



Renato Coelho Frias

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Crohn: uso de pre e probióticos na terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Maria Teresa Simões Pereira, Major Farmacêutico Paulo Santos e da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira 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



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Renato Coelho Frias**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Crohn: uso de pre e probióticos na terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Teresa Simões Pereira, Major Farmacêutico Paulo Santos e Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira 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

*Eu, Renato Coelho Frias, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012110498, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Crohn: uso de pre e probióticos na terapêutica” 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, 14 de setembro de 2017.*



(Renato Coelho Frias)

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer,

À Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira pelo seu apoio, dedicação e cooperação nesta etapa final do curso, que representa para mim, o culminar de um longo percurso académico.

À Farmacêutica e Diretora dos Serviços Farmacêuticos do HDFF, E.P.E. Maria Teresa Simões Pereira, e restante equipa, pela simpatia, carinho, disponibilidade e dedicação demonstrada ao longo de todo o estágio.

Ao Farmacêutico e Diretor Técnico do LMPQF – Sucursal de Coimbra, Major Farmacêutico Paulo César Esteves dos Santos, e restante equipa, pela oportunidade e carinho demonstrado ao longo do estágio, e por fazerem de mim hoje, um melhor profissional.

À minha família, em especial aos meus pais, por acreditarem sempre nas minhas capacidades, apoio, confiança e por constituírem o pilar essencial na minha vida.

Aos meus amigos, por todas as vivências e apoio ao longo do meu percurso académico.

A Coimbra, pela sua magia e por me ter proporcionado os melhores anos da minha vida.

# ÍNDICE

## **PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR**

LISTA DE ACRÓNIMOS.....	8
RESUMO .....	9
ABSTRACT.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 CONTEXTUALIZAÇÃO DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS.....	12
3 ANÁLISE SWOT.....	13
3.1 Pontos Fortes .....	14
3.1.1 Equipa de trabalho.....	14
3.1.2 Seleção, aquisição e gestão de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos .....	14
3.1.3 Sistemas de distribuição de medicamentos .....	15
3.1.4 Nutrição parentérica .....	19
3.1.5 Ensaios clínicos.....	19
3.1.6 Prazos de validade .....	20
3.1.7 Integração da aprendizagem teórica no contexto da prática profissional.....	20
3.2 Pontos Fracos.....	21
3.2.1 Monitorização e administração de citostáticos .....	21
3.2.2 Duração do estágio .....	21
3.3 Oportunidades .....	22
3.3.1 Ações de formação .....	22
3.3.2 Perspetiva futura.....	22
3.4 Ameaças.....	23
3.4.1 Distanciamento farmacêutico – doente .....	23
3.4.2 Farmacotecnia.....	23
4 CONCLUSÃO.....	24
5 ANEXOS.....	25

## **PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

LISTA DE ACRÓNIMOS.....	35
RESUMO .....	36
ABSTRACT.....	37
1 INTRODUÇÃO.....	38
2 CONTEXTUALIZAÇÃO DO LABORATÓRIO MILITAR DE PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS (LMPQF) – SUC COIMBRA.....	39
3 ANÁLISE SWOT.....	40
3.1 Pontos Fortes .....	41
3.1.1 Equipa de trabalho .....	41
3.1.2 Pedido e receção de encomendas.....	41
3.1.3 Contacto direto com fornecedores .....	42
3.1.4 Proximidade farmacêutico-utente.....	42
3.1.5 Aquisição e dispensa de dispositivos médicos e reagentes.....	43
3.1.6 Integração da aprendizagem teórica no contexto da prática profissional .....	43
3.1.7 Frequência de estágio.....	44
3.2 Pontos Fracos .....	44
3.2.1 Não preparação de manipulados.....	44
3.2.2 Sistema informático .....	45
3.2.3 Formação em produtos de dermocosmética .....	45
3.3 Oportunidades .....	46
3.3.1 Medição e análise de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.....	46
3.4 Ameaças.....	46
3.4.1 Existência de dois distribuidores grossistas.....	46
3.4.2 Diminuição progressiva da atividade do LMPQF.....	47
3.4.3 Credibilidade do estagiário.....	47
4 CONCLUSÃO.....	48
5 ANEXOS.....	49

## **PARTE III - MONOGRAFIA - DOENÇA DE CROHN: USO DE PRE E PROBIÓTICOS NA TERAPÊUTICA.**

LISTA DE ACRÓNIMOS.....	54
RESUMO .....	55
ABSTRACT.....	56
1 EPIDEMIOLOGIA .....	57
1.1 Incidência e prevalência em Portugal .....	58
2 ETIOLOGIA E PATOGÉNESE.....	60
2.1 Fatores ambientais.....	60
2.1.1 Microflora intestinal.....	60
2.1.2 Barreira epitelial intestinal .....	62
2.1.3 Contracetivos orais e AINEs.....	62
2.1.4 Dieta.....	63
2.1.5 Higiene.....	63
2.1.6 Stress e depressão .....	63
2.1.7 Tabagismo.....	64
2.2 Fatores genéticos.....	64
2.2.1 Gene NOD2 .....	65
2.2.2 Gene TLR.....	65
2.3 Fatores imunológicos.....	67
2.3.1 Sistema imunitário inato (SII) .....	67
2.3.2 Sistema imunitário adaptativo (SIA).....	68
3 ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DC.....	69
3.1 Salicilatos .....	70
3.2 Corticosteróides.....	71
3.3 Antibióticos.....	72
3.4 Imunossupressores.....	72
3.5 Terapias biológicas .....	73
4 PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS.....	74
4.1 Introdução .....	74
4.2 Probióticos.....	74
4.3 Prebióticos .....	76
5 CONCLUSÃO.....	77
6 BIBLIOGRAFIA.....	78

# PARTE I

**- RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR -**

---

Hospital Distrital da Figueira da Foz, E.P.E

## **LISTA DE ACRÓNIMOS**

**AO** – Assistente operacional

**CA** – Conselho de administração

**CFT** – Comissão de farmácia e terapêutica

**DCI** – Denominação comum internacional

**DIDDU** – Distribuição individualizada diária em dose unitária

**EC** – Ensaio clínico

**EPB** – Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

**FNM** – Formulário Nacional do Medicamento

**GHAF, PrEL** – Gestão Hospitalar de Aprovisionamento e Farmácia com Prescrição Eletrónica

**HDFE, E.P.E.** – Hospital Distrital da Figueira da Foz, Entidade Pública Empresarial

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

**JCM** – Justificação clínica do medicamento

**ME** – Medicamento experimental

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**PV** – Prazo de validade

**SC** – Serviços clínicos

**SF** – Serviços farmacêuticos

**SWOT** – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês “*Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*”)

**TDT** – Técnicos de diagnóstico e terapêutica

## **RESUMO**

O Mestrado em Ciências Farmacêuticas da FFUC, visa preparar os alunos para trabalhar em atividades tradicionalmente relacionadas com a profissão farmacêutica, como a farmácia hospitalar.

O presente relatório, realizado no Hospital Distrital da Figueira da Foz, E.P.E, foi desenvolvido de acordo com as normas orientadoras, e através de uma análise SWOT (Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças), destaca os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças sentidas ao longo do estágio.

**Palavras-Chave:** análise SWOT, farmácia hospitalar.

## **ABSTRACT**

The Master Degree on Pharmaceutical Sciences of FFUC, aims to prepare students to work in activities traditionally related to a pharmaceutical profession, such as Hospital Pharmacy.

This report, carried out on Hospital Distrital da Figueira da Foz HDFF, E.P.E., was developed according to guidelines, and a critical opinion, through a SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) analysis, highlights the strengths, weaknesses, opportunities and threats felt throughout the internship.

**Key-Words:** SWOT analysis, hospital pharmacy.

## I INTRODUÇÃO

Este relatório foi escrito no âmbito do Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, e diz respeito ao estágio em farmácia hospitalar, realizado nos serviços farmacêuticos (SF) do Hospital Distrital da Figueira da Foz HDFF, E.P.E.

O estágio decorreu de 3 de outubro a 30 de novembro de 2016, num total de 270 horas e através de uma análise SWOT, pretendo sumarizar os conhecimentos e experiências desenvolvidas.

Apesar de ser de carácter opcional, acredito que este estágio se trata de uma mais valia para a formação de qualquer aluno, pelo facto de a farmácia hospitalar ser uma área diferenciada das restantes e em que o farmacêutico desempenha um papel crucial na prestação de cuidados de saúde.

A nível pessoal, quis que este estágio me proporcionasse uma experiência única de aprendizagem em contexto real e que o acompanhamento dado ao longo do mesmo fosse o mais adequado possível, condições essas que encontrei no HDFF, E.P.E segundo a notável orientação da Dra. Maria Teresa Simões Pereira, e restante equipa.

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

Os SF do HDFF, E.P.E contemplam uma rede de cuidados multidisciplinares ao doente, exercendo um conjunto de atividades que vão desde assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes com critérios de qualidade, segurança, eficácia e eficiência, baseados em evidência científica; contribuir no processo assistencial ao doente articulando e colaborando com os diversos departamentos técnicos e integrando as equipas de cuidados de saúde e promover ganhos de eficiência e eficácia no sistema hospitalar.

Nos SF do HDFF encontramos um conjunto de atividades que vão desde a seleção e aquisição de medicamentos, receção e armazenamento, distribuição, ambulatório, farmacotecnia, farmacocinética, ensaios clínicos, farmacovigilância, farmácia clínica, comissões técnicas e grupos de trabalho. Todas estas áreas estão relacionadas entre si conforme o organigrama e fluxograma apresentado em anexo (Anexo I).

A equipa de trabalho é constituída por 4 farmacêuticas, incluindo a diretora técnica, 5 técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), 3 administrativas e 2 assistentes operacionais (AO). Todos são conhecedores da dinâmica do serviço e contribuem para um serviço de qualidade e excelência.

Os SF encontram-se no piso 0 do edifício central, com horário de funcionamento de segunda a sexta-feira, das 9h às 18h, e sábado, das 9h às 13h. Quando solicitado fora de horário, é da responsabilidade do farmacêutico a deslocação aos SF.

No HDFF, E.P.E, utiliza-se como *software* de eleição o programa de Gestão Hospitalar de Aprovisionamento e Farmácia com Prescrição Eletrónica, (GHAF com PrEL).

### 3 ANÁLISE SWOT

A análise SWOT aqui apresentada é uma análise essencialmente crítica e objetiva entre os aspetos de dimensão interna (positivos e negativos) e de que modo estes influenciaram a minha aprendizagem, com aspetos de dimensão externa (oportunidades e ameaças) sentidas ao longo do estágio curricular.

**Tabela I:** Análise SWOT

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Equipa de trabalho</li><li>▪ Seleção, aquisição e gestão de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos</li><li>▪ Sistemas de distribuição do medicamento</li><li>▪ Nutrição parentérica</li><li>▪ Ensaios clínicos</li><li>▪ Prazos de validade</li><li>▪ Integração da aprendizagem teórica no contexto da prática profissional</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Monitorização e administração dos citostáticos</li><li>▪ Duração do estágio</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ações de formação</li><li>▪ Prestação de cuidados de saúde</li></ul>	
<b>Ameaças</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Distanciamento farmacêutico – doente<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Farmacotecnia</li></ul></li></ul>	

### **3.1 Pontos Fortes**

#### **3.1.1 Equipa de trabalho**

Nos SF do HDFF, E.P.E. a divisão de tarefas é um fator preponderante para a qualidade e eficácia do serviço e conseqüentemente, contribuiu para ser um ponto forte do meu estágio.

A organização da equipa é feita através de tarefas individuais, onde se delegam responsabilidades específicas a cada elemento e tarefas comuns que compreendem o serviço como um todo. Assim, permite que todos os elementos sejam capazes de, em caso de ausência de um outro, desempenhar outras funções. Esta organização possibilitou que os conhecimentos transmitidos pela equipa fossem os mais aprofundados possíveis e a um ritmo propício para consolidação dos mesmos.

Destaco ainda o excelente ambiente profissional ao longo de todo o estágio, onde todos se mostraram sempre disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas e me ajudaram a ultrapassar dificuldades.

#### **3.1.2 Seleção, aquisição e gestão de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos**

A seleção e aquisição de medicamentos constituem conjuntamente com a informação e a distribuição, os pilares básicos onde assenta a farmácia hospitalar. Esta é feita tendo em conta critérios de eficácia e segurança, custo/efetividade e potenciação do arsenal de medicamentos já existentes, permitindo a disponibilidade dos medicamentos necessários ao diagnóstico e tratamento dos doentes.

Comecei o meu estágio por ter contacto com esta atividade da farmácia hospitalar e a qual considero um ponto forte, pois permitiu-me ter uma ideia inicial da sequência dos processos em torno do medicamento, assim como a importância do farmacêutico como profissional mais capaz para a realizar.

Esta seleção é feita pela CFT (Comissão de farmácia e terapêutica), tem por base o uso obrigatório do FNM (Formulário nacional de medicamentos) mas também tem em conta as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital. No entanto, existem exceções, nomeadamente no uso de medicamentos que não constem neste formulário e a sua utilização seja necessária e justificada (sujeita aprovação da CFT) e ainda, medicamentos de

uso pontual que necessitam de uma justificação, JCM (Anexo 2). Em ambas, o farmacêutico participa na avaliação desta justificação e emite o seu parecer, onde posteriormente a CFT e o CA aprova ou não o uso do medicamento nesse doente.

No que diz respeito à aquisição, esta é feita através de uma plataforma online onde os fornecedores concorrem e, posteriormente, o farmacêutico faz uma avaliação custo/benefício para que seja feita a adjudicação.

Na gestão de *stocks*, o farmacêutico tem que garantir que os medicamentos se encontram disponíveis em quantidade, qualidade e a tempo no hospital, tarefa esta que ganha algum destaque pois é talvez, a par da aquisição, a tarefa mais exigente em termos de tempo e complexidade de um trabalho diário de “*background*”, que muitas vezes não é reconhecido pelos vários profissionais de saúde.

### **3.1.3 Sistemas de distribuição de medicamentos**

A distribuição de medicamentos é a face mais visível da atividade farmacêutica hospitalar representando um processo fundamental no circuito do medicamento, cujos principais objetivos são garantir a validação da prescrição médica, cumprimento integral do plano terapêutico, diminuição dos erros associados à dispensa e administração, melhorar a adesão do doente à terapêutica principalmente no ambulatório e por último, assegurar o cumprimento dos procedimentos normativos legais relativos a recursos humanos, instalações e equipamentos, processos organizacionais e técnicos.

No HDFF, E.P.E os diversos sistemas de distribuição encontram-se adaptados à funcionalidade do SF e à realidade dos diversos SC.

Considero esta atividade um ponto forte do meu estágio pela responsabilidade que o farmacêutico tem em assegurar que chega ao doente, o medicamento correto, na dose e no tempo certo, proporcionando assim a sua utilização segura, eficaz e racional. Em cada um destes sistemas existem particularidades e intervenções possíveis do farmacêutico, de forma que apresento de seguida alguns dos conhecimentos adquiridos a este respeito.

#### **3.1.3.1 Distribuição tradicional**

Em todos os SC do hospital existe um *stock* de medicamentos previamente estabelecido pelos vários profissionais. Os enfermeiros ao utilizarem um desses

medicamentos efetuam um pedido de reposição de *stock*, em que esse pedido é validado pelo farmacêutico e é dado início a essa reposição por um TDT nos SF.

Um dos pontos fortes deste sistema é essencialmente permitir uma rápida administração do medicamento ao doente por parte do enfermeiro e assim evitar algum tempo de espera, mas tem inconvenientes como por vezes gerarem-se erros de interpretação e transcrição pelo enfermeiro, onde estes por não serem visíveis ao farmacêutico poderão chegar ao doente. Por outro lado, existe alguma dificuldade na gestão dos vários PV desses mesmos medicamentos, já que nem sempre é aplicada a regra de administração do medicamento com PV mais curto, e também na gestão de custos e racionalização dos mesmos.

### **3.1.3.2 Distribuição individual diária em dose unitária**

O sistema de DDDU foi criado com objetivo de fornecer o medicamento na forma individualizada em todos os serviços de internamento do hospital.

Este sistema de distribuição é feito recorrendo a gavetas devidamente identificadas com os dados do doente e transportadas para cada serviço pelas AO através de carros de distribuição. Aqui, destaco uma vez mais a importância do farmacêutico na relação doente-medicamento, que na sua função de validar as prescrições feitas pelos médicos, funciona como um “filtro” de prevenção de eventuais erros de prescrição e riscos de interações, tentando evitar que eles cheguem ao doente.

Tive oportunidade de acompanhar de forma observacional toda a dinâmica deste setor, desde a validação das prescrições eletrónicas às diversas intervenções farmacêuticas reportadas, registadas e arquivadas para que, posteriormente, se possa fazer uma análise desses mesmos dados e de que modo se poderá contornar essas situações no futuro.

### **3.1.3.3 Distribuição de medicamentos com regime especial**

Neste sistema enquadram-se todos os medicamentos abrangidos por legislação específica ou normas de boas práticas e que de algum modo, necessitam de um controlo mais rigoroso no seu processo de distribuição.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de participar ativamente na distribuição destes medicamentos, como por exemplo estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas (EPB), hemoderivados e medicamentos citostáticos.

### **3.1.3.3.1** Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas (EPB):

Este tipo de medicamentos são de exclusiva responsabilidade do farmacêutico, são armazenados em cofre e organizados por ordem alfabética de DCI e dosagem para evitar possíveis erros ao serem cedidos. Para esse mesmo fim, todos eles possuem um registo individual de entrada e saída que fica guardado nesse mesmo cofre, ao qual só o farmacêutico tem acesso.

À semelhança da distribuição tradicional, foram criados *stocks* nivelados em cada SC e sempre que necessário, é efetuada uma requisição via manual (Anexo 3), em formulário próprio enviada para os SF, e uma requisição informática (Anexo 4), onde fica uma cópia para registo nos SF e outra segue para o SC.

Tive oportunidade de participar ativamente na validação das requisições, registos envolvidos e seu respetivo arquivo, bem como na sua cedência. Como tal, considero esta atividade um ponto forte do meu estágio por me permitir aprofundar conhecimentos neste tipo de medicamentos, legislação envolvida e também pela responsabilidade inerente ao processo.

### **3.1.3.3.2** Hemoderivados

Os hemoderivados são medicamentos especificamente legislados e a sua distribuição é da inteira responsabilidade do farmacêutico. Devem ser registados todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes.

Para cedência de um hemoderivado, é obrigatório o preenchimento de uma requisição (Anexo 5). Esta é constituída por duas vias “Farmácia” e “Serviço”, onde na primeira o farmacêutico faz uma análise dos dois quadros apresentados (A e B), respeitantes à identificação do médico e do doente, bem como à prescrição e adequação da justificação clínica apresentada. Procede ainda ao preenchimento do quadro C com a identificação do produto, quantidade, lote e número do Certificado de Autorização do INFARMED, I.P. (Anexo 6). Posteriormente, é dada a saída informática do produto e no final a “Via Farmácia” é arquivada, assim como é feito um registo interno com os movimentos de todos os hemoderivados, para fácil acesso em caso de necessidade. No que respeita à via “Serviço”, esta deve ser incluída no processo do doente.

Considero esta dispensa um ponto forte do meu estágio, pois tive oportunidade de contactar e proceder de acordo com o legislado no processo de dispensa de, maioritariamente, albumina humana.

### **3.1.3.3 Medicamentos citostáticos**

No HDFF, E.P.E. a prescrição destes medicamentos não é realizada de forma informática pelo que os SF recebem a prescrição numa folha que inclui a identificação do doente, diagnóstico e o protocolo a ser instituído pelo menos 7 dias antes a ser administrado.

Quando a prescrição chega aos SF, o farmacêutico é responsável pela validação da mesma, o que requer extrema atenção ao verificar a correspondência entre o protocolo e a patologia, doses e superfície corporal do doente.

Após a verificação e validação da prescrição pelo farmacêutico, o “ciclo” pode ser preparado pelo TDT estando sujeita a uma segunda conferência pelo farmacêutico antes da sua distribuição para o Hospital de Dia.

Considero esta atividade um ponto forte do meu estágio, pois tive oportunidade de participar ativamente na preparação da medicação e no seguimento de cedência da mesma, a qual me incutiu um sentido de responsabilidade acrescido.

### **3.1.3.4 Distribuição em regime ambulatorio**

No HDFF E.P.E., a dispensa em regime ambulatorio, feita por um farmacêutico, exige um elevado acompanhamento do doente por razões de segurança do próprio doente e do medicamento devido, em muitos casos, à sua elevada toxicidade, estreita margem terapêutica, monitorização e, sobretudo, pelo seu elevado valor económico. Aqui, o doente ou a pessoa responsável, deve possuir uma identificação para poder efetuar o levantamento da medicação e recebe ainda um esclarecimento relativamente à adesão da terapêutica, efeitos adversos, consequências da interrupção do tratamento, monitorização do mesmo, assim como uma clarificação das dúvidas que possa ter.

Após este primeiro esclarecimento, o doente compromete-se com as condições de utilização através de um documento de responsabilidade. A medicação é dispensada, normalmente para um mês, salvo exceções.

No regime de ambulatorio do HDFF, E.P.E. são cedidos Medicamentos Legislados, medicamentos sujeitos a prescrição restrita, 100% comparticipados, de uso exclusivo hospitalar; Medicamentos Não Legislados, não possuem suporte legal embora cedidos com autorização do CA e ainda outras cedências, como por exemplo, situações sociais de risco e acidentes de trabalho. Pode ainda existir Venda de Medicamentos em casos excecionais

quando o medicamento se encontra esgotado na farmácia comunitária, sendo necessário três carimbos de farmácias comunitárias que comprovem tal situação.

O regime de ambulatório foi, sem margem de dúvida, um ponto forte do meu estágio pela grande proximidade ao doente e pelo papel preponderante que o farmacêutico assume na cadeia da prestação de cuidados de saúde, nomeadamente no esclarecimento de dúvidas em relação ao medicamento, reações adversas e na transmissão de confiança para adesão à terapêutica. É de salientar ainda que muitas vezes, este contacto com o doente é último antes da administração do medicamento e assim, é de extrema importância que seja realizado com o maior sentido de responsabilidade.

#### **3.1.4 Nutrição parentérica**

No HDFF E.P.E., os SF adquirem as bolsas já preparadas à indústria farmacêutica, pelo que o farmacêutico desempenha uma função de apoio neste setor através da avaliação do estado nutricional de cada doente e também na realização dos cálculos necessários para os devidos ajustes calóricos, proteicos e hídricos do doente (Anexo 7).

Após estes ajustes o farmacêutico em conjunto com o médico, seleciona a bolsa mais adequada ao doente e mantém uma vigilância ao longo do tempo.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de participar, de forma observacional, na realização destas correções feitas pelo farmacêutico e aperceber-me que tais erros, caso não existisse este acompanhamento, facilmente chegariam ao doente. Assim, o farmacêutico, comprova uma vez mais que tem um papel essencial para a qualidade e segurança da terapêutica.

#### **3.1.5 Ensaio clínicos**

No HDFF, E.P.E são realizados diversos ensaios clínicos nos quais o farmacêutico participa em todo o processo desde a receção, armazenamento e dispensa do medicamento experimental (ME). É ainda da sua responsabilidade conhecer todas as etapas que o EC engloba para poder fornecer, em conjunto com o médico, todas as informações necessárias ao doente a qualquer altura do processo. É ainda de notar que nos SF existe uma sala própria e exclusiva para armazenar tudo o que diz respeito aos diversos EC, desde o próprio ME a toda a documentação do ensaio e dos doentes participantes.

Ao longo do estágio pude acompanhar o desenrolar de um EC no hospital e participar ainda na dispensa do próprio ME. Isto permitiu-me adquirir conhecimentos que poderão ser úteis e complementares à minha formação profissional uma vez que desconhecia todos os processos envolvidos, sendo por isso um ponto forte do estágio curricular.

### **3.1.6 Prazos de validade**

A gestão dos PV é uma atividade essencial nas boas práticas farmacêuticas. Esta adquire elevada importância dado que cabe ao farmacêutico garantir que todos os medicamentos, quer nos SF quer no SC, se encontram com qualidade e segurança exigida. É essencial ainda o cumprimento de todas as normas de armazenamento, transporte e administração, sendo que estas requerem um controlo rigoroso afim de não comprometer principalmente a eficácia terapêutica do medicamento no doente e que se possa contribuir também para a diminuição de custos e desperdício de medicamentos.

Com auxílio do sistema informático é realizada uma lista mensal que contém um mapa da existência de todos os medicamentos armazenados cujo PV expira nos três meses seguintes. Assim, estes são identificados e destacados dos restantes para que tenham prioridade de utilização em detrimento dos que possuem PV superior.

Apesar da implementação destas medidas existem sempre produtos que por questões de rotatividade, preço ou quantidade acabam por ultrapassar o seu PV. Nestes casos o medicamento é retirado e identificado como “Produto não conforme” para, posteriormente, se efetuar a devolução do mesmo ao fornecedor ou se não for o caso, proceder à sua destruição.

No estágio tive oportunidade de participar na elaboração desta lista com o mapa dos PV, assim como proceder à identificação dos medicamentos e separação dos mesmos dos restantes, tendo em conta toda a responsabilidade inerente ao processo. Assim, considero este aspeto um ponto forte do meu estágio.

### **3.1.7 Integração da aprendizagem teórica no contexto da prática profissional**

O atual plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), apresenta-se muito diversificado, oferecendo uma formação multidisciplinar e diferenciada com a abordagem às áreas distintas do ato farmacêutico.

Este fornece aos alunos uma formação contínua ao longo de cinco anos com a obrigatoriedade de realização de estágio(s) curricular(es), no intuito de preparação destes alunos para as diversas áreas de trabalho que dispõem. No entanto, é fundamental manter uma postura de permanente aprendizagem não só na fase inicial da prática profissional, mas durante toda a carreira farmacêutica.

Durante o estágio pude colocar em prática conhecimentos teóricos adquiridos em algumas unidades curriculares como Farmácia Clínica e Farmácia Hospitalar, tais como a importância dos cuidados farmacêuticos na adesão e monitorização da terapêutica no doente, o que me facilitou a estabelecer um contacto de maior proximidade com o mesmo, nomeadamente no regime de ambulatório.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Monitorização e administração de citostáticos**

No HDFF E.P.E., a prescrição destes medicamentos ao não ser realizada de forma informática, existe ao longo do tempo uma enorme dificuldade para o farmacêutico controlar todos os aspetos inerentes ao processo, principalmente no controlo das datas e nas dosagens dos medicamentos a administrar. Embora não sendo o método mais simples e aconselhado para esta monitorização, o farmacêutico recorre a um método próprio de organização para evitar que tais erros ocorram e cheguem ao doente.

Por contactar com esta realidade e notar que é uma área em que existe de facto uma enorme necessidade de acompanhamento farmacêutico, considero este um ponto fraco do meu estágio pois, na minha opinião, é urgente implementar um mecanismo mais eficiente de controlo dos doentes, nomeadamente informático, de modo a que o farmacêutico consiga a qualquer momento aceder aos dados necessários e executar as suas funções em pleno.

### **3.2.2 Duração do estágio**

A oportunidade de realizar um estágio em farmácia hospitalar foi sem dúvida uma mais valia na minha formação, pois permitiu-me a aplicação e consolidação dos vários conhecimentos adquiridos ao longo do MICF. No entanto, considero que o tempo de duração é insuficiente para que o estagiário tenha uma aprendizagem gradual e que consiga

adquirir alguma autonomia na realização das várias tarefas, julgando este um ponto fraco do estágio.

Considero também que a inclusão de estágios de carácter obrigatório ao longo do curso, ao invés de um único estágio obrigatório no final, seria também uma mais valia na preparação dos alunos para a realidade profissional, tornando-os mais habilitados e autónomos a exercer as suas funções.

### **3.3 Oportunidades**

#### **3.3.1 Ações de formação**

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a uma ação de formação respeitante ao uso de antibióticos em meio hospitalar, na qual participaram vários profissionais de saúde desde enfermeiros, médicos e farmacêuticos. Esta formação foi uma mais valia não só pelo facto de me ter permitido adquirir novos conhecimentos e ter uma maior noção do problema em si, mas também por este ter sido exposto segundo as perspetivas de outros profissionais de saúde.

Considero que o farmacêutico tem aqui uma oportunidade de mostrar uma vez mais a sua importância na prestação de cuidados de saúde como profissional informado e capaz de atuar para a melhoria e consciencialização do problema.

#### **3.3.2 Perspetiva futura**

Devido à situação económica em que o país se encontra, é cada vez mais difícil e competitivo o acesso ao mercado do trabalho por isso, é de extrema importância que o farmacêutico seja um profissional de saúde cada vez mais atualizado e multifacetado de maneira a fazer face a tamanha concorrência. Este estágio, apesar de ter sido o meu primeiro contacto com o ramo da farmácia hospitalar, permitiu-me concluir que esta é uma área da profissão a ter cada vez mais em conta porque acredito que nela, o farmacêutico, encontra-se motivado para a execução das mais variadas funções com exímia qualidade e exercer esta tão exigente profissão que trabalha para e pelo doente.

É necessária e urgente uma maior consciencialização política da real necessidade de atualizar os quadros farmacêuticos que tanto têm sido ignorados devido às condições socioeconómicas do país.

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 Distanciamento farmacêutico – doente**

Considero uma ameaça o facto de o farmacêutico hospitalar se encontrar algo distanciado do doente no momento da avaliação da prescrição não estando, em muitos casos, toda a informação clínica disponível para fazer uma correta avaliação da mesma. Ao não participar nesta avaliação “física” do doente, o farmacêutico corre o risco de estar a validar uma prescrição que pode não ser a mais adequada àquele doente, prejudicando a sua função e responsabilidade enquanto profissional de saúde.

Acredito que possa existir alguma dependência física do farmacêutico nos SF com processos relacionados ao medicamento que, embora importantes, dificultam a sua ação e retiram tempo a outras tarefas igualmente importantes como a referida em cima.

#### **3.4.2 Farmacotecnia**

Uma ameaça a esta área da farmácia hospitalar é o grande desenvolvimento da indústria farmacêutica nos últimos anos, tornando a necessidade de efetuar manipulados no hospital cada vez menor. No entanto, existem sempre situações individuais e personalizadas, como por exemplo na Pediatria e em alguns casos de Oncologia, em que a indústria não consegue dar resposta e o farmacêutico tem de ser capaz de atuar e aplicar os conhecimentos adquiridos neste setor.

A preparação de medicamentos manipulados e a sua dispensa só pode ser realizada pelo farmacêutico ou pelo TDT, sob supervisão do farmacêutico, devendo sempre seguir as Boas Práticas da Preparação de Medicamentos Manipulados.

No estágio tive oportunidade de participar na preparação de uma solução de nistatina e lidocaína indicada para tratamento da mucosite - inflamação da parte interna da boca e da garganta - de um doente oncológico, assim como no acompanhamento do processo de dispensa e preenchimento da Ficha de Preparação de Manipulados (Anexo 8).

## **4 CONCLUSÃO**

Num balanço geral, o estágio curricular em farmácia hospitalar, em particular nos Serviços Farmacêuticos do HDFF, E.P.E. foi uma mais valia e representou um ponto fundamental do meu percurso enquanto estudante do MICF.

Apesar de curto, foi sem dúvida uma experiência enriquecedora e permitiu-me estabelecer uma relação entre os conceitos teóricos adquiridos na faculdade com a realidade da prática desenvolvida no hospital.

Sinto que graças a esta oportunidade que a faculdade de farmácia oferece e pela excelente orientação da Dra. Maria Teresa Simões Pereira e restante equipa, hoje encontro-me mais preparado para o desafio que poderá ser este ramo da profissão, que prima pela excelência, trabalhando pelo doente e para o doente, de forma a proporcionar os melhores cuidados na sua saúde e bem-estar.

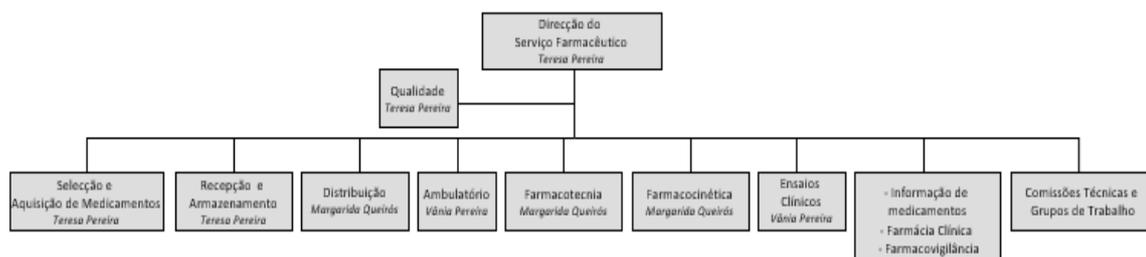
## 5 ANEXOS

Por motivos de confidencialidade, dados identificativos de doentes e médicos prescritores, foram retirados de todos os documentos em anexo.

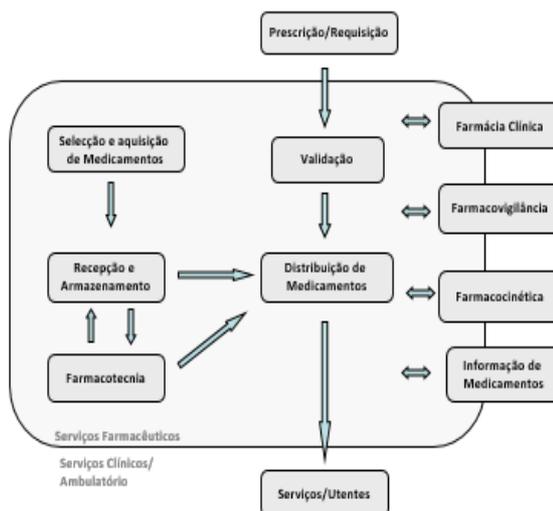
### Anexo I – Organigrama e Fluxograma dos SF do HDFF. E.P.E.



#### A - Organigrama dos Serviços Farmacêuticos



#### B - Fluxograma dos Serviços Farmacêuticos



Anexo 2 – JCM de Eritropoietina.



Autorização (D.C./C.A.)

JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA DE MEDICAMENTOS

- A Justificação clínica é da responsabilidade do médico com categoria de Assistente Hospitalar, Assistente Graduado ou Assistente Graduado Sénior. O médico prescritor deverá preencher todos os campos da página 1 deste formulário, devidamente datado.
- A Justificação clínica preenchida é enviada aos Serviços Farmacêuticos, que elaboram informação técnica e enviam ao Diretor do Serviço, devidamente datado.
- O Diretor de Serviço emite parecer e informa sobre cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço e envia para o Diretor Clínico, devidamente datado.
- O Diretor Clínico emite parecer e devolve aos Serviços Farmacêuticos.
- O nº: 29004651

Utente:

Nome \_\_\_\_\_ Processo n.º \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico: Síndrome de insuficiência renal crónica em fase terminal, em tratamento com diálise peritoneal. Doença arterial hipertensiva estágio 2. Diabetes tipo 2. Síndrome do túnel do carpo. Síndrome de Sjögren.

Medicamento:

D.C.I. Eritropoietina Dosagem 3000 IU  
 F. Farmac. / Via adm. sc Frequência 1/semana  
 Duração previsível do tratamento 3 semanas  
 Justificação clínica da opção terapêutica (Anexar resumo da história clínica - obrigatório em situações a definir pela CFT; outros elementos de referência científica poderão ser anexados para melhor fundamentação. Caso existam medicamentos similares no Formulário do HDFS, EPE, porque razão não são considerados como adequados?)  
 Monitorização da eficácia terapêutica a realizar em (dia/mês/ano):   /  /  

Médico:

Nome legível: [Handwritten Name] N.º mec.: 647  
 Telef./Email: \_\_\_\_\_  Assist. Hosp.  Assist. Grad.  Assist. Grad. Sénior  
 Assinatura: [Handwritten Signature] Serviço: H2 Data da prescrição 31/10/2016

Rua do Hospital – Gala – 3094-001 – Figueira da Foz – Tel. 233402058 – Fax. 233402169  
 Email: dir.clinica@hdfv.ueira.min-saude.pt

Mod. 324.0 GG





## Anexo 4 – Requisição Via informática:

Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE

Documentos CCU

Gala

3094-001 Figueira da Foz

CCU : 111071 ORTOPEdia-INTERNAMENTO

Geral :

Tel : 233 402 000

Fax : 233 431 268

Aprovisionamento :

Tel : 233 431 748

Fax : 233 402 174

Num.Cont : 506.361.527

NºReceita Ext:

Data Receita :

Ref.Externa :

Inf.Doc : Requisição - 11.010

Ut : [1243-Margarida Queirós]

Am. : [F] - Serviços Farmacêuticos

### Requisição - 11.010 de 04-10-2016

Artigo	Art. Designação	Inf.Enc.	Mov_Quant	Unidade	Iva	Mov_PUnit	Mov_PTotal
11000574	FENTANIL 25 MCG TRANSDERMICO		-1,000	CART	6	1,17600	-1,18

Orçamento disponível : 0,00

O'Responsável



Mercadoria : -1,11  
Iva Merc. : -0,07  
Total : -1,18

Licenciado a : Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE  
www.ssi.pt

Reg.1-Pag: 1 / 1

Anexo 5 – Requisição Hemoderivado:

Número de série 1522521

VIA FARMÁCIA



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

RE 82

HOSPITAL HOFF  
 SERVIÇO urg. Medicina

Médico <i>(Nome legível)</i>	Identificação do doente	QUADRO A
N.º Mec. ou Vinheta <u>2172</u>		
Assinatura <u>[assinatura]</u>		
Data <u>28/10/2016</u>		

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

Hemoderivado <u>Albumina 20% 200g/L</u>	QUADRO B
Dose/Frequência <u>2 frascos</u>	Duração do tratamento <u>única</u>
Diagnóstico/Justificação Clínica <u>Reposição após paracetamol &gt; 5L por</u> <u>cirrose hepática.</u>	

Despacho n.º 1091/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000.

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** 83 / 16 *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)*

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Albumina H.	2 Amp.	P6106663	Octapharma	21616

Enviado 1/1 Farmacêutico [assinatura] N.º Mec. 1243

Recebido 1/1 Serviço requisitante (Assinatura) [assinatura] N.º Mec. 2172

**I. Instruções relativas à documentação:**

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

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

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

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

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

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

Anexo 6 – Certificado de Autorização do INFARMED:



GOVERNO DE PORTUGAL

MINISTÉRIO DA SAÚDE



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

MEDICAMENTOS DERIVADOS DO SANGUE OU DO PLASMA HUMANO

CERTIFICADO DE AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE LOTE  
CERTIFICADO N.º: 21616-CAUL

N.º do Lote	P610C6663
Nome Comercial	Albunorm 20%
Dosagem - Quantidade	200 g/l - 50 ml -
Substância(s) ativa(s)	Human albumin / Albumina humana
N.º de Unidades do lote	16179
Embalagem(*)	Vial / Frasco para injectáveis
Número de A.I.M. (**)	5185343
Identificação e endereço do Titular de A.I.M. ou seu representante legal	Octapharma Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua dos Lagares d'El Rei 21-C, r/c Dto 1700-268 Lisboa
(*) "5th Edition List of Standard Terms 2004", EDQM	
(**) Autorização de Introdução no Mercado	
Prazo de Validade do Lote	28-02-2019
Data do Certificado Europeu de Libertação de Lote	15-04-2016
Data da receção da totalidade da documentação no INFARMED, I.P.	28-04-2016

Analisada a documentação bastante para satisfazer os requisitos técnicos de avaliação consignados no Guia Técnico de Libertação de Lotes de Vacinas e Hemoderivados ("Official Control Authority Batch Release of Biological Medicinal Products for Human Use - OCABR"), o Laboratório de Biologia e Microbiologia da Direção de Comprovação da Qualidade nada tem a objectar à aprovação para utilização do presente lote.  
Nota: Apenas é verificado quanto ao conteúdo e não quanto à forma o constante do Art.º 105 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.

Director do Laboratório de Biologia e Microbiologia

Por subdelegação de competência nos termos do Despacho 11967/2006 (2ª série), de 9 de Maio publicado em Diário da República n.º 108 série II de 5 de Junho de 2006 e tendo em consideração o resultado da avaliação supra,

**APROVA-SE PARA UTILIZAÇÃO TERAPEÚTICA**

o lote do medicamento acima identificado.

Data de Aprovação: 29-04-2016

Maria João Portela  
Diretora da Direção de Comprovação da Qualidade

Diretora da Direção de Comprovação de Qualidade

**Anexo 7 – Ficha de cálculos de Nutrição parentérica:**



SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

**Instituição de Nutrição Parenteral Total**

1. Identificação do doente: Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: _____	Proc. Nº _____
Serviço: <u>CII Cama</u> Médico _____	Farmacêutico: <u>Hugueira</u>

2. Outros dados do doente:

Diagnóstico: <u>Ileus paralítico</u>	Idade: <u>73</u> anos	Peso: <u>75</u> Kg
Altura: <u>1.65</u> cm	Temperatura: <u>—</u> °C	Volume de perdas: <u>—</u> ml

*Hipermatúria*

3. Determinação das necessidades hídricas:

35-40/kg de peso	$35 \times \underline{75} = \underline{2625}$ ml de volume total peso (kg)
	$40 \times \underline{75} = \underline{3000}$ ml de volume total peso (kg)

4. Determinação das necessidades calóricas:

a) Gasto energético basal (G.E.B.)

Homens	$G.E.B = 66.47 + (13.75 \times \underline{75}) + (5 \times \underline{165}) - (6.76 \times \underline{73}) = \underline{1429.26}$ Kcal peso (kg)      Alt (cm)      I (anos)
<del>Mulheres</del>	$G.E.B = 655.1 + (9.56 \times \underline{\quad}) + (1.85 \times \underline{\quad}) - (4.68 \times \underline{\quad}) = \underline{\quad}$ Kcal peso (kg)      Alt (cm)      I (anos)

b) Gasto energético total (G.E.T.)

G.E.T. =  $\underline{1429.26} \times \underline{1.0} \times \underline{1.1} \times \underline{\quad} = \underline{1572.164}$  Kcal  
 G.E.B.      F. actividade      F. agressão      F. temperatura

Factor de actividade		Factor de temperatura		Factor de agressão	
Na cama imóvel	1.0	38 °C	1.1	Doente não complicado	1.0
Na cama com mobilidade	1.2	39 °C	1.2	Pós-operatório	1.1
Deambula	1.3	40 °C	1.3	Infeção leve	1.1
		41 °C	1.4	Infeção moderada	1.2
				Fractura	1.2
				Sepsis	1.3
				Peritonite	1.4
				Poli-traumatizados	1.5
				Reabilitação	1.5
				Poli-traumatizado + sepsis	1.6
				Queimados 30-50%	1.7
				Queimados 50-70%	1.8
				Queimados 70-90%	2.0

Recomendações diárias: 25 – 35 Kcal/Kg/dia	
- 25 x _____	= <u>1875</u> kcal
peso (kg)	
- 35 x _____	= <u>2625</u> kcal
peso (kg)	

## Anexo 8 – Ficha de preparação de manipulados – Solução de Nistatina e Lidocaína:



SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

### FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Medicamento Manipulado: SOL. ORAL DE NISTATINA E LIDOCAÍNA

Dosagem:

Forma farmacêutica: Solução oral      Data de preparação: 09/10/2016      Número de lote: 58/16

Nome do Prescritor:

UTENTE	Nome: Vários doentes
	Morada/Serviço: Hosp. Dia e/ou Internamentos      Telefone:

MATÉRIAS-PRIMAS	FABRICANTE/DISTRIBUIDOR	Nº DE LOTE	BOLETIM DE ANÁLISE	PRAZO DE VALIDADE	QUANTIDADE PESADA/MEDIDA (MG, GR OU ML)	RUBRICA OPERADOR	RUBRICA SUPERVISOR
Bicarb. Sódio 1,4%	Farm. HDFF	57/16	---	PARA UTIL. IMEDIATA	q. b. p. 1000 ml	<i>[Handwritten Signature]</i>	<i>[Handwritten Signature]</i>
Nistatina Susp. Oral	Bristol Myers	D496	---	12/2017	120 ml	<i>[Handwritten Signature]</i>	<i>[Handwritten Signature]</i>
Lidocaína Gel 2%	Labesfal	18N1154	---	03/2019	60 ml	<i>[Handwritten Signature]</i>	<i>[Handwritten Signature]</i>

Técnica de Preparação / Cálculos: Num balão aferido de 1000 ml, juntar 120 ml de Nistatina, 60 ml de Lidocaína gel e perfazer com o Bicarb. de sódio a 1,4% até 1000 ml.

Forma de Acondicionamento/Embalagem: Frasco de vidro escuro

Condições de Conservação:  Frigorífico       Proteger da Luz

1. RÓTULO	2. ESPAÇO PARA COLAR O RÓTULO
<p>Nome do Utente: Vários Manipulado e dosagem: SOL. ORAL DE NISTATINA E LIDOCAÍNA Quantidade dispensada: 250 ml</p> <p>Via de administração: Oral Data da preparação: 09/10/2016      Lote: 58/16 P.V.: 09/11/2016</p> <p>Acondicionamento: Frigorífico <input checked="" type="checkbox"/>      Proteger da luz <input checked="" type="checkbox"/> Outros: Agitar antes de usar <input checked="" type="checkbox"/>      Uso Externo <input type="checkbox"/></p>	<p>H.D.F.F. ; EPE - S. FARMACEUTICOS <b>SOLUÇÃO ORAL NISTATINA E LIDOCAÍNA</b>      250 ML PREP. EM 09/10/2016 LOTE : 58/16 VALIDADE: 09/11/2016</p> <div style="border: 2px solid yellow; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">FRIGORÍFICO</div>

#### CONTROLE DE QUALIDADE:

FORMA FARMACÊUTICA	ENSAIO	VERIFICAÇÃO	RUBRICA
Para todas as Formas Farmacêuticas	Caracteres Organolépticos	Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Não conforme <input type="checkbox"/>	<i>[Handwritten Signature]</i>
	Verificação final da massa ou volume do medicamento	Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Não conforme <input type="checkbox"/>	<i>[Handwritten Signature]</i>
Formas Farmacêuticas sólidas	Uniformidade da massa	Conforme <input type="checkbox"/> Não conforme <input type="checkbox"/>	
Soluções não estéreis	Transparência	Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Não conforme <input type="checkbox"/>	<i>[Handwritten Signature]</i>
	pH	Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Não conforme <input type="checkbox"/>	<i>[Handwritten Signature]</i>

# PARTE II

**- RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA -**

---

Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos - Sucursal de Coimbra

## **LISTA DE ACRÓNIMOS**

**ADM** – Assistência na Doença aos Militares

**ADSE** – Direção-Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública

**CSMC** – Centro de Saúde Militar de Coimbra

**DCI** – Denominação comum internacional

**DFA** – Deficientes das Forças Armadas

**GNR** – Guarda Nacional Republicana

**IASFA** – Instituto de Ação Social das Forças Armadas

**LMPQF** – Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos

**MNSRM** – Medicamentos não sujeitos a receita médica

**MSRM** – Medicamentos sujeitos a receita médica

**PSP** – Polícia de Segurança Pública

**PVP** – Preço de venda ao público

**SAD** – Serviços de Assistência na Doença

**SWOT** – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês “*Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*”)

## **RESUMO**

O Mestrado em Ciências Farmacêuticas da FFUC visa preparar os alunos para trabalhar em atividades tradicionalmente relacionadas com a profissão farmacêutica, como a farmácia comunitária.

O presente relatório, realizado no Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos – Sucursal de Coimbra, foi desenvolvido de acordo com as normas orientadoras, e através de uma análise SWOT (Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças), destaca os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças sentidas ao longo do estágio.

**Palavras-Chave:** análise SWOT, farmácia comunitária.

## **ABSTRACT**

The Master Degree on Pharmaceutical Sciences of FFUC, aims to prepare students to work in activities traditionally related to a pharmaceutical profession, such as community pharmacy.

This report, carried out on Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos – Sucursal de Coimbra, was developed according to guidelines, and a critical opinion, through a SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) analysis, highlights the strengths, weaknesses, opportunities and threats felt throughout the Internship.

**Key-Words:** SWOT analysis, community pharmacy.

## I INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária é a face mais visível da profissão farmacêutica. É dos primeiros locais a que as pessoas recorrem em questões de saúde e por isso, um setor com uma importância estratégica no sistema de saúde, com integração e articulação na rede de cuidados de saúde primários. Os utentes reconhecem-lhe proximidade, disponibilidade, confiança e, acima de tudo, dedicação e competência profissional, numa relação que muito valoriza o papel que o farmacêutico comunitário hoje assume na nossa sociedade.

Neste relatório faço uma análise SWOT do estágio em farmácia comunitária que tive a possibilidade de realizar no Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF) – Sucursal de Coimbra de 13 de março a 7 de julho de 2017, sob a notável orientação do Major Farmacêutico Paulo César Esteves dos Santos que, juntamente com a restante equipa, me possibilitaram a aquisição, aplicação e consolidação de conhecimentos que se revelaram não só essenciais à realização do estágio mas também para o meu futuro enquanto profissional de saúde.

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO DO LABORATÓRIO MILITAR DE PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS (LMPQF) – SUC COIMBRA

Atualmente, a sede LMPQF esta localizada em Lisboa, possuindo sucursais em vários pontos do país, nomeadamente Lisboa, Coimbra, Porto, Santa Margarida e Évora.

Na Sucursal de Coimbra do LMPQF a equipa da farmácia é atualmente constituída por 5 elementos: Major Farmacêutico Paulo Santos – Farmacêutico e Diretor Técnico; Dr. Victor Rodrigues – Farmacêutico; Sargento Jorge Ferreira – Técnico de Farmácia; Cabo Micael Ribeiro – Auxiliar de Farmácia e D. Celeste Casquilho – Técnica Administrativa.

O horário de atendimento ao público do LMPQF é das 8h30 às 17h, tendo intervalo para almoço das 13h às 14h e está aberto apenas nos dias úteis, não realizando serviços permanentes, de reforço ou de disponibilidade assim como para realização de inventário (semestral).

É função do LMPQF, enquanto estabelecimento militar, proceder à dispensa de medicamentos, dispositivos médicos e serviços farmacêuticos.

A dispensa de MSRM só pode ser feita a utentes e respetivos familiares beneficiários das seguintes entidades: (ADM/IASFA), (SAD/PSP) e (SAD/GNR).

O LMPQF reabastece também a Farmácia Hospitalar do CSMC com medicamentos e dispositivos médicos e as Análises Clínicas com reagentes / kits.

Grande parte dos utentes que frequenta a farmácia são utentes principalmente aposentados e idosos que, após as respetivas consultas no CSMC, se dirigem à mesma a fim de comprar os medicamentos prescritos.

### 3 ANÁLISE SWOT

A análise SWOT aqui apresentada é uma análise essencialmente crítica e objetiva entre os aspetos de dimensão interna (positivos e negativos) e de que modo estes influenciaram a minha aprendizagem, com aspetos de dimensão externa (oportunidades e ameaças) sentidas ao longo do estágio curricular.

**Tabela 1:** Análise SWOT

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Equipa de trabalho</li><li>▪ Pedido e receção de encomendas</li><li>▪ Contacto direto com fornecedores</li><li>▪ Proximidade farmacêutico-utente</li><li>▪ Aquisição e dispensa de dispositivos médicos</li><li>▪ Integração da aprendizagem teórica no contexto da prática profissional</li><li>▪ Frequência de estágio</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Não preparação de manipulados</li><li>▪ Sistema informático</li><li>▪ Formação em produtos de dermocosmética</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Medição e análise de parâmetros bioquímicos e fisiológicos</li></ul>	
<b>Ameaças</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Existência de apenas dois distribuidores grossistas</li><li>▪ Diminuição progressiva da atividade do LMPQF<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Credibilidade do estagiário</li></ul></li></ul>	

### **3.1 Pontos Fortes**

#### **3.1.1 Equipa de trabalho**

O LMPQF está há muitos anos habituado a receber estagiários da faculdade de farmácia e a estes oferecer todas as condições necessárias para que o estágio seja um sucesso. Foi graças a uma excelente equipa de trabalho que consegui aplicar e adquirir conhecimentos necessários para desempenhar as minhas funções no futuro, enquanto farmacêutico e sobretudo enquanto profissional de saúde.

Caracterizada pela enorme capacidade de integração, conforto e acompanhamento, esta equipa permitiu-me que conseguisse de forma gradual auxiliar todos os serviços inerentes ao funcionamento da farmácia, desde trabalho administrativo ao ato de dispensa e aconselhamento farmacêutico.

O facto de também ter tido a oportunidade de realizar o meu estágio em simultâneo com outros colegas da faculdade de farmácia e alunos da escola de saúde, permitiu que a minha integração na equipa fosse mais rápida e, numa fase inicial, ajudasse a combater o receio natural que um estagiário tem em errar e a aprender com esses mesmos erros.

#### **3.1.2 Pedido e receção de encomendas**

O pedido de encomenda (Anexo 1) de medicamentos e/ou produtos de saúde é feito diariamente no final de cada dia, à COOPROFAR®, por via informática, tendo em consideração o *stock* existente na farmácia e pedidos de reserva de utentes. Em casos excecionais em que o produto se encontra esgotado, o pedido é feito à Empifarma® diretamente por telefone.

Pelo facto de o LMPQF trabalhar com bastantes dispositivos médicos e também por ser o fornecedor destes à Farmácia Hospitalar e ao Laboratório de Análises Clínicas, alguns dispositivos médicos são encomendados a outros fornecedores, como a Apex, Talinamed, Ortostar, B. Braun, Abbott, entre outros (Anexo 2).

É ainda importante referir que para efetuar estes pedidos de encomendas, o LMPQF necessita de um cabimento e compromisso, disponibilizado pela sede, como “garantia” que estes vão ser pagos posteriormente aos fornecedores, à exceção dos dois armazenistas em que este pedido é realizado à sede mensalmente, enquanto os restantes, são pedidos aos serviços financeiros da Sede as quantias exatas necessárias.

Em relação à recepção de encomendas (Anexo 3), a da COOPROFAR® é rececionada diariamente, uma vez por dia, de manhã, sendo que as restantes vão chegando ao longo de todo o dia e às quais se procede de forma idêntica de recepção e armazenamento, com exceção dos dispositivos médicos e reagentes requisitados pela Farmácia Hospitalar e para o Laboratório de Análises Clínicas, que tem respetivamente um modo de armazenamento e distribuição característico.

Considero estas duas etapas iniciais pontos fortes do meu estágio pela oportunidade que tive em participar na realização das mesmas e também porque muitos destes medicamentos e dispositivos me eram totalmente desconhecidos, pelo que nesta etapa inicial, ter tido a possibilidade de contactar com estes e esclarecer dúvidas relativamente às suas utilizações e especificidades ajudou a que, numa fase mais tardia do estágio, conseguisse prestar melhores esclarecimentos aos utentes.

### **3.1.3 Contacto direto com fornecedores**

Outro ponto forte do meu estágio foi ter tido a oportunidade de contactar diretamente com os fornecedores da farmácia e participar no processo de aquisição dos medicamentos e dispositivos médicos. Isto possibilitou-me ter uma maior noção da responsabilidade que é gerir uma farmácia nos dias de hoje, dias em que o utente prima cada vez mais por um serviço de qualidade. É essencial o farmacêutico ter estas competências de gestão bem presentes a fim de garantir a satisfação e a “fidelização” do cliente na farmácia.

### **3.1.4 Proximidade farmacêutico-utente**

A farmácia comunitária é uma área do ramo farmacêutico profundamente exigente, não só pela diversidade de situações que o dia-a-dia apresenta, mas também por ser uma atividade que lida com pessoas e que requer uma constante adaptação pessoal.

O farmacêutico é, em muitos casos, o último profissional de saúde a estar em contacto com o doente antes da toma do medicamento e, conseqüentemente, a sua intervenção é de primordial importância. Um bom exemplo desta intervenção farmacêutica é na classe dos idosos, que são em muitos casos polimedicados, o que gera confusões na sua medicação desde a indicação às diversas posologias.

Durante o estágio tive a oportunidade de contactar com esta realidade e, por iniciativa, comecei a dar indicações, quer oral quer por escrito, para garantir que o esquema terapêutico fosse entendido e aplicado com sucesso.

Assim, ao longo do estágio, fui melhorando a minha forma de comunicação que inicialmente se encontrava algo inibida, conseguindo até estabelecer uma relação de relativa proximidade com alguns dos utentes de maior assiduidade. É fundamental que o utente sinta confiança no farmacêutico aquando o atendimento e aconselhamento a ser realizado, situação que por vezes pode ser estimulada pelo facto de estar a ser aconselhado por uma pessoa recém-formada e nova no mundo do trabalho.

### **3.1.5 Aquisição e dispensa de dispositivos médicos e reagentes**

Uma das mais valias de estagiar no LMQF é poder ter contacto com inúmeros dispositivos médicos e reagentes que numa farmácia comunitária dita “normal” não existem. Isto acontece porque o LMPQF é o fornecedor da Farmácia Hospitalar e do Laboratório de análises clínicas do CSMC.

A existência destes dispositivos em grande quantidade e com grande rotatividade na farmácia foi uma mais-valia para o meu estágio, uma vez que os meus conhecimentos sobre os mesmos eram escassos e por participar na aquisição e distribuição destes dispositivos permitiu-me também contactar com vários profissionais de saúde do CSMC, muitos deles médicos e enfermeiros, e ter uma perspetiva diferente da dinâmica dos vários serviços.

Por fim, esta interação tornou-se também vantajosa para as várias situações em que foi necessário algum esclarecimento de prescrições e outras questões pertinentes do historial clínico do utente, dado que a grande maioria dos doentes do CSMC são utentes da farmácia.

### **3.1.6 Integração da aprendizagem teórica no contexto da prática profissional**

O estágio em farmácia comunitária permitiu-me a aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICF.

Foram várias as disciplinas em que notei uma aplicação mais direta ao longo do estágio, como por exemplo as unidades curriculares de Farmacologia, que me permitiram estar alerta para a existência de interações e a conformidade das terapêuticas prescritas com as patologias apresentadas pelos utentes; as Tecnologias Farmacêuticas, que me permitiram

perceber e distinguir a escolha de uma forma farmacêutica em detrimento de outra e a disciplina de Preparações de Uso Veterinário, uma vez que durante o meu estágio cedi também medicamentos de uso veterinário na sua maioria desparasitantes internos e externos, permitindo-me informar os utentes sobre qual o produto a utilizarem para cada situação e também a esclarecer algumas dúvidas relativas aos mesmos.

Posto isto, considero que o curso me transmitiu grande parte dos conhecimentos necessários para o desempenho da atividade farmacêutica no futuro.

### **3.1.7 Frequência de estágio**

Salvo melhor opinião, o tempo de duração do estágio de 640 horas é adequado para conhecer melhor a dinâmica de uma farmácia comunitária. Durante o estágio, sob a notável orientação do Major Farmacêutico Paulo Santos e restante equipa, foram-me transmitidos inúmeros conhecimentos ao longo do tempo, de forma gradual, a fim de que a realização deste fosse um sucesso.

Inicialmente, comecei por inteirar-me do trabalho desenvolvido em *backoffice*, desde as instalações e equipamentos a todo o trabalho administrativo; aprendi a funcionar com o programa informático *SPharm*, processamento do receituário, gestão de *stocks*, regulamentação e legislação, para mais tarde passar a trabalhar ao balcão e efetuar uma correta cedência de medicamentos e sobretudo um correto aconselhamento farmacêutico.

Por último, mas não menos importante, destaco ainda a equipa de trabalho que encontrei tanto no LMPQF como na Farmácia Hospitalar, que pela entrega e disponibilidade me ensinaram a ser hoje uma melhor pessoa e um profissional mais capaz, que trabalha em prol do doente.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Não preparação de manipulados**

Atualmente, o LMPQF não possui as condições necessárias para a preparação de manipulados e como tal, não tive oportunidade de realizar qualquer tipo de manipulado, sendo que a experiência e conhecimentos que possuo a este respeito remontam, principalmente, à disciplina de Farmácia Galénica.

### 3.2.2 Sistema informático

Um sistema informático é imprescindível na organização e serviço de qualquer farmácia comunitária. O *software* utilizado no LMPQF é o *SPharm* – desenvolvido e disponibilizado pela *SoftReis*, um grupo especializado no desenvolvimento de sistemas informáticos para a saúde – (Anexo 4), reconhecido pelo INFARMED, I.P.

O principal objetivo deste *software* é aumentar a produtividade, facilitando a gestão diária da farmácia e realização de todas as tarefas envolvidas no circuito do medicamento como os pedidos de encomendas, a sua receção e a dispensa destes, assim como todas as informações acerca dos medicamentos nomeadamente *stock's*, posologias entre outros.

Pelo facto de este sistema ser diferente do existente na maioria das farmácias portuguesas (*SIFARMA2000*®), que apesar de ser simples e intuitivo, encontrei alguma dificuldade para compreender todas as suas funcionalidades e retirar o máximo proveito deste, uma vez que só estava familiarizado com o *SIFARMA2000*®. Este ponto poderá ser também uma dificuldade no futuro, uma vez que a maioria das farmácias exige experiência neste *software*.

Outro aspeto negativo do *software* é, em muitos casos, não apresentar um alerta ao utilizador para possíveis interações medicamentosas, que seriam de todo importantes, embora o entendimento não se deva guiar só por este aspeto, mas sim como um “alerta” para o profissional fazer uma revisão do problema.

### 3.2.3 Formação em produtos de dermocosmética

Durante o estágio senti algumas limitações relativamente ao aconselhamento de produtos de dermocosmética, causando um impacto negativo no meu desempenho, dado que na maioria dos casos recorri a outro colega para responder às solicitações dos utentes. Esta dificuldade, na minha opinião, poderia ter sido contornada através de uma maior preparação académica, já que considero que a disciplina de Dermofarmácia e Cosmética lecionada na faculdade ainda apresenta pouco conteúdo prático e preparação dos alunos para a realidade das farmácias. Outra possibilidade seria frequentar formações das diversas linhas de cosmética, mas tal não foi possível já que no LMPQF estes produtos existem em pouca quantidade pelo facto de, na minha opinião, o público-alvo ser também ele diferente de uma farmácia comunitária dita “comum”.

### **3.3 Oportunidades**

#### **3.3.1 Medição e análise de parâmetros bioquímicos e fisiológicos**

Recorrendo à entrevista e à monitorização de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, índice de massa corporal, glicemia, colesterolemia, etc.), o farmacêutico tem a oportunidade de fazer um acompanhamento direto do paciente com o propósito de o auxiliar a atingir os objetivos terapêuticos definidos e contribuir para que certas alterações orgânicas e eventualmente algumas patologias, sejam detetadas precocemente.

O fácil acesso dos utentes à farmácia para a realização destas medições, aliado à rapidez e aconselhamento com que as mesmas são feitas, são fatores que conduzem à elevada adesão dos utentes a estes serviços e podem ser uma mais valia para a fidelização dos utentes.

No LMPQF a medição destes parâmetros é muito reduzida e sendo esta uma área em que as farmácias se podem diferenciar umas das outras e atrair para si mais clientes através do acompanhamento e aconselhamento farmacêutico, considero que seria uma mais valia a maior realização destas ações.

Apesar de escassas, tive ainda oportunidade de efetuar algumas medições de pressão arterial e glicémia ao longo do estágio e proceder ao aconselhamento devido, sempre com o devido acompanhamento da restante equipa, contudo um maior número de casos práticos ter-me-iam ajudado na minha preparação para o futuro.

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 Existência de dois distribuidores grossistas**

A existência de apenas dois distribuidores grossistas é vista como uma ameaça, já que é uma realidade frequente os medicamentos estarem esgotados ou rateados nos fornecedores, o que muitas vezes impossibilita a reposição de stocks para cedência destes ao utente, acrescentado ao facto de as entregas serem feitas apenas uma vez por dia, como supramencionado.

Este fator resultou em que ao longo do estágio várias foram as situações em que o LMPQF não possuía no momento o(s) medicamento(s) solicitado(s), e como tal os utentes tiveram que se deslocar a outras farmácias para aquisição dos mesmos. Ora, isto associado ao facto de o LMPQF possuir, na minha opinião, poucos MNSRM, produtos estes que nos

dias de hoje aumentam significativamente a sua quantidade no mercado e apresentam margens de lucro maiores para a farmácia, resulta a longo termo numa perda significativa de utentes e conseqüentemente de faturação.

### **3.4.2 Diminuição progressiva da atividade do LMPQF**

Como já referido, a maioria dos utentes do LMPQF são doentes provenientes do CSMC. Como tal, o volume de trabalho da farmácia está intimamente relacionado com um maior ou menor volume de trabalho no CSMC.

Foi-me transmitido que ao longo dos anos a atividade do LMPQF tem vindo a diminuir, não pela diminuição ou falta de rigor e profissionalismo da equipa da farmácia, mas sim porque o número de consultas dadas pelos médicos no CSMC tem vindo a diminuir. Isto, aliado a alguma incapacidade de aquisição dos medicamentos e agilização dos processos de cedência, tem resultado numa perda de utentes.

Considero que este fator possa ter também influenciado um pouco o meu estágio, na medida em que limitou o contacto com uma maior diversidade de utentes e de casos clínicos menos usuais.

### **3.4.3 Credibilidade do estagiário**

Sendo a maioria dos utentes do LMPQF já clientes há vários anos, existe algum receio em que o atendimento não seja o habitualmente prestado quando este é feito por um estagiário.

Claro que isto nem sempre acontece e depende muito de pessoa para pessoa, mas é certo que, por vezes, o estagiário sente que não é tão capaz de realizar um atendimento e aconselhamento como o prestado por outro profissional de saúde mais experiente.

No entanto, a equipa do LMPQF ajudou-me a lidar e a ultrapassar esta dificuldade e mostrando-me que no início, é natural que esta confiança utente/estagiário não seja imediata, e num mercado onde existe muita informação errada, é natural a procura de um aconselhamento mais detalhado.

## 4 CONCLUSÃO

Como etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o estágio curricular constituiu uma experiência essencial de preparação para o mundo do trabalho.

O LMPQF enquanto instituição, reúne todas as condições para a realização de um primeiro estágio em farmácia comunitária. Possui uma equipa de excelência, que me acompanhou e auxiliou em todos os momentos, da qual destaco a notável orientação do Major Farmacêutico Paulo Santos, que me possibilitou aprender muitas vezes com os próprios erros e que contribui para que hoje, seja um profissional melhor preparado para as oportunidades que possa ter no futuro.

Apesar de no LMPQF não existir um público-alvo assim tão diversificado, ao longo do estágio foi-me dada liberdade para a realização de todo o tipo de tarefas do circuito do medicamento, o que me permitiu adquirir e consolidar conhecimentos teóricos e desenvolver as minhas competências técnicas e inter-relacionais para o futuro.

Posto isto, faço um balanço extremamente positivo do estágio curricular pois considero que atingi, com muita dedicação e esforço, todos os objetivos pré-estabelecidos.

## 5 ANEXOS

### Anexo I – Pedido de encomenda ao armazenista (COOPROFAR®).

**L.M.P.Q.F. Suc.COIMBRA**

De:

Direção Técnica: Dr. Paulo César E. Santos  
L.M.P.Q.F. Suc. Coimbra  
3000-237 Coimbra  
Telef.: 239 701772  
Fax : 239 780892  
N.º Contribuinte : 600019675  
C.R.C. 99001  
Matrícula N.º 99001  
Capital Social

**Pedido de Encomenda Nº:14610**

Pedida às \_\_\_\_ h \_\_\_\_ m \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Recebida às \_\_\_\_ h \_\_\_\_ m \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Confirmada Por: Micael Ribeiro em 06-04-2017 16:54:

Conferida Por: \_\_\_\_\_

Lançada Por: \_\_\_\_\_

Fornecedor: COOPROFAR

Data: 06-04-2017 16:54:00		Telefone: 223401010		Moeda		
		Fax: 223401055		Euro		
Código	Nome Comercial	Qtd	Bónus	P.V.P.	P.C.	Valor Factura
5104377	ACETILCISTEÍNA TOLIFE 600 MG 20 COMP. EFERV.	2		4,71 €	3,20 €	6,40 €
5663380	ADALGUR N COMP 500/2 MG X 30	3		6,03 €	4,70 €	14,10 €
5663281	ADALGUR N COMP 500/2 MG X 60	1		11,87 €	8,76 €	8,76 €
2553188	APROVEL 150X28 COMP.	3		11,62 €	8,75 €	26,25 €
4109484	ARCOXIA 90 MG 28 COMP. REVEST. POR PEL.	2		31,35 €	23,33 €	46,66 €
7394239	Armoplipid Plus Comp X 30 comp	2		22,89 €	13,40 €	26,80 €
3045580	ASPIRINA GR 100MG 30 COMP GASTRO-RESISTENTES	4		4,02 €	2,94 €	11,76 €
5588207	Aspirina Microactive 500 Mg 20 Comp. Revest.	4		4,80 €	3,26 €	13,04 €
5434873	Atorvastatina Mylan 20 Mg 28 Comp. Revest. Por Pel.	2		5,13 €	4,00 €	8,00 €
5304381	BETASERC 24 MG 60 COMP.	4		6,63 €	5,35 €	21,40 €
6823179	BEXIDENT GENGIVAS GEL DENT 75 ML	1		9,79 €	5,73 €	5,73 €
5790183	BISOLVON LINCTUS ADULTO 1.5 MG/ML XAROPE	1		8,63 €	5,86 €	5,86 €
5602446	Bisoprolol krka 2,5mg 30comp	1		2,41 €	1,18 €	1,18 €
9523506	CECLOR 125MG 100ML	1		6,53 €	0,00 €	0,00 €
4798989	CECLOR 500 MG 16 CÁPSULA	1		8,27 €	6,19 €	6,19 €
9589622	CHOLIATRON 40MG 60COMP	2		18,12 €	13,34 €	26,68 €
9686733	CIPROXINA 750MG 16COMP	1		33,22 €	25,04 €	25,04 €
8352112	CLAMOXYL 500MG 16CAPS	1		4,82 €	3,72 €	3,72 €
5108873	COVERAM 10 MG + 5 MG 30 COMP.	1		18,97 €	14,44 €	14,44 €
5108857	COVERAM 5 MG + 5 MG 30 COMP.	2		13,81 €	10,72 €	21,44 €
9563254	DEBRIDAT 200MG 60COMP	2		17,28 €	11,74 €	23,48 €
8782516	DITROPAN 5MG 60COMP	2		4,82 €	3,72 €	7,44 €
7664111	ECRINAL ENDURECEDOR UNHAS 10 ML	1		12,45 €	7,29 €	7,29 €
5351358	ESOMEPRAZOL TOLIFE 20 MG 56 COMP. GASTRORESISTE	3		9,96 €	7,70 €	23,10 €
4367785	EZETROL 10 MG 28 COMP.	2		42,71 €	33,60 €	67,20 €
2671089	FENIVIR 10 MG/G CREME	1		7,63 €	5,18 €	5,18 €
2195782	FLUIMUCIL 600MG 20COMP	10		7,60 €	5,16 €	51,60 €
5790597	FOLICIL 5 MG 60 COMP.	2		5,20 €	1,86 €	3,72 €
7359711	FOSFDGLUTINA 86 COMP X 60	2		12,32 €	7,21 €	14,42 €
6191064	FREESTYLE LITE TEST STRIPS 50 N.D. DM	3		23,70 €	16,10 €	48,30 €
2825982	FUCIDINE H CREME 15GR.	1		5,06 €	3,85 €	3,85 €
8719914	GINCOBEN 60 COMP.	4		7,91 €	5,86 €	23,44 €

**Anexo 2 – Pedido de encomenda aos laboratórios.**

**L.M.P.Q.F. Suc.COIMBRA**

De:  
 Direcção Técnica: Dr. Paulo César E. Santos  
 L.M.P.Q.F. Suc. Coimbra  
 3000-237 Coimbra  
 Telef.: 239 701772  
 Fax : 239 790892  
 Nº. Contribuinte : 600019675  
 C.R.C. 99001  
 Matrícula Nº. 99001  
 Capital Social

**Pedido de Encomenda Nº:14583**

Data: 04-04-2017

Exmo(s) Sr(s):  
**APEX**  
 RUA AVAL DE CIMA, N.º 79  
 PORTO  
 4200-107 PORTO

Fax.....: 225573329

Telefone: 225573320

Nº. Contribuinte 501681086

Código Int.	Nome Comercial	Quantidade	Bónus	Preço Custo	Total
2001340	PAPEL PROTAPER CX	3			
1770137	PONTAS DE MISTURA AMARELAS CX50	2			
4033131	PONTAS DE MISTURA INTRA-ORAI REF 16053	1			

ENCARGOS 3152,3104

*Yago Ferreira*  
*LSAR*  
 2017/4/4

### Anexo 3 – Comprovativo de receção de encomenda.

L.M.P.O.F. Suc. COIMBRA (NIF: 500019675)

quarta-feira, 5 de Abril de 2017

### Recepção de Encomenda Nº: 5540

Fornecedor: COOPROFAR (22100256)		Operador: FFUCZ		Moeda					
Data Recepção: 05-04-2017 9:51:34		Doc. Fornecedor: Factura FF/16577832		04-04-2017					
Código	Nome Comercial	Enc	Rec	Bon	IVA	Val.	P.V.P.	P.V.F.	Valor
5563382	ACIDO ALENDRONICO MG 70MG 4C		4	0	6%	10-2016	4,41 €	2,88 €	11,52 €
5744289	AVODART 0.5 MG 60 CÁPSULA MOLE		1	0	6%	10-2017	49,41 €	39,65 €	39,65 €
6316679	Excilor Sol Fungíca Unhas 3,3ml		1	0	6%	01-2018	18,40 €	12,77 €	12,77 €
3514080	SYMBICORT TURBOHALER 160 µG/DOSE + 4,5 µG/		2	0	6%	07-2016	46,64 €	37,15 €	74,30 €
5424403	Xarelto 20 Mg 28 Comp. Revest. Por Pel.		2	0	6%	02-2019	73,27 €	59,38 €	118,76 €
Encomenda: 14588 Preparada Em: 04-04-2017 16:52:00 Confirmada Em: 04-04-2017 16:52:00									
8559013	ACTIFED 20COMP	1	1	0	6%	02-2018	2,06 €	1,25 €	1,25 €
5324629	ALIPZA 2 MG 28 COMP. REVEST. POR PEL.	4	4	0	6%	11-2017	20,82 €	16,10 €	64,40 €
5603741	Antigrippine Trieffect 500 Mg + 5 Mg 20 Comp. Rev	1	2	0	6%		6,93 €	4,71 €	9,42 €
5370135	ARANKELLE 3 MG + 0.02 MG 63 COMP. REVEST. PO	1	1	0	6%	04-2017	10,55 €	7,80 €	7,80 €
5317052	Atorvastatina Teva 20 Mg 28 Comp. Revest. Por Pel	2	2	0	6%	07-2018	3,50 €	2,54 €	5,08 €
3035482	BENZAC WASH 5 50 MG/G GEL	1	1	0	6%	11-2017	17,45 €	11,85 €	11,85 €
5304381	BETASERC 24 MG 60 COMP.	4	4	0	6%	01-2019	6,63 €	5,35 €	21,40 €
3516283	DIAMICRON LM 30 MG 30 MG 60 COMP. DE LIB.M	3	3	0	6%	07-2018	8,15 €	6,08 €	18,24 €
5516091	DILTIAZEM MYLAN 180 MG 60 CÁPSULA LIB. PROL.	1	1	0	6%	01-2018	12,49 €	9,53 €	9,53 €
8391206	FML 5ML GT OFT	3	3	0	6%	12-2018	4,82 €	3,70 €	11,10 €
3124989	FORTZAAR 100/25MG,X28COMP.	2	2	0	6%	12-2016	9,31 €	7,12 €	14,24 €
5032339	GLICLAZIDA GENERIS 30 MG 60 COMP. LIB. PROL.	2	2	0	6%	05-2017	5,44 €	4,29 €	8,58 €
6884882	Heliocare Gelcream Col SpFS0 50ml	1	1	0	23%	09-2014	26,62 €	15,58 €	15,58 €
5558671	Icandra 1000 Mg + 50 Mg 60 Comp. Revest. Por Pe	2	2	0	6%	12-2016	47,67 €	38,09 €	76,18 €
5126974	JANUMET 1000 MG + 50 MG 56 COMP. REVEST. P	4	4	0	6%	02-2018	45,58 €	36,19 €	144,76 €
5583117	LAEVOLAC AMEIXA 666,7mg/ml 300 ml	1	1	0	6%		9,86 €	6,70 €	6,70 €
5470182	LEXOTAN 3 MG 60 COMP.	2	2	0	6%	09-2017	4,44 €	3,39 €	6,78 €
9412809	MAXILASE 3000U 60DR	1	1	0	6%	06-2015	9,59 €	7,19 €	7,19 €
4850087	METFORMINA GENERIS 500 MGX60 COMP. REVES	3	3	0	6%	03-2018	2,55 €	1,69 €	5,07 €
5341540	MOVIPREP ASSOCIAÇÃO 4 PÓ PARA SOL. ORAL	2	2	0	6%	05-2018	18,94 €	14,34 €	28,68 €
5911987	OLSAIR PLUS 20 MG + 12.5 MG 56 COMP. REVEST.	1	1	0	6%	01-2016	36,56 €	28,04 €	28,04 €
6863282	PHOTODERM BIODERM MAX SPF50+ SPRAY 400 M	1	1	0	23%	03-2018	30,63 €	17,93 €	17,93 €
9264309	RINERGE 0.5 MG/ML SOL. PARA INALACÃO POR NE	2	2	0	6%	01-2016	6,46 €	4,39 €	8,78 €
6948232	Roche Posay Anth Cr Bb Cor Fp50+ S/P 50ml	1	1	0	23%	03-2018	18,11 €	10,60 €	10,60 €
5267406	SILDDYX 8 MG 30 CÁPSULA	2	2	0	6%	08-2018	18,35 €	13,89 €	27,78 €
S012992	VAŠTAREL LM 35 MG 60 COMP. DE LIB.MODIF.	3	3	0	6%	06-2018	9,07 €	6,91 €	20,73 €

Taxa	Cálculos SPharm			Documento Fornecedor		
	Incidência	IVA	Total	Incidência	IVA	Total
6%	800,58 €	48,03 €	848,61 €	800,58 €	48,03 €	848,61 €
23%	44,11 €	10,15 €	54,26 €	44,11 €	10,15 €	54,26 €
<b>Total</b>	<b>844,69 €</b>	<b>58,18 €</b>	<b>902,87 €</b>	<b>844,69 €</b>	<b>58,18 €</b>	<b>902,87 €</b>

## Anexo 4 – Sistema informático (SPharm).

# PARTE III

**- DOENÇA DE CROHN: USO DE PRE E PROBIÓTICOS NA TERAPÊUTICA-**

---

## **LISTA DE ACRÓNIMOS**

**6-MP** – 6-Mercaptopurina

**AINE's** – Anti-inflamatórios Não Esteróides

**APCs** – (do inglês “antigen-presenting cells”)

**AZA** – Azatioprina

**CARD** – (do inglês “caspase recruitment domain-containing protein 15”)

**CU** – Colite ulcerosa

**DC** – Doença de Crohn

**DCs** – (do inglês “dendritic cells”)

**DII** – Doenças inflamatórias intestinais

**IL** – Interleucina

**LRRs** – (do inglês “leucine-rich repeat”)

**MUC19** – (do inglês “mucin 19”)

**NFkB** – (do inglês “nuclear factor kappa B”)

**NK** – (do inglês “natural killer”)

**NOD2** – (do inglês “nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2”)

**PAMPs** – (do inglês “pathogen associated molecular patterns”)

**PRRs** – (do inglês “pattern recognition receptors”)

**SIA** – Sistema imunitário adaptativo

**SII** – Sistema imunitário inato

**TGF-β** – (do inglês “transforming growth factor – beta”)

**TGI** – Trato gastro intestinal

**TNF-α** – (do inglês “tumor necrosis factor – α”)

**TJ** – (do inglês “tight junctions”)

**TLR** – (do inglês “Toll-like receptor”)

## RESUMO

A doença de Crohn (DC) é uma doença crónica, inflamatória, heterogénea na etiologia, patogénese e espectro clínico. Caracteriza-se por alterações inflamatórias focais, transmurais. As alterações podem ocorrer em qualquer ponto do tubo digestivo. Envolve ainda um amplo espectro de manifestações extra-intestinais.<sup>1</sup>

Apesar do desenvolvimento no conhecimento da doença, a sua etiologia permanece desconhecida, evidenciando-se primordialmente a combinação de uma predisposição genética com fatores ambientais, suscetíveis de gerarem alterações da permeabilidade da parede intestinal e perda de tolerância aos antigénios, com conseqüente génese e perpetuação de processo inflamatório.<sup>1 2</sup>

A DC caracteriza-se por defeitos da imuno-regulação da mucosa que parecem estar associados à exposição a microrganismos. Algumas teorias tentam explicar a patogénese deste processo: resposta imune alterada à flora comensal normal, infeção a um patogénico específico, alteração da permeabilidade da barreira mucosa a antigénios luminiais.<sup>2</sup>

Todos estes aspetos são cruciais para a abordagem terapêutica, pois só com um conhecimento completo da sua etiologia e patogénese se poderá progredir verdadeiramente no sentido da cura.<sup>2</sup>

A presente monografia pretende dar a conhecer a DC, a terapêutica associada e analisar de que forma os pre e probióticos podem ser incorporados na terapêutica.

**Palavras-chave:** doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, epidemiologia. terapia, prebióticos, probióticos.

## **ABSTRACT**

Crohn's disease (DC) is a chronic, inflammatory, heterogeneous disease in the etiology, pathogenesis and clinical spectrum. It is characterized by focal and transmural inflammatory changes and these can occur at any point of digestive tract. It also involves a broad spectrum of extra-intestinal manifestations. <sup>1</sup>

Despite development, the knowledge of its etiology remains unknown, evidencing primarily the combination of a genetic predisposition with environmental factors, capable of generating alterations in the permeability of the intestinal wall and loss of tolerance to the antigens, with consequent genesis and perpetuation of inflammatory process. <sup>1 2</sup>

DC is characterized by mucosal immunoregulatory defects that appear to be associated with exposure to microorganisms. Some theories have been advanced to explain the pathogenesis of this process: altered immune response to normal commensal flora, infection with a specific pathogen, alteration of the permeability of the mucosal barrier to luminal antigens. <sup>2</sup>

All these aspects are crucial to the therapeutic approach, because only with a complete knowledge of the etiology and pathogenesis of the disease can one truly progress towards the cure. <sup>2</sup>

This monograph aims to raise awareness about CD, its therapy and analyze how pre and probiotics can be incorporated into therapy.

**Key words:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, epidemiology, therapy, prebiotics, probiotics.

## I EPIDEMIOLOGIA

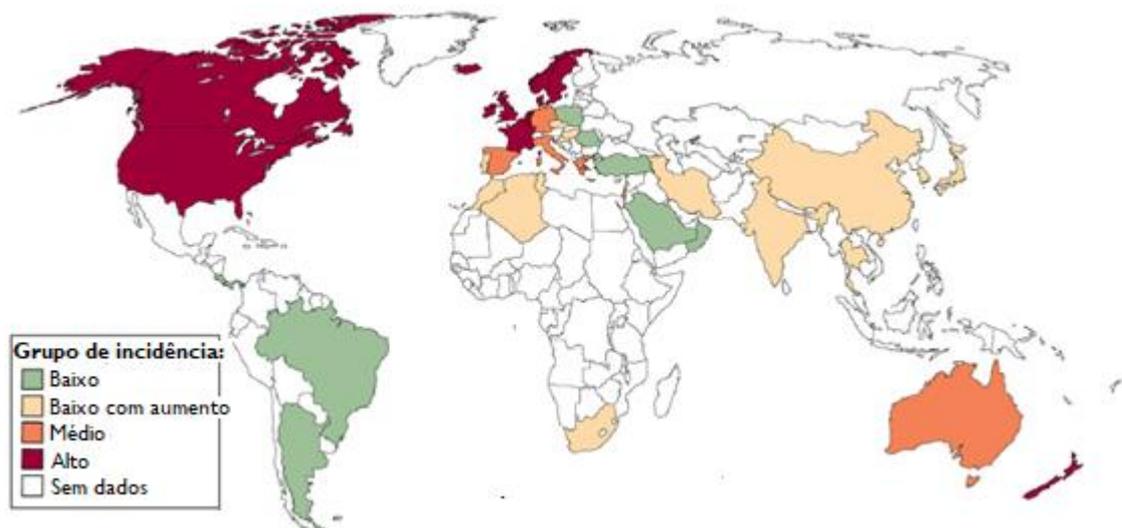
Existe uma variação considerável da incidência da DC em todo o mundo com uma ampla gama de estimativas dentro e entre as várias regiões geográficas.<sup>3</sup>

A DC é caracterizada como a doença do “mundo industrializado” em particular da América do Norte e da Europa Ocidental, no entanto, em populações anteriormente consideradas de “baixo risco” como Ásia e América do Sul, tem-se vindo a verificar um aumento da incidência <sup>4</sup> (Figura 1).

Estudos apontam para que a incidência anual da DC seja de 20.2 pessoas/100.000 por ano na América do Norte e de 12.7 pessoas/100.000 por ano na Europa. Nas populações de baixo risco acredita-se que esta seja cerca de 5.0 pessoas/100.000 por ano de desenvolverem DC.<sup>3</sup>

O pico da idade de ocorrência da DC é entre os 20 e os 30 anos, sendo que alguns estudos relataram ainda que um segundo pico pode ocorrer entre os 60 e os 70 anos, no entanto, esta observação não foi ainda confirmada necessitando de mais estudos a esse respeito.<sup>5 6</sup>

Verificou-se que a DC é 20 a 30% mais frequente nas mulheres, particularmente em áreas de alta incidência, contudo ocorre mais frequentemente em homens em áreas de menor incidência <sup>5</sup>.



**Figura 1.** Mapa global da incidência da doença inflamatória intestinal (DII): o vermelho refere-se a elevada incidência; laranja a média incidência; verde a baixa incidência; amarelo a incidência que tem vindo a aumentar; inexistência de cor indica ausência de dados (adaptado de <sup>5</sup>).

Dados recentes indicam ainda que as DII a nível pediátrico, representam cerca de 7 a 20% de todos os casos e apresentam maiores taxas de DC do que CU. A sua distribuição é

oposta à dos adultos, havendo uma maior predominância da DC no sexo masculino e UC no sexo feminino <sup>5</sup>.

## **1.1 Incidência e prevalência em Portugal:**

Em Portugal, as estatísticas sobre a epidemiologia das DII são escassas.<sup>7</sup>

Dado que as DII não são uma ocorrência particularmente frequente, os estudos populacionais são organizacionais, financeiramente difíceis de implementar e complicados de atualizar ao longo do tempo. Portanto, métodos alternativos e menos exigentes poderiam ter grande importância neste contexto.<sup>7</sup>

Estudos realizados em 2003 apresentam valores de cerca de 12.500 doentes com DC, em Portugal. Este foi o valor tomado em conta para a realização do último estudo com objetivo de apurar a prevalência da doença em 2007. Posto isto, existiram muitos doentes que não foram incluídos, nomeadamente nos anos de 2004, 2005 e 2006. Como tal, o número real de doentes com DC em Portugal em 2007 seria seguramente superior, mas infelizmente não estavam disponíveis.<sup>8</sup>

Este estudo mostrou que: <sup>7</sup>

- a prevalência das DII aumentou de 86 pessoas/100 000 em 2003 para 146 pessoas em 2007, sensivelmente;
- este aumento das DII foi consistente em todos os distritos, com especial destaque para Lisboa e Porto, com uma prevalência que chegou às 173 e 163 pessoas/100.000 em 2007, respetivamente, como mostra a figura 2;
- a prevalência da DC aumentou de 43 pessoas/100.000 em 2003 para 73 pessoas em 2007;
- a DC foi maior entre os 17-39 anos, com um ligeiro aumento no sexo feminino.

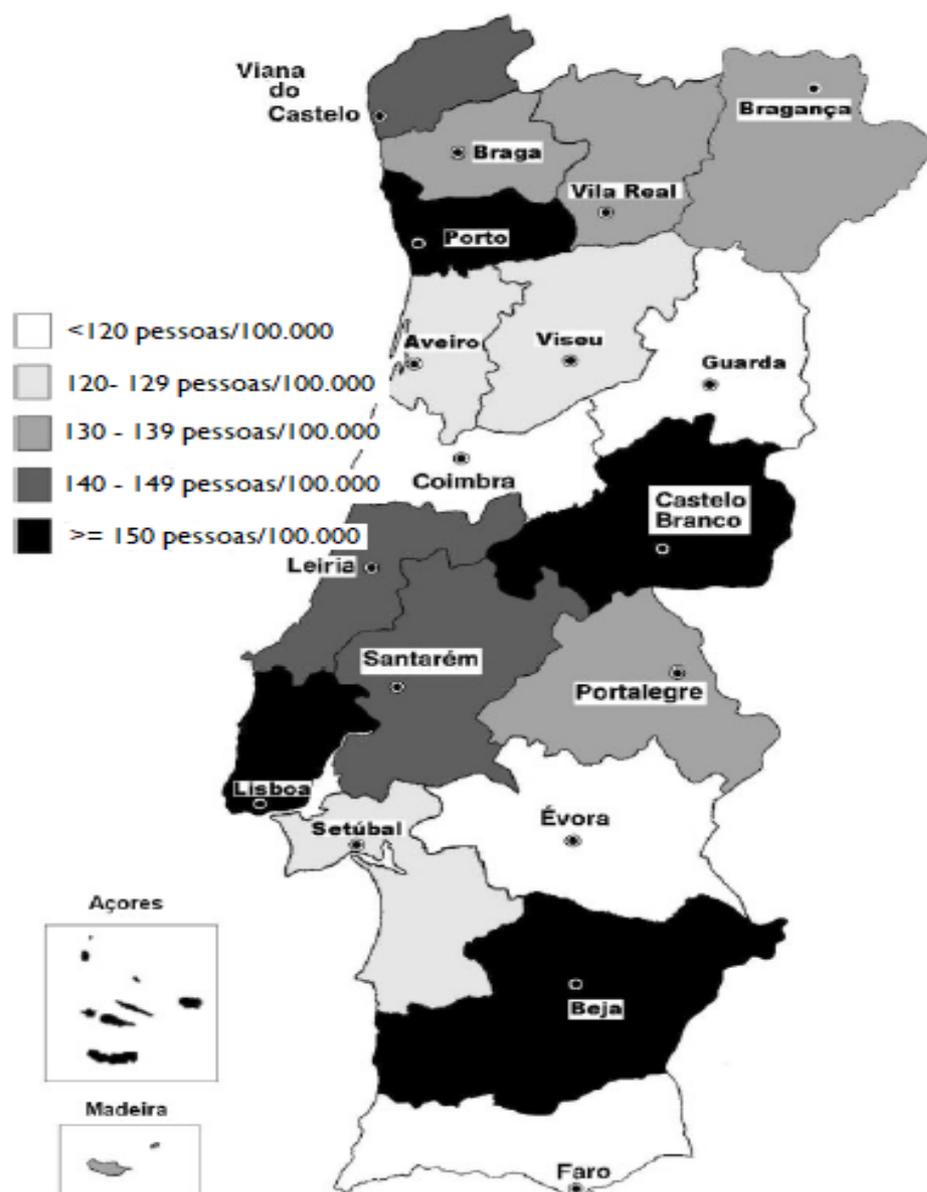


Figura 2. Prevalência das DII nos 20 distritos de Portugal no ano de 2007 (adaptado de <sup>7</sup>).

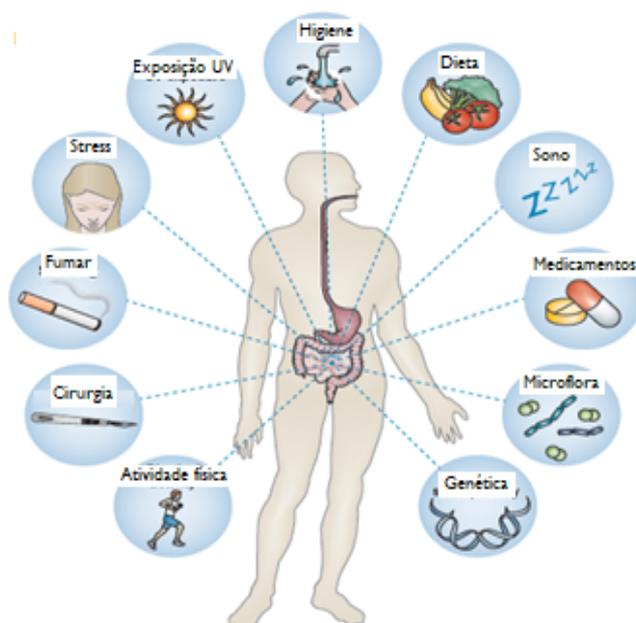
Concluindo, em Portugal não foi detetado um gradiente Norte-Sul na distribuição das DII e as regiões litorais mais desenvolvidas e com população mais jovem apresentaram maiores valores.<sup>8</sup>

Continuamo-nos a deparar com falta de dados rigorosos para se poder realizar uma avaliação mais correta da incidência ao longo do tempo, no entanto, as evidências de um aumento podem ser em parte devidas a uma maior atenção aos diagnósticos e a melhores acessos a exames complementares mais sofisticados (fazendo parte de uma melhoria dos cuidados de saúde).<sup>8</sup>

## 2 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Até há poucas décadas, as DII eram definidas como um grupo vago de doenças crônicas, cuja etiologia era desconhecida e cujos mecanismos patogênicos estavam pouco relacionados com a imunidade do organismo ou a reações inflamatórias não específicas.<sup>9</sup>

No entanto, graças a um relevante progresso científico desenvolvido nos últimos anos, existem hoje evidências e consenso entre os investigadores que todos os principais fatores relevantes na patogênese das DII, como fatores ambientais, genéticos e imunológicos, etc (Figura 3), estão envolvidos na formação da reação inflamatória intestinal crônica que caracteriza as DII <sup>9</sup>,



**Figura 3.** Interação dos diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento das DII (adaptado de <sup>3</sup>).

### 2.1 Fatores Ambientais

#### 2.1.1 Microflora Intestinal

O intestino humano é constituído por 100 biliões de microorganismos, os quais constituem a chamada microflora intestinal.<sup>10</sup> *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacterias* e *Actinobacterias* são alguns dos filos encontrados em maior número na flora intestinal, embora 90% pertençam aos *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Proteobacterias*.<sup>10</sup>

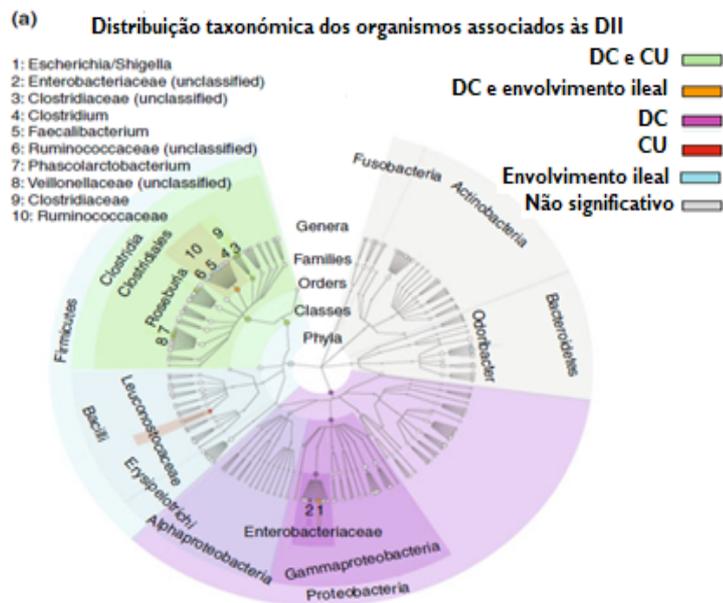
A microflora intestinal, constituída maioritariamente por bactérias, é reconhecida nos dias de hoje como um ecossistema complexo<sup>11 12</sup> e é também considerada uma componente chave na homeostasia do TGI.<sup>13</sup> O seu envolvimento nas doenças auto-imunes foi

recentemente demonstrado em estudos, e um desequilíbrio bacteriano está intimamente associado a patologias como as DII.<sup>13</sup> Estes microrganismos contribuem nas funções metabólicas, protegem contra agentes patogênicos, educam o sistema imunitário e através destas afetam, direta ou indiretamente, as nossas funções fisiológicas.<sup>11</sup>

Estes contributos são complexos e bidirecionais, por isso, o sistema imunitário tem de aprender a tolerar a microflora intestinal e responder apropriadamente às suas possíveis alterações e, em retorno, a microflora intestinal tem de educar o sistema imunitário a atuar corretamente.<sup>11</sup>

O nosso conhecimento desta área tem evoluído exponencialmente na última década<sup>12</sup> e estudos demonstraram que a microflora intestinal de doentes com DC tinha menos diversidade de bactérias, em particular, um aumento das famílias *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Neisseriaceae*, *Veillonellaceae*, e *Gemellaceae*, e uma diminuição dos filos *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii*) e *Bacteroidetes*<sup>11 14</sup> (Figura 4). Esta disbiose, termo usado para referir uma alteração da microflora intestinal, desempenha um papel preponderante no decurso da inflamação nas DII.<sup>12</sup>

É importante, no futuro, responder às questões “de que forma é que o organismo do doente responde a esta disbiose?” e “estas alterações da flora são um resultado ou a causa da resposta imune exagerada do organismo?”.<sup>12</sup>



**Figura 4.** Distribuição taxonómica dos organismos associados às DII, DC e CU (adaptado de <sup>30</sup>).

## 2.1.2 Barreira epitelial intestinal

A primeira linha de defesa do sistema imune na mucosa intestinal é uma camada única de células epiteliais cobertas por um biofilme de muco segregado por células caliciformes.<sup>14</sup>

A diminuição da expressão do gene MUC1 em pessoas com DC sugere que a cobertura de mucina nas células epiteliais seja insuficiente e que, de alguma forma, esteja relacionada com as DII. Estudos de associação genómica evidenciaram também algumas relações causais entre os genes MUC19 e PTGER4 para a DC.<sup>14</sup>

O fluxo paracelular entre células epiteliais vizinhas é normalmente bloqueado pelas TJ. Na DC estas, aparentemente, deixam passar algumas moléculas devido a mudanças na expressão das suas proteínas, como as claudinas, resultando numa maior permeabilidade e acesso de antígenos à lâmina própria, densamente povoada com células imunes.<sup>14</sup>

Alguns estudos evidenciaram que mutações no gene NOD2 poderão também estar relacionadas com este aumento de permeabilidade das TJ.<sup>14</sup>

Pessoas com DC apresentam ainda alterações nas células de Paneth - células altamente especializadas presentes no intestino delgado, com função protetora da mucosa através da excreção de grânulos, como  $\alpha$ -defensinas. A produção destes mesmos grânulos encontra-se diminuída quer em número, quer em função, quando comparada a pessoas ditas “saudáveis”.<sup>14</sup>

## 2.1.3 Contracetivos orais e AINEs

Existe a possibilidade das hormonas sexuais femininas serem fatores causais das DII.<sup>15</sup> Isto porque alguns estudos evidenciaram que o uso de contracetivos orais causaram alterações da mucosa intestinal, através do aumento da permeabilidade e absorção de antígenos, de forma idêntica às DII. No entanto, não existem ainda, nos dias de hoje, dados suficientes para suportar em definitivo esta teoria.<sup>15</sup>

Patologicamente, foi também demonstrado que os medicamentos Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINE's) podem causar alterações intestinais que se assemelham a lesões características da DC. Isto porque a agregação dos neutrófilos e a contração muscular causada por estes gera um defeito na mucosa intestinal, levando a um aumento da sua permeabilidade a fatores prejudiciais, como ácidos biliares e micróbios patogénicos.<sup>15</sup>

#### **2.1.4 Dieta**

As doenças que existentes no TGI levantam sempre à questão de que os fatores alimentares podem causar ou contribuir para o processo inflamatório envolvido.<sup>15</sup>

Os produtos lácteos e os hidratos de carbono, especialmente as versões refinadas, são suspeitos de serem os principais fatores alimentares para a DC. Esta opinião é suportada pela maior incidência da doença em culturas ocidentais, no entanto, segundo alguns estudos, a retirada destes produtos não melhorou a atividade das DII. Posto isto, informações científicas e clínicas não impedem a ingestão de produtos lácteos se o paciente não sofrer intolerância à lactose - má absorção ou alergia às proteínas do leite.<sup>15</sup>

Existem também evidências de um possível efeito benéfico do resíduo intestinal na DC, por provocar uma redução na atividade e cicatrização de fissuras e fístulas.<sup>15</sup>

#### **2.1.5 Higiene**

Uma teoria promissora e interessante para explicar o recente aumento da incidência das DII é a "hipótese da higiene".<sup>16</sup>

Esta teoria correlaciona essa tendência epidemiológica com a melhoria das condições gerais de higiene nos países desenvolvidos, como por exemplo o acesso a água limpa, água quente, famílias de menor agregado, etc.<sup>16</sup>

Nestas condições, pensa-se que uma diminuição da exposição a antigénios na infância poderá ser a causa de uma reação imunológica descontrolada no momento de um novo contato. Assim, esta hipótese foi proposta como um possível fator de risco para o aumento das DII.<sup>16</sup>

#### **2.1.6 Stress e Depressão**

Estudos recentes sugerem interações diretas entre os sistemas nervoso e imune.<sup>17</sup>

Os eventos adversos da vida, *stress* e depressão têm sido relatados como possíveis fatores para o aumento da atividade da DII e recidivas em pacientes com doença quiescente.<sup>17</sup>

### 2.1.7 Tabagismo

O tabagismo foi considerado o fator exógeno mais consistente de uma possível influência nas DII.<sup>15</sup>

Diversos estudos comprovaram esta razão de causalidade, no entanto, variações de gênero e etnia pareceram influenciar a suscetibilidade de adquirir as DII e nenhuma delas demonstrou de forma convincente o motivo do efeito divergente do tabaco na DC e CU.<sup>3</sup>

Fumar está associado a exacerbações menos frequentes na CU e, em contraste, na DC, agrava o decurso da doença aumentando as taxas de exacerbações e a necessidade de terapia. Como tal, a cessação tabágica parece ser uma intervenção terapêutica eficaz na DC.<sup>17</sup>

Em suma, embora existam provas de algumas relações de causalidade entre os diversos fatores ambientais supramencionados e a DC, nenhum deles isoladamente é fator suficiente para desenvolver a doença.

Como tal acredita-se que são também necessários fatores genéticos e imunológicos para a doença se manifestar.<sup>17</sup>

## 2.2 Fatores genéticos

A DC, como já mencionado anteriormente, é uma doença complexa e como tal, são vários os fatores de risco para o seu desenvolvimento, dentre os quais, fatores genéticos.

Muitos destes encontram-se ainda por explicar, no entanto, existem nos dias de hoje mais de 200 genes descritos e associados ao desenvolvimento das DII.<sup>3</sup>

Apesar das suas divergências de efeitos, muitos estão relacionados com a resposta imune inata (NOD2/CARD15, TLR4, CARD9); na diferenciação dos linfócitos Th (IL-23R, JAK2, STAT3, CCR6, ICOSLG); na autofagia celular (ATG16LI, IRGM, LRRK2); na manutenção da integridade da barreira epitelial (IBD5, DLG5, PTGER4, ITLNI, DMBTI, XBPI) e envolvidos na resposta imune secundária (região HLA, TNFSF15 / TLIA, IRF5, PTPN2, PTPN22, NKX2-3, IL-12B, IL-18RAP, MST1).<sup>3</sup>

A maioria destes genes têm influência tanto na DC como na CU, no entanto, os genes NOD2/CARD15 e TLR4 apresentaram maior relação com a DC.<sup>3</sup>

De seguida são descritas algumas das alterações genéticas mais estudadas, nomeadamente para os genes **NOD2** e **TLR**, que ajudam a explicar melhor a patogénese da DC:

### 2.2.1 Gene NOD2

O gene NOD2 foi o primeiro a ser descrito como um possível fator para o desenvolvimento das DII,<sup>9</sup> e, como tal, constituiu um importante avanço para o entendimento da base genética da doença.

O gene é formado por dois CARD, CARD2 e CARD15, uma região designada NBD e uma outra designada LRR.

Encontra-se localizado no cromossoma 16, e das 30 diferentes mutações já identificadas, somente três polimorfismos, SPN12, SPN13 e SPN8, localizados no domínio LRR, poderão ter importantes consequências no que diz respeito ao reconhecimento bacteriano.<sup>18</sup>

Este gene codifica uma proteína com o mesmo nome, que é ativa em alguns tipos de células do sistema imunitário, monócitos, macrófagos e células dendríticas (DCs) que ajudam a proteger o corpo humano contra vírus e bactérias, e também em diferentes tipos de células epiteliais encontradas ao longo do intestino, como células de Paneth que ajudam a defender a barreira epitelial contra bactérias através da secreção de  $\alpha$  defensinas.<sup>19</sup>

Através do domínio LRR, esta proteína está envolvida no reconhecimento de certas bactérias e seus produtos, estimulando o sistema imunitário a responder adequadamente a estas através da ativação de um complexo proteico, denominado NFkB.<sup>19</sup>

A presença de mutações diminui a capacidade desta proteína na ativação da via de sinalização do NFkB a nível molecular, que por sua vez estimula a expressão de moléculas intervenientes na patogénese da doença como por exemplo as IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, TNF- $\alpha$ , moléculas de adesão e moléculas co-estimuladoras (CD40, CD80 e CD86), essenciais para a interação entre os vários elementos do sistema imunitário.<sup>18</sup>

### 2.2.2 Gene TLR

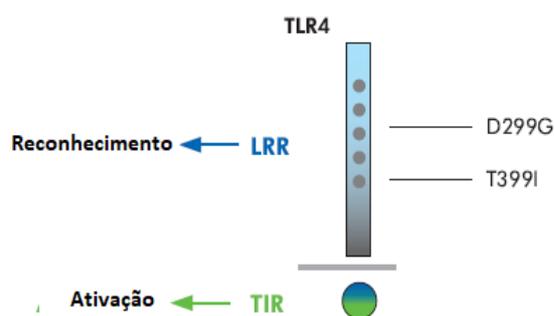
A mucosa intestinal deve reconhecer rapidamente possíveis ameaças patogénicas prejudiciais para iniciar respostas imunes controladas, e manter uma não resposta a bactérias comensais, omnipresentes e inofensivas.<sup>20</sup>

Os recetores de reconhecimento padrão (PRRs) desempenham papéis essenciais porque permitem que as células do sistema imune inato discriminem entre microorganismos “bons” e “maus” para o organismo.<sup>20</sup>

Os recetores Toll-like (TLRs), são um grupo de PRRs que desempenham um papel fundamental no reconhecimento microbiano, na indução de genes antimicrobianos e no controle da resposta imune adaptativa.<sup>20</sup>

Estes recetores são constituídos por duas zonas, uma extracelular, que contém LRRs e participam na ligação dos TLRs aos vários ligandos e uma intracelular, TIR, muito idêntica aos recetores das IL.

Estudos apontam para duas mutações – D299G e T399I – localizadas no domínio LRR, que poderão estar associadas a respostas imunes desreguladas (Figura 5).

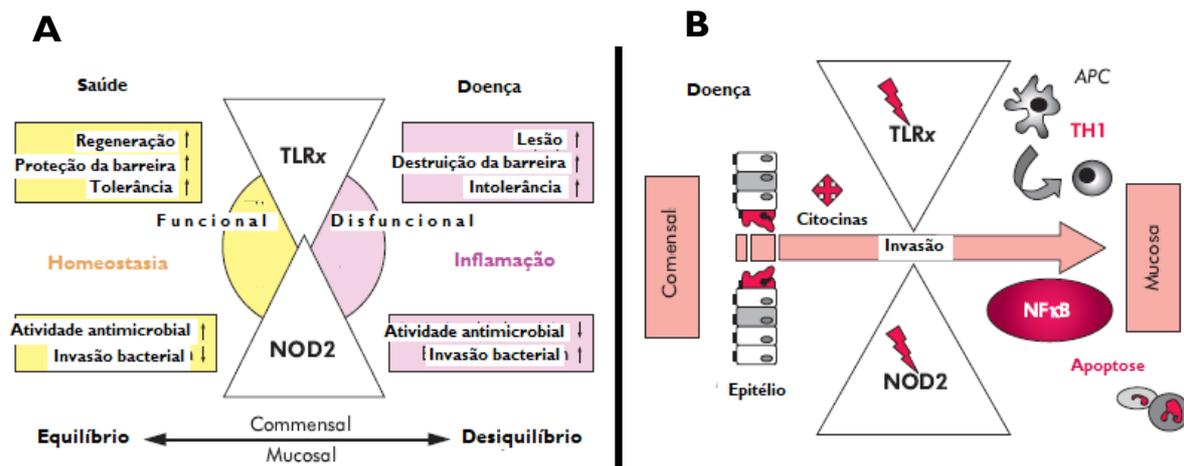


**Figura 5.** Estrutura dos receptores TLR. Os TLR são receptores transmembranares constituídos por um domínio LRR , um domínio TIR e uma região transmembranar curta, não representada na figura (adaptado de <sup>20</sup>).

Nos últimos anos, os vários subtipos de TLRs adquiriram bastante interesse na DC por parte dos investigadores. TLR2, TLR3, TLR4 e TLR9 foram localizados em regiões associadas às DII, no entanto a variação TLR 3 e TLR4 foram as mais estudadas na DC.<sup>19</sup>

Estudos evidenciaram que na DC os TLR3 estão significativamente diminuídos enquanto os TLR4 encontram-se muito aumentados. Estas alterações conduzem a uma resposta imune exagerada contra a microflora intestinal.<sup>20</sup>

Como conclusão, a figura 6 descreve algumas das implicações das mutações no NOD2 e nos TLR na DC, e de que forma estas interferem no equilíbrio da homeostase.



**Figura 6. A.** Influência dos genes TLRx e NOD2 na fisiologia e patofisiologia da DC. Na ausência de doença, tanto os TLRx como o NOD2 estão envolvidos nas defesas do organismo, reparação da mucosa e na manutenção da homeostase; TLRx protegem e promovem a regeneração da barreira epitelial do intestino; NOD2 possui atividade contra os microorganismos e protege contra invasão de bactérias. A perda da homeostase da mucosa, devido a fatores genéticos e/ou ambientais, pode levar a um desequilíbrio e por sua vez a um desenvolvimento da doença. **B.** Conceito corrente de como uma disfunção da relação TLRx/NOD2 pode contribuir para a patofisiologia da DC. TLRs e NOD2 estão presentes no epitélio intestinal, a primeira “barreira” do sistema imune. Uma perda de função destes pode fazer com que os microorganismos atravessem a barreira epitelial, e induzir o NFκB a levar a uma resposta exagerada do sistema imune (adaptado de <sup>20</sup>).

## 2.3 Fatores imunológicos

Embora a relação entre os fatores genéticos e ambientais contribua em larga escala para os distúrbios observados nas DII, o sistema imunitário é, também, um importante interveniente da resposta inflamatória descontrolada presente nestes doentes.<sup>21</sup>

Este é dividido, funcionalmente, em sistema imunitário inato (SII) e sistema imunitário adaptativo (SIA). Como tal, a compreensão dos seus mecanismos ajuda a perceber melhor de que forma são induzidos e a definir novas bases de tratamento.<sup>21</sup>

### 2.3.1 Sistema imunitário inato (SII)

A resposta imune inata é o primeiro mecanismo de defesa do organismo contra as bactérias patogénicas presentes no lúmen intestinal, no entanto, em algumas circunstâncias, este mecanismo pode resultar em efeitos adversos para o hospedeiro.<sup>22</sup>

O SII é composto por diversos tipos de células, desde as células epiteliais intestinais (responsáveis por segregarem uma camada de muco com função protetora), macrófagos, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, células “*natural killer*” (NK), DCs e basófilos.<sup>22</sup>

Como já referido, esta resposta é desencadeada por PRRs presentes no intestino em resposta à lesão da mucosa, através do reconhecimento de moléculas produzidas pelas

células intestinais, DAMPs, funcionando como uma espécie de sensores para os agentes patogênicos.<sup>22 23</sup>

As PRRs mais estudadas nas DII são as proteínas transmembranares tipicamente expressas nas células epiteliais, TLRs, responsáveis por uma resposta inflamatória mediada pelo NFkB que conduz à produção de citocinas (com especial destaque para o TNF- $\alpha$ ), quimiocinas e imunoglobulinas.<sup>22</sup> Todas estas funções são cruciais para manter uma barreira epitelial saudável.<sup>22</sup>

Relativamente ao TNF- $\alpha$ , como já mencionado, este é um dos mediadores mais importante envolvido na DC. Este é produzido em vários tipos de células, tais como monócitos e macrófagos e tem, entre outras funções, levar à produção de citocinas e recrutamento de células imunes para as zonas inflamadas do intestino.<sup>23</sup>

Em doentes com DC, o TNF- $\alpha$  encontra-se aumentado pelo que poderá estar implicado um desequilíbrio na sua produção/inibição, tornando-se um potencial alvo terapêutico, como no caso dos anticorpos monoclonais.<sup>23</sup>

### **2.3.2 Sistema imunitário adaptativo (SIA)**

O SIA atua quando o SII não é suficiente para combater os microrganismos patogênicos e está, portanto, dependente da capacidade das suas células imunes distinguirem entre as próprias células do corpo, dos agentes patogênicos.<sup>23 24</sup>

Para além disto, o SIA é responsável pela produção de respostas adaptadas à eliminação destes agentes, através de células apresentadoras de antígenos, APCs, das quais fazem parte as CDs, macrófagos e linfócitos B, que levam as células T CD4 a diferenciarem-se em vários tipos de células Th (helper), dependendo dos vários tipos de citocinas apresentadas pelas APCs.<sup>24</sup>

Assim, as citocinas IL-12, IL-4 e IL-6 ativam as células em Th1; as IL-1 ativam as células em Th2; o TGF- $\beta$  e a IL-10 ativam as Th17 e por fim o TGF- $\beta$  estimula as células T reguladoras.<sup>23 24</sup>

Estudos evidenciaram que as APCs, apesar de mais especializadas na apresentação dos antígenos, são muito idênticas aos fagócitos mononucleares do SII, podendo-se estabelecer uma possível relação entre ambos os sistemas imunitários.<sup>24</sup>

Existem hoje evidências que um desequilíbrio na produção destas citocinas pró e anti-inflamatórias nas DII, mais concretamente, um aumento das pró- e uma redução das anti-inflamatórias, pode conduzir ao desenvolvimento das DII.<sup>24</sup>

Ao contrário do SII, o SIA consegue ainda desenvolver uma espécie de “memória” imunológica de maneira a produzir uma resposta mais rápida e eficaz a uma segunda exposição destes agentes patogénicos.<sup>24</sup>

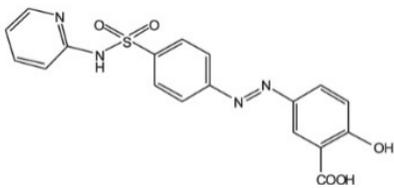
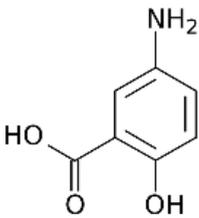
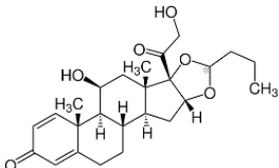
### 3 ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DC

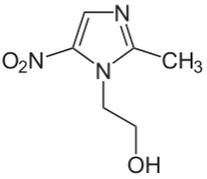
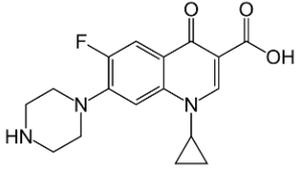
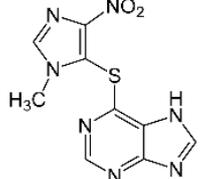
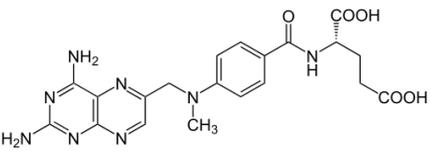
A DC não é curável médica ou cirurgicamente, por isso, os objetivos da terapêutica continuam a ser a indução e manutenção da remissão, restabelecimento e manutenção de um bom estado nutricional na melhoria da qualidade de vida.<sup>2 25</sup>

A escolha depende da severidade e localização da doença, dos efeitos secundários do medicamento, se se pretende induzir uma remissão ou se é necessária uma terapêutica de manutenção, de aspetos emocionais e sociais e da eficácia comprovada e do perfil de segurança dos fármacos.<sup>2 25</sup>

De seguida, são descritas algumas das terapêuticas usadas atualmente tendo em conta os fatores referidos anteriormente<sup>14</sup> (Tabela I).

**Tabela I.** Diferentes abordagens terapêuticas da DC e seus exemplos representativos.

Abordagens terapêuticas da DC		Estrutura química (exemplo representativo)
Salicilatos	Conjugado de ácido-5-aminosalicílico e de sulfapiridina	<p>Sulfassalazina</p> 
	5-aminossalicilatos	<p>Messalazina</p> 
Corticosteróides	Glucocorticosteróide	<p>Budesonida</p> 

<b>Antibióticos</b>	Derivado sintético do grupo do nitro-imidazol	<p>Metronidazol</p> 
	Fluoroquinolona	<p>Ciprofloxacina</p> 
<b>Imunossupressores</b>	Tiopurina	<p>Azatioprina</p> 
	Inibidor da calcineurina	<p>Metotrexato</p> 
<b>Terapias biológicas</b>	Anticorpo monoclonal	<p>Infliximab Adalimumab</p>

### 3.1 Salicilatos

Os salicilatos englobam a sulfassalazina (SFS) e os 5-aminossalicilatos.<sup>2</sup>

Estudos demonstraram que a SFS, na dose de 3 a 6 gr/dia, era eficaz na indução da remissão da DC do cólon, mas não na doença do intestino delgado.<sup>2</sup>

Os efeitos secundários da SFS, tabela 2, são uma limitação ao seu uso e surgem em 10 a 45% dos doentes.<sup>2</sup>

**Tabela 2.** Efeitos secundários da SFS (adaptado de <sup>2</sup>).

Tipo de efeito secundário	
Gerais	
Dose dependente	Febre Mal-estar Náuseas e vômitos Cefaleias Epigastralgias Diarreia
Hematopoiéticos	Anemia megaloblástica
Aparelho reprodutivo	Infertilidade Oligoespermia
Reacções alérgicas Idiossincrásicos	Artralgias Hemólise Agranulocitose Trombocitopenia Aplasia da série vermelha Epidermólise tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Pancreatite Pneumonia eosinofílica Alveolite fibrosante Lúpus

Existem atualmente diversas formulações, nem todas estão comercializadas em Portugal, e podem ser divididas em três tipos: formulações com microgrânulos, preparações pH dependentes revestidas por uma resina acrílica e pró-fármacos com uma ligação azo sujeitos à ação das bactérias produtoras de azo-redutase.<sup>2</sup>

Os 5-aminossalilatos, usados na DC desde a década de 80, são fármacos seguros e cómodos, no entanto a sua eficácia tem vindo a ser questionada.<sup>2</sup>

### 3.2 Corticosteróides

Os corticóides foram, ao longo de décadas, a principal forma terapêutica utilizada na DC ativa, para indução da remissão.<sup>2 24</sup> Dados os efeitos adversos associados à sua ação sistémica, foram desenvolvidos novos corticóides como é o caso da budesonida.<sup>2</sup>

A budesonida, um glucocorticóide sintético, está disponível em duas fórmulas orais: cápsulas com libertação pH dependente (Budosan<sup>®</sup>) e cápsulas de libertação modificada (Entocort<sup>®</sup>).<sup>2</sup>

Os corticóides atuam na resposta inflamatória independentemente do mecanismo que desencadeia a inflamação, DII ou não, o que explica a sua eficácia num amplo espectro de doenças inflamatórias em que comumente se utilizam.<sup>2 24</sup>

A resposta à corticoterapia depende das propriedades dos recetores citoplasmáticos através dos quais os corticóides exercem a sua ação, da concentração desses mesmos recetores nas células e especialmente da afinidade relativa de cada fármaco para esse recetor.<sup>2 24</sup>

A budesonida, em particular na dose de 9 mg/dia, foi utilizada com sucesso na indução da remissão da DC, no entanto não mostrou ser eficaz na terapêutica de manutenção.<sup>2</sup>

Os seus efeitos secundários, na terapêutica a curto prazo, são significativamente menores que os dos corticóides sistémicos.<sup>2</sup>

Os doentes dependentes ou resistentes aos corticóides, ao representarem um grupo particularmente resistente às terapêuticas convencionais, serão naturalmente dos mais beneficiados pela reformulação das estratégias terapêuticas e pelos novos fármacos que se perspectivam na DC.<sup>2</sup>

### **3.3 Antibióticos**

Os antibióticos alteram o conteúdo intra-luminal intestinal através da sua ação antibacteriana, e são usados sobretudo nas complicações infecciosas da DC, no sobre crescimento bacteriano e na doença peri-anal.<sup>2</sup>

Dois foram estudados no âmbito da terapêutica de indução da remissão e na manutenção da DC: o metronidazol e a ciprofloxacina.<sup>2</sup>

O metronidazol é um imidazol sintético com ação nos microrganismos anaeróbios, especialmente nos gram negativos e protozoários.<sup>2</sup> A ciprofloxacina é uma quinolona com um espectro de ação que inclui microrganismos Gram negativos.<sup>2</sup>

As suas utilizações na terapêutica da DC, fora das indicações supramencionadas, são discutíveis.<sup>2</sup>

### **3.4 Imunossupressores**

- Tiopurinas:

A Azatioprina (AZA) e a 6-Mercaptopurina (6-MP) são membros da classe das tiopurinas e são imunossupressores quimicamente relacionados utilizados no tratamento da DII, com eficácia demonstrada.<sup>2</sup>

Para além de possuírem a capacidade de induzir a remissão<sup>24</sup>, as tiopurinas permitem a poupança de utilização de corticosteróides. Após obtenção da remissão, estes agentes farmacológicos permitem manter a doença inativa.<sup>2 24</sup>

- Inibidores da calcineurina:

O Metotrexato (MTX) é uma alternativa às tiopurinas no tratamento da DC corticorresistente ou corticodependente.<sup>2</sup> O seu início de ação é mais rápido que as tiopurinas e tem demonstrado também eficácia na manutenção da remissão na DC.<sup>24</sup>

### **3.5 Terapias biológicas**

A terapêutica biológica permitiu acrescentar uma nova “arma” na manutenção da remissão,<sup>24</sup> com apreciáveis modificações na abordagem do tratamento dos doentes com DC.<sup>2</sup>

O fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), sendo uma citocina com papel determinante na patogénese da DC, é um alvo a ter para uma possível terapia.<sup>2 25</sup>

Embora a utilização deste esteja essencialmente reservada para a falência da terapêutica com corticosteróides e imunossuppressores, atualmente é possível, com a sua prescrição, induzir uma resposta inicial em cerca de 2/3 dos doentes corticodependentes ou corticorresistentes, quando a situação clínica assim o imponha.<sup>2 25</sup>

O Infliximab é o anticorpo monoclonal mais extensamente estudado, no entanto, no que concerne a novos fármacos, destaca-se o desenvolvimento dos novos anti-TNF's, Adalimumab e Certolizumab.<sup>2 25</sup>

Nos dias de hoje, o elevado custo desta terapia continua a ser um entrave e representa um inconveniente à sua utilização nas DII.<sup>25</sup>

## 4 POBIÓTICOS E PREBIÓTICOS

### 4.1 Introdução

A malnutrição global e específica de certos micronutrientes, sempre foi característica dos doentes com DII, sobretudo nos doentes com DC em fase ativa. Por sua vez, está demonstrado que este estado de desnutrição influencia de forma negativa o decurso da doença, nomeadamente nas complicações pós-operatórias, no tempo de internamento, durante os períodos de reativação e na qualidade de vida dos doentes afetados.<sup>2</sup>

Uma forma de intervenção nutricional, com nutrientes específicos, que poderá vir a ter alguma utilidade no tratamento da DC ativa ou na prevenção de recidivas, é através da alteração da flora intestinal, recorrendo a pre e probióticos.<sup>2</sup>

### 4.2 Probióticos

Um probiótico é um suplemento oral de microrganismos vivos que vai modificar o ecossistema intestinal do hospedeiro e ser benéfico para o mesmo.<sup>2 10</sup>

Na medida em que se aceita que um dos fatores desencadeantes possíveis da DC seja um microrganismo em interação com uma suscetibilidade imunológica particular, referido anteriormente, faz sentido pensar que uma modificação dessa mesma flora intestinal possa ser útil no tratamento da DC.<sup>2</sup>

Apesar de ainda não se conhecer com exatidão os mecanismos de ação dos probióticos, estudos sugerem várias hipóteses para a regulação das DII<sup>26</sup> (Figura 7).

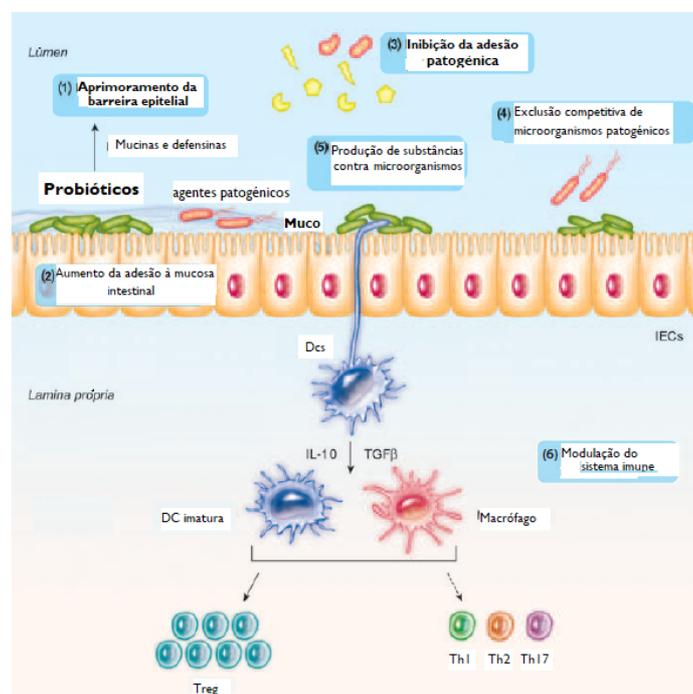


Figura 7. Mecanismos de ação dos probióticos (adaptado de<sup>31</sup>).

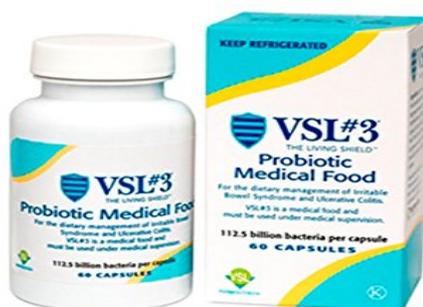
São vários os preparados de probióticos utilizados nas DII. Um dos mais extensamente investigados é o VSL#3<sup>2 10</sup> (Figura 8).

Este contém  $5 \times 10^{11}$  de bactérias liofilizadas/gr de 4 estirpes diferentes de *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. delbrueckii*), 3 estirpes de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* e *B. infantis*) e uma estirpe de *Streptococcus salivaris*.<sup>2</sup>

Estudos preliminares com este preparado sugerem efeitos benéficos na terapêutica de manutenção da CU.<sup>2</sup> Os mecanismos envolvidos são vários e parecem envolver um aumento na expressão da interleucina anti-inflamatória IL-10, bem como uma diminuição das citocinas pró-inflamatórias.<sup>2 10</sup>

Verificaram ainda que os doentes tratados com VSL#3 tinham menor número de dejeções diárias e melhor qualidade de vida de acordo com o IBDQ-32<sup>2</sup> - questionário que avalia diferentes aspetos da qualidade de vida relativos aos 15 dias anteriores, e que são agrupados em quatro domínios: sintomas intestinais e sistémicos, função social e emocional.<sup>27</sup>

Um aspeto importante a ter em conta é que, o facto de um determinado preparado probiótico ser eficaz na terapêutica das DII não significa que outros probióticos, com diferente composição, também o sejam.<sup>2</sup>



**Figura 8.** VSL#3. Probiótico designado para o tratamento das DII. É um suplemento oral de microrganismos vivos com 4 estirpes diferentes de *Lactobacillus*, 3 estirpes de *Bifidobacterium* e uma estirpe de *Streptococcus salivaris*.

### 4.3 Prebióticos

Uma outra forma de se estimular a proliferação de estirpes probióticas no lúmen intestinal do hospedeiro é administrar substâncias que favorecem o seu crescimento, como por exemplo prebióticos fruto-oligossacáridos (FOS).<sup>2</sup>

Para ser considerado prebiótico, um determinado substrato tem que obedecer aos seguintes critérios:<sup>2 10</sup>

- não ser hidrolisado ou absorvido no estômago ou intestino delgado;
- ser seletivo para certas estirpes de bactérias e estimular o seu crescimento;
- ser capaz de alterar a microflora para uma composição mais saudável, resultando em efeitos luminais e sistêmicos benéficos para o hospedeiro.

Estudos evidenciaram que doentes com anastomose íleo-anal (operação em que o cólon e o revestimento do reto são removidos, ficando a última parte do intestino delgado ligada ao ânus<sup>28</sup>) e que receberam FOS tinham, quando comparados com os doentes tratados com placebo, níveis mais elevados de butirato, pH fecal mais baixo e menores concentrações nas fezes de *Bacteroides fragilis* e de ácidos biliares secundários. Estas alterações foram ainda acompanhadas por uma diminuição da atividade inflamatória.<sup>2 10</sup>

Investigadores avaliaram também a produção da citocina anti-inflamatória IL-10, bem como a expressão dos TLR. Ao fim de 3 semanas de tratamento, verificou-se uma diminuição significativa do índice de Harvey Bradshaw<sup>29</sup> nos doentes tratados com FOS, com 4 em cada 10 doentes tratados a entrarem em remissão clínica.<sup>2</sup>

Assim, poder-se-á concluir que a administração deste prebiótico na DC em fase ativa poderá ser benéfica nas DII.<sup>2 29</sup>

## 5 CONCLUSÃO

A presente monografia permitiu-me ter um conhecimento mais aprofundado das DII, em particular da DC. Trata-se de uma doença crónica, inflamatória, heterogénea na etiologia, patogénese e espectro clínico.

Existe uma variação considerável da incidência da DC em todo o mundo, com uma ampla gama de estimativas dentro e entre as várias regiões geográficas. Caracterizada como a doença do “mundo industrializado”, a sua incidência tem vindo a aumentar mundialmente, inclusive em populações anteriormente consideradas de “baixo risco”.

Em Portugal, a sua prevalência aumentou de forma uniforme em todos os distritos nos últimos anos, com principal destaque para Lisboa e Porto.

Apesar dos progressos no conhecimento desta doença nos últimos anos, a sua etiologia e patogénese permanecem ainda algo desconhecidas. Estudos evidenciaram que existe uma relação da predisposição genética com fatores ambientais e fatores intrínsecos ao doente, como o seu sistema imune. Posto isto, continua a haver uma enorme necessidade de investigação nesta área dado que todos estes aspetos são cruciais para definir novas abordagens terapêuticas.

Sendo a DC uma doença crónica e, portanto, não curável médica ou cirurgicamente, os objetivos das várias terapêuticas continuam a ser a indução e manutenção da remissão, restabelecimento e manutenção de um bom estado nutricional e melhoria da qualidade de vida dos doentes. São várias as terapêuticas instituídas na DC, e consequentemente abordadas ao longo do trabalho, como por exemplo os salicilatos, corticosteróides, imunossuppressores, terapias biológicas e, por último, pre e probióticos.

Estes últimos, como forma de intervenção, revelaram-se uma mais-valia na terapêutica das DII, nomeadamente na DC ativa e prevenção de recidivas, através da alteração da flora intestinal. No entanto, esta temática carece ainda de um maior aprofundamento de informação e evidências, para que se possa considerar de facto uma alternativa viável às ditas convencionais.

Torna-se imprescindível o papel do farmacêutico no acompanhamento do doente com DII. São várias as ações que este profissional de saúde, especialista do medicamento, pode ter para com este tipo de doentes, nomeadamente na adesão à terapêutica medicamentosa e no assegurar de uma farmacovigilância contínua. Pode ainda sugerir e intervir na educação dos hábitos de vida destes pacientes, como por exemplo na cessação tabágica, adesão de bons hábitos alimentares, prática de exercício físico, assim como num acompanhamento do estado emocional do doente.

## 6 BIBLIOGRAFIA

1. CULLEN M, Barnes C. - Crohn's disease in adolescence: presentation and treatment. **Nursing Standard: Continuing professional development**. 29 (2015) 50–58.
2. PEIXE, Bruno *et al.* - **Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal**
3. ANANTHAKRISHNAN, A. N. - Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. 12 (2015) 205–217.
4. FEUERSTEIN, Joseph D. *et al.* - Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. **Mayo Clinic Proceedings**. (2017) 1–16.
5. COSNES, Jacques *et al.* - Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**. 140 (2011) 1785–1794.
6. JIANZHONG, Hu - The genetic predisposition and the interplay of host genetics and gut microbiome in crohn disease. **Clinics in Laboratory Medicine**. 34 (2014) 763–770.
7. AZEVEDO, L. F. *et al.* - Estimating the prevalence of IBD in Portugal using pharmaco-epidemiological approach. **Pharmacoepidemiology and drug safety**. 6 (2010) 188–191.
8. VIEIRA, Ana Isabel *et al.* - **Doença Inflamatória Intestinal - Tópicos de Relevância Clínica**
9. SCALDAFERRI, Franco *et al.* - Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis. **Journal of Digestive Diseases**. 8 (2007) 171–178.
10. CHEN, Wei Xu - Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**. 20 (2014) 15657–15663.
11. SHREINER, Andrew B. *et al.* - The gut microbiome in health and in disease. **Current opinion in gastroenterology**. 31 (2015) 69–75.
12. HOLD, Georgina L. *et al.* - Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? **World Journal of Gastroenterology**. 20 (2014) 1192–1210.
13. TAP, Julien *et al.* - Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. **Environmental Microbiology**. 11 (2009) 2574–2584.
14. BAUMGART, Daniel C. *et al.* - Crohn's Disease. **The Lancet**. 380 (2012) 1590–1605.
15. KARLINGER, Kinga *et al.* - The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **European Journal of Radiology**. 35 (2000) 154–167.

16. CASTIGLIONE, Fabiana *et al.* - Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the «hygiene hypothesis»: A case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. **Journal of Crohn's and Colitis**. 6 (2012) 324–329.
17. BAUMGART, Daniel C. *et al.* - Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. **Lancet**. 369 (2007) 1627–1640.
18. STROBER, W. *et al.* - NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. **Mucosal immunology**. 4 (2011) 484–495.
19. LIMBERGEN, Johan *et al.* - The genetics of Crohn's disease. **Molecular Genetics of Inflammatory Bowel Disease**. 10 (2009) 89–116.
20. CARIO, E. - Bacterial Interactions with Cells of Intestinal Mucosa: Toll-like receptors and NOD2. **Gut**. 54 (2005) 1182–1193.
21. KREJSEK, Jan *et al.* - The Role of Autoimmunity in Gastroenterology. **Digestive Diseases**. 30 (2012) 208–211.
22. SANTAOLALLA, Rebeca *et al.* - Innate immunity in the small intestine. **Current Opinion in Gastroenterology**. 28 (2012) 124–129.
23. SHIH, David Q. *et al.* - Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**. 14 (2008) 390–400.
24. BRAAT, Henri *et al.* - Immunology of Crohn's Disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 1072 (2006) 135–154.
25. MATTOS, Bruno Rafael Ramos De *et al.* - Inflammatory bowel disease: An overview of immune mechanisms and biological treatments. **Mediators of Inflammation**. (2015) 1–11.
26. VANDERPOOL, Charles *et al.* - Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. **Inflammatory Bowel Diseases**. 14 (2008) 1585–1596.
27. COELHO, Maria - **Qualidade de Vida e Doença Inflamatória Intestinal**
28. HERMANN, Jacek *et al.* - Primary ileo-anal pouch anastomosis in patients with acute ulcerative colitis. **Archives of Medical Science**. 9 (2013) 283–287.
29. ELLIOTT, P. R. *et al.* - Simple Index of Crohn's Disease Activity. **The Lancet**. 315 (1980) 876.
30. MORGAN, Xochitl C. *et al.* - Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. **Genome Biology**. 13 (2012) 3–18.
31. BRITO, Miriam *et al.* - Probiotic mechanisms of action. **Annals of Nutrition and Metabolism**. 61 (2012) 160–174.