

Carolina Mariana Pinto Abreu

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dibenzodioxinas policloradas e dibenzofuranos policlorados em leite materno” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Catarina Araújo Barreto, Dra. Filipa Sales e da Professora Doutora Celeste de Matos Lino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Carolina Mariana Pinto Abreu

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dibenzodioxinas policloradas e dibenzofuranos policlorados em leite materno” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Catarina Rodrigues Pinheiro Araújo Barreto, Dr.^a Filipa Joana dos Ramos Sales e da Professora Doutora Celeste de Matos Lino, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Carolina Mariana Pinto Abreu, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011170568, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dibenzodioxinas policloradas e dibenzofuranos policlorados em leite materno” 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, 12 de setembro de 2017.

Carolina Mariana Pinto Abreu

(Carolina Mariana Pinto Abreu)

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste documento único, que engloba não só os relatórios de estágios, como também, a monografia, representa o culminar de um ciclo da minha vida. Por esse motivo, os agradecimentos estendem-se a todos os anos de curso.

Em primeiro lugar agradeço à minha orientadora interna, Professora Doutora Celeste de Matos Lino, pela orientação na elaboração da monografia, assim como por toda a disponibilidade demonstrada.

À Dr.^a Filipa Joana dos Ramos Sales, orientadora externa, pela orientação no decorrer do estágio curricular e pela elaboração do relatório. À excelentíssima equipa do núcleo farmacêutico do SESARAM, E.P.E., pela dedicação e apoio prestados durante todo o meu estágio.

À Dr.^a Catarina Rodrigues Pinheiro Araújo Barreto, orientadora externa, por todo o encaminhamento e apoio ao longo dos meses de estágio, assim como na elaboração do relatório. À Dr.^a Andreia Freitas, Dr.^a Raquel Ferreira, Lissete Silva, Bárbara Baldaia e Antonela Andrade por todo o carinho, apoio, dedicação, empenho e amizade demonstrado numa fase crucial da minha formação académica. Guardo a excelentíssima equipa da Farmácia Nova da Penteada na memória, com carinho.

Agradeço às amigas que Coimbra me deu: Ana Catarina, Alexandra Carvalho, Beatriz Ferreira, Dina Rodriguez, Inês Bica, Joana Nova, Judite Coimbra, Maria João Almeida, Maria Veloso, Marta Mota, Sofia Gomes, Sofia Leal e Tânia Carvalho. A vossa amizade e camaradagem, ao longo dos anos de curso, foi impreterível.

Grata às minhas *“mais que tudo”*: Carolina Germana, Catarina Paixão, Maria Rezende e Teresa Araújo. O vosso apoio é incessante e sem dúvida notório, nesta fase final.

Ao Guilherme o meu muito obrigada. Todo o companheirismo e incentivo foram insubstituíveis.

Mãe, Pai e Mano, para vocês não há palavras. Sem o vosso apoio incondicional, incentivo e presença nada seria possível.

	Página
I RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	
LISTA DE ABREVIATURAS	8
RESUMO E PALAVRAS-CHAVE	9
ABSTRACT AND KEYWORDS	9
1 INTRODUÇÃO	10
2 FARMÁCIA NOVA DA PENTEADA	11
3 ANÁLISE SWOT	11
3.1 PONTOS FORTES	12
3.1.1 Etapas e duração do estágio	12
3.1.2 Localização e instalações da farmácia	12
3.1.3 Equipa técnica	13
3.1.4 Sistema informático <i>Sifarma 2000</i> [®]	13
3.1.5 Unidades curriculares do MICF	13
3.1.6 VALORMED [®]	13
3.1.7 Receção de encomendas e armazenamento	14
3.1.8 Medição de parâmetros bioquímicos	14
3.1.9 Conferência de prazos de validade	14
3.1.10 Preparação de medicamentos manipulados	15
3.1.11 Conferência e organização do receituário	15
3.1.12 Dispensa de medicamentos para lares e para a APCM	16
3.1.13 Observação de atendimentos	16
3.1.14 Utentes fidelizados	16
3.1.15 Atendimento de excelência	16
3.1.16 Dinamização da farmácia	16
3.1.17 Formações internas e externas	17
3.2 PONTOS FRACOS	17
3.2.1 Medicamentos e produtos farmacêuticos diversificados	17
3.2.2 Receitas manuais	17
3.2.3 Prescrição por DCI e dispensa de medicamentos prescritos	18
3.2.4 Inexperiência profissional	18
3.3 OPORTUNIDADES	18
3.3.1 Prescrição eletrónica desmaterializada – Receitas sem papel (RSP)	18
3.3.2 Ações da Farmácia Nova da Penteada	19
3.3.3 Divulgação de promoções e campanhas nas redes sociais	19
3.3.4 Plano curricular do MICF	20
3.4 AMEAÇAS	20
3.4.1 Grande quantidade de laboratórios de medicamentos genéricos	20
3.4.2 Medicamentos esgotados	20
3.4.3 Utentes mais informados e com menor poder de compra	21
3.4.4 Alterações nos preços e participações	21
3.4.5 Automedicação	21

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
II RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR	
LISTA DE ABREVIATURAS	24
RESUMO E PALAVRAS-CHAVE	25
ABSTRACT AND KEYWORDS	25
1 INTRODUÇÃO	26
2 SESARAM, E.P.E.	27
3 ANÁLISE SWOT	28
3.1 PONTOS FORTES	28
3.1.1 Etapas e duração do estágio	28
3.1.2 Equipa técnica	28
3.1.3 Sistema informático ATRIUM®	29
3.1.4 Unidades curriculares do MICF	29
3.1.5 Manuais do SESARAM, E.P.E.	29
3.1.6 Gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos	29
3.1.7 Receção de encomendas	30
3.1.8 Ambulatório	30
3.1.9 Ensaios clínicos	30
3.1.10 Contagem de <i>stocks</i> e pedido de requisições	30
3.1.11 Verificação da medicação dispensada	30
3.1.12 Revisão de <i>stocks</i>	31
3.1.13 Hospital Dr. João de Almada	31
3.1.14 Hospital dos Marmeleiros	31
3.1.15 Unidade de Saúde Atalaia Living Care	31
3.1.16 <i>Pyxis</i> ®	32
3.1.17 Farmacotecnia	32
3.1.18 Centro de Informação do Medicamento	32
3.1.19 Formações internas e externas	33
3.1.20 Radiofarmácia	33
3.2 PONTOS FRACOS	33
3.2.1 Insularidade	33
3.2.2 Distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório	33
3.2.3 Grande variedade de produtos	34
3.2.4 Estágio de carácter observacional	34
3.3 OPORTUNIDADES	34
3.3.1 Radiofarmácia	34
3.3.2 Preparação de citotóxicos	34
3.3.3 Reconciliação terapêutica	35
3.3.4 Plano curricular do MICF	35
3.4 AMEAÇAS	35
3.4.1 Processo de escolha e aquisição de medicamentos	35
3.4.2 Mudança de medicamentos todos os anos	35
3.4.3 Insularidade	36
3.4.4 Rutura de <i>stock</i>	36
3.4.5 Verificação da medicação dispensada	36

3.4.6 Inexistência de temperatura controlada	36
3.4.7 Preparação de citotóxicos pelo enfermeiro	36
3.4.8 Sala de pesagens	37
3.4.9 Dimensão da Unidade de Misturas Intravenosas	37
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
III MONOGRAFIA: DIBENZODIOXINAS POLICLORADAS E DIBENZOFURANOS POLICLORADOS EM LEITE MATERNO	
LISTA DE ABREVIATURAS	39
RESUMO E PALAVRAS-CHAVE	40
ABSTRACT AND KEYWORDS	41
1 INTRODUÇÃO	42
2 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	43
3 ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE	43
4 OCORRÊNCIA	45
5 IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE DAS CRIANÇAS	59
6 METODOLOGIAS ANALÍTICAS	62
7 CONCLUSÃO	65
BIBLIOGRAFIA	67

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



LISTA DE ABREVIATURAS

AMI	Assistência Médica Internacional
APCM	Associação de Paralisia Cerebral da Madeira
CNP	Código Nacional do Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
EC	Estágio Curricular
FC	Farmácia Comunitária
FNP	Farmácia Nova da Penteadada
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS	Imposto sobre o Rendimento de Pessoas Singulares
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MM	Medicamento Manipulado
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NIF	Número de Identificação Fiscal
PA	Pressão Arterial
PIC	Preço Inscrito na Cartonagem
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Região Autónoma da Madeira
RE	Relatório de Estágio
RSP	Receitas Sem Papel
SA	Substância Ativa
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)
UC	Unidade Curricular

RESUMO

O presente relatório de estágio em farmácia comunitária, tem como objetivo descrever e avaliar o estágio curricular, realizado na Farmácia Nova da Penteada, na Região Autónoma da Madeira, através de uma análise SWOT. Esta análise contempla os Pontos Fortes, os Pontos Fracos, as Oportunidades e as Ameaças, inerentes ao estágio.

PALAVRAS-CHAVE

Estágio Curricular; Relatório de Estágio; Farmácia Comunitária.

ABSTRACT

The present internship report on community pharmacy, aims to describe and evaluate the curricular internship, performed at “Farmácia Nova da Penteada”, through a SWOT analysis. This analysis considers the strengths, weaknesses, opportunities and threats associated with the internship.

KEYWORD

Curricular Internship; Internship Report; Community Pharmacy.

I | INTRODUÇÃO

O documento que seguidamente se apresenta advém da realização do Estágio Curricular (EC) em Farmácia Comunitária (FC). O referido estágio, pertence ao plano curricular lecionado no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, durante o segundo semestre do último ano de estudos.

O intuito do desenvolvimento do EC baseia-se na ligação que deverá existir entre os conceitos teoricamente abordados ao longo do curso e a vertente prática profissional. Na última, o farmacêutico é confrontado com uma equipa pluridisciplinar e encontra-se em constante contacto com o utente. O farmacêutico no âmbito da FC, é o elo de ligação entre o utente e o medicamento, tornando-se assim responsável pelo aconselhamento ao utente, pela promoção da adesão à terapêutica e pelo uso racional do medicamento, regendo-se pela ética e deontologia profissional.

O presente relatório reflete a experiência de estágio em FC na Farmácia Nova da Penteada (FNP). Esta localiza-se na cidade do Funchal – Região Autónoma da Madeira (RAM) –, sob orientação da Dr.^a Catarina Rodrigues Pinheiro Araújo Barreto, Diretora-Técnica e proprietária da farmácia. O EC decorreu entre o dia 13 de março de 2017 e o dia 30 de junho de 2017, com a duração de 651 horas.

Complementarmente foi requerida a realização de um Relatório de Estágio (RE). O mesmo pretende abordar os aspetos inerentes à atividade decorrida durante o período de estágio, através de uma análise SWOT¹. Esta análise, contempla os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*), inerentes ao estágio, englobando a prática e conhecimentos adquiridos ao longo do mesmo e do MICF.

¹ A Análise SWOT é uma ferramenta de gestão muito utilizada pelas empresas para o diagnóstico estratégico. O termo SWOT é composto pelas iniciais das palavras *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças).⁵²

2| FARMÁCIA NOVA DA PENTEADA

A Farmácia Nova da Penteada (FNP) localiza-se no Caminho da Penteada nº36A desde 17 de fevereiro de 2012, na freguesia de São Roque, no Funchal. O horário de funcionamento é das 9h às 20h (ininterrupto), de segunda a sexta, e aos sábados das 9h às 13h. A FNP não se encontra nas escalas de turnos de serviços permanentes.

A direção técnica é assumida pela Dr.^a Catarina Rodrigues Pinheiro Araújo Barreto, sendo esta coadjuvada por farmacêuticas, técnicas de farmácia e por pessoal devidamente habilitado¹. A restante equipa técnica é constituída pelo quadro farmacêutico – Dr.^a Andreia Freitas e a Dr.^a Raquel Ferreira – e pelo quadro não farmacêutico – Lissete Silva, Bárbara Baldaia e ainda pela Antonela Andrade e Alexandra Pita.

A área destinada ao público é um espaço amplo, luminoso, moderno e acolhedor que facilita a circulação dos utentes, bem como a aproximação destes aos quatro balcões de atendimento. Esta área detém um conjunto de lineares e gôndolas que subdividem e organizam o espaço, permitindo assim expor e promover os diversos produtos em diferentes zonas. Este zonamento está destinado a áreas como: nutrição infantil, puericultura, suplementos alimentares, dermocosmética, higiene oral e capilar. Complementarmente encontra-se também um gabinete de atendimento personalizado ao público, um gabinete de direção técnica, um laboratório, um armazém e umas instalações sanitárias¹. Além disso, a FNP é dotada do sistema CashGuard[®], sendo este um equipamento que substitui a caixa e tem como finalidade rececionar o dinheiro e emitir o troco automaticamente.

A medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos, a preparação de medicamentos manipulados e as consultas de aconselhamento nutricional associados à dieta EasySlim[®], são serviços que a FNP disponibiliza aos seus utentes.

A farmácia coopera com a VALORMED[®], a qual tem a responsabilidade de gerir os resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso², bem como está também associada à campanha de reciclagem de radiografias da Assistência Médica Internacional (AMI).

3| ANÁLISE SWOT

A análise que se segue aborda o Estágio Curricular (EC) relativamente à sua frequência, à integração da aprendizagem teórica em contexto prático, e à adequação do curso relativamente às exigências profissionais. Esta análise (SWOT) avalia e reflete os Pontos Fortes (*Strenghts*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) do EC em Farmácia Comunitária (FC) realizado na Farmácia Nova da

Penteada (FNP). O estágio decorreu ao longo de dezasseis semanas, com um total de 651 horas.

3.1| PONTOS FORTES

3.1.1| Etapas e duração do estágio

O estágio foi dividido em várias etapas. A fase inicial do mesmo compreendeu o trabalho de *back office*. Aqui são realizadas tarefas como: receção de encomendas, armazenamento dos produtos nos locais devidos, realização de devoluções, organização dos lineares e gôndolas, organização do receituário, realização de parâmetros bioquímicos e antropométricos, e preparação de medicamentos manipulados. Simultaneamente, observou-se os atendimentos feitos ao público, bem como se realizou a parte eletrónica dos mesmos, permitindo a familiarização com o sistema informático *Sifarma 2000*[®].

Consoante a autonomia demonstrada, inicia-se a realização de tarefas de forma individual, nomeadamente o atendimento, tendo sempre o apoio da equipa técnica para o esclarecimento de qualquer dúvida ou questão. Este apoio é crucial para a segurança e confiança do estagiário, especialmente nos primeiros contactos com o utente. Assim, a FNP garantiu que a duração e as etapas do EC fossem graduais, sendo benéfico para a aprendizagem do estagiário.

3.1.2| Localização e instalações da farmácia

A Farmácia Nova da Penteada está localizada numa das freguesias com maior densidade populacional da cidade do Funchal, ocupando um local de destaque numa zona habitacional com áreas de comércio, restauração e serviços de saúde nas proximidades. A população-alvo desta farmácia abrange várias faixas etárias, bem como vários grupos socioeconómicos.

As instalações da FNP são recentes, modernas e profissionais, localizadas no rés-do-chão de um edifício, com o símbolo “cruz verde” e um letreiro “Farmácia Nova da Penteada”. A fachada desta é composta pela porta de entrada, que garante acessibilidade a todos os cidadãos (inclusive os portadores de deficiência), e por uma montra publicitária e promocional. Adicionalmente, dispõe de instalações adequadas a todos as tarefas realizadas no *back office*, bem como de uma vasta gama de produtos expostos nos lineares e nas gôndolas, que se encontram devidamente identificados e etiquetados com o respetivo Preço de Venda ao Público (PVP).

Posto isto, a localização, os diferentes tipos de público-alvo, a panóplia de produtos e as ótimas instalações da farmácia constituem um ponto forte do estágio curricular na FNP.

3.1.3| Equipa técnica

A FNP é composta por uma equipa multidisciplinar de sete elementos jovens, dinâmicos, unidos e que promovem um excelente ambiente de trabalho. É uma equipa onde os vários membros conhecem as suas funções e responsabilidades, conduzindo ao bom funcionamento da farmácia. O companheirismo, entreaajuda, simpatia, profissionalismo e ética da equipa contribuem igualmente para o bom funcionamento. Tais fatores permitem uma ótima integração do estagiário, pois todos os profissionais são muito prestáveis, auxiliando sempre nas dúvidas e questões, bem como demonstrando muito respeito por este. Além disso, este tem a possibilidade de realizar as tarefas autonomamente.

3.1.4| Sistema informático Sifarma 2000®

O programa informático utilizado pela FNP é o *Sifarma 2000®* – *software* utilizado pela grande maioria das farmácias portuguesas. São inúmeras as atividades realizadas através deste, como: encomendas, receção de encomendas, etiquetagem de produtos de venda livre, devoluções de produtos, controlo de prazos de validade, organização e gestão do receituário, faturação, criação de fichas de acompanhamento dos utentes, informação científica atualizada e organizada dos medicamentos, e realização de vários tipos de venda – sem participação, com participação e suspensão.

É um *software* desenvolvido para facilitar a atividade farmacêutica e permitir uma prestação de cuidados mais seguros e adequados, sendo um dos melhores programas informáticos de gestão e organização no âmbito da farmácia comunitária.

3.1.5| Unidades curriculares do MICF

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra constitui um ponto forte na formação académica do estagiário. Este apresenta um ensino de qualidade, lecionado por profissionais com extremas qualidades e capacidades. Além disso, diversas unidades curriculares (UC) fornecem ferramentas específicas, indispensáveis ao EC em FC, sendo caso disso as Farmacologias, Dermofarmácia e Cosmética, Preparações de Uso Veterinário, bem como Intervenção Farmacêutica em Auto-cuidados de Saúde e Fitoterapia.

3.1.6| VALORMED®

A FNP trabalha em parceria com a sociedade VALORMED®. Esta recolhe os medicamentos fora de validade ou sem uso, bem como as embalagens vazias. Durante o EC foi constatado que os utentes se encontram sensibilizados para esta ação de proteção do ambiente, promovida pela farmácia. Tal revela uma consciencialização por parte da população para a eliminação correta, atenta, adequada e específica dos resíduos.

3.1.7| Receção de encomendas e armazenamento

As funções de *back office* são importância para o bom funcionamento da farmácia, pois este depende da eficácia de receção de encomendas e do armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde.

As encomendas são entregues na farmácia fazendo-se acompanhar de uma fatura original e duplicada. Nestas são descritas informações como: o fornecedor, a farmácia, o número da fatura, o código nacional do produto (CNP), a quantidade, o preço de venda à farmácia (PVF), o PVP, bem como o valor total faturado. A receção das encomendas é realizada no *Sifarma 2000*[®], através da funcionalidade onde se encontram as encomendas efetuadas. São introduzidos todos os produtos, verificados os prazos de validade, as margens dos medicamentos sem preço inscrito na cartonagem (PIC) são acertadas e o valor total faturado confirmado. É uma tarefa que exige muito rigor, pois qualquer erro cometido leva à alteração de *stocks* e ao incorreto registo de preços. Concluída esta tarefa, os medicamentos e produtos farmacêuticos são armazenados nos respetivos lugares.

No presente EC estas foram as primeiras tarefas realizadas com o auxílio do elemento da equipa responsável e, posteriormente, de forma autónoma. É uma fase essencial para o estagiário, pois permite a familiarização com os produtos da farmácia, bem como com os locais de armazenamento.

3.1.8| Medição de parâmetros bioquímicos

No doente com hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia, a autovigilância no tratamento é crucial. Assim, a FNP detém o serviço farmacêutico que auxilia a vigilância e monitorização destes doentes. No gabinete de atendimento ao público, são medidos os seguintes parâmetros bioquímicos: glicémia, colesterol total e triglicéridos. No presente estágio, surge a oportunidade de realizar, diariamente, estas medições, bem como a medição da pressão arterial (PA) e de parâmetros antropométricos, como: altura, peso e índice de massa corporal (IMC). Estas são tarefas que permitem a consolidação de conhecimentos adquiridos, o aperfeiçoamento da técnica e o diálogo com o utente. A prestação destes serviços por parte da FNP, fomenta a autovigilância na população e a consciencialização para os riscos associados.

3.1.9| Conferência de prazos de validade

Todos os meses na FNP se procede à conferência dos prazos de validade de todos os medicamentos e produtos existentes. Através do *Sifarma 2000*[®] é obtida uma listagem que indica os prazos de validade que expiram dentro de três meses. O prazo de validade desses produtos é conferido e, ou são devolvidos ao armazenista ou o prazo de validade é corrigido

no sistema. Na devolução ao armazenista resultam três situações: emissão de nota de crédito, envio do mesmo produto ou de outro, ou devolução não aceite.

No presente EC, todas as fases deste procedimento foram acompanhadas. Revelou-se importante pois é fundamental assegurar a qualidade do medicamento e produtos farmacêuticos, bem como a segurança do utente.

3.1.10| Preparação de medicamentos manipulados

O medicamento manipulado (MM) é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, sob a direta responsabilidade de um farmacêutico³. A preparação de um MM utiliza geralmente técnicas laboratoriais simples, contudo o farmacêutico deve assegurar a qualidade desta e a segurança do medicamento. As operações de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo deverão efetuar-se num espaço adequado, designado por laboratório.⁴

À FNP chegam algumas receitas para a preparação de MM. Esta possui um laboratório provido de equipamento mínimo obrigatório¹. A preparação de MM revela-se um ponto forte, tanto pela frequência com que estes são prescritos, bem como pela possível fidelização de novos utentes. É uma tarefa que permite um papel ativo do estagiário, pois são apresentadas várias oportunidades de preparação de MM destinados a aplicação cutânea, como: pomada de vaselina salicilada a 5% e 10%, solução alcoólica de ácido bórico à saturação, creme de permetrina a 5%. Estas foram preparadas segundo o Formulário Galénico Português, bem como as respetivas fichas de preparação preenchidas e guardadas por um período mínimo de 3 anos na farmácia. Adicionalmente, são verificadas as características organolépticas, é elaborado o rótulo e procede-se ao cálculo do PVP. Este é realizado com base nos valores das matérias-primas, dos materiais de embalagem e dos honorários de preparação. Além da preparação de MM, o estagiário realiza preparações extemporâneas, como a reconstituição de antibióticos para pediatria.

3.1.11| Conferência e organização do receituário

Na FNP todo o processo que envolve o receituário encontra-se organizado, sendo reconhecido por cada profissional a responsabilidade que esta tarefa acarreta na gestão e organização da farmácia. No momento da dispensa dos medicamentos, o profissional verifica se todos os critérios são cumpridos. Contudo, uma segunda confirmação é realizada pelos profissionais da farmácia responsáveis por esta tarefa. A dupla verificação, minimiza os equívocos, evitando prejuízos para o utente e para a farmácia. Posteriormente, as receitas são organizadas em lotes de trinta, consoante o plano de participação. O estagiário participa em todo este processo minucioso, onde são transmitidos todos os conhecimentos teóricos envolvidos.

3.1.12| Dispensa de medicamentos para lares e para a APCM

A Farmácia Nova da Penteada responsabiliza-se pela dispensa individual da medicação para os utentes do Centro Social Paroquial da Sagrada Família - Lar São Francisco e para a Associação de Paralisia Cerebral da Madeira (APCM). Este protocolo permite ao estagiário realizar mensalmente esta tarefa, familiarizando-se com os nomes comerciais, com as dosagens, bem como com as embalagens da medicação dispensada.

3.1.13| Observação de atendimentos

A observação de atendimentos realizados pela equipa técnica revela-se importante para a compreensão do grau de contacto existente com o público. A abordagem ao utente oscila perante se o mesmo se faz acompanhar de receita ou não, bem como se se trata de um cliente fidelizado na farmácia. A dispensa de medicamentos e produtos de saúde exige uma responsabilidade colossal por parte do farmacêutico. Tal facto, torna a observação do atendimento uma fase importante.

3.1.14| Utentes fidelizados

A fidelidade do utente poderá também estar dependente do grau de satisfação deste em relação ao serviço e atendimento que foi prestado. No decorrer do presente EC, foi notório que muitos utentes frequentam, diária e/ou semanalmente, a FNP, demonstrando, por vezes, o agrado de frequentar este espaço desde a sua abertura. O elevado número de utentes fidelizados contribui para o crescimento de vendas, bem como para uma gestão do *stock* otimizada.

3.1.15| Atendimento de excelência

A equipa técnica da FNP possui bons conhecimentos sobre a arte de comunicar, conduzindo a uma adequada interação com o utente. A simpatia, educação, honestidade, empatia, boa postura, competência e preocupação pelo utente são a base do atendimento de excelência realizado nesta farmácia. É uma equipa que reúne todos os esforços, com prontidão, para resolver as situações apresentadas. Estagiar neste estabelecimento permite um crescimento e enriquecimento profissional, bem como pessoal, onde toda a equipa transmite os valores de um atendimento diferenciado e exemplar.

3.1.16| Dinamização da farmácia

As campanhas e promoções desenvolvidas na farmácia levam à reestruturação dos lineares, bem como à divulgação das mesmas. No presente EC, foram várias as ações de dinamização da farmácia. A FNP tem um folheto mensal, onde são destacados produtos em campanha ou com promoção, sendo esta uma iniciativa que gera satisfação na população e leva, por vezes, à compra dos mesmos. Presenciou-se duas ações de promoção da saúde perto da população – uma no adro da Igreja de São Roque e outra no mercado dos

lavradores, no Funchal – para a determinação da PA e da glicémia. São estas iniciativas que tornam o serviço da FNP diferenciado e com foco no bem-estar do utente.

3.1.17 | Formações internas e externas

As formações são muito importantes tanto para a aprendizagem do estagiário como para o crescimento enquanto profissional de saúde. Durante o período de estágio, foram inúmeras as ações de formação – tanto nas instalações da farmácia, como fora do espaço desta. Quanto às formações promovidas na farmácia pelos delegados de informação médica, a maioria teve como intuito a apresentação novos produtos. Já ao nível das formações externas, as marcas promovem formações mais extensas para as quais são convocados diversos estabelecimentos farmacêuticos. Estas são iniciativas importantes para o conhecimento detalhado, preciso e atualizado dos produtos vendidos na farmácia.

3.2 | PONTOS FRACOS

3.2.1 | Medicamentos e produtos farmacêuticos diversificados

São diversos os produtos que as farmácias comunitárias podem fornecer ao público: medicamentos, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto¹. Além da vasta gama de produtos, os medicamentos cuja substância ativa (SA) é a mesma, podem existir de distintos laboratórios, dosagens, formas farmacêuticas e número de unidades.

Esta diversidade apresenta uma vantagem para a farmácia, pois permite a satisfação do utente, bem como a sua fidelização. Contudo, tal leva a um desafio acrescido no decorrer do estágio, principalmente no aconselhamento farmacêutico de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). Aquando do confronto com a realidade laboral, é notório o desconhecimento da totalidade dos produtos existentes na farmácia, para e como deverão ser administrados, assim como o local de armazenamento. Todavia, com a experiência em farmácia comunitária e através da iniciativa do estagiário é possível colmatar este ponto fraco.

3.2.2 | Receitas manuais

Apesar do carácter obrigatório das receitas desmaterializadas, são diversas as situações onde são apresentadas receitas manuais, tais como: falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e até 40 receitas por mês. Estas requerem uma especial atenção por parte do farmacêutico, pois nem sempre a caligrafia é legível, tornando a leitura dos medicamentos prescritos, da dosagem, do tamanho da embalagem e da posologia dos

mesmos, dificultada. As receitas manuais, além de dificultarem o atendimento, requerem o máximo de cuidado, pois a má compreensão pode levar à cedência da medicação incorreta.

3.2.3| Prescrição por DCI e dispensa de medicamentos prescritos

A prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) uniformiza a prescrição. Isto permite ao utente informado a decisão da dispensa do medicamento de marca ou do medicamento genérico, salvo quando são impostas exceções pelo prescritor. Contudo, é uma situação que causa perturbação a alguns utentes, que manifestam a intenção de comprar especificamente o que está prescrito, não compreendendo a dinâmica da prescrição por DCI.

É uma situação que exige ao farmacêutico alguma tolerância face ao desconhecimento e relutância do utente. Este procura, através do diálogo, explicar o direito de opção do utente. Contudo, por vezes é necessária a visualização das embalagens da medicação habitual do utente, ficando esta situação facilitada quando são utentes frequentes e, através da ficha do utente no *Sifarma 2000*[®], acede-se à informação sobre a medicação regularmente administrada.

3.2.4| Inexperiência profissional

O trabalho do farmacêutico comunitário é envolto em responsabilidade. Qualquer erro cometido reverte em consequências negativas – com impacto direto no utente ou na gestão da farmácia. Posto isto, no decorrer do estágio, a insegurança e o receio de cometer erros levaram à necessidade de se confirmar diversas vezes as tarefas atribuídas. Contudo, a evolução, fruto da iniciativa para a realização de diversas tarefas, bem como o apoio da equipa, previnem a ocorrência de lapsos.

3.3| OPORTUNIDADES

3.3.1| Prescrição eletrónica desmaterializada – Receitas sem papel (RSP)

A partir do dia 1 de abril de 2016, a prescrição eletrónica desmaterializada adquiriu um carácter obrigatório, através do Despacho de 25 de fevereiro de 2016, para todas as entidades do serviço nacional de saúde (SNS). As RSP são um modelo eletrónico, onde os medicamentos são descritos por Denominação Comum Internacional (DCI). Além disso, estas permitem a prescrição simultânea de diferentes tipologias de medicamentos, podendo incluir fármacos comparticipados com tratamentos não comparticipados. Constitui um processo mais seguro e eficaz – no controlo de emissão e dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos. Contudo, inicialmente, apresentou algumas limitações e suscitou alguma vulnerabilidade para os utentes mais idosos, levando à sua implementação de forma gradual a nível nacional.^{5,6}

As RSP trazem vantagens para o utente, nomeadamente, a prescrição de todos os produtos de saúde num único receituário, a opção de adquirir parte ou a totalidade destes, bem como a preferência de o fazer em diferentes datas e estabelecimentos distintos.

No ponto de vista das farmácias, a desmaterialização da receita dá origem a várias oportunidades como: a simplificação dos procedimentos requeridos com o receituário, a limitação face à ocorrência de erros, bem como a diminuição do tempo despendido pelos farmacêuticos, libertando-os para outras tarefas.

3.3.2| Ações da Farmácia Nova da Penteada

As farmácias têm evoluído no sentido da prestação de serviços de saúde, levando à sua distinção. Tal facto, leva a que estas deixem de ser meramente locais de dispensa de medicamentos.

Na FNP, uma vez por semana, há consultas de nutrição realizadas por uma nutricionista da Dieta EasySlim®. Estas oferecem uma solução estruturada, segura e personalizada aos utentes que pretendem perder peso de forma saudável⁷. O utente reconhece este serviço como uma demonstração de preocupação do farmacêutico face ao bem-estar da população. Para além de permitir a fidelização de novos clientes, estes podem adquirir os produtos da dieta na farmácia, podendo conduzir a compras por impulso.

As ações de serviços de saúde fora da farmácia, como as decorridas no adro da igreja da freguesia ou no mercado da cidade, têm-lhes associados um ótimo *feedback* da população. O facto de se ir ao encontro da população, para a medição de parâmetros bioquímicas e da PA, satisfaz a mesma, bem como leva à visita de novos utentes ao local da farmácia. Estas ações, não só criam a oportunidade de fidelizar alguns clientes, como também potenciam a venda de alguns produtos com baixa rotação, como aparelhos de medição de pressão arterial.

O investimento em serviços diferenciados pela farmácia, centrado nas necessidades da população em geral, contribui para o restabelecimento da sustentabilidade da mesma. O farmacêutico tem um papel ativo na implementação destes serviços que constituem ideias inovadoras e oportunidades para o setor farmacêutico, bem como possibilita uma maior proximidade com a população, fortalecendo a confiança e fidelidade dos utentes.

3.3.3| Divulgação de promoções e campanhas nas redes sociais

A FNP utiliza o seu *facebook* oficial para divulgar e promover todas as suas promoções e campanhas, garantindo que os seus utentes estejam atualizados. Além disso, apresenta uma oportunidade para a farmácia fidelizar novos clientes, bem como alcançar o nicho de população jovem.

3.3.4| Plano curricular do MICF

O EC em FC permite indicar oportunidades de alteração e adaptação do plano curricular do MICF, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, consentindo uma otimizada preparação dos alunos que frequentarão o EC.

No ato da dispensa de medicamentos em farmácia comunitária, o farmacêutico é confrontado com diversas perguntas e dúvidas, por parte dos utentes, como deduções do IRS, o NIF da fatura ou acerca das comparticipações na apresentação de receita. Estes são temas cada vez mais abordados pelos utentes, face à dificuldade económica dos mesmos, bem como a despesa que a medicação acarreta para estes.

Deste modo, a abordagem de conteúdos teóricos durante o MICF – de diferenças entre fatura, fatura simplificada e recibo, os tipos de IVA existentes, as deduções para efeitos de IRS, o que o utente pode apresentar como despesa – revelam-se uma mais valia no desempenho do estagiário quando é abordado acerca destas questões, otimizando a sua prestação perante o utente, assim como aumentando a sua confiança ao balcão.

3.4| AMEAÇAS

3.4.1| Grande quantidade de laboratórios de medicamentos genéricos

O mercado de medicamentos genéricos é cada vez mais abrangente, existindo assim uma grande quantidade de laboratórios que produzem o mesmo medicamento genérico. Para a farmácia, esta gestão releva-se desafiante, pois não é possível ter em *stock* todos os medicamentos genéricos de cada laboratório. Consequentemente, por vezes as preferências do utente não são satisfeitas. Além disso, alguns utentes ainda não se encontram familiarizados com o conceito de medicamento genérico, demonstrando alguma relutância em compreender a diferença entre este e o medicamento da respetiva marca, bem como que embalagens diferentes de medicamentos genéricos correspondem à mesma substância ativa. Um conjunto de situações na prática do farmacêutico comunitário que coloca a sua credibilidade ajuizada pelo utente.

3.4.2| Medicamentos esgotados

Os medicamentos encontram-se muitas vezes rateados ou esgotados nos armazenistas e/ou nos laboratórios. É uma situação que torna inexequível uma resposta às necessidades dos utentes, por parte da farmácia. O utente, alheio ao circuito do medicamento, tem dificuldade em compreender que a falta de certos medicamentos não se revela um problema de gestão interna da farmácia, o que, muitas vezes, coloca a credibilidade do farmacêutico em causa.

No entanto, a insularidade não é problemática na realidade da farmácia comunitária, pois a maioria das encomendas são realizadas aos armazenistas da RAM, assim como se constata uma articulação entre farmácias locais.

3.4.3| Utentes mais informados e com menor poder de compra

Os utentes pretendem ser atendidos com celeridade e eficácia, com toda a informação necessária e com a melhor relação qualidade/preço. Além disso, estes estão cada vez mais informados e ativos na gestão da sua saúde, tendo a publicidade, os meios de comunicação social e a *internet* um papel crucial. A situação económica reduziu drasticamente o poder de compra da população em geral, tendo uma implicação direta na saúde dos utentes, uma vez que muitos não têm possibilidades económicas para adquirir os seus medicamentos, comprometendo o sucesso da terapêutica. Contudo, entidades como a segurança social ajudam os utentes carenciados através de um termo de responsabilidade com a Medicação Sujeita a Receita Médica (MSRM) mensal.

Perante esta realidade, o farmacêutico deverá ter a capacidade de responder assertivamente às solicitações do utente, delineando estratégias económicas, sendo sempre a decisão final do utente.

3.4.4| Alterações nos preços e participações

As alterações no valor dos medicamentos e nas participações, constituem uma ameaça para a farmácia e para o sucesso do atendimento, nomeadamente na interação do farmacêutico com o utente. Por vezes, estas alterações são interpretadas pelo utente como internas, ou seja, alterações levadas a cabo por decisão da farmácia. Tal fragiliza a confiança que o utente deposita no farmacêutico, desviando, muitas vezes, a atenção da principal função como profissional de saúde. Esta situação para além de dificultar o desempenho do papel do farmacêutico, prejudica a situação financeira da farmácia.

3.4.5| Automedicação

São diversas as situações em que os utentes se dirigem à farmácia solicitando um MSRM sem indicação médica, e muitas vezes este não é adequado à situação que este apresenta. A intervenção do farmacêutico é fulcral, tanto na prestação de todas as informações necessárias na cedência de MNSRM, como na consciencialização da população para os riscos da automedicação.

4| CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmácia comunitária é uma área farmacêutica que presta cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, servindo a comunidade sempre com a maior qualidade. O farmacêutico comunitário desempenha um papel relevante na sociedade, visto englobar o aconselhamento, a dispensa de medicamentos e o seu uso racional, promovendo assim a saúde e o bem-estar da sociedade. A relação farmacêutico-utente reflete o centro de toda esta atividade, tendo o farmacêutico o dever de se manter informado a nível científico, ético e legal, assumindo um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente, transmitindo assim segurança e confiança ao utente.

O estágio curricular em farmácia comunitária realizado na Farmácia Nova da Penteada, representa o culminar do percurso académico. Primordialmente, esta experiência permite ao estagiário contactar com a realidade da prática farmacêutica em âmbito comunitário, bem como consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Toda a equipa da Farmácia Nova da Penteada permitiu um completo desenvolvimento formativo como profissional de saúde, bem como pessoal. Toda a dedicação, carinho, apoio, disponibilidade, amabilidade e empenho demonstrados pela equipa, permite ao estagiário adquirir bases fundamentais para iniciar a sua atividade profissional com capacidades e competências para desempenhar o seu papel de farmacêutico na sociedade.

Em jeito de conclusão, o balanço final do estágio curricular é positivo, os objetivos propostos foram alcançados – tanto ao nível de realização pessoal, como ao nível da aquisição e consolidação de conhecimentos –, levando à formação de um profissional mais versátil e com experiência curricular diversificada, num mercado de trabalho cada vez mais exigente.

II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar



LISTA DE ABREVIATURAS

AO	Assistentes Operacionais
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CP	Cuidados Primários
DCI	Denominação Comum Internacional
DDU	Distribuição em Dose Unitária
EC	Estágio curricular
E.P.E.	Entidade Pública Empresarial
FH	Farmácia Hospitalar
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HM	Hospital dos Marmeleiros
HJA	Hospital Dr. João de Almada
HNM	Hospital Dr. Nélio Mendonça
IASAÚDE	Instituto de Administração da Saúde
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MIV	Misturas Intravenosas
MN	Medicina Nuclear
NF	Núcleo Farmacêutico
PNV	Plano nacional de vacinação
RAM	Região Autónoma da Madeira
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE	Relatório de estágio
RNS	Reposição por níveis de <i>stock</i>
RT	Reconciliação terapêutica
SESARAM, E.P.E.	Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, E.P.E.
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)
SF	Serviços Farmacêuticos
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
UC	Unidade Curricular
UCCI	Unidade de Cuidados Continuados Intensivos
UMIV	Unidade de Misturas Intravenosas

RESUMO

O presente relatório de estágio em farmácia hospitalar, tem como objetivo descrever e avaliar o estágio curricular, realizado no Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, E.P.E., através de uma análise SWOT. Esta análise contempla os Pontos Fortes, os Pontos Fracos, as Oportunidades e as Ameaças inerentes ao estágio.

PALAVRAS-CHAVE

Estágio Curricular; Relatório de Estágio; Farmácia Hospitalar.

ABSTRACT

The present internship report on hospital pharmacy, aims to describe and evaluate the curricular internship, performed at “Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, E.P.E.”, through a SWOT analysis. This analysis considers the strengths, weaknesses, opportunities and threats associated with the internship.

KEYWORDS

Curricular Internship; Internship Report; Hospital Pharmacy.

I | INTRODUÇÃO

O documento que seguidamente se apresenta advém da realização do Estágio Curricular (EC) em Farmácia Hospitalar (FH). O referido estágio pertence ao plano curricular lecionado no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, durante o segundo semestre do último ano de estudos.

O intuito do desenvolvimento do EC baseia-se na ligação que deverá existir entre os conceitos teoricamente abordados ao longo do curso e a vertente prática profissional. Na última, o farmacêutico é confrontado com uma equipa pluridisciplinar e encontra-se em contacto com o utente. A FH é uma área à qual está associada extrema importância, na qual o farmacêutico possui um vasto leque de funções cruciais.

O presente relatório reflete a experiência de estágio em FH associada aos Serviços Farmacêuticos (SF) – decorrida no Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, E.P.E. (SESARAM, E.P.E.). O estágio decorreu entre o dia 9 de janeiro de 2017 e o dia 10 de março de 2017, com a duração de 276 horas, sob a orientação da Dr.^a Filipa Joana dos Ramos Sales.

Este período de formação profissional abrangeu o contacto com os setores de Gestão de Medicamentos e Produtos Farmacêuticos, de Distribuição de Medicamentos, do Centro de Informação do Medicamento (CIM) e, por último, da Farmacotecnia.

Como complemento ao EC, foi requerida a realização de um relatório de estágio (RE). O mesmo pretende abordar os aspetos inerentes à atividade decorrida durante o período de estágio, através de uma análise SWOT². Esta análise, contempla os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*), inerentes ao estágio, englobando a prática e conhecimentos adquiridos ao longo do mesmo e do MICF.

² A Análise SWOT é uma ferramenta de gestão muito utilizada pelas empresas para o diagnóstico estratégico. O termo SWOT é composto pelas iniciais das palavras *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças).⁵²

2| SERVIÇO DE SAÚDE DA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA, E.P.E.

O Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, E.P.E. (SESARAM, E.P.E.), é uma unidade integrada de prestação de cuidados de saúde, a qual funciona como dispositivo articulador entre os cuidados primários (CP) e os hospitais da Região Autónoma da Madeira (RAM).⁸

O INFARMED tutela todo o circuito do medicamento em Portugal.⁹ No que toca homologamente à RAM, esta vigilância encontra-se sob tutela do Instituto de Administração da Saúde (IASAÚDE), que por sua vez diretamente dependente do INFARMED.¹⁰

O SESARAM, E.P.E. assegura a regularidade dos CP, os quais são abordados em todos os centros de saúde da RAM, inclusive o do Porto Santo. A região em causa totaliza 48 centros de saúde, bem como os serviços prisionais, bombeiros e alguns lares.

Também os hospitais da RAM se encontram sob alçada do SESARAM, E.P.E. São eles: o Hospital João de Almada (HJA), o Hospital dos Marmeleiros (HM) e o Hospital Dr. Nélio Mendonça (HNM).⁸

O núcleo farmacêutico (NF) do SESARAM, E.P.E. é composto por vinte e sete farmacêuticos (incluindo a Direção Técnica), catorze Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) e dez assistentes operacionais (AO). Este núcleo encontra-se em funcionamento nas instalações do HNM desde o dia 23 de setembro de 2011. A divisão do mesmo reflete-se no esquema que se pode ver na Figura 1:

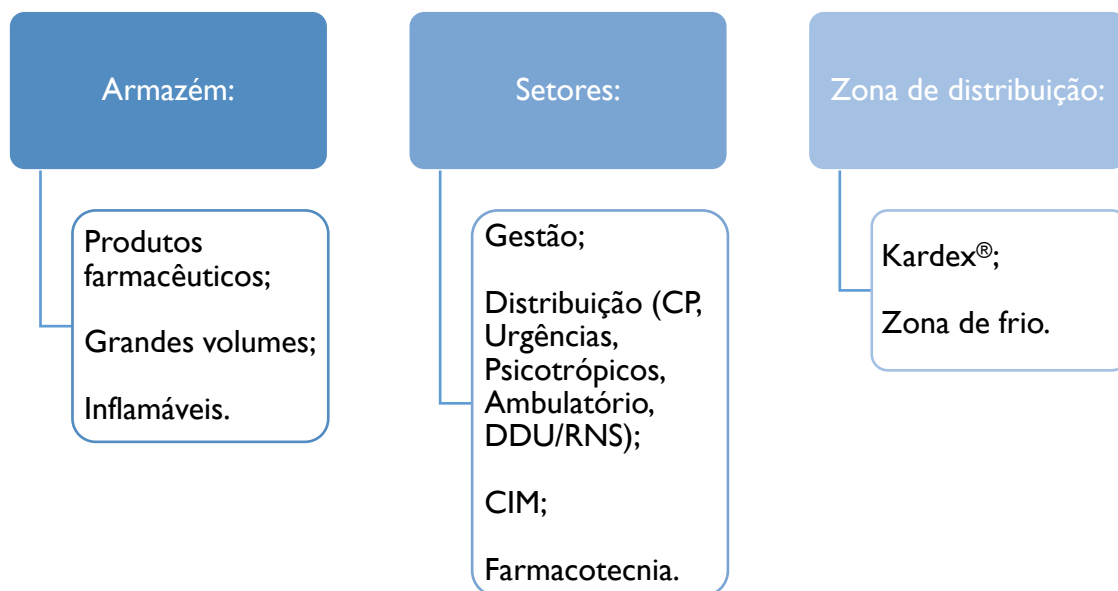


Figura 1: Divisão do Núcleo Farmacêutico do SESARAM, E.P.E.

O serviço informático do SESARAM, E.P.E. desenvolveu o sistema eletrónico de informação da saúde (ATRIUM®) utilizado por toda a rede de saúde da RAM. Este colmata as necessidades do NF, possibilitando assim uma maior eficácia, segurança, qualidade e

perspicuidade dos serviços prestados. A implementação do ATRIUM® espelha-se também na célere conexão entre todas as áreas do SESARAM, E.P.E.

3| ANÁLISE SWOT

A presente análise SWOT visa avaliar e refletir os Pontos Fortes (*Strenghts*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) do Estágio Curricular (EC) em Farmácia Hospitalar (FH) realizado no Núcleo Farmacêutico (NF) do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, E.P.E. (SESARAM, E.P.E.). Este decorreu ao longo de oito semanas, com um total de 276 horas, nos seguintes setores: gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos, distribuição de medicamentos, centro de informação do medicamento (CIM) e farmacotecnia.

3.1| PONTOS FORTES

3.1.1| Etapas e duração do estágio

O EC foi organizado de forma eficiente e otimizada. A orientadora, Dr.^a Filipa Joana dos Ramos Sales, delineou as diferentes etapas do EC de forma a que todos os setores do NF, sem exceção, fossem objeto de contato e aprendizagem.

O período de estágio foi dividido da seguinte forma: uma semana na gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos, uma semana dividida entre o ambulatório do NF e o ambulatório de hemato-oncologia, três semanas na distribuição de medicamentos e por último três semanas divididas entre o centro de informação do medicamento (CIM) e a farmacotecnia. A organização do EC em FH permitiu o tempo necessário em cada setor com o máximo de rendimento e aprendizagem, compreendendo assim as expetativas.

3.1.2| Equipa técnica

A equipa técnica do NF do SESARAM, E.P.E. é constituída por vinte e sete farmacêuticos, catorze técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT) e dez assistentes operacionais (AO), todos desempenham as suas funções com simpatia, profissionalismo, ética e, mormente, com preocupação pela saúde e bem-estar de todos. O ambiente vivido, de companheirismo e respeito, entre todos os profissionais contribui para uma integração extraordinária. Os farmacêuticos, os TDT, bem como os AO demonstram uma disponibilidade imediata para esclarecer, orientar, ensinar e transmitir conhecimentos da melhor forma possível. Tal facilita a exposição de dúvidas, o pedido de auxílio e apoio para realizar as tarefas.

A organização da equipa, em termos de divisão de responsabilidades, contribui colossalmente para um bom funcionamento do núcleo farmacêutico. Cada profissional assegura as suas funções e responsabilidades, desempenhando-as irrepreensivelmente. Uma

equipa pluridisciplinar, disponível e competente, cooperaram para que o Hospital Dr. Nélio Mendonça (HNM) fosse o local ideal para o EC em FH.

3.1.3| Sistema informático ATRIUM®

O sistema de gestão integrada – ATRIUM® – opera em todo o sistema informático do SESARAM, E.P.E. Os profissionais de saúde autorizados a aceder ao sistema detêm um nome de utilizador e uma palavra-passe. Tal possibilita o acesso a esta ferramenta chave para a realização de diferentes tarefas, levando a um aumento de eficiência.

Este *software* é um instrumento indispensável à prática diária do NF, pois facilita o quotidiano de toda a equipa técnica, bem como auxilia na prestação de serviços de melhor qualidade. O ATRIUM® permite gerir todo o circuito do medicamento e dos produtos farmacêuticos, desde a sua aquisição até à cedência, incluindo tarefas como: verificação de *stocks* de medicamentos, realização e receção de encomendas, registo de movimentos em ambulatório, validação de prescrições médicas, pedidos urgentes dos serviços hospitalares e comunicação entre todos os profissionais do SESARAM, E.P.E.

3.1.4| Unidades curriculares do MICF

O plano curricular do MICF, neste caso com especial ênfase à Unidade Curricular (UC) de Farmácia Hospitalar, colaborou para o sucesso do EC. Os conceitos teóricos abordados nesta UC tiveram um papel fundamental na abordagem prática da realidade do farmacêutico hospitalar, nomeadamente nos setores da distribuição e do ambulatório.

3.1.5| Manuais do SESARAM, E.P.E.

Os manuais de serviço e de gestão do NF do SESARAM E.P.E. englobam procedimentos, políticas, registos, documentos de apoio e processos. Estes apresentam uma oportunidade para o estagiário contactar com toda a realidade teórica do NF, pois a leitura dos mesmos é proposta com o percorrer dos setores.

3.1.6| Gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos

O NF tem a responsabilidade de realizar a correta gestão dos medicamentos e dos produtos farmacêuticos, de modo a obter um rendimento elevado de todo o processo em ambiente hospitalar. Assim, o setor da gestão permite o uso seguro e a dispensa dos medicamentos e produtos farmacêuticos em condições adequadas aos serviços clínicos. Os farmacêuticos deste setor são responsáveis pela seleção, aquisição, gestão de *stocks*, receção e armazenamento dos medicamentos e dos produtos farmacêuticos. É um setor que exige um planeamento rigoroso de todas as fases.

Ao estagiário é transmitido todo o conhecimento que envolve estas fases. Por sua vez, estas são morosas e onerosas, o que exige ao farmacêutico organização e métodos adequados.

3.1.7| Receção de encomendas

Os TDT são responsáveis pela receção de encomendas no NF do SESARAM, E.P.E. Esta tarefa é importante pois é quando se verifica o primeiro contacto com os medicamentos e produtos farmacêuticos. O estagiário assiste e colabora com o TDT neste cargo, permitindo a familiarização com a denominação comum internacional (DCI), nome comercial, laboratórios, forma farmacêutica e dosagens. Ambos verificam os dados da nota de encomenda com a guia de remessa.

3.1.8| Ambulatório

A necessidade de um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas, bem como consequências de efeitos secundários graves e necessidade de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica, resulta na dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório para as patologias legisladas. O estagiário, além de observar o atendimento e a dispensa por parte dos farmacêuticos, colabora também no processo. Tal leva a uma aprendizagem mais aprofundada de aconselhamento ao doente.

3.1.9| Ensaios clínicos

No setor do ambulatório é transmitida uma breve explicação ao estagiário acerca do procedimento dos ensaios clínicos, bem como a observação da documentação dos ensaios decorridos no SESARAM, E.P.E. O farmacêutico tem um papel fulcral em assegurar a condução de um ensaio clínico.

3.1.10| Contagem de stocks e pedido de requisições

Nos serviços do SESARAM, E.P.E., maioritariamente, o farmacêutico responsável pelo serviço desloca-se semanalmente à enfermaria do mesmo, a fim de contabilizar o *stock* e, conseqüentemente, colmatar as lacunas existentes através da requisição no sistema informático. Esta é preparada pelos TDT e os AO do NF transportam os medicamentos e produtos farmacêuticos para o respetivo serviço. É um procedimento que se encontra muito bem organizado entre toda a equipa técnica.

O estagiário, quando passa pelo setor da distribuição, tem a oportunidade de acompanhar o farmacêutico aos seus serviços clínicos. Deste modo, participa na contagem, registo e efetuar do pedido através do ATRIUM®. Este procedimento leva a um controlo mais rigoroso do *stock* de medicamentos e de produtos farmacêuticos, dilatando o uso racional dos mesmos e reduzindo os encargos das equipas de enfermagem.

3.1.11| Verificação da medicação dispensada

Durante o estágio é dado o ensejo de verificar requisições preparadas pelo TDT antes de estas serem encaminhadas pelos AO aos serviços. Este é um procedimento de extrema

importância, pois permite a deteção e correção de erros de medicação e de produtos farmacêuticos.

3.1.12| Revisão de stocks

Muitos dos serviços do SESARAM, E.P.E. têm *stocks* nivelados dos medicamentos e dos produtos farmacêuticos nas suas enfermarias e/ou armazéns. Isto leva a que, por vezes, seja necessária uma revisão dos *stocks*, a qual resulta na visita do farmacêutico responsável pelo serviço e do enfermeiro-chefe. Esta revisão pode resultar no aumento, na redução ou até mesmo na retirada do medicamento ou produto farmacêutico do serviço. Tal abordagem leva a um uso racional do medicamento e à diminuição dos custos.

3.1.13| Hospital Dr. João de Almada (HJA)

O HJA é uma Unidade de Cuidados Continuados Intensivos (UCCI) do SESARAM, E.P.E. Este não dispõe de farmácia, sendo o NF do HNM responsável por colmatar as necessidades do mesmo. Anteriormente, a resposta às necessidades do HJA era realizada apenas à distância. Recentemente, o NF do HNM decidiu que um farmacêutico deslocar-se-ia semanalmente ao HJA, com o intuito de assegurar as necessidades desta UCCI. Esta decisão, além de ter contribuído para uma proximidade entre o farmacêutico, os médicos e os enfermeiros do HJA, levou a uma maior consciência, por parte destes profissionais de saúde, quanto ao uso racional do medicamento, bem como às suas condições de armazenamento, conduzindo à redução dos custos envolvidos. Aquando do decorrer do estágio, no setor da distribuição, é possível fazer acompanhamento do farmacêutico responsável pela visita semanal ao HJA, o que permite o contato deste com uma unidade de saúde distinta.

3.1.14| Hospital dos Marmeleiros (HM)

O HM dispõe dos seguintes serviços clínicos: medicina interna, dermatologia, pneumologia, infetocontagiosas e consultas externas. Este hospital possui uma farmácia, à qual pertencem duas farmacêuticas e um TDT. A presença constante de duas farmacêuticas permite uma maior proximidade com os restantes profissionais de saúde do HM, um uso racional do medicamento, um correto armazenamento dos mesmos e uma redução dos custos. O estagiário, no decorrer do EC no setor da distribuição, tem o ensejo de contactar com a realidade farmacêutica do HM.

3.1.15| Unidade de Saúde Atalaia Living Care

A Unidade de Cuidados Continuados (UCC) da Atalaia apresenta uma necessidade para os serviços de saúde da RAM. A visita semanal de uma farmacêutica a esta UCC é recente. O estagiário tem a oportunidade de acompanhar a mesma quando está no setor da Distribuição. Esta presença física de uma farmacêutica leva a uma proximidade não só com a

Enfermeira-Chefe, mas também com todos os enfermeiros desta UCC. Isto por sua vez conduz a um melhor armazenamento dos medicamentos, a um uso racional dos mesmos, bem como a uma redução dos custos que advém destes.

3.1.16| Pyxis®

A Pyxis® é um sistema de dispensa de medicamentos automatizado, o qual acopla um *software* próprio. No SESARAM, E.P.E. existem quatro sistemas automatizados, três no HNM, (no bloco operatório, no serviço de urgência e na pediatria) e uma na farmácia do HM. Diariamente é impresso, de forma automática, a lista de fármacos a repor na Pyxis®. Esta tarefa é realizada pelos TDT. Este sistema automatizado é uma mais valia para o quotidiano farmacêutico, pois permite a redução do espaço necessário ao armazenamento da medicação, controla o acesso dos profissionais de saúde à Pyxis®, facilita no domínio da medicação em falta e permite a vigilância da temperatura a que os fármacos estão sujeitos.

3.1.17| Farmacotecnia

O setor da farmacotecnia engloba a preparação de formulações estéreis e não estéreis, bem como o reembalamento de medicamentos. Das preparações estéreis fazem parte os colírios, a nutrição parentérica e as misturas intravenosas (MIV) de anticorpos monoclonais. Já das não estéreis resultam: soluções, suspensões, xaropes, papéis medicamentosos, pomadas, soluções para uso externo. Tudo o que é preparado neste setor tem um número de lote interno, permitindo que nada fique sem registo atribuído, bem como ter conhecimento de todo o trajeto da preparação.

A farmacotecnia é um setor do NF que proporciona ao estagiário inúmeras oportunidades de observação das preparações de formulações, quer estéreis, quer não estéreis, bem como de todo o processo de reembalamento. Quanto à observação de preparações estéreis: nutrição parentérica e/ou MIV, bem como a preparação de anticorpos monoclonais. No presente estágio, observou-se a realização de preparações não estéreis como: xarope comum (base para xaropes), xarope de midazolam (usado na pré-anestesia para crianças), xarope de glucose 25% (para prematuros), xarope de hidrato de cloral (sedação de crianças), suspensão oral de bicarbonato de sódio 1.4%, nistatina e lidocaína 2% (para aftas), creme de permetrina a 5% (m/m) (para combater a sarna), papéis medicamentosos de nistatina (antifúngico), e de biotina e pancreatina (uma vitamina e uma enzima para crianças com fibrose quística).

3.1.18| Centro de Informação do Medicamento (CIM)

Neste centro de informação, o farmacêutico analisa as questões que possam surgir por parte de profissionais de saúde, as quais podem dar entrada das seguintes três formas: (1) telefone, (2) por escrito ou (3) por *e-mail*. As questões são analisadas através de várias

fontes, como o resumo das características do medicamento (RCM) e informações do fabricante. O farmacêutico transmite a informação recolhida, respondendo à dúvida do profissional de saúde em causa.

O trabalho desenvolvido no CIM é de extrema importância, pois as dúvidas têm várias origens como a manipulação, a estabilidade e a forma de administração de medicamentos. Os estagiários têm a oportunidade de contactar com os registos e/ou com a execução de todo este processo. É um setor que promove o uso correto e racional do medicamento, pois permite a todos os profissionais de saúde exporem as suas dúvidas.

3.1.19| Formações internas e externas

As formações são muito importantes tanto para a aprendizagem do estagiário como para o crescimento enquanto profissional de saúde. Durante o período de EC no HNM, foi apresentada uma formação externa, sobre nutrição parentérica promovida pela delegada da Fresenius Kabi[®] sobre a Smofkabiven[®]. São também promovidas várias formações internas, quer por iniciativa do SESARAM, E.P.E., quer por iniciativa do NF.

3.1.20| Radiofarmácia

No final do presente estágio, propôs-se a realização de uma apresentação oral sobre um tema de interesse do mesmo e/ou da equipa técnica. É um princípio que promove tanto a autoconfiança do estagiário como desenvolve áreas desconhecidas do mesmo.

Deste modo, foi desenvolvido um trabalho sobre a radiofarmácia. Esta é um setor dos SF onde o papel do farmacêutico é crucial, pois o mesmo assegura a preparação dos radiofármacos e a sua dispensa na forma de doses individualizadas. Além disso, este profissional é o responsável pelo controlo de qualidade, assegurando também a gestão dos radiofármacos e participando nas comissões de escolha de radiofármacos e kits “frios”.

3.2| PONTOS FRACOS

3.2.1| Insularidade

O NF do HNM dispensa a medicação para toda a RAM. Consequentemente, isto leva à necessidade de elevadas quantidades de medicamentos e de produtos farmacêuticos armazenados nas instalações do mesmo. Além de levar à sobrelotação do espaço, por vezes, quando há rutura no fornecedor – quer de um medicamento, quer de um produto farmacêutico –, o NF tem de requisitar a outro hospital em Portugal continental. Como consequência, advém um período moroso não sendo a rutura colmatada rapidamente.

3.2.2| Distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatorio

Os SF hospitalares dispensam medicamentos a doentes em regime de ambulatorio, devido à necessidade de cumprimento de diversos diplomas que orientam o fornecimento de medicamentos para patologias crónicas. Contudo, a dispensa de medicamentos 100%

comparticipados pelo Estado, como é o caso dos medicamentos para a SIDA/HIV, que também existem nas farmácias comunitárias, deveriam ser dispensados nestas de modo a fazer com que o hospital não ficasse com tantos encargos, uma vez que já há muita medicação de uso exclusivo hospitalar.

3.2.3| Grande variedade de produtos

A responsabilidade do NF do SESARAM, E.P.E. é colossal. É necessária uma enorme variedade de produtos farmacêuticos pois são muitos os serviços da RAM que o NF tem a responsabilidade de dispensar. Como, por exemplo, produtos de estomatologia, cumprimento do plano nacional de vacinação (PNV), material de penso, prevenção e tratamento da diabetes. Tal facto obriga a uma gestão prudente, responsável e segura por parte da equipa farmacêutica.

3.2.4| Estágio de carácter observacional

O trabalho desenvolvido no decorrer do EC no NF do SESARAM, E.P.E. foi maioritariamente observacional. Foram percorridos todos os setores farmacêuticos, acompanhando sempre o farmacêutico responsável pela tarefa instruída. Este indica todo o processo que envolve as suas funções. Grande parte deste trabalho é executado num computador, o que faz com que comprometa o contacto totalmente autónomo do estagiário face às exigências da função.

A atribuição de maior responsabilidade na execução de determinada tarefa, ao fim de determinado período em cada setor, colaboraria para uma maior evolução das competências profissionais do estagiário.

3.3| OPORTUNIDADES

3.3.1| Radiofarmácia

As novas instalações do serviço de Medicina Nuclear (MN) no HNM apresentam uma oportunidade para o desenvolvimento da radiofarmácia. Esta, por motivos de radioproteção, deverá localizar-se no serviço de MN, mas constitui um setor dos SF. O farmacêutico tem um papel fundamental neste serviço de MN, sendo a principal missão do mesmo garantir a efetividade e segurança dos radiofármacos usados em MN.

3.3.2| Preparação de citotóxicos

A preparação de medicamentos citostáticos é um setor que atualmente não se encontra sob alçada do NF no SESARAM, E.P.E. Esta preparação envolve diversas normas e procedimentos que garantem os padrões de qualidade, higiene e desinfeção são cumpridos e verificados. A referida preparação deverá ser realizada numa câmara de fluxo laminar vertical (CFLV).¹¹ Sendo o farmacêutico o profissional de saúde perito no uso do medicamento, bem

como um profissional com uma vasta formação académica, a responsabilidade da preparação de medicamentos citostáticos deverá ser atribuída ao farmacêutico hospitalar e aos SF.

3.3.3| Reconciliação terapêutica (RT)

A RT comporta um procedimento de realização de uma lista completa, atualizada e precisa da medicação dos doentes até ao momento administrada, que por sua vez é confrontada com a lista de medicação prescrita nos diferentes serviços hospitalares. Assim, a RT permite ao profissional de saúde detetar possíveis discrepâncias de medicação, as quais poderão ser ou não intencionais.¹²

A RT apresenta uma oportunidade a nível hospitalar, pois permite uma utilização mais segura do medicamento, bem como diminuir os riscos e os custos da utilização dos mesmos.

3.3.4| Plano curricular do MICF

A integração no plano curricular do MICF de matérias mais aprofundadas no âmbito da radiofarmácia e da MN, bem como a nível oncológico e de nutrição parentérica e/ou MIV, contribuiria para um enriquecimento da formação dos farmacêuticos, principalmente daqueles com interesse em seguir a carreira hospitalar. Um conhecimento mais minucioso do tipo de radiofármacos e das suas aplicações, combinado com um aumento da incidência da patologia oncológica na população, justificam tal sugestão.

3.4| AMEAÇAS

3.4.1| Processo de escolha e aquisição de medicamentos

As aquisições dos medicamentos e dos produtos farmacêuticos, por parte dos SF, são anuais. Ou seja, estima-se no ano corrente para o ano civil seguinte. Todo este processo de concurso público é moroso e exige muita dedicação da equipa farmacêutica, pois o mesmo é pautado pela sua extensão, bem como burocracia. Isto leva ao impedimento dos farmacêuticos dedicarem tempo a outras tarefas.

Este processo tem como o principal critério de adjudicação o preço, sendo uma ameaça para a qualidade dos medicamentos hospitalares. Por vezes, esta opção que dá primazia ao valor mais competitivo acaba por se revelar uma estratégia mal delineada, pois as despesas necessárias em reembalamento e recursos humanos acrescem os gastos dos SF.

3.4.2| Mudança de medicamentos todos os anos

Todos os anos, novos laboratórios podem ganhar os concursos públicos, levando à constante mudança dos medicamentos a nível hospitalar. O que pode despoletar novas condições de armazenamento, estabilidade, reconstituição, tornando a atualização por parte dos membros da equipa técnica imprescindível. Além disso, determinadas informações não estão presentes no RCM, sendo necessário o CIM pedir informações aos fabricantes, o que é moroso e exaustivo.

No que toca à dispensa de medicamentos em regime de ambulatório a doentes com terapêuticas continuadas, esta mudança pode conduzir à não adesão da terapêutica ou ao uso impróprio do medicamento.

3.4.3| Insularidade

Sendo a RAM um arquipélago, esta encontra-se condicionada à receção dos medicamentos e dos produtos farmacêuticos por via aérea ou marítima. Como consequência, por vezes contata-se a falta da medicação necessária para colmatar todas as carências medicamentosas populacionais.

3.4.4| Rutura de stock

A rutura de *stock* pode ter origem nas seguintes situações: gestão e distribuição ineficiente por parte dos SF, falha na requisição por parte dos serviços hospitalares, rutura do medicamento ou produto farmacêutico no fabricante, bem como na situação económica do país. Consequentemente, muitas vezes os doentes têm de interromper a terapêutica, o que pode conduzir ao agravamento das situações clínicas.

3.4.5| Verificação da medicação dispensada

Teoricamente, o farmacêutico responsável pelo serviço hospitalar deveria conferir toda a medicação dispensada para o serviço sob a sua alçada. Contudo, isto não se verifica. O farmacêutico seleciona aleatoriamente uma requisição preparada pelo TDT e verifica antes de esta seguir para o serviço requerente. Por vezes, isto pode levar a equívocos e/ou trocas de medicação para o serviço.

3.4.6| Inexistência de temperatura controlada

Cada serviço do SESARAM, E.P.E. tem um *stock* fixo de medicamentos e produtos farmacêuticos onde o controlo da temperatura ambiente é inexistente. Esta situação coloca em causa a estabilidade de muitos medicamentos e injetáveis de grande volume. Deveriam existir *Data Loggers* sincronizados informaticamente, tanto nos frigoríficos como no ambiente, com alarmes configurados para o cumprimento dos intervalos de estabilidade.

3.4.7| Preparação de citotóxicos pelo enfermeiro

Na CFLV do SESARAM, E.P.E. a preparação de medicamentos citostáticos é efetuada pelos enfermeiros no serviço de hemato-oncologia. Relativamente à preparação dos produtos citotóxicos, os mesmos deveriam ser da responsabilidade dos SF, bem como realizada por farmacêuticos. Neste grupo de trabalho deverá ser exigida, pelo menos, a presença de um farmacêutico na supervisão desta operação tão delicada, de modo a comprovar se estão a ser cumpridos os protocolos e as normas estipuladas.

3.4.8| Sala de pesagens

No setor da farmacotecnia, onde são preparadas as fórmulas não estéreis, a sala de pesagens não se encontra separada. Tal facto, pode levar a uma incerteza associada às medições realizadas neste setor.

3.4.9| Dimensão da Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV)

As preparações estéreis e as preparações de nutrição parentérica e/ou MIV são realizadas na mesma sala. Contudo, a estrutura física da farmacotecnia destinada a estas preparações não tem a organização adequada, sendo neste caso pequena. É constituída pela antecâmara para higienização e mudança de roupa, e pela sala de preparação, sendo inexistente a adufera entre a câmara e a sala de preparação.

4| CONSIDERAÇÕES FINAIS

O farmacêutico hospitalar é o profissional de saúde responsável por asseverar aos doentes os medicamentos e produtos farmacêuticos de melhor qualidade, assim como de providenciar uma terapêutica segura e eficaz, fomentando o uso correto do medicamento. Ao farmacêutico hospitalar é exigido um trabalho contínuo. Este preocupa-se com uma correta gestão e racionalização da terapêutica, aumentando a segurança e eficácia, procurando também minimizar os custos.

O estágio curricular em farmácia hospitalar realizado no SESARAM, E.P.E. representa uma das fases finais mais relevantes do percurso académico. Primordialmente, esta experiência permite ao estagiário contactar com a realidade da prática farmacêutica em âmbito hospitalar, bem como aplicar os conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Inclusivamente, o Estágio Curricular complementa a formação do farmacêutico, aperfeiçoando profissionalmente e permitindo que este adquira conhecimentos nas diversas áreas farmacêuticas.

A equipa dos Serviços Farmacêuticos do SESARAM, E.P.E. tem um papel crucial em todo o desenvolvimento formativo como profissional de saúde, face à disponibilidade, dedicação, empenho, carinho e apoio prestado ao estagiário durante esta fase, tornando a experiência curricular gratificante e inesquecível.

Em jeito de conclusão, o balanço final do estágio curricular é positivo, os objetivos propostos foram alcançados – tanto ao nível de realização pessoal, como ao nível da aquisição e consolidação de conhecimentos –, levando à formação de um profissional mais versátil e com experiência curricular diversificada, num mercado de trabalho cada vez mais exigente.

III

Monografia: Dibenzodioxinas policloradas e dibenzofuranos policlorados em leite materno



LISTA DE ABREVIATURAS

ADET	Absorção, Distribuição, Excreção e Toxicidade
CG	Cromatografia Gasosa
CGAR/EMAR	Cromatografia Gasosa de Alta Resolução / Espetrometria de Massa de Alta Resolução
CG-DCE	Cromatografia Gasosa com Detetor de Captura de Eletrões
CG/EM	Cromatografia Gasosa / Espetrometria de Massa
CPG	Cromatografia de Permeação de Gele
DCM	Diclorometano
DECs	Desreguladores Endócrinos
EMAR	Espetrometria de Massa de Alta Resolução
EQTs	Equivalentes de Toxicidade
EQT-I	Equivalentes de Toxicidade Internacionais
EQT-OMS	Equivalentes de Toxicidade segundo a Organização Mundial de Saúde
FETs	Fatores de Equivalência de Toxidade
FET-OMS	Fatores de Equivalência de Toxidade segundo a Organização Mundial de Saúde
HHG	Hipotálamo–Hipofisário–Gonadal
IDE	Ingestão Diária Estimada
IDT	Ingestão Diária Tolerável
IE+	Ionização Elétrica em modo Positivo
IMC	Índice de Massa Corporal
LD	Limite de Deteção
MPI	Método do Padrão Interno
MSI	Monitorização Seletiva de Iões
n.d.	não detetado
OMS	Organização Mundial de Saúde
p.c.	peso corporal
PCDDs	Dibenzodioxinas policloradas (<i>Polychlorinated dibenzo-p-dioxins</i>)
PCDFs	Dibenzofuranos policlorados (<i>Polychlorinated dibenzofurans</i>)
POPs	Poluentes Orgânicos Persistentes
RAM	Região Autónoma da Madeira
RHA	Recetor de Hidrocarboneto de Arilo
t_{1/2}	Tempo de semivida
TDAH	Transtorno de Défice de Atenção e Hiperatividade

RESUMO

As dibenzodioxinas (PCDDs) e os dibenzofuranos (PCDFs) são poluentes orgânicos persistentes (POPs), ambientalmente estáveis. São subprodutos de várias reações químicas e térmicas, e acumulam-se na cadeia alimentar por serem compostos lipofílicos. Os PCDD/Fs são tóxicos para o organismo humano e armazenam-se nos reservatórios de gordura. O leite materno é utilizado como biomarcador dos níveis de resíduos lipofílicos, porque reflete a carga corporal maternal de poluentes e a exposição potencial dos lactentes. Além disso, o leite materno é rico em lípidos e a sua recolha além de ser fácil não é invasiva. Vários estudos em diferentes países apresentam os níveis de equivalente de toxicidade (EQTs) no leite materno, permitindo assim, obter uma análise sobre a exposição da população. As implicações para a saúde das crianças dependem das concentrações de resíduos a que estão expostas. São observadas alterações no crescimento e imunológicas, perturbações endócrinas e no desenvolvimento neurológico das crianças. Os PCDD/Fs são extraídos, purificados, detetados e quantificados por várias metodologias analíticas. O principal método de deteção e quantificação é a cromatografia gasosa de alta resolução/espetrometria de massa de alta resolução (CGAR/EMAR). Apesar da ingestão de PCDD/Fs pela amamentação ter efeitos deletérios nas crianças, a amamentação tem inúmeras vantagens que provavelmente se sobrepõem aos aspetos negativos.

PALAVRAS-CHAVE

PCDDs; PCDFs; leite materno; poluentes; níveis; implicações; análise.

ABSTRACT

Dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) are persistent organic pollutants (POPs), environmentally stable. They are by-products from several chemical and thermal reactions and accumulate in the food chain because they are lipophilic compounds. PCDD/Fs are toxic to the human body and are stored in the fat reservoirs. Breast milk is used as a biomarker of lipophilic residues levels because it reflects the maternal body burden of pollutants and the potential exposure of infants. Furthermore, breast milk is rich in lipids and can be collected easily and non-invasively. Several studies in different countries present toxic equivalents (TEQs) levels in breast milk, thus allowing an analysis of the exposure of the population. The health implication of children depends on the concentration of residues to which they are exposed. Growth and immune changes, endocrine disorders and neurological development of children are observed. PCDD/Fs are extracted, purified, detected and quantified by several analytical methodologies. The main method of detection and quantification is high resolution gas chromatography/high resolution mass spectrometry (HRGC/HRMS). Although the ingestion of PCDD/Fs through breastfeeding has deleterious effects on children, breastfeeding has numerous advantages that are likely to overlap with negative aspects.

KEYWORDS

PCDDs; PCDFs; breast milk; pollutants; levels; implications; analyse.

1 | INTRODUÇÃO

As dibenzodioxinas policloradas (PCDDs) e os dibenzofuranos policlorados (PCDFs) são poluentes orgânicos persistentes¹³ (POPs), tóxicos¹⁴, ambientalmente estáveis, que podem acumular-se nas matrizes ambientais e na biota¹⁵, por serem compostos lipofílicos não-polares¹⁶ com $t_{1/2}$ longo no corpo humano¹⁷. Os PCDD/Fs são químicos sintéticos¹⁴ não intencionais¹⁸, que resultam como subprodutos de processos de combustão¹⁹ o que inclui, a incineração de resíduos, a queima de vários combustíveis, os processos metalúrgicos e o fabrico de herbicidas, pesticidas e produtos petrolíferos¹⁶.

O leite materno é excepcionalmente rico em lípidos²⁰ e um meio conveniente e não-invasivo para monitorizar a presença de compostos lipofílicos¹⁴. O nível de PCDD/Fs no leite materno reflete a carga corporal materna de poluentes e fornece uma indicação do nível de exposição potencial dos lactentes.²⁰

Foram implementados programas de monitorização do leite materno em vários países, para avaliar a importância da exposição humana e prever a carga corporal dos lactentes¹⁴. Mais de 90% da exposição humana a PCDD/Fs ocorre através da dieta alimentar, especialmente por alimentos de origem animal²¹. A libertação ambiental destes poluentes deve continuar a ser controlada dadas as suas características de biomagnificação, bioacumulação e $t_{1/2}$ longos¹⁸.

A maioria das pessoas está exposta a concentrações extremamente baixas de PCDD/Fs. Porém o potencial dano destes poluentes é particularmente preocupante no crescimento do feto e do lactente, uma vez que estes estão sob mudanças rápidas de desenvolvimento neurológico e estes poluentes são neurotóxicos. A transferência transplacentar e pela lactação pode ser substancial em fetos e lactentes, respetivamente, face à sua capacidade limitada para metabolizar compostos orgânicos e pelo seu baixo peso corporal, mesmo em concentrações muito baixas.²²

O presente trabalho pretende fazer uma revisão sistemática da literatura abordando as características físico-químicas dos PCDD/Fs, as suas ocorrências, implicações da sua exposição para as crianças e metodologias analíticas utilizadas na sua determinação, tendo por base a avaliação dos resíduos de dioxinas e furanos em leite materno.

O principal objetivo é avaliar os níveis de exposição a que a população está sujeita, e os potenciais efeitos que estes poluentes apresentam.

2| CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

As PCDDs e os PCDFs são hidrocarbonetos halogenados, formados como subprodutos de muitas reações químicas e térmicas, que contêm substâncias orgânicas e cloro. Como são insuficientemente degradáveis na natureza persistem no meio ambiente. Por não se dissolverem facilmente na água, instalam-se em superfícies como sedimentos do rio ou na grama, por onde entram na cadeia alimentar, através de peixes e herbívoros, os quais por sua vez são consumidos pelos humanos, tornando-se assim a via de exposição mais importante.²³ Devido às suas propriedades de bioacumulação²³ e por estarem amplamente distribuídos no meio ambiente¹⁴, a maioria dos seres humanos está exposto a estas substâncias²³.

Os PCDD/Fs são lipofílicos e compostos orgânicos estáveis¹⁷, que se armazenam nos reservatórios de gordura²³. Os congêneres de PCDD/Fs são 17, 7 dibenzodioxinas e 10 dibenzofuranos²⁴. Os congêneres das dibenzodioxinas são: 2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,4,7,8-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,7,8,9-HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD e OCDD. Os congêneres dos dibenzofuranos são: 2,3,7,8-TCDF, 1,2,3,7,8-PeCDF, 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,7,8,9-HxCDF, 2,3,4,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF, 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF e OCDF.²⁵ A estrutura e as características físico-químicas da principal PCDD e do PCDF mais importante encontram-se explicitadas nas tabelas 1 e 2.

A solubilidade em água diminui e a solubilidade em solventes orgânicos e gorduras aumenta com o aumento da cloração¹⁶. Dependendo deste grau, o $t_{1/2}$ biológico varia de dias para anos¹⁹. O congênere 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina, 2,3,7,8-TCDD, é o congênere mais tóxico²⁶, com um $t_{1/2}$ entre 7-8 anos nos humanos¹⁸.

3| ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE

São encontrados níveis elevados destes compostos nos humanos, no tecido adiposo, nos lípidos do sangue e na gordura do leite materno¹⁴. O nível de PCDD/Fs no leite materno reflete a carga corporal maternal de poluentes²⁰. O feto está exposto a PCDD/Fs durante a gravidez através da placenta e o lactente através do leite materno²⁰. Pela amamentação é esperado um aumento da carga corporal no lactente concomitantemente com a diminuição da carga corporal materna¹⁴. A carga corporal de PCDD/Fs aumenta com a idade e as crianças primogênicas recebem uma maior carga de poluentes no início da sua vida²⁷.

Quase todos os PCDD/Fs presentes no leite materno são absorvidos nos intestinos dos lactentes²³. Os fetos e os lactentes têm uma capacidade limitada para metabolizar compostos orgânicos²². De acordo com um modelo de prognóstico da farmacocinética dos

PCDD/Fs, o padrão de eliminação difere pela idade e os níveis acumulados destes poluentes diminuem mais rapidamente nos primeiros 2 anos de vida²⁸.

A toxicidade de PCDD/Fs é principalmente mediada¹⁷ pela ativação da proteína celular: o recetor de hidrocarboneto de arilo (RHA)¹⁸. Este é um recetor citosólico que está envolvido na expressão genética. Os congêneres de PCDD/Fs variam nos seus níveis de toxicidade. Para estimar a toxicidade de misturas de congêneres¹⁷, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu os fatores de equivalência de toxicidade (FETs)¹⁸, FET-OMS, para sumarizar os congêneres, classificando-os de acordo com a sua toxicidade em relação ao congêneres mais tóxico, 2,3,7,8-TCDD¹⁷. Os equivalentes de toxicidade (EQTs)/FETs são derivados da ligação dos PCDD/Fs ao RHA. Este é um componente essencial do sistema de stress xenobiótico adaptativo, que reconhece xenobióticos tóxicos e desencadeia a sua eliminação²⁷.

Tabela 1 – Estrutura, características físico-químicas e ADET da 2,3,7,8-TCDD.

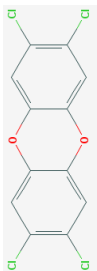
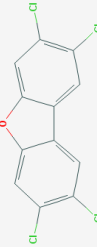
			Bibliografia
	Nome IUPAC	2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina	29
	Fórmula Molecular	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂	
	Peso Molecular	321,962 g/mol	
	Aparência	Sólido cristalino de incolor a branco	
	Ponto de Ebulição	510°C	
	Ponte de Fusão	305-306°C	
	log Kow	6,8	
	Classificação	Teratogénico; carcinogénico; poluente ambiental	
Absorção	Absorção Intestinal	88,574%	Valores <i>in silico</i> ³⁰
	Permeação Cutânea	-2,164 log Kp	
Distribuição	Volume de distribuição	0,35 log L/kg	
	Permeabilidade BHE	-0,052 log BB	
	Permeabilidade SNC	-1,367 log PS	
Excreção	Clearance total	0,471 log ml/min/kg	
Toxicidade	Dose Máxima Tolerada	0,145 log mg/kg/dia	

Tabela 2 – Estrutura, características físico-químicas e ADET do 2,3,7,8-TCDF.

			Bibliografia
	Nome IUPAC	2,3,7,8-tetraclorodibenzofurano	31
	Fórmula Molecular	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O	
	Peso Molecular	305,963 g/mol	
	Aparência	Cristais	
	Ponto de Ebulição	-	
	Ponto de Fusão	227-228°C	
	log Kow	6,53	
	Classificação	Poluente ambiental	
Absorção	Absorção Intestinal	88,593%	Valores <i>in silico</i> ³²
	Permeação Cutânea	-2,219 log Kp	
Distribuição	Volume de distribuição	0,545 log L/kg	
	Permeabilidade BHE	0,247 log BB	
	Permeabilidade SNC	-1,264 log PS	
Excreção	Clearance total	0,529 log ml/min/kg	
Toxicidade	Dose Máxima Tolerada	0,224 log ml/kg/dia	

A toxicidade dos PCDD/Fs está associada a mecanismos neuronais. Através de estudos com ratos, verificou-se que a exposição maternal ao congénere 2,3,7,8-TCDD, altera a expressão genética da enzima envolvida na síntese de GABA no cérebro do rato neonatal, o que sugere que este congénere afeta o desenvolvimento dos neurónios GABAérgicos através do RHA. Exposição que é sugerida como tendo diferenças de géneros na neurotoxicidade.³³

4| OCORRÊNCIA

Mais de 90% da exposição humana ocorre através da alimentação.¹⁸ As crianças são expostas a estes poluentes através das concentrações sanguíneas maternas *in utero* e através do leite materno e alimentos durante a infância.¹⁸

As PCDDs e os PCDFs são altamente lipofílicos²⁰. O leite materno é excepcionalmente rico em lípidos e é a primeira fonte de exposição pós-natal a estes neurotóxicos pelo lactente.²⁰ Além disso os PCDD/Fs acumulam-se ao longo da cadeia alimentar.¹⁴

Os níveis de PCDD/Fs no leite materno correlacionam-se com os níveis do tecido adiposo materno, sangue materno e sangue do cordão umbilical²⁷. Estas análises são realizadas no leite materno pelas seguintes vantagens: não serem necessárias metodologias invasivas para a colheita das amostras e apresentar um elevado teor lipídico, facilitando a análise destes compostos lipossolúveis²⁴.

A OMS coordena estudos de monitorização da exposição humana a estes poluentes com um objetivo preventivo, a fim de a minimizar, controlando as emissões dos mesmos. Foram assim desenvolvidos vários estudos em diferentes países para monitorizar a presença de dioxinas e furanos no leite materno, com o objetivo de monitorizar e estimar as concentrações destes poluentes na população, dadas as suas consequências para a saúde, a prevalência no meio ambiente e a elevada toxicidade.²⁴

As tabelas 3 e 4 apresentam os níveis médios, máximos e mínimos de PCDDs e de PCDFs, dos 17 congéneres de PCDD/Fs, 7 de PCDDs e 10 de PCDFs, bem como a frequência de deteção destes poluentes em doze estudos de diferentes países.

Um estudo realizado em Portugal, entre 1999-2003, com 181 voluntárias, com uma média de idades de 29,7 anos, das quais 123 residiam na cidade de Lisboa e 58 na Região Autónoma da Madeira (RAM), teve como objetivos apurar se os indivíduos que vivem numa área sob potencial influência de exposição a PCDD/Fs têm maior carga corporal de contaminantes do que os indivíduos que vivem num local mais distante. Analisou também a existência de possíveis covariações nos níveis de contaminantes nos indivíduos.²⁴

Tanto para as participantes que vivem perto das fontes incineradoras como para as que vivem mais longe, os níveis de PCDD/Fs são idênticos – 9,5 e 9,1 pg EQT-OMS/g gordura, respetivamente. No que diz respeito às regiões estudadas, os indivíduos do sexo feminino de Lisboa apresentam níveis médios de PCDD/Fs consideravelmente superiores aos dos que residem na RAM, 10,6 e 6,5 pg EQT-OMS/g gordura, respetivamente.²⁴

Quando é realizada a análise comparativa entre indivíduos do sexo feminino a amamentar, entre maior *versus* menor carga corporal de contaminantes em relação à área de residência, região, paridade e idade, os níveis de PCDD/Fs são idênticos.

O padrão dos congêneres individuais de PCDD/Fs foram muito semelhantes em Lisboa e na RAM, sendo que os que apresentam maior contribuição são a 1,2,3,7,8-PCDD, o 2,3,4,7,8-PCDF, a 1,2,3,6,7,8-HCDD e a 2,3,7,8-TCDD, aproximadamente com 35%, 22,5%, 15% e 12,5%, respetivamente. No conjunto representam 84%, variando entre 83-86%, da carga corporal total de PCDD/Fs.²⁴

Os valores obtidos apoiam tanto a eficácia do controlo das emissões das fontes incineradoras, como também o facto de estas não serem uma exposição adicional aos indivíduos que vivem perto das mesmas. É sugerido não existir associação com a exposição aos incineradores e indivíduos do sexo feminino a amamentar, entre maior *versus* menor carga corporal de contaminantes em relação à área de residência, região, paridade e idade.²⁴ Considerando o nível de EQT-OMS do Σ PCDD/Fs das duas regiões a concentração média é de 9,3 pg EQT-OMS/g gordura.³⁴

Em 2002, num estudo realizado em Espanha, com 15 amostras de leite materno proveniente de mães primíparas com idades entre os 25-35 anos, foram observadas variações nas concentrações de PCDD/Fs entre 5,1 e 46,8 pg EQT-OMS/g gordura, com um valor médio de 11,9 pg EQT-OMS/g gordura. No geral, os níveis de congêneres de PCDDs reduziram com a diminuição da cloração e o congénere mais tóxico, 2,3,7,8-TCDD, apresentou uma concentração média de 1,04 pg/g gordura. Para os PCDFs, embora o nível mais alto corresponda ao OCDF, 27,4 pg/g gordura, este apenas foi detetado em 3 amostras. Por sua vez, os níveis dos congêneres 1,2,3,7,8,9-HxCDF e 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF estavam abaixo do seu limite de deteção (LD).²⁵

Posteriormente, em 2007, foi realizado um estudo *follow-up* com o mesmo número de amostras de mães primíparas que no primeiro estudo, com a mesma variação de idades e na mesma zona de Espanha. Este apresentou concentrações de PCDD/Fs que variam entre 2,8-11,2 pg EQT-OMS/g gordura, com um valor médio de 7,6 pg EQT-OMS/g gordura.³⁴

A 2,3,7,8-TCDD mostrou uma concentração média de 0,99 pg/g gordura. A concentração máxima corresponde à OCDD, com um valor médio de 50,3 pg/g gordura. No

geral, verificou-se uma diminuição da concentração de PCDD/Fs no leite materno. Esta diminuição é mais notória entre 1998 – estudo de linha de base – com 242 pg/g gordura, e 2002 com 118 pg/g gordura. Para os EQT-OMS foi visível um decréscimo de 13% entre 1998 (12,2 pg EQT-OMS/g gordura) e 2002 (10,6 pg EQT-OMS/g gordura), e de 28% entre 2002 (10,6 pg EQT-OMS/g gordura) e 2007 (7,6 pg/g gordura).³⁴

Quando as concentrações de PCDD/Fs foram avaliadas de acordo com o local de residência – urbano ou industrial – a concentração média de PCDD/Fs no leite das mães que vivem na zona urbana foi 38% maior que a correspondente às zonas industriais, em 2007, e 43% em 2002. Em 1998 verificou-se que a concentração era maior na zona industrial, cerca de 12%. Isto indica que a diminuição observada nos níveis de PCDD/Fs no leite materno tem sido mais importante nas zonas industriais do que nas zonas urbanas, demonstrando que não há uma exposição adicional para quem vive perto dos incineradores.³⁴

Sabe-se que a ingestão dietética é a principal via de exposição a PCDD/Fs. A diminuição observada nas concentrações de PCDD/Fs em 1998, deve-se, provavelmente, à redução das suas emissões, bem como, às mudanças na ingestão dietética observada com o decorrer dos anos. A ingestão estimada para um indivíduo do sexo feminino entre 20-35 anos e 55 kg de peso corporal é de 2,85 versus 1,46 pg EQT-OMS/kg de peso corporal/dia em 2002 e 2007, respetivamente. O maior contributo para a ingestão total de PCDD/Fs foi devido ao consumo de peixes e frutos do mar (32%) e também de vegetais (24%). Apesar das semividas elevadas de alguns congéneres de PCDD/Fs, o efeito da redução na ingestão dos poluentes através dos alimentos, refletiu-se imediatamente numa diminuição das concentrações dos mesmos no leite materno.³⁴

Em Atenas, na Grécia, foram analisadas 8 amostras de leite materno colhidas entre a 3^a e 8^a semana após o parto, entre 2002-2004. As idades das mães variaram entre 28-44 anos, com uma média de idades de 33,5 anos. Em relação aos níveis de PCDD/Fs, estes variaram entre 3,43 e 11,28 pg EQT-OMS/g gordura, apresentando um valor médio de 7,27 pg EQT-OMS/g gordura. O congénere de PCDDs com maior concentração é a 1,2,3,7,8-PeCDD, com um valor médio de 2,14 pg EQT-OMS/g gordura. Pelo contrário, o que apresenta menor concentração é a OCDD, com valor máximo de 0,01 pg EQT-OMS/g gordura. Quanto aos congéneres de PCDFs, o que apresenta maior concentração é o 2,3,4,7,8-PeCDF, com um valor médio de 3,13 pg EQT-OMS/g gordura. Por outro lado, o 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF e o OCDF não foram detetados nas amostras.¹⁶

Em 2006, foi preparada uma amostra agrupada a partir de 178 amostras individuais de mães belgas, distribuídas por todas as regiões da Bélgica, colhidas entre a 2^a e 8^a semana após o parto.¹³ Os níveis médios de PCDDs foram de 5,10 pg EQT-OMS₁₉₉₈/g gordura, os de

PCDFs foram 5,21 pg EQT-OMS₁₉₉₈/g gordura e os níveis médios de PCDD/Fs foram 10,31 pg EQT-OMS₁₉₉₈/g gordura.¹³

Foi realizado um estudo na Turquia, em 2007, com o objetivo de se obter um perfil geral dos níveis de PCDD/Fs no país. Foram analisadas 51 amostras de leite materno de mães primíparas e múltíparas, colhidas em 5 cidades diferentes, das quais, 13 em Istambul, 4 em Ancara, 15 em Afyon, 9 em Antália e 10 em Kahramanmaraş.³⁵

Tanto os níveis do \sum EQT-PCDDs como do \sum EQT-PCDFs foram mais baixos em Afyon, 1,49 e 3,44 pg EQT-OMS/g gordura, respetivamente, e os mais altos em Antália, 3,64 e 8,07 pg OMS-EQT/g gordura, respetivamente. No caso das concentrações de EQT_{PCDD/F}-OMS, estas variaram entre 0,78 e 23,3 pg/g gordura (1,7 e 29,9 pg OMS-EQT/g gordura) em Kahramanmaraş, 1,1 e 8,5 pg/g gordura (2,6 e 12,2 pg EQT-OMS/g gordura) em Afyon, 1,6 e 21,8 pg/g gordura (2,9 e 33,2 pg EQT-OMS/g gordura) em Istambul, 2,1-10,6 pg/g gordura (4,5 e 14,6 pg EQT-OMS/g gordura) em Ancara e 3,0-29,3 pg/g gordura (6,2 e 36,2 pg EQT-OMS/g gordura) em Antália. Quando as cinco regiões turcas são analisadas conjuntamente, a concentração média de EQT_{PCDD/F}-OMS é de 7,48 pg/g gordura.³⁵

O congénere OCDD esteve presente em 96% das amostras de leite. Por outro lado, o congénere mais tóxico, 2,3,7,8-TCDD, foi encontrado em 27% das amostras de leite analisadas. Similarmente, os congéneres 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF e 1,2,3,6,7,8-HxCDF encontravam-se em quase todas as amostras, já o congénere 1,2,3,7,8,9-HxCDF não foi detetado. Na cidade de Antália, o nível médio de concentração de 2,3,7,8-TCDD foi de 1,1 pg/g gordura em amostras de leite. Apesar de este valor ser elevado, não foi significativamente diferente dos valores das outras regiões. Em relação às regiões turcas observadas, verificou-se que as pessoas que residem em Antália consomem mais peixe do que as pessoas que residem nas outras regiões analisadas, evidenciando os valores mais elevados de PCDD/Fs.³⁵

Num estudo realizado, em 2007, em 12 províncias chinesas, foi selecionado em cada uma, por um lado, um local urbano, no qual foram recolhidas 50 amostras, e duas localidades rurais, onde foram recolhidas 30 amostras em cada uma. No conjunto, foram selecionadas 1237 amostras, que por sua vez, foram agrupadas por zona e província, resultando num total de 24 amostras agrupadas. A idade das mães variou entre 18-35 anos, com uma média de 25,6 anos.³⁶

A 2,3,7,8-TCDD foi encontrada em todas as 24 amostras, variando entre 0,20 pg/g gordura (Fujian – rural) e 0,90 pg/g gordura (Xangai – urbano e Hebei – urbano). Adicionalmente, os congéneres OCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF e 1,2,3,6,7,8-HxCDF foram também encontrados em todas as amostras. A OCDD foi o congénere

predominante em todas as amostras, representando entre 40-90,5% do total de PCDD/Fs, seguido do 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD (5,4%), do 2,3,4,7,8-PeCDF (2,9%) e do 1,2,3,6,7,8-HxCDD (2,1%).³⁶

Nas diferentes províncias chinesas, a variação de EQT-total foi de 1,38 pg EQT-OMS₂₀₀₅/g gordura, em Shaxi – rural; 5,82 pg EQT-OMS₂₀₀₅/g gordura, em Xangai – rural, com uma média de 3,122 pg EQT-OMS₂₀₀₅/g gordura. O EQT mais alto no leite humano foi o de Xangai, seguido de Jiangxi e Hubei. Por outro lado, os níveis de EQTs de Heilongjiang e Ningxia foram consideravelmente menores do que nas outras províncias estudadas.³⁶

A maior contribuição para os níveis de PCDD/Fs foi de 83%, resultante da área urbana de Hebei, seguida de 81% e 77% da área rural de Ningxia e da área urbana de Shanxi, respetivamente. Os níveis de EQTs de PCDD/Fs no leite humano das áreas rurais foram, em geral, menores do que os níveis das áreas urbanas, exceto na área rural de Heilongjiang e Liaoning, onde os níveis eram quase duas vezes maiores que os encontrados nas áreas urbanas de Ningxia, Xangai e Guangxi. Esta diferença nos níveis de PCDD/Fs resultou das diferenças ao nível industrial e dos hábitos alimentares entre províncias³⁶.

Um estudo que envolveu 74 amostras de leite materno, realizado na província de Zhejiang, também na China em 2008, tanto de mães que viviam na área rural como na área urbana, revelou níveis médios do Σ PCDD/Fs, para o grupo urbano, de 71,4 pg/g gordura (3,90 pg EQT-OMS₂₀₀₅/g gordura). Estes foram significativamente maiores do que o grupo rural, que apresentou valores de 38,6 pg/g gordura (2,27 pg EQT-OMS₂₀₀₅/g gordura).¹⁵

Complementarmente, neste estudo foi realizado uma correlação dos perfis de congéneres entre o leite materno e os alimentos, sendo o congénere OCDD dominante, com 36,73%, no leite materno, o que indica que os compostos mais clorados, como a OCDD, são mais propensos a acumularem-se nos tecidos humanos, ricos em lípidos, como é o caso do leite materno. Conclui ainda que, a ingestão dietética é a principal via de exposição humana a PCDD/Fs.¹⁵

Uma concentração maior de PCDD/F no grupo urbano comparado com o grupo rural, sugere que níveis elevados destes poluentes podem estar associados ao nível de industrialização.¹⁵

Em 2004, um estudo realizado no Japão, composto por leite de 49 mães primíparas e múltiparas, com uma idade média de 32,4 anos, onde a amostra foi colhida 1 mês após o parto revelou que a 1,2,3,7,8-PeCDD e o 2,3,4,7,8-PeCDF além de serem os que mais contribuíram para os EQTs do leite materno foram os mais presentes na dose diária veiculada pelos alimentos.³⁷

A soma de EQTs de PCDD/Fs foi de, aproximadamente, 60%. Os níveis de EQTs no leite materno exibiram uma tendência decrescente desde 1970 e tendem a diminuir gradualmente. Neste estudo, os valores de PCDD/Fs variaram entre 39,4 e 274 pg/g gordura, 2,4 e 25,0 pg EQT-OMS/g gordura, sendo o valor médio de 89,5 pg/g gordura, 11,1 pg EQT-OMS/g gordura.³⁷

Num estudo em Taiwan em 2002, foram recolhidas 30 amostras de leite de primíparas, com idade entre os 20-35 anos, com uma média de 27,8 anos. O nível médio de EQT-OMS dos congêneres de PCDD/Fs foi de 7,37 pg EQT-OMS/g gordura. Os congêneres predominantes foram a 1,2,3,7,8-PeCDD e o 2,3,4,7,8-PeCDF abrangendo 36% e 30% dos níveis total de EQT-OMS de PCDD/Fs, respetivamente. Para níveis específicos de EQTs de PCDDs e PCDFs, a 1,2,3,7,8-PeCDD contribuiu com 58% do total de PCDDs e o 2,3,4,7,8-PeCDF contribuiu com a maior parte, 78% do total de PCDFs. O nível de EQT-OMS do composto mais tóxico, a 2,3,7,8-TCDD, foi apenas de 0,732 pg EQT-OMS/g gordura, contribuindo com 10% do total EQT-OMS de PCDD/Fs. O total EQT-OMS de PCDDs, 4,56 pg EQT-OMS/g gordura, foi aproximadamente 1,6 vezes maior que os PCDFs, 2,81 pg EQT-OMS/g gordura.³⁸

Foi avaliada a potencial exposição profissional de indivíduos do sexo feminino, nos incineradores, e verificou-se que não houve diferença significativa nos níveis EQT-OMS no leite humano, 6,2 pg EQT-OMS/g gordura, quando comparado com indivíduos do sexo feminino sem exposição profissional, 7,5 pg EQT-OMS/g gordura. Também não houve diferença considerável entre as mães que vivem perto das fábricas, 7,3 pg EQT-OMS/g gordura e as que vivem longe, 7,4 pg EQT-OMS/g gordura. O mesmo se verificou entre as que pulverizam pesticidas em casa, 7,0 pg EQT-OMS/g gordura, e as que nunca os usaram, 8,3 pg EQT-OMS/g gordura. Também não se observaram diferenças entre as mães não fumadoras, 7,39 pg EQT-OMS/g gordura, e as fumadoras ou fumadoras passivas, 7,35 pg EQT-OMS/g gordura. Estes resultados podem ser explicados, pelo facto de os alimentos, principalmente peixe, carne, leite e produtos lácteos, serem a principal fonte de PCDD/Fs em humanos.³⁸

A ingestão diária de dioxinas por um lactente foi avaliada no nascimento, 31,8 pg-EQT-OMS/kg/dia, e aos 6 meses, 10,5 pg-EQT-OMS/kg p.c./dia. Esta ingestão deveria ter diminuído 67% durante os 6 meses de amamentação. Contudo, o nível estimado em Taiwan é maior que o nível de ingestão diária tolerável (IDT) para adultos de acordo com a OMS (1-4 pg-I-EQT/kg p.c./dia). A redução da ingestão diária de dioxinas de uma criança amamentada deve-se à diminuição da concentração de dioxinas no leite materno e ao aumento de peso corporal infantil.³⁸

Num estudo na Rússia em 2000, mães primíparas com idade média de 21,8 anos, forneceram amostras 5 dias após o parto. Destas, 14 tiveram origem em Murmansk, 23 em Arkhangelsk e 5 em Kargopol, onde apenas 1/5 amostras é constituída por primíparas. Os resultados mostram que as concentrações do Σ EQTs de PCDDs em Murmansk foi de 6 pg/g gordura. Comparando com o valor do estudo de 1993, da mesma região, de 11 pg/g gordura, observa-se uma redução de 45%. Ainda na mesma região, as concentrações do Σ EQTs de PCDFs foram de 4 pg/g gordura, comparando com o valor de 1993 de 7 pg/g gordura, observando-se, novamente, um declínio de 40%. Em Arkhangelsk e Kargopol os valores de PCDD/Fs em 2000 foram estimados. Em Arkhangelsk obteve-se 3 pg/g gordura em 2000 *versus* 9 pg/g gordura em 1996, com um declínio de 64% para concentrações do Σ EQTs de PCDDs; e de 2 pg/g gordura *versus* 6 pg/g gordura em 1996, com um declínio de 61% para concentrações do Σ EQTs de PCDFs. Já em Kargopol observou-se um aumento tanto das concentrações do Σ EQTs de PCDDs, com 7 pg/g gordura *versus* 7 pg/g gordura, em 1996, em 5%, como das concentrações do Σ EQTs de PCDFs, com 5 pg/g gordura *versus* 4 pg/g gordura, em 1996, 15%. Dos três locais de estudo, Arkhangelsk apresenta os menores valores tanto do Σ EQTs de PCDDs como do Σ EQTs de PCDFs.³⁹

Um dos objetivos deste estudo foi avaliar a carga corporal dos contaminantes nos lactentes e, desse modo, calcular a ingestão diária estimada (IDE) dos mesmos. As concentrações do Σ total EQTs₂₀₀₅ no leite materno de Murmansk corresponderam a 66 pg EQT/kg p.c./dia, em 2000, excedendo assim a IDT por um fator de 33. Por outro lado, no estudo de 1993, a IDT para Σ total EQT₂₀₀₅ foi excedida por um fator de 60, mostrando assim uma redução de 50%, entre 1993 e 2000.³⁹ Como conclusão, podemos observar que a exposição dos lactentes a PCDDs e a PCDFs foi consideravelmente reduzida³⁹, embora continue a ultrapassar a IDT estabelecida pela OMS.

Um estudo efetuado em Ontário, Canadá, entre 1992-2005, que envolveu 34 amostras individuais forneceu dados detalhados dos 17 congêneres de PCDD/Fs. Em relação aos resultados observados, o valor dos EQT-OMS₂₀₀₅ das PCDD, 4,8 ng/kg gordura, é aproximadamente o dobro dos PCDF, 2,6 ng/kg gordura. Os congêneres que mais contribuíram para os EQTs foram a 2,3,7,8-TCDD, a 1,2,3,7,8-PeCDD, a 1,2,3,6,7,8-HxCDD e o 2,3,4,7,8-PeCDF.⁴⁰

Para tentar obter uma comparação da longitude do país, foram analisadas amostras de leite materno nas cidades de Quebeque, Ontário e na Colúmbia Britânica. Em 1992, o número de amostras foi de 40, 54 e 17, respetivamente, e em 2002 de 40, 18 e 20, respetivamente. Em 1992, os EQT-OMS₂₀₀₅ de PCDD/F foram maiores na Colúmbia Britânica, com uma média de 20 ng/kg gordura, variando entre 10,5-32,8 ng/kg gordura.

Contrariamente, foram menores em Ontário, com uma média de 13,7 ng/kg gordura, variando entre 3,1-27,2 ng/kg gordura, e no Quebeque, a média foi de 12,9 ng/kg gordura, variando entre 2,1-19,6 ng/kg gordura. Em 2002, as amostras apresentaram valores médios semelhantes para a Colúmbia Britânica e Ontário, 10,5 e 9,9 ng/kg gordura, respetivamente. Verificou-se ainda que ambos apresentavam níveis maiores que a média de valores do Quebeque, 5,8 ng/kg gordura.⁴⁰

Embora as diferenças de EQTs não sejam particularmente grandes, foi também encontrada uma pequena diferença regional, na década de 1990, no conteúdo de EQTs de PCDD/Fs em alimentos, particularmente em produtos lácteos, da Colúmbia Britânica. Como o consumo de alimentos contribui para a maioria, 90%, da exposição aos POPs, isto pode explicar algumas das variações regionais no leite humano.⁴⁰

Foram colhidas 40 amostras a sul e 20 a norte do Quebeque, tanto em 1992 como em 2002, obtendo assim uma avaliação com base na latitude do país. Para ambos os períodos, os EQT-OMS₂₀₀₅ de PCDD/PCDF das amostras, a norte de Quebeque são maiores, aproximadamente 15 e 9 ng/kg gordura, do que os valores observados a sul, 13 e 6 ng/kg gordura, identificando que a região norte apresenta um nível cerca de 50% maior. Neste estudo foi relatado um valor médio de EQT-OMS₂₀₀₅ de PCDD/F de 7-14 ng/kg gordura entre 1992 e 2005, demonstrando um declínio.⁴⁰

Os lactentes são expostos a resíduos de produtos químicos ambientais no leite materno e como este é rico em lípidos e os PCDD/Fs são altamente lipofílicos, o resultado é uma exposição considerável dos lactentes.³⁵

Podemos observar, pelos valores apresentados nas tabelas 3 e 4, através dos EQT-OMS para o \sum PCDD/Fs que Espanha diminuiu os níveis de 11,9, em 2002, para 7,6, em 2007.^{25,34} Dos doze estudos analisados, o país com maiores níveis de EQTs de PCDD/Fs é a Bélgica, com 10,31.¹³ Por sua vez o país com menores níveis de EQTs de PCDD/Fs é a China – rural, em 2008, com 2,27.¹⁵

Tabela 3 – Frequência de deteção e níveis médios, mínimos e máximos de PCDDs em leite materno em diferentes países/regiões.												
País/Região (nº amostras)	Parâmetros	2,3,7,8-TCDD	1,2,3,7,8-PeCDD	1,2,3,4,7,8-HxCDD	1,2,3,6,7,8-HxCDD	1,2,3,7,8,9-HxCDD	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	OCDD	FET	Bibliografia		
Portugal 1999-2003										EQT-OMS Σ PCDD/Fs ³⁴		
Lisboa (123)	Média	PCDD/Fs pg EQT-OMS/g gordura ²⁴								24,34		
Madeira (58)	Média	10,6								9,3		
Espanha												
Catalunha 2002 (15 amostras)	Média	1,04	3,79	1,96	27,7	2,75	11,2	50,9	EQT-I Σ PCDD/Fs	EQT-OMS Σ PCDD/Fs	25	
	Mín - Máx	0,50-1,79	1,63-14,0	1,02-5,10	6,05-201	0,93-12,4	4,17-21,9	24,3-87,7	4,25-5,07	39,9-46,8		
Catalunha 2007 (15 amostras)	Média	Σ PCDD/Fs								EQT-OMS Σ PCDD/Fs	34	
	Mín - Máx	92,2								7,6		
Grécia	Média	45,0 – 143								EQT-OMS PCDD/F	16	
	Mín - Máx	EQT-OMS								2,8-11,2		
Atenas 2002-2004 (8 amostras)	Média	0,73	2,14	0,11	0,53	0,10	0,05	0,00	EQT-OMS PCDD/F			
	Mín - Máx	0,36-1,15	1,01-3,48	0,04-0,25	0,17-0,89	0,02-0,18	0,00-0,09	0,00-0,01	3,43-11,28			
Bélgica 2006 (178 amostras)	Média	EQT-OMS PCDD								EQT-OMS PCDD/F	13	
	Mín - Máx	5,10								10,31		
Turquia 2007 (51 amostras)										EQT-OMS		
Istambul (13 amostras)	Média	0,29	0,95	2,21	3,2	1,08	22,8	61,2	PCDD	PCDD/F	35	
	Mín - Máx	0,00-0,09	0,00-6,8	0,00-8,2	0,00-9,9	0,00-6,2	0,00-115	7,8-255	2,11	6,67		
	Freq. det.	-	-	-	-	-	12	13	-	-		
Afyon (15 amostras)	Média	0,41	0,69	1,10	1,41	0,54	7,8	21,9	1,49	4,93		
	Mín - Máx	0,00-2,6	0,00-2,2	0,00-4,3	0,00-5,00	0,0-3,5	0,0-31,4	0,0-86,2	-	-		

Tabela 3 – Frequência de detecção e níveis médios, mínimos e máximos de PCDDs em leite materno em diferentes países/regiões. (Continuação)

País/Região	Média	0,23	0,64	1,80	1,67	0,23	107,8	180,1	2,34	7,24	35
Freq. det.	-	-	-	-	-	-	7	10	-	-	-
Antália (9 amostras)	Média	1,1	0,93	5,8	5,5	0,82	38,81	92,8	3,64	11,72	-
Ancara (4 amostras)	Mín-Máx	0,0-5,8	0,0-2,6	0,0-24,1	0,0-18,7	0,0-6,1	0,00-132	7,4-295	-	-	-
(51 amostras)	Média	0,46	0,88	4,2	4,2	0,85	12,15	45,3	2,34	6,85	-
Freq. det.	27%	0,0-1,1	0,0-2,1	0,0-12,1	0,0-9,5	0,0-2,2	1,3-34	12,6-126	-	-	-
China								96%			
2007 (24 amostras por conjuntas por provincia e área)	Média		Provincia				EQT-PCDD/Fs (1998)		OMS ₂₀₀₅ FET	PCDD/Fs	
	Média	Heilongjiang – rural				1,88				1,51	
	Média	Heilongjiang – urbana				1,82				1,46	
	Média	Liaoning – rural				5,50				4,83	
	Média	Liaoning – urbana				2,80				2,21	
	Média	Hebei – rural				4,24				3,40	
	Média	Hebei – urbana				5,57				5,12	
	Média	Shanxi – rural				1,66				1,38	
	Média	Shanxi – urbana				3,99				3,40	
	Média	Ningxia – rural				2,52				1,90	
	Média	Ningxia – urbana				2,49				1,88	
	Média	Henan – rural				3,17				2,28	
	Média	Henan – urbana				4,44				3,90	
	Média	Xangai – rural				6,67				5,82	
	Média	Xangai – urbana				6,65				5,68	
	Média	Fujian – rural				2,1				1,63	
	Média	Fujian – urbana				3,05				2,70	
	Média	Jiangxi – rural				4,35				3,72	
	Média	Jiangxi – urbana				5,21				4,38	
	Média	Hubei – rural				3,07				2,45	
	Média	Hubei – urbana				4,58				3,81	
	Média	Sichuan – rural				2,65				2,06	
	Média	Sichuan – urbana				4,17				3,53	
	Média	Guangxi – rural				3,46				3,02	
Média	Guangxi – urbana				3,36				2,86		
Média	24 amostras				3,725				3,122		
Freq. det.	24/24	-	-	-	-	-	-	24/24	-	-	

Tabela 3 – Frequência de detecção e níveis médios, mínimos e máximos de PCDDs em leite materno em diferentes países/regiões. (Continuação)

Zhejiang 2008 (74 amostras)												ΣPCDD/Fs	EQT-OMS ₂₀₀₅ ΣPCDD/F	15
Urbana (23 amostras)	Média	0,19	0,44	2,74	1,99	2,07	6,58	28,5	71,4				3,90	
	Mínimo	<0,05	<0,05	0,10	0,10	0,46	1,69	8,46	29,9				0,74	
	Máximo	1,40	1,40	10,7	5,90	6,99	20,9	63,1	194				12,3	
Rural (51 amostras)	Média	0,14	0,43	1,05	0,97	0,77	2,30	16,5	38,6				2,27	
	Mínimo	<0,05	<0,05	0,10	0,10	<0,05	0,10	2,50	7,70				0,66	
	Máximo	1,29	1,38	12,1	3,80	4,50	11,7	93,1	147				7,00	
Japão/Tohoku 2004												Total PCDD/F	PCDD/F-EQT	37
(49 amostras)	Média	4,22	0,93	4,18	1,6	12,8	2,3	6,8	89,5				11,1	
	Mín-Max	1,58-10,1	n.d-2,21	0,97-8,93	n.d-4,3	3,1-32,7	0,7-5,46	2,5-21,6	39,4-274				2,4-25,0	
Taiwan 2002												Total EQT-OMS	Total EQT-OMS PCDD/F	38
(30 amostras)	Média	0,732	2,65	0,128	0,779	0,138	0,121	0,013	4,56				7,37	
	Mínimo	<0,001	1,53	0,060	0,251	0,061	0,039	0,003	2,35				4,03	
	Máximo	1,53	4,83	0,295	1,85	0,341	0,289	0,037	8,86				13,4	
	Freq. det.	96,7%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	99,5%				86,3%	
Rússia 2000 (42 amostras)		ΣEQT PCDD pg/g gordura										EQT-OMS PCDD/Fs		39,34
Murmansk (14)		6										9,0		
Arkhangelsk(23)		3												
Kargopol (5)		7												
Canadá 1992-2005												EQT PCDD 1998 / 2005	EQT PCDD/F 1998 / 2005	40
(34 amostras)	Média	0,9	3,0	2,4	17,8	3,1	13,0	60,2	4,8 / 4,8				8,3 / 7,4	
	Mínimo	0,0	1,0	0,8	0,3	1,2	2,5	2,7	0,17 / 0,17				0,62 / 0,64	
	Máximo	1,7	5,2	5,0	210,0	19,9	64,9	541,0	23,7 / 23,8				28,7 / 29,1	
	Freq. det.	50%	71%	56%	94%	88%	100%	100%	100% / 100%				100% / 100%	

Tabela 4 – Frequência de deteção e níveis médios, máximos e mínimos de PCDFs em leite materno em diferentes países/regiões.															
País/Região (nº amostras)	Parâmetros	2,3,7,8-TCDF	1,2,3,7,8-PeCDF	2,3,4,7,8-PeCDF	1,2,3,4,7,8-HxCDF	1,2,3,6,7,8-HxCDF	1,2,3,7,8,9-HxCDF	2,3,4,6,7,8-HxCDF	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	OCDF	FET	Bibliografia		
														PCDD/Fs pg EQT-OMS/g gordura ²⁴	
Portugal 1999-2003		EQT-OMS ΣPCDD/Fs ³⁴											24,34		
Lisboa (123)	Média	10,6											9,3		
Madeira (58)	Média	6,5													
Espanha															
Catalunha 2002 (15 amostras)	Média	0,37	0,30	6,27	2,17	2,00	<0,07	0,80	1,74	<0,07	27,4	10,0	EQT-OMS ΣPCDD/Fs	11,9	
	Mínimo	0,10	0,18	2,80	1,00	0,90	-	0,30	0,76	-	2,10	4,25	EQT-OMS ΣPCDD/Fs	5,07	
	Máximo	0,49	0,96	15,5	5,10	4,86	-	2,09	6,51	-	67,0	39,9	EQT-OMS ΣPCDD/Fs	46,8	
	Freq. det.	-	-	-	-	-	<LD	-	-	-	<LD	3/15	-	EQT-OMS ΣPCDD/Fs	-
Catalunha 2007 (15 amostras)	Média	ΣPCDD/Fs 92,2											34		
	Mín-Máx	45,0-143													
Grécia	EQT-OMS												16		
	Média	0,05	0,01	3,13	0,16	0,16	0,07	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00		EQT-OMS ΣPCDD/F	7,27
	Mínimo	0,01	0,00	1,19	0,02	0,02	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00		EQT-OMS ΣPCDD/F	3,43
Bélgica 2006 (178 amostras)	Máximo	0,20	0,04	4,68	0,30	0,26	0,18	0,02	0,03	0,00	0,00	0,00	EQT-OMS ΣPCDD/F	11,28	
	Média	EQT-OMS PCDF 5,21											13		
Turquia 2007 (51 amostras)															
Istambul (13 amostras)	Média	0,32	0,29	4,9	6,1	4,7	0,0	6,1	31,6	5,10	25,9	4,56	EQT-OMS PCDF	6,67	
	Mínimo	0,0	0,0	1,6	0,8	0,6	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	-	EQT-OMS PCDF	-	
	Máximo	2,4	2,3	11,2	29	17,2	0,0	24,0	155	19,1	126	-	EQT-OMS PCDF	-	
	Freq. det.	13	-	-	13	13	-	12	13	-	-	-	-	EQT-OMS PCDF	-

Tabela 4 – Frequência de detecção e níveis médios, máximos e mínimos de PCDFs em leite materno em diferentes países/regiões. (Continuação)

Afiyon (15 amostras)	Média	0,43	0,25	4,9	2,9	2,9	2,9	0,0	2,3	10,9	1,49	7,5	3,44	4,93	
	Mínimo	0,0	0,0	1,3	0,75	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-	
	Máximo	2,8	1,0	9,8	7,2	6,3	6,3	0,0	9,6	46,3	10,8	37,8	-	-	
	Freq. det.	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kahramanmaraş (10 amostras)	Média	0,34	0,60	5,9	6,1	4,4	4,4	0,0	5,3	25,0	6,3	20,2	4,91	7,24	
	Mínimo	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-	
	Máximo	2,8	2,2	19,7	16,3	10,8	10,8	0,0	17,4	80,3	21,6	67,0	-	-	
	Freq. det.	-	-	10	9	9	9	-	6	8	-	-	-	-	
Antália (9 amostras)	Média	0,42	0,72	8,2	12,1	8,2	8,2	0,0	11,9	57,1	9,80	47,8	8,07	11,72	
	Mínimo	0,0	0,0	4,8	2,0	1,3	1,3	0,0	1,3	0,8	0,0	0,0	-	-	
	Máximo	1,8	1,9	18,8	49	25,7	25,7	0,0	42,6	218	37,1	183	-	-	
	Média	0,30	0,55	6,0	3,9	4,0	4,0	0,0	4,6	17,2	3,3	14,8	4,51	6,85	
Ancara (4 amostras)	Mínimo	0,0	0,0	3,3	1,6	1,2	1,2	0,0	0,0	1,7	0,0	0,0	-	-	
	Máximo	0,7	1,2	9,0	7,6	8,6	8,6	0,0	14,1	50,0	9,8	42,7	-	-	
China															
(24 amostras conjuntas por provincia e área)	Média	Provincia													FET OMS ₂₀₀₅
	Média	Heilongjiang – rural	1,88												1,51
	Média	Heilongjiang – urbana	1,82												1,46
	Média	Liaoning – rural	5,50												4,83
	Média	Liaoning – urbana	2,80												2,21
	Média	Hebei – rural	4,24												3,40
	Média	Hebei – urbana	5,57												5,12
	Média	Shanxi – rural	1,66												1,38
	Média	Shanxi – urbana	3,99												3,40
	Média	Ningxia – rural	2,52												1,90
	Média	Ningxia – urbana	2,49												1,88
	Média	Henan – rural	3,17												2,28
	Média	Henan – urbana	4,44												3,90
	Média	Xangai – rural	6,67												5,82
	Média	Xangai – urbana	6,65												5,68
	Média	Fujian – rural	2,1												1,63
	Média	Fujian – urbana	3,05												2,70
	Média	Jiangxi – rural	4,35												3,72
	Média	Jiangxi – urbana	5,21												4,38
	Média	Hubei – rural	3,07												2,45
	Média	Hubei – urbana	4,58												3,81

36

Tabela 4 – Frequência de detecção e níveis médios, máximos e mínimos de PCDFs em leite materno em diferentes países/regiões. (Continuação)

	Média	Sichuan – rural	2,65																2,06
	Média	Sichuan – urbana	4,17																3,53
	Média	Guangxi – rural	3,46																3,02
	Média	Guangxi – urbana	3,36																2,86
	Média	24 amostras	3,725																3,122
	Freq. det.	-	-	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zhejiang 2008 (74 amostras)																			
Urbana (23 amostras)	Média	0,78	1,10	4,17	4,06	2,77	1,03	2,71	7,13	1,69	3,45								71,4
	Mínimo	<0,05	<0,05	0,20	0,20	<0,05	<0,05	0,30	0,20	0,10	0,20								29,9
	Máximo	6,70	10,5	16,1	17,9	16,2	7,10	10,3	26,8	8,10	14,4								194
Rural (51 amostras)	Média	0,27	1,01	2,42	2,35	1,38	0,66	1,29	4,03	0,80	2,19								38,6
	Mínimo	<0,05	<0,05	0,10	<0,15	0,21	0,10	0,27	0,80	0,10	0,30								7,70
	Máximo	1,30	9,30	10,9	13,1	7,10	5,61	4,61	21,7	6,99	11,5								147
Japão/Tohoku 2004																			
(49 amostras)	Média	0,73	0,16	6,91	2,1	2,6	0,04	1,6	1,5	0,06	1,6								89,5
	Mínimo	n.d.	n.d.	1,43	0,5	0,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.								39,4
	Máximo	1,70	0,48	18,4	5,5	6,7	0,5	6,5	2,8	0,4	3,3								274
Taiwan 2002																			
(30 amostras)	Média	0,042	0,021	2,18	0,2770	0,179	<0,001	0,074	0,030	0,001	0,0003								2,81
	Mínimo	<0,001	<0,001	1,13	0,126	0,101	<0,001	<0,001	0,010	<0,001	<0,001								1,54
	Máximo	0,110	0,045	4,59	0,470	0,281	<0,001	0,129	0,167	0,008	0,007								5,71
	Freq. det.	70%	96,7%	100%	100%	100%	0,0%	96,7%	100%	23,3%	30,0%								71,7%
Rússia 2000 (42 amostras)																			
ΣEQT PCDF pg/g gordura																			
4																			
Murmansk (14)																			
2																			
Arkhangelsk(23)																			
5																			
Kargopol (5)																			
Canadá 1992-2005																			
(34 amostras)	Média	1,7	1,4	4,9	5,7	3,1	0,0	1,5	4,2	1,8	20,7								3,4 / 2,6
	Mínimo	0,3	0,4	0,1	1,5	0,5	0,0	0,4	0,2	0,3	1,9								0,03 / 0,05
	Máximo	6,9	4,6	10,9	21,5	16,5	0,0	10,3	16,6	4,8	100,5								8,3 / 6,1
	Freq. det.	65%	44%	94%	94%	91%	0%	91%	100%	35%	100%								100%/100%
EQT-OMS ₂₀₀₅ ΣPCDD/F																			
EQT-OMS PCDD/Fs																			
9,0																			
39,34																			
EQT PCDD/F 1998 / 2005																			
EQT PCDD/F 1998 / 2005																			
8,3 / 7,4																			
0,62 / 0,64																			
28,7 / 29,1																			
100%/100%																			

5| IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE DAS CRIANÇAS

Os POPs são uma preocupação ambiental¹⁹ e as suas implicações para a saúde continuam a ser investigadas. Sabe-se que mesmo baixas doses de PCDD/Fs podem causar efeitos adversos nos humanos.⁴¹ As crianças podem estar expostas às PCDD/Fs durante a gravidez via placenta e no período pós-natal através do leite materno.²⁶ O período fetal e infantil é altamente sensível a estes neurotóxicos ambientais lipofílicos, sendo preocupante o seu efeito no desenvolvimento cerebral.³³ A exposição materna a doses que não causam sintomas tóxicos evidentes na mãe, pode ter graves consequências para o feto.²³ O nível materno de químicos persistentes decai com a paridade e com a amamentação.²⁷

Alguns efeitos adversos dos PCDD/Fs resultam da exposição humana crónica. Para praticamente todos os congéneres de PCDD/Fs, mais de 90% dos compostos ingeridos pelos lactentes são absorvidos e está estimado que a amamentação influencia fortemente a carga corporal de poluentes durante a infância.¹⁴

O tamanho do organismo do lactente no momento do nascimento foi sugerido como um bom marcador do desenvolvimento fetal. O crescimento no período neonatal também é afetado pela condição fetal.²⁶ Foi demonstrado, através de vários estudos, uma associação significativa entre a exposição a PCDD/Fs e a diminuição do peso ao nascer e/ou outras variáveis de crescimento.⁴²

A exposição precoce a PCDD/Fs foi associada ao crescimento acelerado, da altura e do peso, na infância inicial, um padrão de crescimento conhecido por estar associado ao aumento do risco de obesidade e de doença na fase adulta. Foi igualmente, associado ao aumento da circunferência da cintura, pressão arterial, risco de obesidade e de doença cardiovascular. Além disso, os produtos químicos persistentes estão associados ao aumento do risco de diabetes em adulto. O crescimento na infância inicial pode, assim, representar um fator intermediário entre as exposições químicas e o aumento do risco de doença em adulto.²⁷ Aparentemente, as crianças do sexo masculino são mais sensíveis aos efeitos adversos em relação aos resultados do crescimento, sugerindo diferenças específicas nos géneros. Assim a exposição aos PCDD/Fs diminui o crescimento em crianças do sexo masculino mas aumenta nas crianças do sexo feminino.⁴²

A exposição a PCDD/Fs, tanto em crianças do sexo feminino como do masculino em idade escolar, demonstrou estar associado ao aumento do crescimento infantil e foi significativamente associada a um aumento do IMC do sexo feminino aos 7 anos, sugerindo ser um fator de risco para o excesso de peso.¹⁸

A exposição perinatal a PCDD/Fs, de lactentes com 4 meses, afeta predominantemente as capacidades cognitivas e motoras finas.²⁰ Aos 3 anos de idade, ao

examinar o desenvolvimento neurológico, foram encontradas evidências de que a exposição total a PCDD/Fs afeta principalmente a função cognitiva, linguística e motora. A exposição específica à 2,3,7,8-TCDD afetou aspectos particulares do desenvolvimento, como a interação social e a comunicação, o que levou ao aumento dos traços autistas.²¹

Existem resultados que reforçam o impacto considerável da exposição perinatal a PCDD/Fs no desenvolvimento neurológico em meninos aos 5 anos. Contudo, a exposição geral aos PCDD/Fs e ao congênere 2,3,7,8-TCDD afeta de forma diferente o desenvolvimento neurológico. Os PCDD/Fs aumentam o risco de incapacidade na coordenação motora, enquanto a 2,3,7,8-TCDD aumentou o risco de maiores défices cognitivos. Além disso, uma maior exposição a PCDD/Fs combinada com uma maior exposição a 2,3,7,8-TCDD, pode aumentar a prevalência de traços autistas combinado com alterações da coordenação, particularmente no sexo masculino.⁴³

Demonstrou-se que a exposição perinatal a alguns dos congêneres de PCDDs e de PCDFs, está associada a uma diminuição da capacidade cognitiva na idade da pré-adolescência e da adolescência nestas crianças.⁴²

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos distúrbios do desenvolvimento neurológico mais comum nas crianças. Níveis baixos de exposição pós-natal a PCDD/Fs são associados ao diagnóstico clínico de TDAH. Alterações no sistema neurotransmissor, particularmente no funcionamento da dopamina, estão provavelmente envolvidas na etiologia do TDAH. A níveis ambientais baixos de PCDD/Fs é encontrada uma correlação significativa com o desempenho na atenção das crianças saudáveis, em idade escolar.¹⁷

Crianças pequenas, com 1 ano de idade, apresentaram habilidades socio-emocionais menores associadas a uma maior exposição a PCDD/Fs ou à 2,3,7,8-TCDD. Foi sugerido que a exposição a PCDD/Fs influencia as funções cerebrais superiores, mas sem efeitos adversos na função intelectual.²¹

Níveis baixos de exposição pré-natal a PCDD/Fs modificaram o comportamento dimorfismo sexual em crianças com idade escolar. A exposição das crianças do sexo masculino a PCDD/Fs está associada a um comportamento mais feminino, enquanto que a exposição das crianças do sexo feminino é associada a um comportamento menos feminino. Estas alterações no dimorfismo sexual das crianças devem-se provavelmente a desequilíbrios induzidos pela influência destes poluentes no eixo hipotálamo–hipofisário–gonadal (HHG).¹⁹

A exposição a doses elevadas de PCDD/Fs foi associada a malformações. A hidrocefalia congénita e a agenesia ou disgenesia dos rins foram as malformações mais significativas, detetadas em locais com elevada poluição de PCDD/Fs.²³

Alguns estudos demonstraram que uma exposição elevada a PCDD/Fs pode interferir com o sistema endócrino, resultando em efeitos deletérios no desenvolvimento reprodutivo e no crescimento^{19,27}. Assim, estes poluentes são desreguladores endócrinos (DECs)¹⁹, que se comportam¹⁸ como substâncias químicas, alterando ou simulando mediadores endócrinos²³. Dos possíveis efeitos destacam-se alterações ao nível da função da tiróide, da insulina e do crescimento¹⁸.

As crianças expostas a níveis elevados de EQTs de PCDD/Fs apresentaram níveis significativamente menores de hormonas da tiróide.¹⁴

Os POPs, tal como PCDD/Fs, podem ter considerados perturbadores da esteroidogénese gonadal e das vias neuroendócrinas. A maturação durante a infância e adolescência resulta de dois processos diferentes, mas sobrepostos: *adrenarche* e *gonadarche*. O desenvolvimento do córtex adrenal é um processo gradual que começa na infância. É sugerido que o *adrenarche* esteja envolvido no momento da puberdade. O pico de ingestão de PCDD/Fs na amamentação e o desenvolvimento da glândula adrenal ocorrem ao mesmo tempo e, conseqüentemente, as exposições a PCDD/Fs podem alterar a secreção de androgénios adrenais no momento do *adrenarche*.⁴⁴

As PCDD/Fs podem agir diretamente sobre a via de biossíntese de esteróides no córtex adrenal. Estes poluentes influenciam a produção das hormonas adrenais, como os corticóides e os androgénios, embora o mecanismo seja desconhecido. Assim os PCDD/Fs afetam claramente as hormonas adrenais, principalmente os congéneres altamente clorados.⁴¹

Quanto aos efeitos na imunidade, os PCDD/Fs influenciam negativamente a imunidade inata durante a adolescência. Esses efeitos dependem da sinalização intracelular do RHA. Na idade da puberdade foram encontradas anormalidades nos linfócitos-T, nomeadamente o aumento dos CD4⁺, em relação à exposição pré-natal a PCDD/Fs. Sabe-se que estes poluentes alteram a cinética de maturação dos timócitos e a atrofia do timo.⁴⁵

A 2,3,7,8-TCDD foi classificada pela IARC, em 2012, como carcinogénico para os humanos (Grupo I).⁴⁶ Estudos em ratos sugerem que a exposição àquela dioxina tem um efeito epigenético no crescimento infantil.⁴² Os PCDD/Fs são essencialmente um problema de saúde como agentes cancerígenos humanos.¹⁸

Os sistemas mais afetados parecem ser o sistema nervoso central e o sistema endócrino, além disso, podem existir efeitos cancerígenos, provavelmente, devido à atividade promocional do tumor. Uma associação entre a exposição pré-natal a PCDD/Fs e efeitos negativos no desenvolvimento cognitivo foi encontrada.²³

Apesar da ingestão de PCDD/Fs via amamentação afetar o desenvolvimento neurológico durante os primeiros meses de vida do lactente²⁰, a amamentação tem muitos aspetos positivos, que parecem superar os negativos²³, entre os quais a redução da morbidade, um desenvolvimento neurológico melhorado, um estado imunológico mais saudável, e mortalidade reduzida¹⁴.

Assim sendo, a cessação da amamentação não é uma solução adequada para prevenir o efeito prejudicial dos PCDD/Fs, pois a amamentação é a principal fonte de alimento para lactentes, e tem uma série de outros benefícios gerais. Mesmo que a amamentação seja evitada, os lactentes ainda podem sofrer uma exposição pré-natal significativa através da placenta se a carga de corporal de poluentes da mãe for alta. Portanto, diminuir os níveis de PCDD/Fs no ambiente é crucial na prevenção de anormalidades do desenvolvimento neurológico de lactentes resultantes da exposição a estes poluentes.²⁰

A OMS estimou a percentagem de ingestão de PCDD/Fs durante o tempo de vida que seria obtido através da amamentação e conclui que essa exposição é pequena em comparação com os benefícios da amamentação. A OMS reforça que é necessário um esforço adicional para controlar e minimizar as emissões ambientais destes poluentes, tendo em conta os resultados robustos de estudos epidemiológicos, que demonstram os efeitos nefastos destes poluentes, alcançando assim a redução na carga corporal humana.¹⁴

6| METODOLOGIAS ANALÍTICAS USADAS NA DETERMINAÇÃO DE PCDD/Fs EM LEITE MATERNO

As etapas que envolvem a determinação dos resíduos de dioxinas e furanos no leite materno são distintas. Estas compreendem a extração da gordura (fração lipídica) do leite materno (amostra) e subsequente extração dos resíduos nela contidos. Bem como, a purificação da amostra para evitar a presença de interferentes e de problemas de contaminação na instrumentação analítica posteriormente usada para a deteção e quantificação dos resíduos.^{47,48} É fundamental que o solvente utilizado efetue uma extração eficaz dos resíduos evitando a co-extração de grandes teores de material gordo.⁴⁷ O extrato bruto obtido da fase da extração necessita de ser purificado pois poderá provocar danos irreversíveis, como a degradação dos resíduos e a fraca resolução, se a grande maioria da gordura não tiver sido removida.⁴⁸ Com o objetivo de obter resultados precisos e seguros, os estudos utilizam vários processos.⁴⁹

Desta forma, a tabela 5 sumariza as diferentes metodologias analíticas usadas em diversos estudos para extrair, purificar, detetar e quantificar os PCDD/Fs em amostras de leite materno.

Tabela 5 – Metodologias analíticas utilizadas na determinação de PCDD/Fs.

Extração	Purificação	Deteção e Quantificação	Bibliografia
1º: adição de oxalato de sódio e etanol 2º: mistura de éter dietílico + hexano	Cromatografia de adsorção em coluna 1º coluna de carvão ativado; 2º coluna de gele de sílica com ácido sulfúrico; 3º coluna de alumina ativada	GC/EM	25
1º: adição de oxalato de sódio e etanol 2º: mistura de éter dietílico + hexano	Cromatografia de adsorção em coluna (coluna de gele de sílica contendo camadas ácidas e neutras de sílica; coluna de carvão ativado contendo celite para separar PCDD/Fs de PCBs. Coluna de alumina ativada – fração PCDD/Fs purificada)	CG/EMAR	34
Solventes adequados usando uma extração líquido-líquido	Sistema multi-coluna envolvendo fibra de carvão sobre fibra de vidro	Deteção: CGAR acoplada a EMAR. Quantificação: MPI	24
Líquido-líquido: misturar oxalato de sódio e metanol, seguindo-se passos de extração com uma combinação de éter dietílico - éter de petróleo	Cromatografia de adsorção em coluna de carvão Cromatografia de adsorção em coluna com alumina	CGAR/EMAR e MPI	16
<i>n</i> -hexano : acetona (1:2) – 100 mL Camada orgânica adicionada de solução aquosa de sulfato de sódio anidro a 2% -100 mL	Cromatografia de adsorção em coluna com alumina	Cromatografia gasosa com detetor de captura de eletrões (CG-DCE)	13
Partição líquido-líquido, 8 mL de solução saturada de oxalato de potássio, 80 mL de etanol, 40 mL de éter dietílico e 60 mL de <i>n</i> -pentano. Fase aquosa: 2 x com 60 mL de <i>n</i> -pentano	Cromatografia líquida sequencial (cromatografia em camadas duplas)	CGAR/EMAR. EM no modo de MSI	35
1º: sulfato de sódio anidro 2º: método de Soxhlet: mistura de 250 mL de <i>n</i> -hexano e DCM (1:1) durante 24 h	1º Agitação do extrato com gele de sílica modificado com ácido 2º Power-Prep™ (sistema automatizado de extração pressurizada com múltiplas camadas de sílica, colunas de alumina e colunas de carvão)	GC-HRMS com uma coluna capilar DB-5	36
1º: 100 g de sulfato de sódio anidro 2º: Soxhlet durante 12 h com 350 mL <i>n</i> -hexano em DCM a 50%	1º CPG 2º Colunas de gele de sílica multicamada e de alumina ácida 3º Power-Prep™ (separação de PCDD/F e PCB/PBDE)	CG-EMAR operado no modo de ionização elétrica (IE) MPI	15
Líquido-líquido: oxalato de sódio saturado e etanol/hexano (1:1) e éter dietílico. Camada <i>n</i> -hexano: resíduo extraído 2 x com <i>n</i> -hexano. Extrato lavado: NaCl a 5%. Camada <i>n</i> -hexano + sulfato de sódio anidro.	Cromatografia em coluna de gele de sílica de camada múltipla. Cromatografia em coluna de gele de sílica dispersa em carvão ativo	HRGC-HRMS. Ionização elétrica positiva (IE+)	37

Tabela 5 – Metodologias analíticas utilizadas na determinação de PCDD/Fs. (Continuação)

Hexano/isopropanol (3:2)	Sistema multi-coluna: combinação de fibra de carvão sobre fibra de vidro e coluna de alumina	CGAR-EMAR MPI	38 , 50
2 x com ciclohexano e acetona (3: 2)	2 x com H ₂ SO ₄ concentrado ultrapuro (98.8%)	CGAR equipada com um amostrador automático e acoplada a 2 detetores de captura de elétrons	39
Acetona-hexano (2:1) Separação das fases Fase inferior re-extraída com acetona - hexano (2:1)	(a) partição contra ácido sulfúrico concentrado; (b) cromatografia em colunas de Florisil; (c) colunas de carvão ativado dispersas em gele de sílica	CG/EM MPI	40 , 51

7| CONCLUSÃO

As PCDDs e os PCDFs são poluentes que despoletaram preocupação na população mundial há várias décadas. Por conseguinte, a referida poluição levou à inquietação de várias organizações – como é o caso da Organização Mundial de Saúde (OMS) – que, por sua vez, recomendou que fossem reunidos esforços, com o intuito de minorar o grau de exposição da população mundial a estes poluentes. Além das reduções nas emissões, a limpeza dos locais contaminados é igualmente essencial, dadas as características de persistência ambiental destes poluentes.

O acentuar da consciencialização populacional acerca do tema em análise e das suas eminentes consequências, levou à redução nos níveis de dibenzodioxinas policloradas (PCDDs) e de dibenzofuranos policlorados (PCDFs) ao longo das décadas. Contudo, é importante que a monitorização destes resíduos continue a ser realizada, pois deste modo obtém-se um maior controlo sobre as emissões por parte dos diversos países, bem como elucida relativamente à exposição a que a população se encontra sujeita.

O leite materno, além de um relevante biomarcador, é o primeiro alimento para os lactentes numa fase de especial vulnerabilidade. Tal facto evidencia elevada importância, pois os mesmos encontram-se em processos críticos de desenvolvimento e apresentam imaturidade no organismo.

Deste modo, a redução dos referidos poluentes no ambiente torna-se impreterível, pois só assim se consegue reduzir a carga corporal dos mesmos na população. Outro dos objetivos passa pela redução da exposição dos fetos e lactentes a PCDD/Fs. Desta forma, cessar a amamentação para evitar a exposição dos lactentes aos poluentes, não deve ser considerada, pois o leite materno apresenta inúmeras vantagens face aos efeitos deletérios.

Como se pode comprovar por estudos epidemiológicos, as implicações que advêm para a saúde das crianças afetam o sistema nervoso central, o sistema endócrino, o sistema imunológico, o crescimento e o diformismo sexual. Contudo, também a faixa etária adulta poderá refletir a exposição aos poluentes, nomeadamente no que toca ao desenvolvimento de diabetes e à promoção de tumores.

Uma das características destes tóxicos lipofílicos reflete-se na acumulação dos mesmos na fração lipídica do leite materno. Como abordado ao longo da dissertação, vasto é o leque de artigos que permite abordar as metodologias que sustentam a análise em causa. A existência de diversas metodologias permite uma maior adaptabilidade por parte de quem estuda o tema, pois permite que se selecione e/ou analise a abordagem que melhor se adapta à situação em causa.

Não obstante todos os resultados favoráveis associados à redução dos níveis de PCDD/Fs – tanto a nível ambiental como populacional – é fundamental que a monitorização seja contínua, de modo a permitir um maior controlo por parte dos especialistas e uma redução colossal da dose diária ingerida.

BIBLIOGRAFIA

1. INFARMED - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - **Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto** [Consult. 22 abr. 2017]. Disponível em:http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644d7ad6b74a720>.
2. VALORMED - [Consult. 23 abr. 2017]. Disponível em :<http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>>.
3. TAVARES, Paula Chiote - **Formulário Galénico Português 2007**. [S.l.] : Associação Nacional das Farmácias, 2008. ISBN 978-989-8003-13-3.
4. INFARMED. GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho** [Consult. 17 jun. 2017]. Disponível em :http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a>.
5. Receita Sem Papel - [Consult. 21 jun. 2017]. Disponível em :<http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>>.
6. GABINETE DO SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE - **Despacho de 25 de fevereiro de 2016, Receita Sem Papel** [Consult. 21 jun. 2017]. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/73726006>>.
7. Dieta EasySlim® - [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em :<https://www.dietaeasyslim.com/dieta-easyslim/>>.
8. SESARAM - [Consult. 30 jan. 2017]. Disponível em:https://www.sesaram.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=7&Itemid=10>.
9. INFARMED - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto Estatuto do Medicamento. 2006)** 1–250.
10. IASAÚDE - [Consult. 30 jan. 2017]. Disponível em:<http://www.iasaude.pt/index.php/iasaude>>.
11. BROU, Maria Helena Lamas *et al.* - Manual da Farmácia Hospitalar. **Ministério da Saúde**. (2005) 69. doi: 224 794/05.
12. Reconciliação Terapêutica - [Consult. 30 mar. 2017]. Disponível em:<http://apasd.ufp.pt/reconciliacao-terapeutica/>>.
13. COLLES, Ann *et al.* - Fourth WHO-coordinated survey of human milk for persistent organic pollutants (POPs): Belgian results. **Chemosphere**. 73:6 (2008) 907–914.

14. YANG, Jiyeon *et al.* - PCDDs, PCDFs, and PCBs concentrations in breast milk from two areas in Korea: Body burden of mothers and implications for feeding infants. **Chemosphere**. 46:3 (2002) 419–428.
15. SHEN, Haitao *et al.* - Polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans (PCDD/Fs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from Zhejiang, China. **Environment International**. 42:1 (2012) 84–90.
16. COSTOPOULOU, Danae *et al.* - Levels of dioxins, furans and PCBs in human serum and milk of people living in Greece. **Chemosphere**. 65:9 (2006) 1462–1469.
17. NEUGEBAUER, Julia *et al.* - The influence of low level pre- and perinatal exposure to PCDD/Fs, PCBs, and lead on attention performance and attention-related behavior among German school-aged children: results from the Duisburg Birth Cohort Study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. (2015) 153–162.
18. ISZATT, Nina *et al.* - Perinatal exposure to dioxins and dioxin-like compounds and infant growth and body mass index at seven years: A pooled analysis of three European birth cohorts. **Environment International**. (2016) 399–407.
19. COHORT, Duisburg - Research | Children ' s Health Behavioral Sexual Dimorphism in School-Age Children and Early. 3 (2014) 292–298.
20. TAI, Pham The *et al.* - Dioxin exposure in breast milk and infant neurodevelopment in Vietnam. **Occupational and Environmental Medicine**. (2013) 656–62.
21. PHAM, Tai The *et al.* - Perinatal dioxin exposure and the neurodevelopment of Vietnamese toddlers at 1 year of age. **Science of the Total Environment**. (2015) 575–581.
22. HUI, Lai Ling *et al.* - Prenatal dioxin exposure and neurocognitive development in Hong Kong 11-year-old children. **Environmental Research**. (2016) 205–212.
23. LEIJES, M. M. - Toxic effects of dioxins , PCBs and PBDEs in adolescents. [S.l.] : University of Amsterdam, 2010 Disponível em:<http://dare.uva.nl/search?identifier=e726b28e-ce59-45d8-b527-82f11a7c052d>>.
24. REIS, M.Fátima *et al.* - Biomonitoring of PCDD/Fs in populations living near portuguese solid waste incinerators: Levels in human milk. **Chemosphere**. 67:9 (2007) 231–237.
25. SCHUHMACHER, M. *et al.* - Monitoring dioxins and furans in a population living near a hazardous waste incinerator: Levels in breast milk. **Chemosphere**. 57:1 (2004) 43–49.
26. NISHIJO, Muneko *et al.* - Impact of perinatal dioxin exposure on infant growth: A cross-sectional and longitudinal studies in dioxin-contaminated areas in Vietnam. **PLoS ONE**. 7:7 (2012).

27. WOHLFAHRT-VEJE, Christine *et al.* - Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, furans, and biphenyls (PCDDs/PCDFs and PCBs) in breast milk and early childhood growth and IGFI. **Reproduction**. 147:4 (2014) 391–399.
28. TOHYAMA, Chiharu *et al.* - Polychlorinated dioxins, furans, and biphenyls in blood of children and adults living in a dioxin-contaminated area in Tokyo. **Environmental Health and Preventive Medicine**. 16:1 (2011) 6–15.
29. 2,3,7,8-TCDD - [Consult. 7 set. 2017]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15625#section=Top>>.
30. 2,3,7,8-TCDD ADET - [Consult. 7 set. 2017]. Disponível em http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs/prediction_single/adme_1504774389.88>.
31. 2,3,7,8-TCDF - [Consult. 7 set. 2017]. Disponível em :<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/39929#section=Non-Human-Toxicity-Excerpts>>.
32. 2,3,7,8-TCDF ADET - [Consult. 7 set. 2017]. Disponível em :http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs/prediction_single/adme_1504776486.92>.
33. NISHIJO, M. *et al.* - 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in breast milk increases autistic traits of 3-year-old children in Vietnam. **Molecular Psychiatry**. August 2013 (2014) 1–7.
34. SCHUHMACHER, Marta *et al.* - Concentrations of PCDD/Fs, PCBs and PBDEs in breast milk of women from Catalonia, Spain: A follow-up study. **Environment International**. 35:3 (2009) 607–613.
35. ÇOK, Ismet *et al.* - Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls levels in human breast milk from different regions of Turkey. **Chemosphere**. 76:11 (2009) 1563–1571.
36. LI, Jingguang *et al.* - A national survey of polychlorinated dioxins, furans (PCDD/Fs) and dioxin-like polychlorinated biphenyls (dl-PCBs) in human milk in China. **Chemosphere**. 75:9 (2009) 1236–1242.
37. NAKAMURA, Tomoyuki *et al.* - Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, maternal blood and cord blood from residents of Tohoku, Japan. **Science of the Total Environment**. 394:1 (2008) 39–51.
38. CHAO, How Ran *et al.* - Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in primipara breast milk from Taiwan: Estimation of dioxins and furans intake for breastfed infants. **Journal of Hazardous Materials**. 121:1–3 (2005) 1–10.
39. POLDER, A. *et al.* - Spatial and temporal changes of chlorinated pesticides, PCBs, dioxins (PCDDs/PCDFs) and brominated flame retardants in human breast milk from Northern Russia. **Science of the Total Environment**. 391:1 (2008) 41–54.

40. RYAN, John Jake; RAWN, Dorothea F. K. - Polychlorinated dioxins, furans (PCDD/Fs), and polychlorinated biphenyls (PCBs) and their trends in Canadian human milk from 1992 to 2005. **Chemosphere**. 102:2014) 76–86.
41. KIDO, Teruhiko *et al.* - Inverse association of highly chlorinated dioxin congeners in maternal breast milk with dehydroepiandrosterone levels in three-year-old Vietnamese children. **Science of the Total Environment**. 550:2016) 248–255.
42. TAI, Pham The *et al.* - Effects of Perinatal Dioxin Exposure on Development of Children during the First 3 Years of Life. **Journal of Pediatrics**. 175:2016) 159–166.e2.
43. TRAN, Nghi Ngoc *et al.* - Impacts of perinatal dioxin exposure on motor coordination and higher cognitive development in Vietnamese preschool children: A five-year follow-up. **PLoS ONE**. 11:1 (2016) 1–15.
44. RENNERT, Annette *et al.* - Prenatal and early life exposure to polychlorinated dibenzop-dioxins, dibenzofurans and biphenyls may influence dehydroepiandrosterone sulfate levels at prepubertal age: results from the Duisburg birth cohort study. **Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A**. 75:19–20 (2012) 1232–40.
45. LEIJS, Marike M. *et al.* - Effects of dioxins, PCBs, and PBDEs on immunology and hematology in adolescents. **Environmental Science and Technology**. 43:20 (2009) 7946–7951.
46. IARC - [Consult. 7 set. 2017]. Disponível em :<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>>.
47. LINO, C.; SILVEIRA, M. I. - Resíduos de Pesticidas Organoclorados em Alimentos Gordos: I. Extração. **Boletim Sociedade Portuguesa de Química Série II / N°40 / Volume**. (1990) 39–41. Disponível em :<http://www.spq.pt/magazines/BSPQ/564/article/3000471/pdf>>.
48. LINO, C.; SILVEIRA, M. I. - Resíduos de Pesticidas Organoclorados em Alimentos Gordos: II. Processos de purificação. **Boletim Sociedade Portuguesa de Química Série II / N°40 / Volume**. (1990) 43–47. Disponível em :<http://www.spq.pt/magazines/BSPQ/564/article/3000472/pdf>>.
49. LINO, C.; SILVEIRA, M. I. - Resíduos de Pesticidas Organoclorados em Alimentos Gordos: III. Métodos de determinação analítica. **Boletim Sociedade Portuguesa de Química Série II / N°40 / Volume**. (1990) 49–53. Disponível em :<http://www.spq.pt/magazines/BSPQ/564/article/3000473/pdf>>.
50. PÄPKE, O. *et al.* - PCDD/PCDF in whole blood samples of unexposed persons. **Chemosphere**. 19:1–6 (1989) 941–948.

51. RYAN, John J. *et al.* - Polychlorinated dibenzo- *p* -dioxins (PCDDS) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFS) in human milk samples collected across Canada in 1986–87. **Food Additives and Contaminants**. 10:4 (1993) 419–428.
52. Análise SWOT - [Consult. 3 mar. 2017]. Disponível em :<https://www.iapmei.pt/getattachment/PRODUTOS-E-SERVICOS/EmpreendedorismoInovacao/Empreendedorismo/Guias-praticos/A-analiseSWOT.pdf.aspx>>.