL
  - K+: 5,4
  - Hb: 11,0
  - Coagulação e restantes análises sem alterações de relevo

Exames complementares no internamento (6/01/22)

- Glicémia: 198 mg/dL
- HbA1c: 9,9% + Glicosúria
- Ureia: 23
- Uratos: 6
- Na+: 138
- K+: 5,3
- Cl-: 103
- Albumina: 3,8

**Outros diagnósticos complementares:** Diabetes *Mellitus* tipo I com complicações vasculares associadas (sensor de glicémia); Doença arterial periférica; HTA; Dislipidémia; Cirurgia a ambas as mãos; Covid-19 em janeiro 2021; Transtornos de humor e do sono.

**6. Tratamento médico**

Sem alergias medicamentosas conhecidas.

- Ácido acetilsalicílico 100mg
- Crestor® (Rosuvastatina 10mg);
- Copalia® (Amlodipina 5mg + Valsartan 80mg)
- Insulina Lantus® (Ajuste de acordo com a glicémia) e Insulina Apidra®
- Sereanal® (Oxazepam)
- Stillnoite®

## 7. Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO

Medicamento	FF	Dose	Via	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Metoclopramida 10mg/2mL	Solução injetável	10mg	IV	SOS 3i.d.	-	2mL	-
Oxazepam 50mg	Comprimidos	50mg	Oral	l.id.	Noite	1cp	-
Carvedilol 6,25mg	Comprimidos	6,25mg	Oral	2.i.d	9h-19h	1cp	-
Furosemida 40mg	Comprimidos	40mg	Oral	l.i.d.	19h	1cp	-
Amlodipina 10mg	Comprimidos	10mg	Oral	l.i.d.	19h	1cp	-
Valsartan 160mg	Comprimidos	160mg	Oral	l.i.d.	9h	1cp	-
Insulina Glulisina 100U/mL ação curta solução injetável caneta 3mL	Solução injetável	6U	SC	2.i.d.	9h-12h	-	Aumentar/diminuir 1U por cada 40 acima/abaixo de 180, se <80 não administrar.
Insulina Glulisina 100U/mL ação curta solução injetável caneta 3mL	Solução injetável	4U	SC	l.i.d.	19h	-	“
Insulina Glulisina 100U/mL ação curta solução injetável caneta 3mL	Solução injetável	3U	SC	SOS Até l.i.d.	-	-	Se ao lanche glicémia>200 mg/dL.
Apixabano 5mg	Comprimido revestido	5mg	Oral	2.i.d.	9h-21h	1cp	-
Lactulose 10g/15mL xarope saqueta 15mL	Xarope	15mL	Oral	3.i.d.	9h-12h- 19h	1saq	-
Espessante alimentar instantâneo isento de amido de milho	Pó	1U	Oral	SOS Até 5.i.d.	-	-	-
Escitalopram 10mg	Comprimido Revestido	10mg	Oral	l.i.d.	9h	1cp	-
Bisacodilo 5mg	Comprimido	5mg	Oral	S.O.S l.i.d.	-	1cp	-
Atorvastatina 20mg	Comprimido	40mg	Oral	l.i.d.	22h	2cp	-

Docusato de sódio 10mg + Sorbitol 13400mg Fr67,5ml	Solução rectal	67,5ml	Rectal	S.O.S I.i.d.	-	I	-
Cloreto de sódio 9mg/ml Solução injetável Fr 500/1000ml IV	Solução injetável	500ml	IV	I.i.d.	21h	I	-
Trazodona 150mg	Comprimido LM	150mg	Oral	I.i.d.	22h	1cp	-
Olanzapina 2,5mg	Comprimido revestido	2,5mg	Oral	I.i.d.	22h	1cp	Se agitado/insónia
Paracetamol 500mg	Comprimido	1000mg	Oral	S.O.S 3.i.d.	-	2cp	-
Insulina Glargina 100U/mL ação prolongada solução injetável FR 10mL SC	Solução injetável	20U	SC	I.i.d	9h	-	-

### Orientações terapêuticas

Achados	Recomendações
<p><b>Interação Major Trazadona-Escitalopram</b></p> <p>Há risco de síndrome serotoninérgica, pode levar a confusão, alucinações, convulsões, alterações extremas na PA, aumento da FC, febre, sudorese excessiva, calafrios ou tremores, visão turva, espasmos, diarreia, náusea, vômito, cólica, rigidez muscular.</p>	<p>A toma concomitante de trazadona com escitalopram de forma fixa, como está a ser feita de acordo com a prescrição pode levar a situações de risco de síndrome serotoninérgica agravada pela questão da idade do doente em questão e ainda pelas combinações metoclopramida-escitalopram/trazadona, é recomendada a substituição por exemplo da trazadona por um antidepressivo de uma classe diferente que não seja inibidor seletivo da recaptção de serotonina como por exemplo a bupropiona.</p>
<p><b>Diabetes mellitus descontrolada</b></p> <p>Apresenta valores de glicémia elevados (&gt;140 mg/dL), tanto no momento de admissão (208 mg/dL) como nas primeiras análises no internamento (198 mg/dL), nas análises verificou-se ainda que a hemoglobina glicada também está elevada (9,9%) e ainda apresenta glicosúria.</p>	<p>Monitorizar continuamente as glicémias ao longo do dia e propor o aumento da dose de insulina diária de ação prolongada. Atenção à combinação da olanzapina e da furosemida com as insulinas, porque podem estar reduzir a eficácia desta.</p> <p>Verificou-se ainda um risco com as seguintes associações. A toma conjunta de Carvedilol, valsartan e/ou escitalopram com as insulinas, podem levar a hipoglicémias e para além disso o carvedilol, pode mascarar os sintomas. Não é no momento relevante devido aos valores de glicémia que apresenta, mas recomenda-se monitorizar.</p>
<p><b>Hipertensão sistólica isolada</b></p> <p>Apresenta um aumento da pressão arterial sistólica (201/67) e um valor</p>	<p>O doente apresenta um valor de pressão arterial sistólica elevada, o que pode dever-se ao aumento da frequência</p>



<p>normal/ligeiramente baixo na pressão diastólica, de acordo com as <i>guidelines</i> e com a idade e com as patologias associadas (135/85).</p>	<p>cardíaca 82bpm. Avaliar se permanece elevado ou se regressa a valores normais.</p> <p>Há possibilidade de efeitos aditivos das substâncias reguladoras da pressão arterial Olanzapina, valsartan, oxazepam, furosemida, trazadona, carvedilol, amlodipina. De momento não apresenta problema, apesar da pressão diastólica estar ligeiramente baixa, no entanto deve ser vigiada.</p>
<p><b>Risco de complicações hemorrágicas</b> Combinação amlodipina /escitalopram - apixabano, a Amlodipina pode aumentar os níveis sanguíneos de apixabano.</p>	<p>Avaliação risco hemorrágico. Aconselha-se uma redução de dose para 2,5 mg por via oral duas vezes por dia (Cr <math>\geq</math> 1,5 mg/dL) e monitorização frequente. Ter em atenção que não há nenhum agente de reversão disponível em caso de sobredosagem.</p>
<p><b>Descompensação hidro-eletrolítica</b> Pelos valores obtidos nas análises observamos que o doente está no limite para hipercaliémia, que provavelmente se deve à insuficiência renal observada agravada pela diabetes e consequentemente em compensação observámos hiponatrémia e albuminúria; Os níveis de ureia que pode indicar falta de proteína na alimentação; Apresenta ainda hipoalbuminémia que pode levar a edemas, e pode dever-se a complicações renais.</p>	<p>Monitorizar continuamente os valores dos eletrólitos nas análises bioquímicas diárias e garantir a hidratação constante destes doentes, tentativa de compensação dos desequilíbrios com suplementos dos iões em valores inferiores ao recomendado.</p> <p>Há ainda risco de potenciar os desequilíbrios hidro-eletrolíticos com alguns dos medicamentos da pauta terapêutica como escitalopram/trazadona-lactulose; furosemida-escitalopram; furosemida-bisacodilo; furosemida-lactulose porque pode levar a potenciação dos efeitos farmacológicos das substâncias com atividade laxante e dos diuréticos, risco de desidratação e descompensação.</p>
<p><b>Risco de efeitos anti-colinérgicos.</b> A toma conjunta dos medicamentos oxazepam-escitalopram/metoclopramida/trazadona, pode aumentar os efeitos colaterais associados e efeitos anti-colinérgicos problemáticos nesta faixa etária.</p>	<p>No momento, como o doente se encontra em internamento o risco de quedas entre outros efeitos previstos como problemáticos não é grande pelo que se pode manter até o mesmo sair do internamento, no entanto o oxazepam ele já estava a fazer em casa pelo que, uma vez que é um medicamento inapropriado para os idosos, faz parte do grupo D da lista <i>EURO-FORTA</i>, deveria sofrer redução da dose para o máximo de 30 mg/d aliado a tratamento não farmacológico; ou substituir por benzodiazepinas de ação curta, como lormetazepam (<math>\leq</math>0,5 mg/d), brotizolam (<math>\leq</math>0,125 mg/d).</p>
<p><b>Interação Major Metoclopramida-Olanzapina</b> Qualquer um dos medicamentos sozinhos pode causar sintomas semelhantes a Parkinson e movimentos musculares anormais, com a combinação há aumento desse risco.</p>	<p>Apesar de ser uma interação <i>major</i>, podemos verificar que tanto a metoclopramida como a olanzapina só estão prescritos em situações de SOS pelo que o risco de interação é reduzido e está controlado. Sendo assim, não se indicam modificações necessárias nestas terapêuticas enunciadas, apenas controlo sintomático quando fizer as tomas. É, no entanto, indicada a redução da dose por 50% quando a CrCl <math>&lt;</math>40 ml/min. Neste caso, o doente apresenta 41 ml/min, pelo que se encontra no limite, sendo a dose máxima: 20 mg/d ou substituição pela domperidona.</p>

<p><b>Baixo valor da hemoglobina</b> Os valores de hemoglobina nas análises bioquímicas estão no limite inferior (11,0).</p>	<p>É necessário monitorizar de perto e avaliar as possíveis causas. Dada a idade, pode estar relacionada com o agravamento da insuficiência renal, com a alimentação ou com a hipoalbuminémia. Deve ser controlado para que não seja mais um problema adjacente.</p>
<p><b>Risco de sobredosagem por Atorvastatina</b> Combinação amlodipina–atorvastatina, a amlodipina pode aumentar os níveis sanguíneos de atorvastatina, aumento do risco de efeitos secundários, como danos ao fígado e rabdomiólise.</p>	<p>Monitorização da função hepática do doente regular para evitar complicações ou ajuste de doses.</p>

## 8. Tabela Terapêutica – AMBULATÓRIO EXTERNO

NA

## 9. Reconciliação terapêutica

NA

## Anexo 6) Avaliação de medicamentos em Aprovisionamento e Simed.

<i>Substância Ativa</i>	<b>Vosoritida</b>	<b>Avelumab</b>
<i>Medicamento</i>	Voxzogo®	Bavencio®
<i>Classificação Farmacoterapêutica</i>	Fármacos para o tratamento de doenças ósseas, ou outros medicamentos que afetam a estrutura ou mineralização óssea.	Outros medicamentos antineoplásicos. Anticorpos monoclonais.
<i>Classificação ATC</i>	M05BX07	L01XC31
<i>Dosagem</i>	0,4mg pó/0,5mL, concentração 0,8mg/mL 0,56mg pó/0,7mL, concentração 0,8mg/mL 1,2mg pó/0,6mL, concentração 2mg/mL	20 mg/mL
<i>Forma farmacêutica</i>	Pó e solvente para solução injetável	Concentrado solução para perfusão.
<i>Via de</i>	Subcutânea	Perfusão Intravenosa
<i>Posologia e modo de administração</i>	<i>i.d.</i> à mesma hora. Recomenda-se que comam um lanche e bebam um copo de líquido cerca de 30 minutos antes.	8 ampolas por mês; 4. <i>i.d.</i> (800mg) durante 60mins com intervalo de 2 semanas.

<i>Mecanismo de ação</i>	É um peptídeo natriurético tipo C modificado. A ligação aos recetores dos peptídeos natriuréticos tipo B antagoniza a sinalização a jusante dos <i>FGFR3</i> inibindo as cinases reguladas por sinais extracelulares na via da proteína cinase ativada por mitógeno. Como resultado, atua como um regulador positivo da ossificação endocondral e promove a proliferação e diferenciação em condrócitos.	É um anticorpo monoclonal imunoglobulina humano G1 dirigido contra o ligando I de morte celular programada. Liga-se ao PD-L1 e bloqueia a interação com os recetores de morte celular programada, removendo os efeitos supressores sobre as células T CD8 <sup>+</sup> citotóxicas, restabelecendo as respostas antitumorais das células T. Também induz a lise direta das células tumorais mediada pelas células <i>natural killer</i> , através de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos.
<i>Farmacocinética</i>	Observou-se um volume de distribuição de 2 910L e <i>clearance</i> de 79,4mL/min/Kg. O seu metabolismo ocorre pelas vias catabólicas. O aumento da exposição plasmática com o aumento da dose foi superior ao proporcional. O peso é a única variável significativa para alteração da depuração, sendo proporcional.	Observou-se um volume de distribuição de 4,72L e <i>clearance</i> de 0,59 mL/min/Kg. Não se liga às proteínas plasmáticas de maneira específica. A exposição a avelumab aumentou de maneira proporcional à dose no intervalo de doses de 10 mg/Kg a 20 mg/Kg, em intervalos de 2 semanas.
<i>Indicações Terapêuticas</i>	Acondroplastia em crianças com idade superior a 2 anos, cujas epífises não estão fechadas.	Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, livre de progressão após quimioterapia à base de platina.
<i>Condições de utilização</i>	Autorização de Utilização Específica por doente	Caso a caso mediante justificação clínica
<i>Posologia e duração do tratamento</i>	Para toda a vida ou interrompido se houver confirmação de que não existe potencial de crescimento, velocidade de crescimento inferior a 1,5 cm/ano e fecho das epífises.	Para toda a vida ou até apresentar nefrotoxicidade grau 3 ou 4 devida ao fármaco que não permita continuar.
<i>Custo unitário/dose</i>	Atualmente 0€ (PAP)	790€
<i>Previsão nº tratamentos/doente</i>	1 injeção/dia por toda a vida ou até não haver potencial de crescimento adicional.	8 ampolas/mês para a vida toda ou até apresentar nefrotoxicidade que não permita continuar.
<i>Previsão nº doentes</i>	12	4
<i>Impacto orçamental</i>	0€ atualmente	303 360€
<i>Terapêutica atualmente utilizada com a mesma indicação</i>	Não há atualmente alternativa para esta patologia, única opção possível.	1ª linha: Quimioterapia, duplete de platino (Carboplatino AUC5 ou Cisplatino), associado a Etoposídeo. 2ª linha e posteriores, após quimioterapia: Topotecano em monoterapia ou esquema CAV, Ciclosfamida; Doxorubicina; Vincristina.

**Anexo 7) Avaliação de Distribuição de medicamentos.**

Medicamento	<b>Enoxaparina sódica</b>	<b>Levotiroxina sódica</b>
Grupo	Antitrombóticos, grupo das heparinas	Hormonas da tiróide e antitiroideus
Apresentação Estabilidade Cuidados	Solução injetável em seringas pré-cheias. Não conservar acima de 25°C nem congelar.	Solução oral ou comprimidos; Não conservar acima de 25°C, conservar na embalagem de origem.
Indicações aprovadas (ITA)	Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo oncológica e em doentes não cirúrgicos com doença aguda e mobilidade reduzida com risco aumentado. Tratamento da trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise. Síndrome coronária aguda: Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST, em combinação com AAS oral e com elevação do segmento ST, incluindo doentes com tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea.	Terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia. Supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócios eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de <i>Hashimoto</i> ) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropino-dependentes da tiróide. No diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireoide autônoma.
Pauta posológica	20mg/0.2mL; 40mg/0.4mL; 60mg/0.6mL; 80mg/0.8mL; 100mg/1mL; Administração IV ou SC, <i>i.d.</i>	Comprimidos: 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 ou 200 microgramas. Sol. oral 25mcg/5mL; 50mcg/5mL; 100mcg/5mL.
Condições monitorizar	Monitorização da contagem de plaquetas.	Monitoração de acordo com sintomas clínicos, assim como a monitorização da função da tiróide.
RAM mais frequentes	Hemorragias	Palpitações, taquicardia, insónia, dor de cabeça, hipertireoidismo.
Interações mais frequentes	Não usar concomitantemente com outros medicamentos que afetam a homeostase como Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, AINE's e outros trombolíticos e anticoagulantes; E, uso concomitante com precaução com outros medicamentos, como inibidores da agregação plaquetária, glucocorticoides sistémicos e medicamentos que aumentam os níveis de potássio.	Interage com antidiabéticos, derivados cumarínicos, inibidores da protease, fenitoína, colestiramina e colestipol, sais de alumínio, ferro e cálcio, slicilatos, furosemida, clofibrato, IBP, orlistato, sevelâmero, inibidores da tirosinacina, propiltiouracilo, glucocorticóides, beta simpaticolíticos, amiodarona e meios de contraste, sertralina, cloroquina/proguanilo, indutores enzimáticos, estrogénios.

Informações pertinentes ao profissional	Avaliar a função renal, não é indicado para TFG<15ml/min. Não pode ser usada com outras HBPM. Contra-indicada em história de TIH >100 dias.	Usados com precaução em doentes com doenças cardiovasculares e diabéticos. Titulada para a dose mais baixa possível.
Tipo de distribuição	Distribuição por dose unitária ou por reposição de stock por dose tradicional.	Distribuição por dose unitária ou por reposição de stock por dose tradicional.

### Anexo 8) Avaliação de um dos medicamentos mais usados no hospital

Um dos medicamentos mais usados	<b>Metamizol magnésico</b>
Grupo farmacoterapêutico	Sistema Nervoso Central. Analgésicos e Antipiréticos.
Indicações terapêuticas aprovadas	Dor aguda intensa, incluindo dor espasmódica e dor tumoral. Febre alta, que não responde a outras terapêuticas antipiréticas.
Reações adversas principais	Hipotensão; Agranulocitose.
Interações major	Metotrexato, Clorpromazina, AAS, Bupropiona, Ciclosporina, álcool, Interações adicionais das pirazolonas.
Alternativa	Paracetamol

### Anexo 9) Avaliação da Preparação de Radiofármacos.

Fármaco	Dose/ Via/ Frequência	Indicação terapêutica	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação
99mTc-Sestamib Stamicis®	Toma única para diagnóstico; solução injetável, administração intravenosa.	Localização de tecido da paratiróide hiperfuncionante.	- Sestamib - NaCl - 99mTc	R003G	Cromatografia em camada fina (CCF)	2-8°C; Prazo de validade 10h
99mTc-Tetrofosfamina Myoview®	Toma em esforço e posteriormente em repouso para diagnóstico; solução injetável, administração intravenosa.	Estudo da perfusão do miocárdio, auxiliar no diagnóstico, localização da isquémia ou enfarte do miocárdio.	-Tetrofosfamina - NaCl - 99mTc	15672360	Cromatografia em camada fina (CCF)	2-8°C; Prazo de validade 12h

99mTc- mertiatido  Mertioscan ®	Toma única para diagnóstico; solução injetável para administração intravenosa.	Avaliação de distúrbios nefrológicos e urológicos, estudo da função, morfologia e perfusão dos rins e caracterização do débito urinário.	-Meriatido - 99mTc - NaCl - Solução tampão fosfato	EP042133 IPT	Avaliação da pureza radioquímica.	2-8°C; Prazo de validade 12h
---	--	--	---	-----------------	-----------------------------------	---------------------------------

### Anexo 10) Avaliação da Preparação de medicamentos Magistrais.

Fármaco	FF	IT	Componentes	Lote	Conservação	Técnica de controlo	Nº de Unid. e tempo
Ácido bórico	Solução alcoólica hipersaturada	Otites externas	Fármaco; Água destilada; Álcool 70%.	-	Conservar a T<25°C	Avaliar as características organolépticas e homogeneidade da preparação.	5 frascos de 50mL, 10min
Fortificante para leite materno	Pó (1,1mg)	Sulpemento de leite humano para bebés prematuros ou baixo peso	Fármaco.	22/07	Conservar a T<25°C	Avaliar as características organolépticas e homogeneidade da preparação.	60 papéis, 25min

## Anexo 11) Avaliação da Preparações da UMIV.

Fármaco	Dose/ Frequência / Via	IT	Mecanismo de ação	Compon entes	Lote	Técnica de controle	Conserv ação
Infliximab	Via intravenosa 5mg/Kg; De oito em oito semanas.	Doença de Crohn.	Anticorpo monoclonal quimérico que liga com elevada afinidade ao TNF $\alpha$ .	Fármaco; Nacl 9%.	IB3N074	Avaliar as características organolépticas e homogeneidade da preparação.	A 2-8°C, no máximo 24 horas.
Alglucosidase	Via intravenosa 20mg/kg; De duas em duas semanas.	Terapêutica de substituição enzimática - Doença de Pompe.	Repõe a atividade GAA lisossômica para estabilização/ recuperação da função do músculo cardíaco e esquelético.	Fármaco; Nacl 9%.	-	Avaliar as características organolépticas e homogeneidade da preparação.	A 2-8°C, no máximo 24 horas.

## Anexo 12) Fichas de monitorização sérica de antifúngicos; Exemplo do fluconazol.

### Ficha de monitorização sérica do fluconazol

**Classe:** Triazóis. Antifúngico triazólico.

**Grupo farmacoterapêutico:** 1.2 Medicamentos Anti-infecciosos; Antifúngicos.

**Formas farmacêuticas disponíveis:** Solução para perfusão intravenosa; Cápsulas e pó para suspensão para administração oral.

**Indicações terapêuticas aprovadas:**

Está indicado para o tratamento nos adultos de:

Coccidioidomicose; Meningite criptocócica; Candidíase invasiva; Candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica, candidúria e a crónica mucocutânea); Candidíase oral crónica atrófica.

Está indicado para a profilaxia em adultos de:

Recidivas de meningite criptocócica em doentes com risco elevado de recorrência; Recidivas de candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes infetados com VIH com alto risco de recidiva; Candidíases em doentes com neutropenia prolongada.

Está indicado em recém-nascidos, lactentes e crianças e adolescentes:

Tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea e esofágica), candidíase invasiva e meningite criptocócica; Profilaxia de recidivas de meningite criptocócica em doentes com alto risco de recorrências de candidíases em doentes imunocomprometidos.

**Indicações para monitorização farmacocinética:** Apesar do fluconazol apresentar uma farmacocinética relativamente previsível, excelente perfil de segurança e ser em geral bem tolerado,

certas populações com farmacocinética alterada podem ter relações dose-exposição imprevisíveis, sendo necessária monitorização em circunstâncias clínicas específicas:

- Função renal alterada, incluindo lesão renal aguda; Doentes a receber terapia de substituição renal de forma contínua ou prolongada ou com *clearance* >130 mL/min.
- Doença crítica com sépsis.
- Infecções no SNC.
- Doentes com resposta clínica inadequada ou falha terapêutica; Preocupações de não adesão.

**Posologia:** Depende da natureza e gravidade da infeção.

<b>Adultos</b>	Administração IV: dose de carga 12mg/Kg e dose de manutenção 6mg/Kg i.d. Administração oral: depende da Indicação terapêutica (RCM).
<b>Compromisso renal</b>	Requer ajuste posológico. Inicialmente deve ser administrada a dose de carga a 100% e posteriormente realizar a redução nas doses diárias, se a TFG ≤ 50 mL/min é indicado uma redução da dose em 50%. Pacientes em hemodiálise devem receber 100% da dose diária recomendada após cada sessão de hemodiálise; Nos dias em que não fazem diálise, devem receber uma dose reduzida de acordo com a TFG.
<b>Compromisso Hepático</b>	Não é requer ajuste posológico, uma vez que não sofre metabolismo hepático significativo.
<b>Gravidez</b>	Evitar o uso de fluconazol no caso de existir outra alternativa.

#### Características Farmacocinéticas

<b>Concentração máxima</b>	1,7 mg/L após 100 mg de fluconazol com administração oral. 9 mg/L após 400 mg de fluconazol com administração intravenosa.
<b>Volume de distribuição</b>	Entre 0,6-0,8 L/kg.
<b>Clearance</b>	Entre 15-24 mL/h/kg.
<b>Tempo máximo</b>	Entre 0.5-1 h.
<b>Tempo de semi-vida</b>	18h em crianças; 30h em adultos; 46,2h em idosos.
<b>Ligação às proteínas</b>	Apresenta uma baixa afinidade para a ligação às proteínas, 10-12%.
<b>Metabolismo</b>	Minimamente metabolizado, 10%, pela CYP3A4. Eliminação é 80% renal.
<b>Biodisponibilidade</b>	Excelente biodisponibilidade (f), cerca de 90%.

#### Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco

O fluconazol é um inibidor moderado da CYP2C9 e CYP3A4 e forte da CYP2C19A, pelo que pode resultar em interações com outros fármacos. A administração concomitante do fluconazol com hidroclorotiazida aumentou a concentração plasmática do fluconazol em 40% e com rifampicina diminuiu 25% a área sobre a curva e 20% a semivida do fluconazol.

O comportamento cinético do fluconazol não é afetado pela ingestão de alimentos.





Protocolo nº 221AD304 (EMBARC)

Promotor: Biogen

Serviço de farmácia hospitalar do C.H.U.C.  
Preparação de medicamentos  
Ensaio clínico - Protocolo nº 221AD304 (EMBARC)  
Centro de estudo: Serviço de Neurologia (nº 572)  
Investigador Principal: Prof. Dra Isabel Santana

Nome: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_  
 Nº P.U.: \_\_\_\_\_ Sexo:  F  M  Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_ Kg Altura: \_\_\_\_\_ cm Superfície corporal: \_\_\_\_\_ m2 (DuBois e DuBois)  
 Nº de Randomização \_\_\_\_\_ Nº do doente: \_\_\_\_\_ Data de início de estudo: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Plano de tratamentos:**

Visita	W1 - D1	W4	W8	W12	W
Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___

Ata V100 (total 26 doses)

**Medicação de ensaio preparada/cedida:**

Medicamento	Dose (mg)	VOLUME (ml)	VOLUME final (ml)	Data / Hora	Farmacêutico (ass. e mec.)	Confirmação (ass. e mec.)
Aducanumab (BIIB037) 450 mg (100 mg/ml) 4,5 ml Nº Emb: _____ Nº Emb: _____ Lote: _____ PV: ___/___/___			100 ml			
NaCl 9 mg/ml Sol inj Fir/Sac 100 ml IV Lote: _____ PV: ___/___/___	NA					

**Modo de preparação (técnica asséptica):**

- Remover o(s) frasco(s) do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente (mínimo 10 min, máximo 4h)
- Inspeccionar as ampolas quanto a partículas ou alteração de cor.
- Não agitar o(s) frasco(s).
- Retirar do saco/frasco de NaCl 9 mg/ml Sol inj Fir/Sac 100 ml IV, um volume igual ao volume de BIIB037 (arredondado às décimas), e rejeitar.
- Retirar da(s) ampola(s) o volume calculado (arredondado às décimas), e diluir num volume adequado de NaCl 9 mg/ml para um volume final de 100 ml. Inverter suavemente 5x para homogeneizar. Não agitar.
- Estabilidade e conservação após preparação - 24h entre 2-8°C ou 4h temperatura ambiente.
- Tempo de perfusão: 1h (± 100 ml/h).
- Na administração, utilizar um filtro em linha estéril, não pirogénico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm ou 0,22 µm).

Sector de Ensaios Clínicos do Serviço de farmácia hospitalar do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Versão 1.0 Elaborado por AF

Página 1/2  
Mar/2021

Sector de Ensaios Clínicos

**Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra**

☎ 239 400 425 - Fax 239827993  
e-mail - ensaiosclinicos@huc.min-saude.pt  
Serviços Farmacêuticos  
Director: Dr. José Feio



**Serviços Farmacêuticos do C.H.U.C.  
Ensaio Clínico - Protocolo nº ENGOT-EN2-DGCG / EORTC 55102**

Centro de Estudo: Serviço de Ginecologia  
Promotor: Danish Gynaecologic Cancer Group (DGCG)  
Investigador Principal: Prof. Doutor Fernando Mota

**Rótulos para identificação dos Medicamentos Experimentais.**

Protocolo nº EORTC 55102 Promotor: DGCG EORTC  
Investigador principal: Prof. Doutor Fernando Mota  
Medicação para uso exclusivo em ensaio clínico  
Carboplatina XXX mg (XXX ml) em XXX ml de NaCl 0,9%  
Administração IV  
Doente número: XXX Iniciais: XXX  
Hora de preparação: 00:26 Data de Preparação: 12-08-2013  
Volume a administrar: 300 ml Tempo de perfusão: 30-60 minutos  
Data de administração: 12-08-2013 Número da visita: C16-XX  
A perfusão deve estar concluída após 8 horas da preparação.  
Conservar a temperatura ambiente.  
Se não usar nos 24 horas após a preparação devolver ao Sector de Ensaios Clínicos dos Serviços Farmacêuticos do CHUC.

Protocolo nº EORTC 55102 Promotor: DGCG EORTC  
Investigador principal: Prof. Doutor Fernando Mota  
Medicação para uso exclusivo em ensaio clínico  
Paclitaxel XXX mg (XXX ml) em XXX ml de NaCl 0,9%  
Administração IV  
Doente número: XXX Iniciais: XXX  
Hora de preparação: 00:26 Data de Preparação: 12-08-2013  
Volume a administrar: 300 ml Tempo de perfusão: 180 minutos  
Data de administração: 12-08-2013 Número da visita: C16-XX  
A perfusão deve estar concluída após 24 horas da preparação.  
Conservar a temperatura ambiente.  
Se não usar nos 24 horas após a preparação devolver ao Sector de Ensaios Clínicos dos Serviços Farmacêuticos do CHUC.

Coimbra, 12 de Agosto de 2013

*Yuri Feio*

**Fichas de preparação da medicação dos ensaios clínicos pela UMIV.**

Protocolo nº:221AD304 (EMBARC)

Perfil do doente

Centro: 372 - IP Prof. Isabel Santana

Nome: \_\_\_\_\_ Doente nº: \_\_\_\_\_

Titulação de dose: 2 doses 1 mg/kg (W1 e W4), 2 doses 3 mg/kg (W8 e W12), 2 doses 6 mg/kg (W16 e W20), daí em diante 10 mg/kg (W24 em diante).

Visita:														
Data:														
Dose prevista:	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg
Dose preparada:	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg	___ mg/kg
Farmacêutico:														
Observações														

Dose em que ARIA ocorreu	Número de doses antes do ARIA	Número de administrações no nível de dose atual necessárias antes de ir para a próxima dose mais alta
1 mg/kg	1	2
1 mg/kg	2	2
3 mg/kg	1	2
3 mg/kg	2	2
6 mg/kg	1	2
6 mg/kg	2	2

Os doentes que suspendam tratamento devido a ARIA já estiverem na dose 10 mg/kg, retomam o tratamento na mesma dose.

Ficha de registo das visitas dos doentes dosestudos dos ensaios clínicos para anotar possíveis ARIA's.





### Justificação Clínica de Medicamentos

- A justificação clínica é da responsabilidade do médico com categoria de assistente, assistente graduado ou chefe de serviço, deverá preencher integralmente todos os campos da página 1 deste formulário, devidamente datado.
- A justificação clínica preenchida é enviada aos Serviços Farmacêuticos, que elaboram informação técnica e Serviço, devidamente datado.
- O Diretor de Serviço emite parecer e informa sobre cabimentação de custos no Orçamento Setorial do Serviço Clínico, devidamente datado.
- O Diretor Clínico emite parecer.
- O médico prescriptor é informado pelos Serviços Farmacêuticos do parecer.

#### Doente:

Nome: \_\_\_\_\_ P.U. \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Residência: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico (s): **Anemia aplásica grave**

#### Medicamento:

D.C.L. **Eltrombopag** F. Farm. **Comp.revy** V. Adm. **oral**  
 Dose **50mg** Freq. **1 id** Grupo Farmacoterapêutico **Agonista receptor trombopoietina**  
 Duração previsível do tratamento: **Até perda resposta ou intolerância**  
 Justificação clínica da opção terapêutica (Anexar resumo da história clínica - obrigatório em situações a definir pela CFT; outros elementos de referência científica poderão ser anexados para melhor fundamentação. Caso existam medicamentos similares no Formulário C.H.U.C., porque razão não são considerados como adequados?)  
**Doente com anemia aplásica grave, com dependência transfusional semanal, não candidata a alo-transplante de medula óssea. Terapêutica pedida com intuito curativo, conforme aprovada em RDT de 19/01/2022. Consentimento informado e literatura em anexo**  
 Monitorização da eficácia terapêutica a realizar em (dia / mês / ano): \_\_\_\_\_

#### Médico:

Nome legível: \_\_\_\_\_ Nº mec. \_\_\_\_\_ Telef. Email \_\_\_\_\_  
 Serviço: **Hematologia Clínica**  Assistente  Assistente Graduado  Chefe de Serviço  
 Assinatura: \_\_\_\_\_ Data de prescrição: **20 / 01 / 2022**

#### Informação dos Serviços Farmacêuticos:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Exemplo de justificação clínica.

Número de série: **1504826** VIA SERVIÇO

**MINISTÉRIO DA SAÚDE** HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
 REQUISICÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO  
 (Modelo de utilização oficial de âmbito nacional)

Médico: \_\_\_\_\_ N.º Mec. ou Vinheta: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Identificação do doente (nome, n.º de identificação ou n.º de processo e n.º de utente ou SNS) \_\_\_\_\_

**REQUISICÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

Hemoderivado: \_\_\_\_\_ Dose/Frequência: \_\_\_\_\_ Duração do tratamento: \_\_\_\_\_ Diagnóstico/Justificação Clínica: \_\_\_\_\_

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º \_\_\_\_\_** (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado	Quantidade	Ute	Lab. originário	N.º Cart. NARSIS

Enviado: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico: \_\_\_\_\_ N.º Mec.: \_\_\_\_\_

Recebido: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante: \_\_\_\_\_ N.º Mec.: \_\_\_\_\_

**REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO** (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração)

Data	Hemoderivado	Quantidade	LAB. orig.	Assinatura Mec.

Modelo em vigor desde 01/01/2012, de acordo com o Despacho n.º 211/2011, de 20 de Outubro de 2011.

Nota: Este formulário deve ser preenchido em 3 vias: 1ª - para o Serviço Farmacêutico; 2ª - para o Serviço Clínico; 3ª - para o Serviço de Registo e Controlo de Medicamentos (SRCEM).

Ficha de requisição/distribuição de hemoderivados.

Registo Diário da Unidade de Radiofarmácia							
Data: _____							
Elição de Gerador de $^{99m}\text{Tc}$							
Data de 1ª Elição	Lote	Data de Validade	Atividade total (mCi)	Volume Eliato (ml)	Atividade Volumica (mCi/ml)	Hora	Rótulo
1							Profissional: _____
2							Profissional: _____
3							Profissional: _____
4							Profissional: _____
5							Profissional: _____
Características FIQ							
Pureza Radioquímica							
Pureza Radioquímica							
Pureza Química							
Eficiência de eluição							
MARCAÇÃO CELULAR				Células:			
Nome do doente:	Fármaco:	Lote: _____ PV: _____	Eluato: _____	Atividade Volumica (mCi/ml): _____			
PJ: _____	NaCl 0,9%	Lote: _____ PV: _____	Conc. Radioativa (mCi/ml): _____	Hora: _____	Profissional: _____		
CQ: Atividade de marcação:		Atividade dos Leucócitos:		Atividade do Sobrenadante:			

Preparação/Dispensa de Radiofarmacos							
Fármaco	NaCl 0,9%	Eluato	Atividade Volumica (mCi/ml)	Conc. Radioativa (mCi/ml)	Hora	Profissional	Rótulo
1	Lote: _____ PV: _____	Lote: _____ PV: _____					<b><math>^{99m}\text{Tc}</math>-MAG3</b> _____ mCi / _____ ml _____ mCi/ml _____ / _____ / 2019 _____ : _____ P.V. : 6h T 2-8°C
CQ	Pureza Radioquímica						
2	Lote: _____ PV: _____	Lote: _____ PV: _____					
CQ	Pureza Radioquímica						
3	Lote: _____ PV: _____	Lote: _____ PV: _____					
CQ	Pureza Radioquímica						Fundo* H: _____
4	Lote: _____ PV: _____	Lote: _____ PV: _____					
CQ	Pureza Radioquímica						Fundo* H: _____
5	Lote: _____ PV: _____	Lote: _____ PV: _____					
CQ	Pureza Radioquímica						Fundo* H: _____
6	Lote: _____ PV: _____	Lote: _____ PV: _____					
CQ	Pureza Radioquímica						Fundo* H: _____
7	Lote: _____ PV: _____	Lote: _____ PV: _____					
CQ	Pureza Radioquímica						Fundo* H: _____

Fichas diárias de registo da radiofarmácia. Registo de eluentes, preparações e controlos de qualidade. Exemplo de um rótulo do radiofármaco mertioscan®.

H.U.C. - Serviços Farmacêuticos  
Sector de Farmacotecnia

GUIA DE PRODUÇÃO

PREPARAÇÃO FARMACÉUTICA			
Designação	Apresentação farmacéutica		Lote
Código			
Forma farmacéutica	Dosagem	Quantidade	
Data Preparação ____/____/____	Validade ____/____/____		
FARMACÉUTICO _____ N.º MEC. _____	VALIDADO POR FARMACÉUTICO _____ N.º MEC. _____		DATA ____/____/____
FORMULA			
MATERIAS-PRIMAS	UNIDADE	QUANTIDADE	VALIDADO FARM.º MEC.
LOTE: _____ PV/DATE ____/____/____			
LOTE: _____ PV/DATE ____/____/____			
LOTE: _____ PV/DATE ____/____/____			
LOTE: _____ PV/DATE ____/____/____			
LOTE: _____ PV/DATE ____/____/____			
LOTE: _____ PV/DATE ____/____/____			
TÉCNICA DE PREPARAÇÃO			
Procedimento			
ACONDICIONAMENTO			
Materiais			
PREPARAÇÃO TÉCNICO FARMACÉUTICO _____ N.º MEC. _____		LIBERTAÇÃO DO LOTE FARMACÉUTICO _____ N.º MEC. _____	

Guia de produção do laboratório de farmacotecnia de produção de não estéreis.

## Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia São Sebastião



Sob orientação do Dr. João Pinto

## **Lista de Abreviaturas**

ANF – Associação Nacional de Farmácias

API – *Active Pharmaceutical Ingredient*

DCI – Denominação Comum Internacional

FFUC – Faculdade de Farmácia de Universidade de Coimbra

IEFP, I.P. – Instituto do Emprego e Formação Profissional

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*



## Notas Introdutórias

O presente relatório é relativo à unidade de Estágio curricular integrada no programa de 5ºano, 2ºsemestre do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), correspondendo à segunda parte do mesmo, realizado em farmácia comunitária.

Esta etapa do Estágio em Farmácia Comunitária é uma etapa que se demonstra fundamental para conclusão do curso de MICF, uma vez que, é a partir desta, que iniciamos a transposição dos conhecimentos teóricos que foram adquiridos ao longo dos cinco anos para a realidade profissional e através do qual começamos a ter a real noção do papel do farmacêutico na sociedade enquanto profissional de saúde e da sua responsabilidade para com a mesma.

O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, é um pilar fundamental para um sistema de saúde de qualidade, e em particular, o farmacêutico comunitário é muitas vezes a linha da frente da saúde para a população, uma vez que, devido à proximidade observada entre farmácias e utentes, estas são muitas vezes o primeiro local a que recorrem quando tem algum problema, demonstrando a confiança depositada nos farmacêuticos que se observa muitas vezes no dia-a-dia da farmácia comunitária.

Nos meses entre abril e julho de 2022, realizei a segunda parte do estágio na área de Farmácia Comunitária na Farmácia São Sebastião em Coimbra sob a orientação do Dr. João Pinto. Os objetivos propostos para os quatro meses deste estágio foram apresentados logo de início, numa forma de *check-list* dividida nos diversos meses e com as variadas tarefas propostas em cada um (Anexo I).

Quanto à Farmácia São Sebastião, a sua equipa técnica é formada por quatro farmacêuticos, a diretora técnica Dra. Ana Pimentel, a farmacêutica substituta Dra. Cidália Roxo, e ainda o Dr. João Pinto e a Dra. Mariana Ribeiro. E, para além dos farmacêuticos, ao longo do meu estágio contactei ainda com vários estagiários de MICF e do curso de auxiliar de farmácia do IEFP, I.P.

A Farmácia São Sebastião localiza-se na Rua Vitorino Nemésio e o seu horário de funcionamento é das 8:30h às 20h ininterruptamente em dias de semana e das 8:30h às 14h aos sábados, e ainda, 2 vezes por mês, a farmácia está aberta 24h, inserida no regime de rotatividade das Farmácias de Coimbra.

Ao nível das instalações, a farmácia São Sebastião apresenta um espaço muito agradável, as áreas essenciais dispõe-se em apenas um andar no rés-do-chão, com um tamanho amplo



adequado às necessidades, com muita luminosidade natural e ainda uma organização muito prática e funcional. A farmácia, é composta por uma zona de acesso ao público, contendo 3 balcões de atendimento individualizados, um gabinete para realização de serviços, um laboratório para a preparação dos medicamentos manipulados e preparação individualizada da medicação (PIM), uma área de exposição em lineares, uma zona de arrumação de medicamentos dispostos em gavetas, uma casa de banho, uma área de arrumação de medicamentos excedentes funcionando como armazém, uma sala de descanso e uma sala destinada a realização de testes de COVID-19.

### **Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)**

Sumariamente, ao longo deste relatório, abordarei através de uma análise SWOT, os pontos positivos e negativos do mesmo e abordarei ainda alguns casos clínicos.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Plano de estágio bem organizado;</li> <li>– Ambiente profissional;</li> <li>– Farmácia com utentes fidelizados;</li> <li>– Contacto com o novo <i>Sifarma</i>®;</li> <li>– Autonomia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insegurança e timidez inicial;</li> <li>– Dificuldade na interligação princípio ativo-nome de marca;</li> <li>– Aconselhamento de preparações de uso veterinário (PUV);</li> <li>– Pouco movimento.</li> </ul>
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Preparação de medicamentos manipulados;</li> <li>– Preparação individual da medicação;</li> <li>– Medição de parâmetros bioquímicos e outros serviços farmacêuticos;</li> <li>– Cedência de estupefacientes e psicotrópicos;</li> <li>– Ações de formação;</li> <li>– Aplicação de conceitos teóricos e contacto com mercado de trabalho.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Descridibilização do estagiário;</li> <li>– Tentativa de aquisição de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) sem receita médica;</li> <li>– Medicamentos esgotados e rateados;</li> <li>– Reduzida prática de casos reais no curso.</li> </ul>

#### **Pontos Fortes**

##### **Plano de estágio bem organizado**

O plano do estágio foi muito bem estruturado desde início, o envolvimento nas diversas tarefas foi realizado de forma gradual de acordo com o aumento do nível de responsabilidade das mesmas. E, dessa forma, foi permitindo o meu crescimento interpessoal

e profissional ao longo do percurso permitindo-me estar cada vez mais confiante para a realização da tarefa seguinte.

Nos primeiros dias de estágio comecei por me familiarizar com a disposição dos produtos e medicamentos na farmácia e, estudar um pouco mais à cerca dos mesmos, principalmente sobre os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros como produtos de dermocosmética. De seguida, ao longo do primeiro mês, passei para receção de encomendas e arrumação da mesma, marcação de preços, verificação de validades e *stocks*, realização de devoluções, gestão das reservas, medição de parâmetros bioquímicos, confirmação da faturação mensal e outras tarefas aliadas à gestão da farmácia e finalmente, após cerca de um mês, passei para o atendimento ao público.

### **Ambiente profissional**

Toda a equipa da farmácia São Sebastião, formada apenas por farmacêuticos, é extremamente profissional e todos possuem um grande conhecimento teórico e prático. Isso, permitiu que pela sua experiência de anos de trabalho na farmácia comunitária, nos passassem diversos conhecimentos importantes de situações relacionados com a teoria mais aliada à prática do dia-a-dia e de interligação com o utente, o que garantiu uma grande aprendizagem profissional nos mais variados campos de atuação do farmacêutico e nos incutiu uma grande responsabilidade perante as tarefas realizadas.

### **Farmácia com utentes fidelizados**

A maioria das pessoas que frequentam a farmácia São Sebastião são utentes fidelizados, maioritariamente de idade mais avançada. O facto de os utentes serem fidelizados é uma grande vantagem uma vez que, através disto, permite um seguimento muito mais fácil e apropriado para nós enquanto profissionais de saúde da sua medicação habitual e respetivas alterações devido ao conhecimento à cerca do utente, permitindo-nos um aconselhamento mais correto e fidedigno de acordo com a situação.

A maioria dos utentes possuíam também ficha de utente na farmácia, o que facilitou a cedência da medicação recorrendo aos dados do histórico não só para o reconhecimento da medicação habitual, como também, para o aconselhamento em medicação não sujeita a receita médica para evitar potenciais duplicações terapêuticas ou interações indesejadas.

### **Contacto com o novo *Sifarma*<sup>®</sup>**

Na farmácia São Sebastião é utilizado o novo *Sifarma*<sup>®</sup> para todas as operações necessárias desde a receção de encomendas até ao atendimento ao público. Pelo que,

utilizámos maioritariamente este sistema ao longo de todo o estágio, só utilizando o *Sifarma*<sup>®</sup> 2000 para certas situações que o novo *Sifarma*<sup>®</sup> não permitia devido a pequenas falhas que este ainda possui. A utilização deste e exploração de todas as funcionalidades do mesmo, permitiu uma boa adaptação ao sistema, sendo de extrema importância uma vez que, é o sistema mais atualizado e já implementado na maioria das farmácias do território nacional e mais será ainda no futuro.

### **Autonomia**

Desde cedo quando iniciei este estágio e ao longo das várias tarefas propostas ao longo dos quatro meses foi-me dado uma enorme autonomia para realização das mesmas, fazendo aumentar assim o grau de responsabilidade mas, também a concentração e foco para a sua realização com distinção. Essa autonomia foi dada desde a receção de encomendas passando pelas restantes tarefas até mesmo ao atendimento ao público, em que permitiu realizar os atendimentos por mim com a ajuda necessária quando facultada a qualquer dos farmacêuticos. Esta autonomia, ajudou-me a aumentar a minha confiança na realização das tarefas e também a adaptar-me com mais facilidade e tranquilidade às respetivas.

### **Oportunidades**

#### **Preparação de medicamentos manipulados**

Na farmácia São Sebastião, eram preparados diversos medicamentos manipulados diariamente, o que me permitiu a observação das preparações de diversos manipulados em diversas formas farmacêuticas, desde cápsulas a pomadas.

E, para além disso, também pude observar e relembrar os cálculos necessários para executar a sua preparação, os cálculos do preço de venda ao público (PVP) para estes medicamentos e a realização dos seus rótulos e das fichas de preparação. Tendo tido ainda a oportunidade de realizar a dispensa de alguns destes aos respetivos utentes.

#### **Preparação individual da medicação**

A farmácia São Sebastião, possui ainda um serviço de preparação individual da medicação e para este, semanalmente, eram preparadas as caixas de medicação dividida pelos dias e pelos diferentes horários de cada dia, para dois utentes da farmácia. Relativo a este serviço, tive a oportunidade de inicialmente observar a sua preparação e todos os cuidados necessários para a sua realização e posteriormente pude realizar também essa preparação.

## **Medição de parâmetros bioquímicos e outros serviços farmacêuticos**

Também tive a oportunidade de realizar a medição de vários parâmetros bioquímicos, desde a medição da tensão arterial, a glicémia, o colesterol total e os triglicéridos podendo assim familiarizar-me mais com esta prática farmacêutica que não tinha tanta proximidade por ter realizado poucas vezes.

Para além desses, pude também realizar e observar outros serviços existentes na farmácia como a cedência de kits pelo programa de troca de seringas, a utilização do VALORMED, e ainda observar a administração de injetáveis.

## **Cedência de estupefacientes e psicotrópicos**

Pude também realizar a cedência de estupefacientes e psicotrópicos que nunca tinha realizado nem observado antes deste estágio permitindo-me conhecer as especificações de cedência em relação aos restantes medicamentos cedidos.

## **Ações de formação**

Para além das oportunidades dentro da farmácia, também me foi permitido realizar algumas ações de formação, desde a formação da Pharmanord relativa à coenzima Q10, a formação da Caudalie relativa à sua gama completa e a formação da Eucerin relativa à proteção solar, fora outras realizadas através de plataformas de *e-learning* apresentadas também no estágio, que permitiu consolidar conhecimentos e ainda obter novos.

## **Aplicação de conceitos teóricos e contacto com mercado de trabalho**

Este estágio foi uma excelente oportunidade para aplicar os conceitos teóricos obtidos ao longo do curso de MICF, permitindo perceber a sua aplicação prática de acordo com as necessidades, oferecendo uma melhor visão do papel do farmacêutico, do trabalho como farmacêutico e do mercado de trabalho.

## **Pontos Fracos**

### **Insegurança e timidez inicial**

Inicialmente, nos primeiros dias, um dos pontos fracos foi a minha timidez e insegurança. Fatores que me impediam de estar confiante para as tarefas propostas com a autonomia proposta, que no entanto se foi dissipando posteriormente ao longo do tempo de estágio. A mesma insegurança foi sentida no início do atendimento ao público pela falta de familiaridade inicial com o sistema informático e o nervosismo de lidar com os utentes mas

que também se dissipou posteriormente à medida que ia realizando mais atendimentos e com o auxílio da restante equipa nas dificuldades.

### **Dificuldade na interligação princípio ativo-nome de marca**

Uma grande dificuldade sentida ao longo do atendimento ao público foi conseguir realizar a interligação dos princípios ativos com os nomes de marca, uma vez que ao longo dos cinco anos maioritariamente falámos apenas em princípios ativos sendo raro a vez que foi mencionado o nome de marca dos mesmos e, muitas vezes, no atendimento os utentes relacionam melhor as marcas não reconhecendo os princípios ativos sendo mais complicado para o atendimento, tanto para nós quando mencionam as marcas tanto para o utente quando mencionámos os princípios ativos.

### **Aconselhamento de preparações de uso veterinário**

O aconselhamento de preparações de uso veterinário foram uma das maiores dificuldades sentidas ao longo do estágio, uma vez que, ao longo do curso de MICF apenas temos uma unidade curricular curta que aborda estas preparações, sendo sentida a dificuldade de transposição da teoria para a prática nestas situações. Estes produtos, eram diversas vezes requeridos pelos utentes assim como informações de aconselhamento dos mesmos sendo que, necessitei de auxílio nesse sentido pela dificuldade do conhecimento dos produtos.

### **Pouco movimento**

Em alguns momentos do dia, o movimento da farmácia era reduzido não havendo grande interação com o atendimento nessas horas, no entanto, esse tempo foi utilizado para estudar algumas situações de indicação farmacêutica mais frequentes através dos fluoxogramas da ANF e também por questões aos farmacêuticos.

## **Ameaças**

### **Descridibilização do estagiário**

Por vezes, o facto de ser estagiária levava os utentes a descridibilizar o atendimento e aconselhamento pedindo por vezes para ouvir segundas opiniões e ainda, por vezes, mostrando resistência a ser atendidos por nós. No entanto, ao longo do estágio foram poucas as situações em que isto ocorreu sendo que, a maioria dos utentes eram bastante compreensivos com esse facto.

## **Tentativa de aquisição de MSRM sem receita médica**

Em muitas ocasiões eram facultados MSRM sem a respetiva receita, sendo muitas vezes complicado levar os utentes a compreender que não poderia ser dispensado e a razão para essa situação, levando a situações mais complicadas pois muitas vezes os utentes não acatavam bem essa situação.

## **Medicamentos esgotados e rateados**

Foram vários os medicamentos que ficaram temporariamente esgotados ou rateados ao longo do estágio, sendo notória a dificuldade em disponibilizar aos utentes os medicamentos que necessitavam. Para os utentes, era por vezes difícil entender estes tipos de situações, pondo muitas vezes em causa a credibilidade da farmácia e sendo uma ameaça para o próprio utente pois muitas vezes não acatavam a alternativa e, por vezes esta não existia, podendo assim comprometer o tratamento e a adesão.

## **Reduzida prática de casos reais no curso**

Ao longo do curso de MICEF, foram poucos os casos reais apresentados aplicados à farmácia comunitária e do dia-a-dia da dispensa e aconselhamento. Por isso, poucas vezes antes do estágio estivemos perante a situação, ao longo de curso, em que o medicamento não é o ponto de partida como acontece muitas vezes no dia-a-dia da farmácia comunitária. Sendo por isso, mais acentuada a dificuldade na adaptação ao atendimento ao público e nas diversas situações que apareciam devido à necessidade de alterar a ordem do pensamento e, começar a pensar pela doença ou alteração e pensar posteriormente no medicamento e não o contrário.

## **Casos Clínicos**

### **Caso Clínico I – Obstipação**

Utente do Sexo Masculino, com cerca de 40 anos, utente fidelizado na farmácia São Sebastião, dirige-se à mesma para levantar uma receita médica com os medicamentos habituais e queixa-se de obstipação à cerca de 3 dias, requere algo que auxilie mas que não interfira com a medicação que faz.

O utente tinha como medicação habitual o Tramal retard® (Tramadol), Zilpen® (Tramadol + Paracetamol), Lyrica® (Pregabalina). E, sabemos que, um dos efeitos secundários mais frequentes da pregabalina principalmente quando aliada a outros fármacos opióides é a redução da função do trato-gastrointestinal inferior, reduzindo os movimentos peristálticos e

por isso, levando a uma redução da eliminação das fezes e conseqüente obstipação indo de acordo ás queixas do utente.

Pelo que, informámos o utente que era um efeito adverso comum da medicação que fazia habitualmente pelo que, deveria utilizar um laxante para auxiliar a resolução desse efeito, uma vez que a função do TGI está reduzida não devem ser dados laxantes da classe osmótica nem da classe de expansores de volume pois, com a função reduzida não haver eliminação. Pelo que, lhe foi aconselhado a utilização de um laxante de contacto, Pursennide<sup>®</sup>, e foram cedidas ainda outras informações adjacentes não farmacológicas como, aumentar a ingestão de água e evitar alimentos que agravem a obstipação como cálcio, arroz, chocolate, etc. Para além da indicação de que em ausência de melhoria após uma semana deveria ir ao médico.

### **Caso Clínico 2 – Pediculose**

Utente do Sexo Feminino, requiere algo para os filhos para os piolhos pois há uma infestação de piolhos na escola, crianças de 12 e 14 anos.

Foi de início questionado à utente em questão se já tinha observado a existência de piolhos nos filhos ou se era uma questão de prevenção devido à infestação observada na escola. A utente mencionou que já teria observado os piolhos, pelo que, recomendei a gama de tratamento da Paranix<sup>®</sup> e questionada pela preferência entre *spray*, champô ou loção, de acordo com o comprimento do cabelo dos filhos, escolheu o champô. Após a seleção, informei também que, deveria aplicar este no cabelo seco assegurando que cobre toda a área massageando bem com uma camada espessa de produto e passar o pente fino em cada camada sempre limpando entre passagens podendo adicionar-se um pouco de vinagre que auxilia a remoção pela diminuição de adesão do piolho ao cabelo, posteriormente deve deixar atuar cerca de 15min antes de lavar, depois lavar bem e secar normalmente. Para além disso aconselhei outras medidas como, a lavagem das roupas de cama e utilizadas a temperaturas elevadas para esterilizar e eliminar possíveis piolhos e lêndeas restantes e que após cerca de 7 dias deve fazer a re-aplicação do champô.

### **Caso Clínico 3 – Hemorróidas**

Utente do Sexo Masculino, com cerca de 50 anos, queixa-se de hemorróidas e questiona o que pode aplicar e o que deve fazer.

Foi-lhe questionado quais os sintomas que tinha como, hemorragia nas fezes, ardor, irritação, prurido, dor e desconforto, se as hemorróidas em questão seriam externas ou internas e se por observação conseguiu observar a coloração das hemorróidas em questão.

Após a análise, percebendo que as hemorróidas seriam externas de coloração avermelhada e que se queixava de hemorragia, prurido e desconforto foi aconselhado a aplicação da pomada Hemofissural® (Óxido de zinco + Dióxido de titânio + Tetracaína) tendo ação anti-hemorroidária e anti-séptica após a defecação e limpeza posterior de forma não agressiva. E para além disso foram aconselhadas também outras medidas não-farmacológicas como, realizar assentos de água fria várias vezes ao dia de forma a reduzir a inflamação, aumento do aporte hídrico e evitar ingerir certos alimentos que possam piorar as hemorróidas como o álcool e o café.

#### **Caso Clínico 4 – Contraceção Oral de Emergência**

Utente do Sexo Feminino, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia e requer a “pílula do dia seguinte”.

Foi-lhe questionado, de início, se era diretamente a pessoa para quem seria a contraceção oral de emergência para se poder direccionar as questões necessárias. Iniciei por questionar se a relação tinha sido desprotegida ou se houve falha de algum método contraceptivo, em que fase do ciclo estava e há quanto tempo tinha sido a relação, se há menos de 72 horas. Após a avaliação destas, questionei se a utente em questão utilizava alguma medicação habitual de forma a avaliar possíveis interações e se possuía alguma patologia.

Após avaliação da situação, de acordo com as respostas da utente e após identificar que a mesma estava no período indicado para a toma da contraceção oral de emergência e não tomava nenhuma medicação que interferisse nem nenhuma patologia que impedisse a toma, foi-lhe aconselhada a toma da Postinor® (levonogestrel) e foram-lhe passadas as informações necessárias como, o facto de que a eficácia não ser de 100% na prevenção da gravidez, os efeitos secundários possíveis, tais como cefaleias, vómitos, dores pélvicas, tonturas, náuseas, sensibilidade mamária e possíveis alterações do ciclo menstrual. E, ainda, aconselhei que se tivesse vómitos nas 3 horas seguintes à toma deveria repetir a toma e, que não deveria utilizar mais nenhuma no mesmo ciclo menstrual devido a risco de sobredosagem, devendo continuar a toma normal do método contraceptivo habitual e utilizando um método contraceptivo de barreira até à menstruação seguinte e se a menstruação não ocorresse até 5-7 dias após a data prevista deveria consultar o médico.

#### **Caso Clínico 5 – Queimadura Solar**

Utente do Sexo Feminino, com cerca de 25 anos, dirige-se à farmácia e queixa-se de um escaldão, requer um creme para poder aplicar e aliviar a dor e sensação de calor.



Iniciou-se a realizar as questões necessárias como há quanto tempo está com a queimadura e os sintomas da mesma, se apresenta vômitos, febre, cefaleias ou tonturas, qual a extensão da queimadura e se possui vesículas ou bolhas aparentes, para além, de observar se apresenta sinais de infeção na mesma. Questionar se toma habitualmente algum medicamento fotossensibilizante.

Após analisar o anterior questionado, aconselha-se a aplicação de uma pomada para acelerar a cicatrização, o Biafine<sup>®</sup>, aliado a Paracetamol para auxiliar no caso das dores, não se observou necessidade de um anti-histamínico tópico. Para além disso aconselha-se ainda que a utente faça banhos ou aplique compressas de água fria de forma a reduzir a temperatura, inflamação, dor e rubor antes da aplicação da pomada, não devendo rebentar bolhas e vesículas pois atrasa o processo de cicatrização e deve aumentar a ingestão de líquidos para repor o equilíbrio hidro-eletrolítico de bebidas sem açúcar e sem álcool. E ainda informar sob as medidas de prevenção que deve tomar futuramente, como evitar as horas de maior calor das 10h-16h, deve aplicar protetor 30min antes de sair de casa e deve reaplicar o protetor de 2 em 2 horas, ingerir bastante água, utilizar chapéu e roupas escuras e utilizar sempre pós-solares para ajudar a regenerar.

### **Considerações Finais**

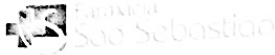
Este estágio final em farmácia comunitária, permitiu-me compreender a real importância dos farmacêuticos comunitários como profissionais de saúde com aptidões e responsabilidades imprescindíveis na comunidade e nos cuidados de saúde primários.

O estágio final na farmácia São Sebastião, foi um estágio muito abrangente, permitindo uma grande aprendizagem e um contacto com o mundo do trabalho e as funções exercidas e as responsabilidades que acarretam, realçando a importância do contacto e comunicação correta com o utente.

Todas as finalidades deste estágio curricular apresentadas logo de início e como descritas nas notas introdutórias foram alcançadas com sucesso permitindo-me passar por diversas situações e tarefas, e, analisando resumidamente a análise SWOT realizada, concluo que os pontos positivos foram significativamente maioritários relativamente aos pontos negativos, tal como ocorreu quanto às oportunidades e, sendo assim, avalio esta oportunidade de estágio de forma muito positiva e muito enriquecedora a vários níveis.

**Anexo**

**Anexo I) Ficha do estagiário – Farmácia São Sebastião.**



**FICHA DO ESTAGIÁRIO**

Edição: 1  
Código: IMP 44

Página: 1 de 1

---

**NOME:** \_\_\_\_\_

**INÍCIO DO ESTAGIO:** \_\_\_\_ **FIM DO ESTAGIO:** \_\_\_\_ **TOTAL DE HORAS:** \_\_\_\_

**CONTACTO:** \_\_\_\_ **ORIENTADOR:** \_\_\_\_

Tema	Orientador	Check
<b>Mês 1 - acolhimento e integração</b>		
Atribuição de orientador principal		✓
Análise do manual de procedimentos/qualidade		✓
Aquisição de conhecimentos na cedência de MNSRM		✓
Análise das gamas de PSRE, dermocosmética e puericultura existentes na farmácia		✓
Plataformas de e-learning e de pesquisa de produtos		✓
<b>Implementação do script de aprovisionamento</b>		
Arrumação e receção de encomendas		✓
Marcação de Preços		✓
Devoluções - emissão e regularização		✓
Gestão de Reservas		✓
Validades		✓
Produtos Sem Consumo		✓
Validação da faturação mensal aos armazenistas		✓
<b>Mês 2 - desenvolvimento</b>		
Laboratórios parceiros/alinhamento da farmácia		✓
Estudo do script de atendimento (Manual de Eficácia Operacional)		✓
Explicação do programa Saúde (cartão + app + Sifarma.Saúde + Newsletter Venda +)		✓
Créditos e Vendas Suspensas		✓
Exemplos de cross selling + análise dos fluxogramas de aconselhamento		✓
Preparação de Manipulados e Procedimentos do laboratório		✓
Realização de atendimento ao público de forma autónoma		✓
Serviços Farmacêuticos - boas práticas		✓
<b>Mês 3 - consolidação</b>		
Apresentação do projeto de melhoria/ideia inovadora para a farmácia		
Comunicação de RAM		
Correção e faturação de receituário		✓
Auditoria aos atendimentos + análise do fluxo de circulação		

## **Parte III**

Monografia

“Impacto da microbiota intestinal  
nas doenças neurológicas e psiquiátricas”

Sob orientação da Professora Doutora Maria do Céu Sousa

## **Lista de Abreviaturas**

BHE – Barreira hemato-encefálica

BMAA –  $\beta$ -Methylamino-L-alanine

DA – Doença de alzheimer

DP – Doença de parkinson

ELA – Esclerose lateral amiotrófica

EM – Esclerose múltipla

GIP – *Gastric Inhibitory polypeptide*

GLP-I – *Glucagon-like peptide I*

HMP – *Human microbiome project*

HPA – *Hypothalamic-pituitary-adrenal*

LPS – Lipopolissacarídeo

OMS – Organização mundial de saúde

SNA – Sistema nervoso autónomo

SNC – Sistema nervoso central

SNE – Sistema nervoso entérico

TDM – Trantorno depressivo *major*

TEA – Transtorno do espectro de autista

TGI – Trato gastrointestinal

TMF – Transplante de microbiota fecal

UFC – Unidades formadoras de colónias

## **Abstract**

The gastrointestinal tract incorporates in its composition a complex community of microorganisms called intestinal microbiota. This microbiota has a symbiotic relationship with the host, playing a key role in its health and in the maintenance of homeostasis.

The intestinal microbiota is a dynamic ecosystem capable of suffering disturbances in its composition due to several factors, both endogenous to the host and exogenous factors. This disturbance may result in a pathogenic state of dysbiosis, which, in turn, can contribute to the development and progression of several diseases, including neurological and psychiatric diseases.

Several possible mechanisms have been proposed by the scientific community in order to describe the implications of the intestinal microbiota in the central nervous system and vice versa. Emerging from these studies, the concept of the microbiota-gut-brain axis, which demonstrated that are interconnected and communicate bidirectional, using direct and indirect pathways, neuronal, endocrine, immunological and metabolic.

Based on the findings related to the dysbiosis-disease interconnection, the use of the intestinal microbiota as a treatment with potential impact on these diseases has been tested and proposed, through therapies that affect the intestinal microbiota, taking it from a state of dysbiosis to a normal state of eubiosis.

The main objective of this monograph is to relate the intestinal microbiota and neurological and psychiatric diseases, analyzing the microbiota as a possible conditioning factor in the pathophysiology of these diseases but also as therapeutic potential.

**Keywords:** Intestinal microbiota, Dysbiosis, Microbiota-gut-brain axis, Neurologic diseases, Psychiatric diseases.

## Resumo

O trato gastrointestinal (TGI) engloba na sua composição uma comunidade variada e complexa de microrganismos designada de microbiota intestinal. Esta microbiota exerce uma relação de simbiose com o hospedeiro, tendo um papel fulcral na sua saúde e na manutenção da homeostase.

A microbiota intestinal é um ecossistema dinâmico capaz de sofrer perturbações na sua composição devido a diversos fatores tanto endógenos ao hospedeiro quanto fatores exógenos. Podendo resultar dessa perturbação um estado patogénico de disbiose que, por sua vez, pode contribuir para o desenvolvimento e progressão de diversas doenças associadas a esse estado, nomeadamente, doenças neurológicas e do foro psiquiátricas.

Vários mecanismos têm sido propostos pela comunidade científica para descrever quais o impacto da microbiota intestinal no sistema nervoso central (SNC) e vice-versa. Surgindo desses estudos, o conceito do eixo microbiota-intestino-cérebro demonstrando-se que estão interligados e que se comunicam bidirecionalmente utilizando vias diretas e indiretas neuronais, endócrinas, imunológicas e metabólicas.

Com base nas descobertas relacionadas com a interligação disbiose-doença, tem sido testado e propostos a utilização da microbiota intestinal como tratamento com potencial impacto nessas doenças, através de terapêuticas que alteram a microbiota intestinal levando-a de um estado de disbiose ao estado normal de eubiose.

O principal objetivo desta monografia é relacionar a microbiota intestinal e as doenças neurológicas e psiquiátricas, analisando a microbiota como um possível fator condicionante na fisiopatologia dessas doenças mas também uma potencial terapêutica.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal, Disbiose, Eixo Microbiota-intestino-cérebro, Doenças neurológicas, Doenças psiquiátricas.

## Notas introdutórias

Todos os seres vivos albergam microrganismos na sua composição e, não sendo exceção, o Homem é também constituído por trilhões de microrganismos.

Esta comprovação opôs-se ao conceito inicial de que os microrganismos só estariam presentes no corpo humano em estados patológicos e não em situações de homeostase (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017), levantando diversas questões relacionadas com o seu impacto na saúde e na doença humana.

O conhecimento relacionado aos microrganismos existentes em comunidades no corpo humano aumentou rápida e exponencialmente nos últimos dez anos, impulsionado pela disponibilidade e redução dos custos dos métodos de análise (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017). O *Human microbiome project* (HMP) permitiu estudar o microbioma humano na sua totalidade, identificando mais de mil e trezentas espécies através do isolamento e sequenciamento, o que resultou numa quantidade, sem precedentes, de dados relativos à sua complexidade e permitiu obter uma base de referência para os estudos posteriores (CRESCI E BAWDEN, 2015).

A partir deste projeto, o microbioma humano tem sido alvo de destaque pela comunidade científica, devido ao reconhecimento de padrões de mudança com relação a diversas patologias, inclusivamente patologias do SNC (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017).

## Evolução do conceito de microbiota humana

Ao longo do tempo e com a realização de estudos mais aprofundados relativamente à composição da microbiota humana, a ideia pré-existente sobre o papel dos microrganismos na saúde e doença foi totalmente refutada. Inicialmente os microrganismos eram descritos como causadores de doença e usados apenas para justificar as doenças infecciosas que iam aparecendo ao longo dos séculos (YOUNG, 2017).

De facto, o papel dos microrganismos na saúde baseou-se inicialmente na teoria microbiana das doenças, proposta por *Koch* e reforçado por *Louis Pasteur*, que defendia que “os microrganismos seriam essencialmente os causadores de doenças”, procurando microrganismos individuais como os agentes causadores de doenças (BARKO *et al.*, 2018). Os microrganismos de forma isolada provocariam a interrupção da homeostase do hospedeiro e seriam responsáveis pelo estado patológico (YOUNG, 2017).

No entanto, após vários anos e inúmeros estudos científicos, o conhecimento relativo aos microrganismos alterou-se radicalmente. Raramente de forma individual e isolada como se descrevia, encontrando-se normalmente, em comunidades complexas, interativas, inter-reinos e multi-espécies (YOUNG, 2017).

Atualmente sabe-se que os microrganismos são fundamentais para a manutenção da saúde a diversos níveis.

### **A microbiota Humana**

Pode definir-se a microbiota como uma macrocomunidade complexa que ocupa um habitat bem definido e que possui propriedades físico-químicas próprias, com funções fisiológicas importantes e que é constituída por microrganismos e elementos do hospedeiro, como o epitélio, componentes imunológicos e produtos da sua atividade (YOUNG, 2017). E o microbioma como sendo o seu conjunto genómico (OCHOA-REPÁRAZ E KASPER, 2014).

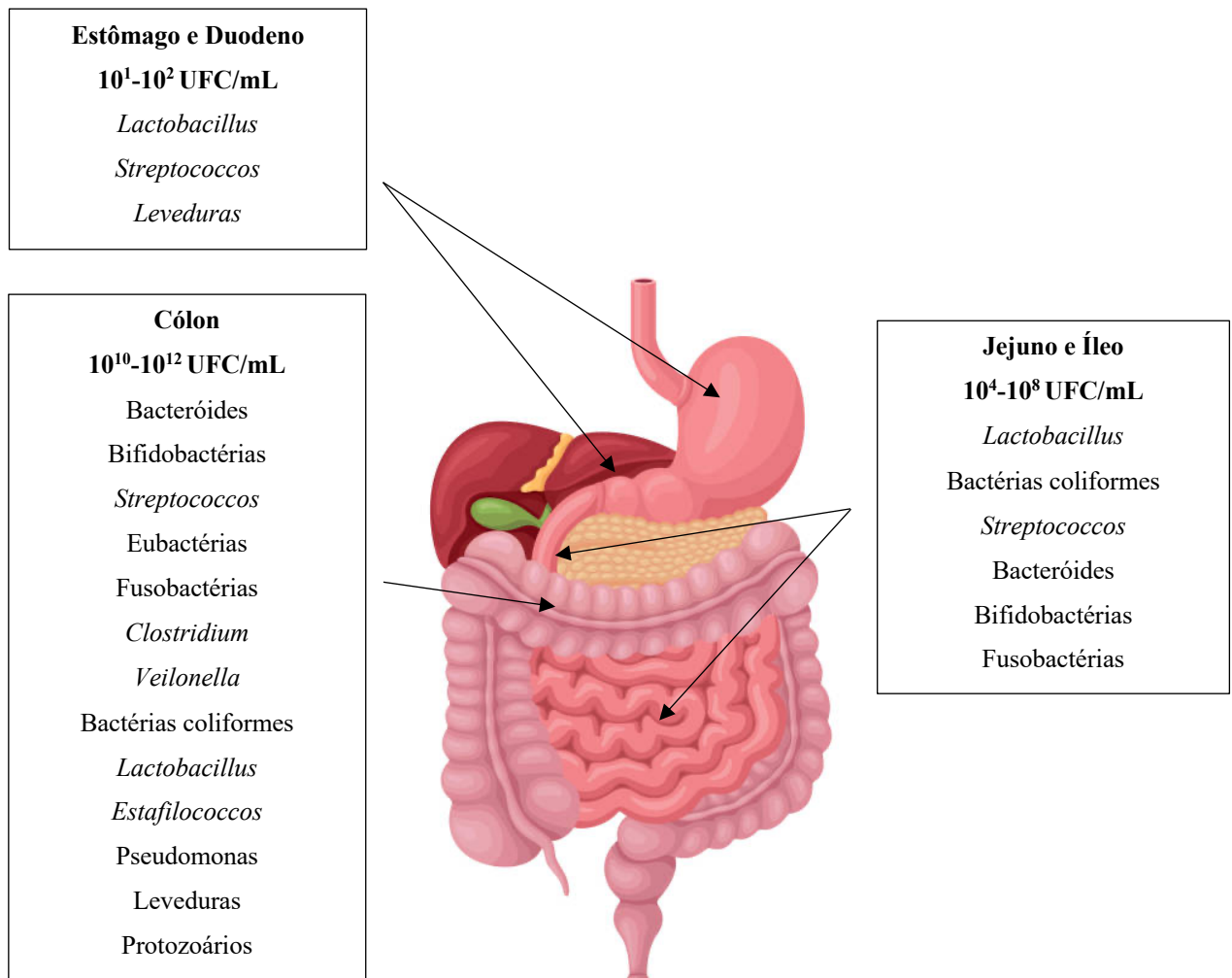
Outro novo conhecimento significativo da ciência foi o entendimento de que no ser humano não existe apenas uma microbiota geral, mas sim, várias microbiotas distribuídas pelo organismo onde quer que haja contacto com o ambiente externo, como na cavidade oral, narinas, trato genitourinário, camada externa da pele e trato gastrointestinal (EL-SAYED, ALEYA E KAMEL, 2021).

### **A microbiota Intestinal**

A microbiota do TGI é a microbiota mais densa e diversificada do corpo humano. No entanto, apresenta diferenças intrínsecas significativas ao longo das diferentes regiões anatómicas (Figura 1)(SIRISINHA, 2016, BARKO *et al.*, 2018).

O estômago e o intestino delgado têm relativamente poucos microrganismos devido ao ambiente ácido, à presença de bilis e líquido pancreático e aos efeitos do peristaltismo que limitam a colonização estável, estando a maioria da microbiota localizada no cólon (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017).





**Figura 1)** Composição microbiana das diferentes áreas da microbiota do TGI (Adaptada de CRESCI E BAWDEN, 2015).

### A evolução da microbiota intestinal ao longo da vida

Historicamente, o trato gastrointestinal era considerado estéril até ao momento do nascimento e só durante o processo do parto ocorria a primeira colonização intestinal. No entanto, evidências sugeriram que o contato com os microrganismos começaria antes desse momento, através da transferência vertical entre a mãe e o feto, o que foi reforçado pela demonstração da presença de microrganismos na placenta, no líquido amniótico e no cordão umbilical (SIRISINHA, 2016, CRESCI E BAWDEN, 2015).

Contudo, a maioria dos microrganismos que colonizam o intestino são adquiridos no parto e pós-parto (CRESCI E BAWDEN, 2015), sendo dependente dos microrganismos com que se contacta nas primeiras horas e dias de vida e do ambiente circundante (BARKO *et al.*, 2018).

Durante o momento do parto, o recém-nascido é exposto à microbiota ambiental, principalmente à microbiota materna, a partir da qual há aquisição e colonização de grande parte da sua microbiota (OTTMAN *et al.*, 2012). O tipo de parto é um dos principais fatores que influenciam em grande escala a sua composição, principalmente pela diferença entre os microrganismos em contacto com o recém-nascido aquando de um parto vaginal ou de cesariana (LYNCH E PEDERSEN, 2016). Os bebés nascidos por via vaginal são inoculados com microbiota do canal vaginal e da microbiota gastrointestinal fecal, com comunidades microbianas dominadas essencialmente por *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* (BARKO *et al.*, 2018). Enquanto que os bebés nascidos por cesariana, são colonizados por comunidades microbianas compostas por microrganismos presentes na microbiota da pele, sendo a comunidade dominada essencialmente por *Staphylococcus*, com menor diversidade e apresentando maior suscetibilidade ao desenvolvimento de certas doenças alérgicas (CRESCI E BAWDEN, 2015, BIASUCCI *et al.*, 2008).

Acredita-se que o padrão inicial da colonização intestinal seja complexo ocorrendo através de uma sucessão de fases de colonização pelas diferentes classes de microrganismos. Inicialmente, o intestino é colonizado maioritariamente por organismos aeróbicos, como *Enterobactérias*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*, que posteriormente mudam o ambiente intestinal permitindo a colonização por uma comunidade cada vez mais anaeróbica (BARKO *et al.*, 2018, CRESCI E BAWDEN, 2015).

Durante os primeiros anos, até cerca dos três anos, a diversidade microbiana e a capacidade funcional da microbiota expande-se, funcionando essencialmente como um ecossistema dinâmico em constante alteração (LYNCH E PEDERSEN, 2016, SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017), e sendo influenciado por uma grande variedade de fatores incluindo hábitos alimentares, fatores do ambiente e uso de antibióticos (BARKO *et al.*, 2018, CRESCI E BAWDEN, 2015).

Posteriormente, ocorre uma estabilização na sua composição qualitativa e quantitativa, tornando-se menos sensível à modificação (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017). E, no adulto, a composição alcança o máximo de complexidade, com uma enorme diversidade e riqueza (BARKO *et al.*, 2018, OTTMAN *et al.*, 2012).

Enquanto que, com o envelhecimento observa-se perda significativa da diversidade na microbiota com conseqüente aumento da fragilidade do hospedeiro (CLAESSON *et al.*, 2011).

No entanto, tanto o limite para definir uma microbiota como sendo envelhecida quanto os fatores que levam a essas mudanças são muito variáveis. As alterações na microbiota

envelhecida são muitas vezes difíceis de serem observadas devido às diversas alterações fisiológicas às quais os idosos estão sujeitos: desde condições patológicas coexistentes e declínios de imunocompetência, modificações no estilo de vida, o comportamento nutricional, aumento das taxas de infecção e doenças inflamatórias, a necessidade de mais medicamentos, declínios na dentição, função salivar comprometida, alterações na digestão e no tempo de trânsito intestinal (CRESCI E BAWDEN, 2015, LYNCH E PEDERSEN, 2016, OTTMAN *et al.*, 2012).

No entanto, apesar de todas essas dificuldades na análise da microbiota do idoso, o conhecimento é de importância crítica, dado que são inúmeras as doenças neurodegenerativas que ocorrem principalmente em idade mais avançada (QUIGLEY, 2017).

### A composição da microbiota intestinal

A microbiota humana é constituída por inúmeros microrganismos, incluindo bactérias, ocupando a grande maioria destes, *archaea*, fungos, parasitas e vírus (Tabela 1)(SARKAR, ROY E BANERJEE, 2019, MATIJASIC *et al.*, 2020, CHABÉ *et al.*, 2017, SIRISINHA, 2016, ARUMUGAM *et al.*, 2011). No seu conjunto, estes microrganismos representam mais de 50% das células do corpo humano e pesam até dois kilogramas num adulto (SIDHU E POORTEN, VAN DER 2017).

**Tabela 1** - Os principais microrganismos que compõe a microbiota intestinal

Bactérias	Archae	Fungos	Vírus	Parasitas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactobactérias</li> <li>• Bifidobacterium</li> <li>• Enterococcus</li> <li>• Streptococcus</li> <li>• Staphylococcus</li> <li>• Bacteriodes</li> <li>• Bacillus</li> <li>• Clostridium</li> <li>• Enterobacteria</li> <li>• Actenobacteria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M.smithii</i></li> <li>• <i>Metanosphaera stadtmanae</i></li> <li>• <i>Methanomassiliicoccus luminyensis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ascomycota</li> <li>• Basidiomycota</li> <li>• Zigomycota</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoviridae</li> <li>• Astroviridae</li> <li>• Parvoviridae</li> <li>• Picornaviridae</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amebozoários</li> <li>• Flagelados</li> <li>• Protozoários</li> <li>• Ciliados</li> <li>• Apicomplexas</li> </ul>

Em homeostase, a comunidade de microrganismos descritas estabelece uma relação simbiótica com o hospedeiro (SIRISINHA, 2016). O hospedeiro, fornece um ambiente favorável ao crescimento e proliferação dos microrganismos no intestino, enquanto que por

sua vez, os microrganismos realizam uma série de funções de importância extrema para a saúde deste, que, na sua ausência, seriam impossíveis. (KATAOKA, 2016, MATIJASIC *et al.*, 2020). Assim, o hospedeiro deve ser considerado um organismo híbrido multi-espécies composto pelas células hospedeiras e células microbianas que funcionam em equilíbrio dinâmico e simbiótico (BARKO *et al.*, 2018).

### **Eubiose vs Disbiose**

A diversidade, composição quantitativa e qualitativa, variação e variabilidade da microbiota são dinâmicas e sofrem mudanças contínuas que podem influenciar o desenvolvimento de doenças no homem quando dum estado de disbiose (CRESCI E BAWDEN, 2015, GOMAA, 2020, OTTMAN *et al.*, 2012, EL-SAYED *et al.*, 2021).

Embora não haja uma definição padrão de microbiota intestinal saudável, o estado de eubiose, esta deve possuir certas características fundamentais como, elevados níveis de diversidade e estabilidade, resistência a mudanças relacionadas ao *stress* e um alto nível de redundância (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017).

O desequilíbrio da microbiota, pode promover diversos estados patológicos devido ao papel vital desta no metabolismo, nutrição, função imunológica e processos fisiológicos do hospedeiro, além das ações diretas que exerce na mucosa intestinal e no sistema nervoso entérico através de mediadores químicos controlando a comunicação cérebro-intestino e afetando as funções mentais e neurológicas (KATAOKA, 2016, SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017, LYNCH E PEDERSEN, 2016).

Por isso, relacionadas com essas funções vitais, muitas doenças têm sido associadas a disbioses intestinais, como é o caso de distúrbios metabólicos, doenças hepáticas, doenças neurológicas e de humor, artrites, entre outras (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017).

### **Funções da microbiota intestinal**

A microbiota intestinal realiza diversas funções que lhe conferem um papel fundamental na saúde do hospedeiro sem as quais não é possível manter o estado de homeostase (Tabela 2).

Uma das funções da microbiota é a sua função metabólica, em que apesar do genoma microbiano ser muito menor que o do homem, cerca de cem a duzentas vezes, confere capacidades metabólicas superiores às do hospedeiro sozinho (BARKO *et al.*, 2018). O genoma microbiano realiza algumas destas funções em conjunto com o hospedeiro e outras de forma isolada outras que necessitam de vias exclusivamente microbianas (YOUNG, 2017).

Através desta função, a microbiota realiza a digestão por fermentação anaeróbia de diversos compostos não digeríveis (amidos, celulose e gomas), sintetiza vários metabolitos como as vitaminas B e K, ácidos gordos de cadeia curta (butirato e acetato) e participa no metabolismo dos lípidos pela indução da expressão da lipase nos adipócitos.

Para além disso, a microbiota também funciona como primeira linha interna de defesa contra patógenos e toxinas. Através da colonização da superfície da mucosa, não permite o contacto desses com as células epiteliais e ainda, pela indução da libertação de substâncias antimicrobianas no intestino delgado que ajudam na estabilização da microbiota. Também no sistema imunológico a microbiota intestinal apresenta um papel fundamental, tanto na imunidade inata como na adaptativa.

Apresenta, ainda, um papel significativo na manutenção da integridade da barreira intestinal e da barreira hemato-encefálica através da indução da expressão de proteínas constituintes das junções de oclusão, *tight junction*, aumentando assim a integridade e reduzindo a permeabilidade destas limitando a entrada de metabolitos indesejáveis (GOMAA, 2020, SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017, MIRZAEI *et al.*, 2021).

**Tabela 2** - Funções da microbiota intestinal e doenças com relação à microbiota; (Adaptado de LYNCH E PEDERSEN, 2016)

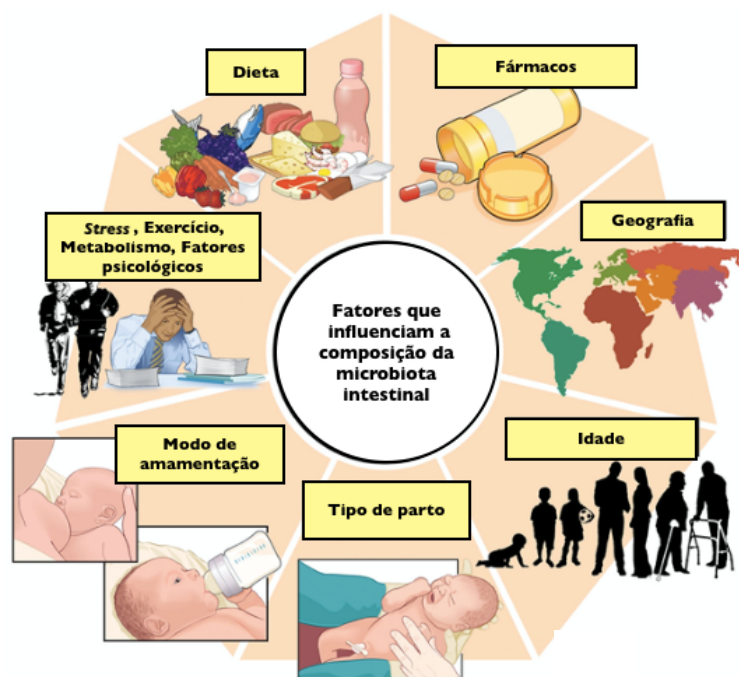
Funções da Microbiota Intestinal	Doenças relacionadas
<p style="text-align: center;"><b>Influências</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maturação do sistema imunitário e homeostase</li> <li>- Proliferação das células hospedeiras</li> <li>- Vascularização</li> <li>- Sinalização Neuronal</li> <li>- Inativação patogénica</li> <li>- Funções intestinais endócrinas</li> <li>- Densidade óssea</li> <li>- Biogénese energética</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurológicas</li> <li>- Psiquiátricas</li> <li>- Respiratórias</li> <li>- Cardiovasculares</li> <li>- Gastrointestinais</li> <li>- Hepáticas</li> <li>- Auto-imunes</li> <li>- Metabólicas</li> <li>- Oncológicas</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Biossíntese</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitaminas (B e K)</li> <li>- Hormonas esteróides</li> <li>- Neurotransmissores</li> </ul>	

<b>Metabolismo</b>
- Amino-ácidos aromáticos
- Componentes da dieta
- Sais biliares
- Fármacos
- Xenobióticos

## Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal

A microbiota intestinal é afetada por fatores endógenos e exógenos, incluindo o tipo de parto, as características genéticas, a resposta imune, a dieta (incluindo suplementos, amamentação e fórmulas alimentares), as doenças e uso de xenobióticos (incluindo antibióticos e outros medicamentos), a exposição a microrganismos ambientais, entre outros (Figura 2).

Estes fatores levam a variações na composição da microbiota, estando associados a diferenças nas proporções das espécies e subespécies a nível interpessoal (DE FILIPPO *et al.*, 2010, LYNCH E PEDERSEN, 2016, OTTMAN *et al.*, 2012), tornando, assim, a microbiota de cada pessoa única (LYNCH E PEDERSEN, 2016, OTTMAN *et al.*, 2012). Apenas um terço das espécies são partilhadas por todos os indivíduos, apresentando-se como um pequeno “núcleo” filogenético (SIRISINHA, 2016, BERDING *et al.*, 2021, JALANKA-TUOVINEN *et al.*, 2011).

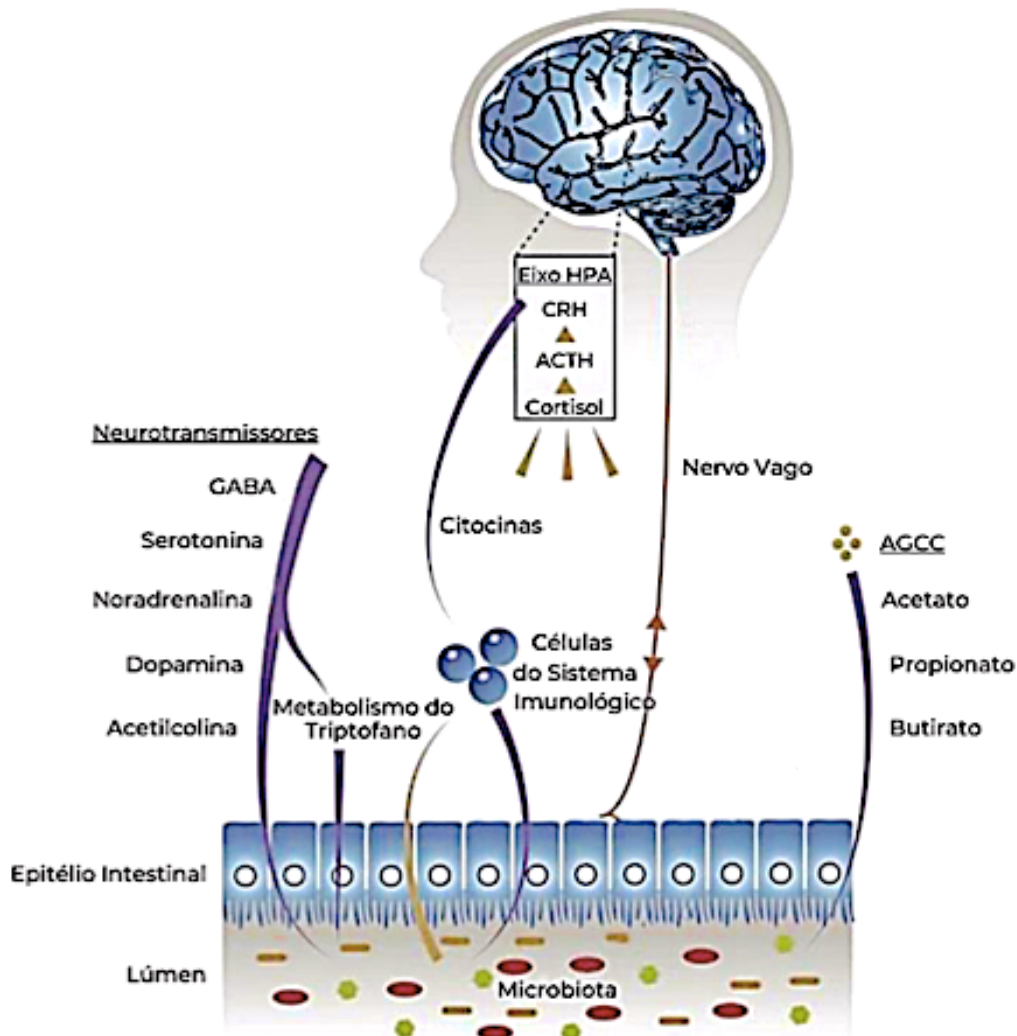


**Figura 2)** Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal (Adaptado de CRESCI E BAWDEN, 2015).

## O eixo microbiota-intestino-cérebro

A microbiota intestinal interage com o SNC desde o início do seu desenvolvimento, (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017, GIACOMIN *et al.*, 2018). Evidências demonstraram a existência de uma via de comunicação complexa bidirecional que liga o intestino, pela microbiota, ao cérebro, pelo sistema nervoso central, exercendo efeitos significativos um no outro através de várias vias (HAO *et al.*, 2020, MALAN-MULLER *et al.*, 2018, SARKAR, ROY E BANERJEE, 2019).

Nesta via de comunicação bidirecional, o SNC envia sinais e regula a microbiota intestinal diretamente por meio do sistema nervoso autônomo, a via neuronal, e do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a via endócrina, e indiretamente pelas vias metabólicas e imunológica (Figura 3)(HAO *et al.*, 2020, DINAN E CRYAN, 2017).



**Figura 3)** Vias de comunicação entre a microbiota, intestino e cérebro; (DINAN E CRYAN, 2017).

Apesar do TGI possuir diversas terminações nervosas intrínsecas ao longo de toda a sua extensão, o que lhe fornece uma certa autonomia nas suas funções, não é suficiente. O sistema nervoso entérico (SNE), que faz parte do sistema nervoso autónomo (SNA), contém neurónios aferentes primários, interneurónios e neurónios motores que permitem a regulação da motilidade, secreção intestinal e imunidade da mucosa (DINAN E CRYAN, 2017, GERSHON E MARGOLIS, 2021).

O SNA faz parte da via bidirecional por dois sistemas que o constituem, o sistema nervoso simpático, que é responsável pela regulação dos movimentos peristálticos intestinais; e o sistema nervoso parassimpático, que tem como componente principal o nervo vago que é maioritariamente constituído por fibras aferentes que são distribuídas por todas as camadas da parede intestinal. No entanto, estes sistemas não contactam diretamente com a microbiota, fazendo-o de uma forma indireta através de metabolitos sintetizados pela microbiota ou pelo contacto com células entero-endócrinas que interagem com libertando serotonina ou hormonas intestinais como GLP-1 ou grelina (DINAN E CRYAN, 2017, HAO *et al.*, 2020).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal atua regulando a resposta ao *stress* (MOHAJERI, HASAN *et al.*, 2018) e pode ser ativado por fatores ambientais, levando à produção e secreção da hormona corticotrofina que circula pela corrente sanguínea até atingir a hipófise. A corticotrofina após passar pela BHE estimula a libertação da hormona adrenocorticotrópica pela hipófise anterior, atuando nas glândulas suprarrenais e induzindo a libertação de glucocorticóides como o cortisol (SARKAR, ROY E BANERJEE, 2019, MOHAJERI, HASAN *et al.*, 2018).

Através deste eixo HPA a microbiota intestinal pode por sua vez, influenciar o SNS pela síntese de neurotransmissores e neuromoduladores capazes de alcançar o cérebro, como é o caso da serotonina, triptofano, GABA, acetilcolina, dopamina, melatonina, histamina, noradrenalina, e várias hormonas fundamentais, como o cortisol, grelina, leptina e peptídeo *glucagon-1* (Figura 3). Esses atuando pela via metabólica podem modular a atividade e função do sistema nervoso entérico e do nervo vago e atuar no SNC alterando o comportamento, influenciando a integridade das barreiras, regulando a proliferação de células nervosas e a ativação de células gliais, envolvidas na regeneração do SNC, e conduzir a efeitos indiretos no sistema imunológico, resultando na alteração dos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias que podem afetar diretamente a função cerebral (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017, DINAN E CRYAN, 2017).



A microbiota intestinal assume, assim, uma função fundamental na relação entre o intestino e o cérebro, sendo capaz de influenciar a capacidade cognitiva, a memória, a aprendizagem, o humor e o comportamento (DINAN E CRYAN, 2017).

### **As doenças neurológicas e psiquiátricas e a interligação com a disbiose**

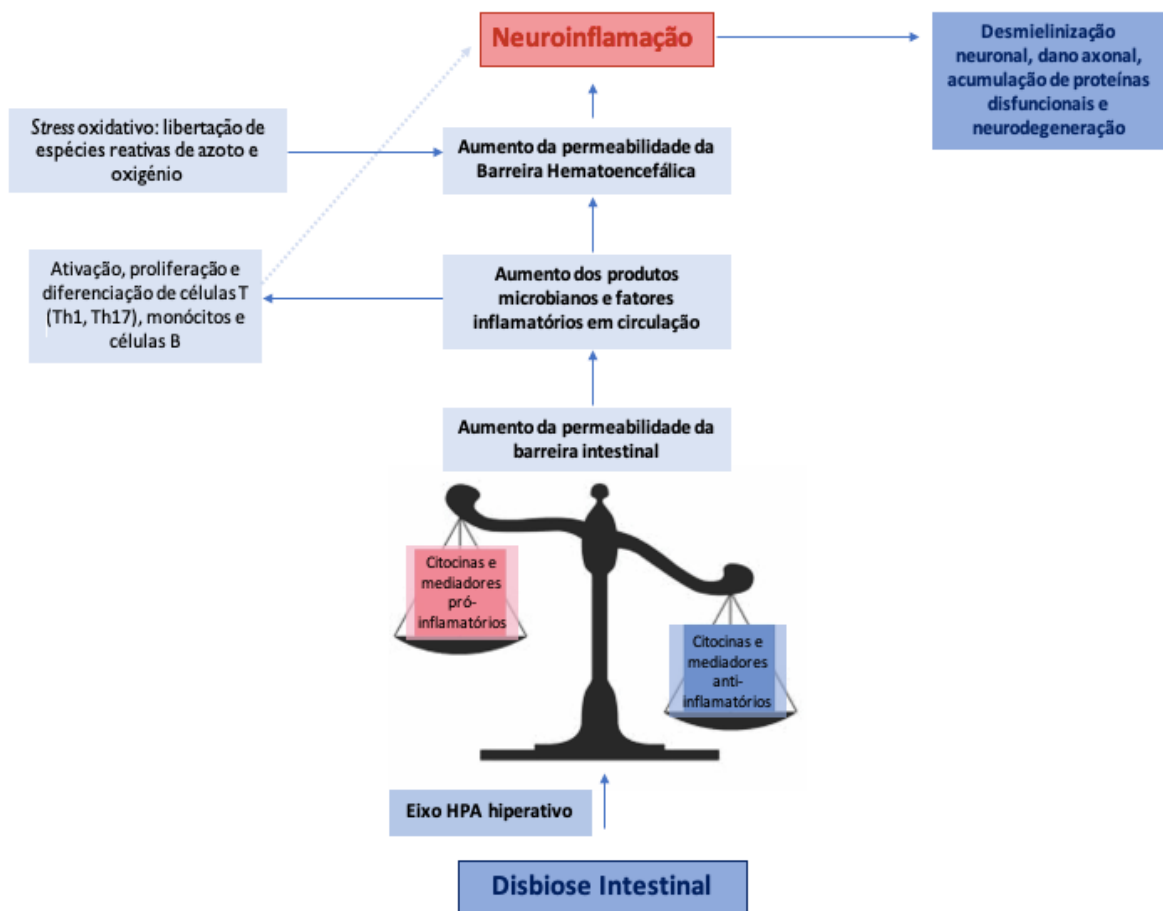
Através de estudos de comparação da composição da microbiota em diferentes indivíduos, foi possível estabelecer associações entre diferenças na presença ou ausência de determinados microrganismos com doenças específicas (GOMAA, 2020). Essas diferenças observadas relacionadas com disbioses podem resultar da perda das funções benéficas dos microrganismos residentes ou da introdução de funções prejudiciais por microrganismos invasores (YOUNG, 2017).

Inicialmente, o Projeto do microbioma humano concentrou-se em estabelecer os limites do que seria considerado normal, em termos de comunidades microbianas, com o objetivo de conseguir definir a microbiota base de uma pessoa saudável, e depois, com esta informação estabelecer associações entre os desvios a esse estado “normal” e a doença (YOUNG, 2017, GUARNER E MALAGELADA, 2003).

As doenças neurológicas e psiquiátricas, afetam um elevado número de pessoas, cerca de 450 milhões em todo o mundo, e correspondem a patologias que afetam o sistema nervoso central e periférico, incluindo o cérebro, a medula, os nervos e os músculos; e condições de anomalias psíquicas, mentais e cognitivas (PITKANEN *et al.*, 2010).

Acredita-se que estas doenças façam parte das que estão associadas a disbioses, principalmente pela ligação tão marcadamente importante entre o eixo microbiota-intestino-cérebro. Esse grupo de doenças incluem doenças neurodegenerativas como a esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de parkinson, doença de alzheimer, autismo e distúrbios associados ao *stress* como ansiedade e depressão, e também disfunções de memória e cognição e outras doenças neuroinflamatórias e neurodegenerativas (TRZECIAK E HERBET, 2021).

Apesar de cada uma dessas doenças apresentarem mecanismos patogénicos distintos, todas estão interligadas com estados de disbiose associados a neuroinflamação, prejudicando a função cerebral (Figura 4). A microbiota intestinal tem um papel relevante na neuroinflamação.



**Figura 4)** Conseqüências da disbiose intestinal no SNC.

Nestas situações de disbiose, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal está hiperativo e conseqüentemente há uma maior inflamação, aumentando a permeabilidade da barreira intestinal e da barreira hemato-encefálica, permitindo que as citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores, como lipossacarídeos, derivados das bactérias *Gram* negativas, e substância amilóide entrem na corrente sanguínea (TRZECIAK E HERBET, 2021, PEIRCE E ALVIÑA, 2019).

A inflamação periférica pode atingir o SNC através da infiltração de células imunes, levando a um estado de neuroinflamação, promovendo um ambiente inadequado para a atividade cerebral normal e levando ao aumento de neurotoxinas e microrganismos em circulação, impedindo a síntese de neurotransmissores, por exemplo, triptofano e BDNF, e, levando a uma acumulação de proteínas disfuncionais, desmielinização neuronal e danos axonais, facilitando, assim, a patogênese de distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos (TRZECIAK E HERBET, 2021, PEIRCE E ALVIÑA, 2019, SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017, GOMAA, 2020, SARKAR, ROY E BANERJEE, 2019). Também a microglia ativada induz a neurotoxicidade, pelo aumento do *stress* oxidativo pois resulta na liberação de espécies

reativas de azoto e oxigénio que podem danificar as células epiteliais do cérebro e comprometer a integridade da BHE (PEIRCE E ALVIÑA, 2019).

- **Doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença pertencente ao grupo das doenças neurológicas neurodegenerativas. Trata-se de uma doença progressiva, neurodegenerativa e incapacitante que leva a disfunção cognitiva e é acompanhada pela acumulação de peptídeos  $\beta$ -amilóides em placas e a perda de neurónios colinérgicos que regulam a memória e o pensamento (GOMAA, 2020, SARKAR, ROY E BANERJEE, 2019).

Foi demonstrada a associação entre a DA e a diminuição de microrganismos intestinais anti-inflamatórios, como *Eubacteria rectale* e *Bacteroides fragilis* e, em contrapartida, um aumento de microrganismos pró-inflamatórios como a *Escherichia* e *Shigella* e de marcadores periféricos de inflamação (ASKAROVA *et al.*, 2020).

A presença destes microrganismos com ação pró-inflamatória leva ao aumento excessivo da produção de citocinas pró-inflamatórias e de LPS que induz a formação de placas  $\beta$ -amilóides que são potentes indutores de NF-kB e citocinas pró-inflamatórias (GOMAA, 2020), que por sua vez faz aumentar a permeabilidade do intestino e da BHE, o que permite que estes a ultrapassem e atinjam o cérebro, desencadeando neuroinflamação e levando à acumulação de placas no cérebro (SARKAR, ROY E BANERJEE, 2019), que agravam ainda mais essa neuroinflamação e levam concomitantemente a stress oxidativo, disfunção mitocondrial, desregulação dos sistemas enzimáticos e morte neuronal.

- **Doença de Parkinson**

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo associado à deposição de alfa-sinucleína no corpo celular neuronal, que resulta na formação de corpos de Lewy e perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra presente no mesencéfalo (SARKAR, ROY E BANERJEE, 2019).

O aumento da permeabilidade intestinal causada também por disbioses intestinais que levam a neuroinflamação tem sido associado à agregação de  $\alpha$ -sinucleína e à acumulação de *Escherichia coli* na mucosa do cólon. A  $\alpha$ -sinucleína pode levar a ativação da microglia, o que coincide com um significativo aumento dos marcadores de neuroinflamação.

- **Esclerose múltipla**

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante crônica em que as células do organismo respondem a estímulos inflamatórios e atuam contra o tecido do SNC. A EM é caracterizada pela infiltração de células inflamatórias no SNC, com consequências de desmielinização e lesão axonal.

As lesões da EM aparecem como placas desmielinizantes na substância branca e cinzenta do cérebro e da medula espinhal (OCHOA-REPÁRAZ E KASPER, 2014). A disbiose intestinal é considerada um importante fator na EM, uma vez que, a microbiota dos doentes com EM é caracterizada pela diminuição de bactérias responsáveis pela produção de respostas anti-inflamatórias e aumento das pró-inflamatórias (SARKAR, ROY E BANERJEE, 2019, CAMARA-LEMARROY *et al.*, 2018).

- **Esclerose lateral amiotrófica**

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva relacionada com a morte de neurónios motores cerebrais e da medula espinhal. Alterações nos níveis plasmáticos de microrganismos com atividade pró-inflamatória e de LPS e BMAA foram relatados em indivíduos com ELA, e o seu aumento induz lesões e diminuição das proteínas de junção oclusiva que, conseqüentemente, resulta em fraqueza muscular (SARKAR, ROY E BANERJEE, 2019).

- **Transtorno do espectro de autista**

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma síndrome comportamental complexa, definida como um transtorno no desenvolvimento neurológico, que é caracterizado por alterações nas interações sociais associadas à comunicação, fala e linguagem, deficiência intelectual e na aprendizagem, bem como comprometimento comportamental e disfunções motoras.

Verificou-se em muitos casos que o TEA foi relacionado com disfunção do intestino, com lesão na função da barreira intestinal e com a composição alterada da microbiota, com uma maior abundância de *Proteobacterias* e *Bacteroides* e uma menor abundância de *Firmicutes* e *Bifidobacterias* (GOMAA, 2020, RISTORI *et al.*, 2019).

- **Ansiedade**

Os transtornos de ansiedade incluem os que compartilham características de medo e ansiedade excessivos e distúrbios comportamentais, como fobias, transtorno de ansiedade social, pânico e ansiedade generalizada (MALAN-MULLER *et al.*, 2018).

São estados emocionais relacionados com o *stress*, levando a uma hiperativação do eixo HPA e consequente neuroinflamação. A disbiose pode também induzir e ainda exacerbar a ansiedade por vias imunológicas e metabólicas (GOMAA, 2020).

- **Depressão**

A depressão uma doença neuropsiquiátrica comum e grave é caracterizada por um transtorno de humor associado à desregulação do sistema imunológico e deficiência do metabolismo do triptofano (GOMAA, 2020). É uma doença psiquiátrica muito comum e grave (HAO *et al.*, 2020).

Na depressão verificou-se uma interação bidirecional com a microbiota intestinal. Nesta situação, o eixo HPA fica desregulado de forma hiperativada, o que leva a níveis anormalmente elevados do fator libertador de corticotrofina e citocinas pró-inflamatórias como consequência da ação do cortisol (HASAN MOHAJERI *et al.*, 2018) que resulta numa situação de neuroinflamação que por sua vez pode levar a alterações nas vias do metabolismo da serotonina e do triptofano, por uma desregulação na via da quinurenina (TRZECIAK E HERBET, 2021, FLOWERS *et al.*, 2020, GOMAA, 2020). Em doentes com depressão verifica-se um aumento geral de bactérias com ação pró-inflamatória e uma diminuição dos microrganismos com ação anti-inflamatória (BEAR *et al.*, 2020).

### **Os efeitos dos medicamentos na microbiota intestinal e vice-versa**

A microbiota é cada vez mais reconhecida como um componente crítico do desenvolvimento humano, da saúde e doença. Apresenta uma relevância acentuada nas áreas da toxicologia e farmacologia, devendo de ser incluída atualmente como um fator a considerar na ação dos xenobióticos, assim como os genes e o ambiente envolvente, relativamente à sua absorção, metabolismo e consequente resposta (SILBERGELD, 2017).

Esta influência da microbiota a nível dos xenobióticos e vice-versa tem sido observada com diversas classes de medicamentos, desde medicamentos antimicrobianos, inibidores da bomba de prótons, estatinas, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, biguanidas, inibidores seletivos da recaptção de seretonina e laxantes, apresentando uma variação substancial na sua farmacocinética e ação (CRESCI E BAWDEN, 2015, SIRISINHA, 2016).

Esta interação é complexa e bidirecional, a composição e função da microbiota intestinal pode ser influenciada por medicamentos, mas, a composição da microbiota também pode influenciar a resposta individual aos medicamentos, podendo alterar a sua segurança e

eficácia, por transformr enzimaticamente a sua estrutura e alterando a sua biodisponibilidade, bioatividade ou toxicidade (WEERSMA *et al.*, 2020).

Por exemplo, observou-se nas amostras fecais de indivíduos que utilizam Inibidores da bomba de protões (IBP's), uma diminuição na abundância de bactérias comensais do intestino e um aumento das da cavidade oral. No caso da administração de metformina, também se observaram alterações na microbiota intestinal, sendo possivelmente a causa dos efeitos gastrointestinais secundários associadas a esta (WEERSMA *et al.*, 2020).

Os medicamentos antimicrobianos utilizados para combater infeções não vão atuar apenas sob os microrganismos patógenos mas, também sobre a microbiota.

No caso dos antibióticos, por exemplo, embora desempenhem um papel fundamental no combate de patologias bacterianas, atuando sobre as bactérias responsáveis pela doença e permitindo restaurar o estado de homeostase do hospedeiro (YOUNG, 2017) também podem induzir efeitos secundários na microbiota intestinal quando utilizados em excesso ou de forma desadequada (HAO *et al.*, 2020, CRESCI E BAWDEN, 2015, GOMAA, 2020, OTTMAN *et al.*, 2012).

## **A microbiota como terapêutica**

No início de 1900, *Eli Metchnikoff*, um cientista russo do Instituto *Pasteur*, associou a longevidade dos búlgaros rurais ao consumo de produtos lácteos fermentados, postulando que as bactérias produtoras de ácido láctico presentes nesses produtos tinham um efeito anti-envelhecimento, contribuindo para que sobrevivessem mais tempo. Designou o organismo de *Lactobacillus bulgaricus* e levantou a hipótese de enriquecer o intestino bactérias saudáveis poderia combater as bactérias nocivas e prolongar a vida. Assim, foi o primeiro cientista a sugerir que era possível modificar a microbiota intestinal substituindo bactérias nocivas por bactérias benéficas e ganhou o Prêmio Nobel em 1908 pelo seu trabalho na imunidade (CRESCI E BAWDEN, 2015).

Um importante conceito ao pensar na microbiota como terapêutica é saber que, ao contrário da genética, a microbiota intestinal é modificável, tornando-a assim, um alvo terapêutico muito atrativo para otimizar a terapêutica (WEERSMA *et al.*, 2020).

Elementos da microbiota como a sua composição quantitativa e qualitativa, variação e viabilidade, são responsáveis pela indução e desenvolvimento de muitas patologias, no entanto, também tem um importante papel no seu tratamento (EL-SAYED *et al.*, 2021,).

De facto, as alterações da microbiota quando em disbiose pode representar uma nova estratégia de intervenção de modo a regular a microbiota e controlo de doenças associadas. Existem algumas oportunidades terapêuticas, nomeadamente, a dieta, os pré-bióticos, pró-bióticos, simbióticos, pós-bióticos, antibióticos e o transplante de microbioma fecal (BARKO *et al.*, 2018, EL-SAYED *et al.*, 2021, LYNCH E PEDERSEN, 2016).

- **Pré-bióticos**

Os pré-bióticos consistem em nutrientes não digeríveis pela digestão humana, sendo a maioria carboidratos, que são metabolizados apenas por microrganismos específicos, favorecendo, assim, o crescimento desses microrganismos e alteram as condições da microbiota (YOUNG, 2017). O aumento do número de espécies úteis confere benefícios ao hospedeiro como o aumento da integridade da barreira da mucosa intestinal, aumento da imunidade e inibição do crescimento de microrganismos patogénicos (GOMAA, 2020). Os pré-bióticos atualmente disponíveis incluem oligossacarídeos do leite humano (HMO), lactulose e derivados de insulina (ŻÓŁKIEWICZ *et al.*, 2020).

- **Pró-bióticos**

Enquanto que os pró-bióticos, são definidos segundo a OMS como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” e permitem a substituição de elementos ausentes da microbiota intestinal (YOUNG, 2017).

As espécies pró-bióticas mais utilizadas são *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* e leveduras, como *Saccharomyces boulardii*. Os pró-bióticos podem ser administrados com medicamentos ou combinados com alimentos como iogurte e laticínios. A utilização dos pró-bióticos pode prevenir o aparecimento de disbioses e pode levar à diminuição da inflamação, restabelecendo a permeabilidade intestinal e restituindo a composição da microbiota em diversidade e em riqueza (GOMAA, 2020).

- **Simbióticos**

Já os simbióticos são uma combinação sinérgica, contendo tanto o organismo pró-biótico quanto o carboidrato pré-biótico, com o objetivo de beneficiar da combinação das propriedades complementares de ambos (YOUNG, 2017, GOMAA, 2020).

- **Pós-bióticos**

Quanto aos pós-bióticos, incluem qualquer substância libertada ou produzida pela atividade metabólica dos microrganismos que exerça um efeito benéfico sobre o hospedeiro,

direta ou indiretamente mas, não contêm microrganismos vivos. Estes apresentam efeitos pleiotrópicos, incluindo propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antioxidantes e anticancerígenas (ŻÓŁKIEWICZ *et al.*, 2020).

- **Transplante da microbiota fecal**

O transplante da microbiota fecal (TMF) consiste na substituição da microbiota intestinal disfuncional de um indivíduo através da introdução de fezes humanas de indivíduos saudáveis (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017). É uma opção terapêutica muito eficiente para diversas doenças relacionadas com disbioses da microbiota intestinal, pela sua capacidade de restaurar quase por completo a composição e funções da microbiota intestinal (SIDHU E POORTEN, VAN DER, 2017, GOMAA, 2020).

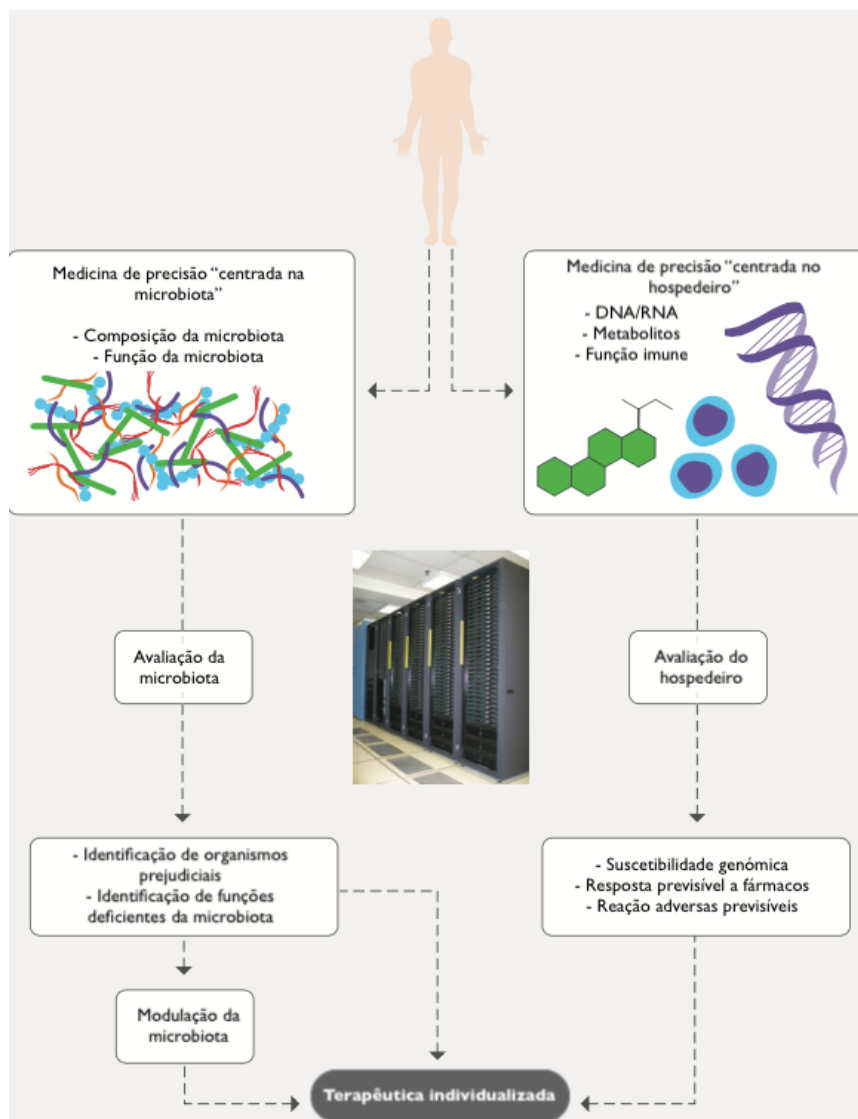
### **Considerações finais e Perspetivas Futuras**

A forma como a microbiota intestinal influencia a comunicação entre o intestino eo cérebro tem sido objeto de estudo nos últimos anos. De facto, existe um esforço crescente no sentido de esclarecer os mecanismos envolvidos nesta comunicação e as suas diferentes vias. E, no entanto, hoje já é aceite pela comunidade científica que a microbiota é um fator crucial no desenvolvimento e manutenção das funções cerebrais. Existem evidências provenientes de estudos em animais e também de estudos clínicos que relacionam a microbiota com doenças neurológicas, neurodegenerativas e psiquiátricas.

Compreender melhor a microbiota intestinal e o funcionamento do eixo microbiota-intestino-cérebro é fundamental para o conhecimento das variadas doenças relacionadas a disbioses.

A realização de análises mais aprofundadas sobre a microbiota e as suas funções permitirá no futuro aplicar esse conhecimento ao diagnóstico, prevenção e tratamento individualizado dessas doenças (Figura 5) (SIRISINHA, 2016, FLOWERS *et al.*, 2020).





**Figura 5)** A microbiota intestinal utilizada na medicina de precisão para terapêuticas otimizadas (Adaptada de YOUNG, 2017).

Ao nível da microbiota intestinal e da interligação com as doenças neurológicas e psiquiátricas, o futuro terapêutico passa por aprofundar o conhecimento em relação ao eixo microbiota-intestino-cérebro e ao seu funcionamento, através da realização de estudos que possam evidenciar a influência da microbiota intestinal na fisiopatologia dessas doenças esclarecendo os mecanismos envolvidos.

Desta forma pode ser possível, pela análise da microbiota, a previsão precoce de doenças relacionadas à disbiose através da identificação dessas alterações através de marcadores, como por exemplo metabolitos, permitindo ainda a prevenção e controlo dessas doenças.

Também o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas relacionadas com a modulação da microbiota intestinal e fundamentação mais pormenorizadas das terapêuticas já abordadas anteriormente (EL-SAYED *et al.*, 2021, QUIGLEY, 2017).

## Referências bibliográficas

- ARUMUGAM, Manimozhiyan *et al.* - Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**. . ISSN 0028-0836. 473:7346 (2011) 174–180. doi: 10.1038/nature09944.
- ASKAROVA, Sholpan *et al.* - The Links Between the Gut Microbiome, Aging, Modern Lifestyle and Alzheimer's Disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. . ISSN 22352988. 10:2020). doi: 10.3389/fcimb.2020.00104.
- BAQUERO, F.; NOMBELA, C. - The microbiome as a human organ. **Clinical Microbiology and Infection**. 18:4 (2012) 2–4.
- BARKO, P. C. *et al.* - The Gastrointestinal Microbiome: A Review. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 32:1 (2018) 9–25. doi: 10.1111/jvim.14875.
- BEAR, Tracey L. K. *et al.* - The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety. **Advances in Nutrition**. . ISSN 21565376. 11:4 (2020) 890–907. doi: 10.1093/advances/nmaa016.
- BIASUCCI, Giacomo *et al.* - Cesarean Delivery May Affect the Early Biodiversity of Intestinal Bacteria, Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/138/9/1796S/4750859>.
- BONAZ, B.; BAZIN, T.; PELLISSIER, S. - The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. **Frontiers in Neuroscience**. 12:49 (2018) 1–9.
- BRANISTE, V.; AL-ASMAKH, M.; KOWAL, C.; ANUAR, F.; ABBASPOUR, A.; TÓTH, M.; KORECKA, A.; BAKOCEVIC, N.; NG, L.; KUNDU, P.; GULYÁS, B.; HALLDIN, C.; HULTENBY, K.; NILSSON, H.; HEBERT, H.; VOLPE, B.; DIAMOND, B.; PETTERSSON, S. - The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. **Science of the Total Environment**. 6:263 (2014) 1–24.
- CAMARA-LEMARROY, Carlos R. *et al.* - The intestinal barrier in multiple sclerosis: Implications for pathophysiology and therapeutics. **Brain**. . ISSN 14602156. 141:7 (2018) 1900–1916. doi: 10.1093/brain/awy131.
- CLAESSON, Marcus J. *et al.* - Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. **Proceedings of the National Academy of Sciences of**

the **United States of America**. . ISSN 10916490. 108:SUPPL. 1 (2011) 4586–4591. doi: 10.1073/pnas.1000097107.

CRESCI, Gail A.; BAWDEN, Emmy - Gut microbiome: What we do and don't know. **Nutrition in Clinical Practice**. . ISSN 19412452. 30:6 (2015) 734–746. doi: 10.1177/0884533615609899.

CRYAN, J.; O'RIORDAN, K.; COWAN, C.; SANDHU, K.; BASTIAANSEN, T.; BOEHME, M.; CODAGNONE, M.; CUSSOTTO, S.; FULLING, C.; GOLUBEVA, A.; GUZZETTA, K.; JAGGAR, M.; LONG-SMITH, C.; LYTE, J.; MARTIN, J.; MOLINERO-PEREZ, A.; MOLONEY, G.; MORELLI, E.; MORILLAS, E.; O'CONNOR, R.; CRUZ-PEREIRA, J.; PETERSON, V.; REA, K.; RITZ, N.; SHERWIN, E.; SPICHAK, S.; TEICHMAN, E; WOUW, M.; VENTURA-SILVA, A.; WALLACE-FITZSIMONS, S.; HYLAND, N.; CLARKE, G.; DINAN, T. - The Microbiota-Gut-Brain Axis. **Physiological Reviews**. 99:4 (2019) 1877–2013.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. - The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**. . ISSN 08898553. 46:1 (2017) 77–89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007.

EL-SAYED, Amr; ALEYA, Lotfi; KAMEL, Mohamed - Microbiota's role in health and diseases. **Environmental Science and Pollution Research**. . ISSN 16147499. 28:28 (2021) 36967–36983. doi: 10.1007/s11356-021-14593-z.

FLOWERS, Stephanie A.; WARD, Kristen M.; CLARK, Crystal T. - The gut microbiome in bipolar disorder and pharmacotherapy management. **Neuropsychobiology**. . ISSN 14230224. 79:1 (2020) 43–49. doi: 10.1159/000504496.

GIACOMIN, Paul R. *et al.* - Chronic helminth infection perturbs the gut-brain axis, promotes neuropathology, and alters behavior. **Journal of Infectious Diseases**. . ISSN 15376613. 218:9 (2018) 1511–1516. doi: 10.1093/infdis/jiy092.

GOMAA, Eman Zakaria - Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**. . ISSN 15729699. 113:12 (2020) 2019–2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7.

- GUARNER, Francisco; MALAGELADA, Juan-R. - Gut flora in health and disease. **The Lancet**. ISSN 01406736. 361:9356 (2003) 512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
- HAO, Wen Zhi *et al.* - A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome. **Psychiatry Research**. . ISSN 18727123. 284:2020). doi: 10.1016/j.psychres.2019.112691.
- HASAN MOHAJERI, M. *et al.* - Relationship between the gut microbiome and brain function. **Nutrition Reviews**. . ISSN 17534887. 76:7 (2018) 481–496. doi: 10.1093/nutrit/nuy009.
- JALANKA-TUOVINEN, Jonna *et al.* - Intestinal Microbiota in Healthy Adults: Temporal Analysis Reveals Individual and Common Core and Relation to Intestinal Symptoms. **PLoS ONE**. . ISSN 1932-6203. 6:7 (2011) e23035. doi: 10.1371/journal.pone.0023035.
- JANDHYALA, S.; TALUKDAR, R.; SUBRAMANYAM, C.; VUYYURU, H.; SASIKALA, M.; REDDY, D. - Role of the normal gut microbiota. **World Journal of Gastroenterology**. 21:29 (2015) 8787–8803.
- KATAOKA, Keiko - General feature of human intestinal microbiota- The intestinal microbiota and its role in human health and disease.
- KIM, Y.; SHIN, C. - The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. **Current Neuropharmacology**. 16:5 (2018) 559–573.
- LIANG, S.; WU, X.; JIN, F. - Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota–Gut–Brain Axis. **Frontiers in Integrative Neuroscience**. 12:33 (2018) 1– 24.
- LYNCH, Susan V.; PEDERSEN, Oluf - The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. **New England Journal of Medicine**. . ISSN 0028-4793. 375:24 (2016) 2369–2379. doi: 10.1056/nejmra1600266.
- MALAN-MULLER, Stefanie *et al.* - The gut microbiome and mental health: Implications for anxiety- and trauma-related disorders. **OMICS A Journal of Integrative Biology**. . ISSN 15578100. 22:2 (2018) 90–107. doi: 10.1089/omi.2017.0077.

- MATIJJASIC, Mario *et al.* - Gut microbiome more than bacterias- microbiome, virome, archeoma and eukaryotic parasites.
- MILANI, C.; DURANTI, S.; BOTTACINI, F.; CASEY, E.; TURRONI, F.; MAHONY, J.; BELZER, C.; PALACIO, S.; MONTES, S.; MANCABELLI, L.; LUGLI, GABRIELE A.; RODRIGUEZ, J.; BODE, L.; VOS, W.; GUEIMONDE, M.; MARGOLLES, A.; SINDEREN, D.; VENTURA, M. - The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. 81:4 (2017) 1–67.
- ODAMAKI, T.; KATO, K.; SUGAHARA, H.; HASHIKURA, N.; TAKAHASHI, S.; XIAO, J.; ABE, F.; OSAWA, R. - Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. **BMC Microbiology**. 16:90 (2016) 1– 12.
- OCHOA-REPÁRAZ, Javier; KASPER, Lloyd H. - Gut microbiome and the risk factors in central nervous system autoimmunity. **FEBS Letters**. . ISSN 18733468. 588:22 (2014) 4214–4222. doi: 10.1016/j.febslet.2014.09.024.
- OTTMAN, Noora *et al.* - The function of our microbiota: who is out there and what do they do? **Frontiers in cellular and infection microbiology**. . ISSN 22352988. 2:2012) 104. doi: 10.3389/fcimb.2012.00104.
- PEIRCE, Jason M.; ALVIÑA, Karina - The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. **Journal of Neuroscience Research**. . ISSN 10974547. 97:10 (2019) 1223–1241. doi: 10.1002/jnr.24476.
- PETRA, A.; PANAGIO TIDOU, S.; HATZIAGELAKI, E.; STEWART, J.; THEOHARIDES, T. - Gut-microbiota-brain axis and effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. **Clinical Therapeutics**. 37:5 (2016) 984–995.
- PITKANEN, Mervi L. S.; STEVENS, Tom; KOPELMAN, Michael D. - Neuropsychiatric disorders. **Oxford Textbook of Medicine**. [S.l.] : Oxford University Press, 2010. p. 5268–5283.

- QUIGLEY, Eamonn M. M. - Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. **Current Neurology and Neuroscience Reports**. . ISSN 15346293. 17:12 (2017). doi: 10.1007/s11910-017-0802-6.
- RISTORI, Maria Vitória *et al.* - Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of the gut microbiota by nutritional interventions.
- ROY SARKAR, Suparna; BANERJEE, Sugato - Gut microbiota in neurodegenerative disorders. **Journal of Neuroimmunology**. . ISSN 18728421. 328:2019) 98–104. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.004.
- SARKAR, S.; BANERJEE, S. - Gut microbiota in neurodegenerative disorders. **Journal of Neuroimmunology**. 328 (2019) 98–104.
- SIDHU, Mayenaaz; POORTEN, David VAN DER - The gut microbiome.
- SILBERGELD, Ellen K. - The Microbiome: Modulator of Pharmacological and Toxicological Exposures and Responses. Em **Toxicologic Pathology**. [S.l.] : SAGE Publications Inc., 1 Jan. 2017
- SIRISINHA, Stitaya - Potential impact of gut microbiota on health: current status and future challenges. 2016).
- SPIELMAN, L. ; GIBSON, D. ; KLEGERIS, A. - Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. **Neurochemistry International**. 120 (2018) 149–163.
- THURSBY, E.; JUGE, N. - Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical**.
- TRZECIAK, Paulina; HERBET, Mariola - Role of the intestinal microbiome, intestinal barrier and psychobiotics in depression. **Nutrients**. . ISSN 20726643. 13:3 (2021) 1–27. doi: 10.3390/nu13030927.
- VENDRIK, K.; OOIJEVAAR, R.; JONG, P.; LAMAN, J.; OOSTEN, B.; HILTEN, J.; DUCARMON, Q.; KELLER, J.; KUIJPER, E.; CONTARINO, M. - Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. 10:98 (2020) 1–33.

WANG, H.; WANG, Y. - Gut microbiota-brain axis. **Chinese Medical Journal**. 129:19 (2016) 2373–2380.

WEERSMA, Rinse K.; ZHERNAKOVA, Alexandra; FU, Jingyuan - Interaction between drugs and the gut microbiome. **Gut**. . ISSN 14683288. 69:8 (2020) 1510–1519. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204.

YOUNG, Vincent B. - The role of the microbiome in human health and disease: An introduction for clinicians. **BMJ (Online)**. . ISSN 17561833. 356:2017). doi: 10.1136/bmj.j831.

ŻÓŁKIEWICZ, Jakub *et al.* - Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. **Nutrients**. . ISSN 20726643. 12:8 (2020) 1–17. doi: 10.3390/nu12082189.

ZHU, S.; JIANG, Y.; XU, K.; CUI, M.; YE, W.; ZHAO, G.; JIN, L.; CHEN, X. - The progress of gut microbiome research related to brain disorders. **Journal of Neuroinflammation**. 17:25 (2020) 1–20.