



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Sara Santos Coimbra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Transplante do Microbiota Fecal como Nova Abordagem Terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dr.^a Rita Gouveia, do Dr. João Sousa, da Dr.^a Rita Ribeiro e da Professora Doutora Bárbara Rocha apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Sara Santos Coimbra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "O Transplante do Microbiota Fecal como Nova Abordagem Terapêutica" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dr.^a Rita Gouveia, do Dr. João Sousa, da Dr.^a Rita Ribeiro e da Professora Doutora Bárbara Rocha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Sara Santos Coimbra, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014192450, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Transplante do Microbiota Fecal como Nova Abordagem 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, 02 de setembro de 2019.



(Sara Santos Coimbra)

*Personally I don't believe in failure, not if you get
back up and face the music...*

- SG

Agradecimentos

Aos meus pais e à minha irmã, todo o agradecimento não vai ser suficiente por tudo aquilo que me deram, por tudo em que me apoiaram, pelos valores que me inculcaram e pela pessoa que sou hoje. São o melhor de mim.

À Professora Doutora Bárbara Rocha, pela exemplar docente que é, por toda a sua disponibilidade, ajuda e profissionalismo.

A todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos princípios e saberes transmitidos e pela dedicação e rigor, diariamente, no ensino.

A toda a equipa da Farmácia Alagoas, pelo carinho e entreaajuda diários, pelo conhecimento que partilharam comigo, pelos momentos “extra-trabalho”, por toda a disponibilidade e incentivo e, acima de tudo, pela verdadeira amizade criada.

À Rita, à Ilda, à Sofia e ao Sr. Rui, pela forma como me receberam, integraram, ensinaram e me tornaram melhor profissional e pessoa! Têm um lugar especial!

Às de sempre, que mesmo estando em Lisboa, Aveiro ou em Paris, fizeram o longe sentir-se perto.

A vocês amigas, *Babes da Pinto*, e ao Pinheiro, à Daniela e à Pii, porque estes cinco anos não seriam nem metade sem vocês. Um abrigo que agora é para a vida!

Às FANS – Tuna Feminina da Universidade de Coimbra, que são uma segunda família.

Em particular,

À Maria, pelo apoio, pelo conforto e pela sua voz sábia e assertiva em todos os momentos. À Nita, pelo companheirismo e amizade de todas as horas. À Rita, pela ajuda e compreensão incansáveis. À Filipa, pelo exemplo, paciência, resiliência e presença em mais uma etapa.

A ti, Coimbra,

Nos teus braços vejo o Mundo, sem pressa de embarcar. Agora que chega a hora, surge a memória do que vivi aqui. Coimbra, ai quem me dera parar o tempo e ficar...

Porque há momentos que não se explicam e recordações que ficam para sempre!

A todos vocês, um sincero obrigada!

Parte I

Relatório de Estágio Curricular em Ensaios Clínicos - BlueClinical

Parte II

Relatório de Estágio Curricular na Farmácia Comunitária - Farmácia Alagoas

Parte III

Monografia – O Transplante do Microbiota Fecal como Nova Abordagem Terapêutica

Índice

Parte I - Relatório de Estágio Curricular em Ensaios Clínicos – BlueClinical

Lista de Abreviaturas	10
1. Introdução.....	11
2. BlueClinical.....	12
3. Ensaio Clínico	13
3.1. O que é?.....	13
3.2. Boas Práticas Clínicas.....	13
3.3. Seleção do Centro para Novos Ensaios.....	14
3.4. Eventos Adversos Graves (SAEs).....	15
3.5. Quem está envolvido?.....	16
4. O papel do farmacêutico	17
5. Análise SWOT	18
5.1. <i>Strenghts</i>	18
5.2. <i>Weaknesses</i>	19
5.3. <i>Opportunities</i>	20
5.4. <i>Threats</i>	21
6. Conclusão.....	22
7. Referências.....	23

Parte II - Relatório de Estágio Curricular na Farmácia Comunitária – Farmácia Alagoas

Lista de Abreviaturas	25
1. Introdução.....	26
2. Farmácia Alagoas	27
3. Análise SWOT	28
3.1. <i>Strengths</i>	28
3.1.1. Integração da Equipa.....	28
3.1.2. Distribuição de tarefas	28
3.1.3. Importância da máquina automática – <i>Cashlogy</i>	33

3.1.4. Localização e Afluência à Farmácia.....	34
3.1.5. Dinamização da Farmácia.....	34
3.2. <i>Weaknesses</i>	34
3.2.1. Componente prática.....	34
3.3. <i>Opportunities</i>	35
3.3.1. Serviços disponíveis e diversificados	35
3.3.2. Manipulação de medicamentos	37
3.3.3. Formação.....	38
3.4. <i>Threats</i>	38
3.4.1. Medicamentos esgotados.....	38
3.4.2. Grandes superfícies	39
3.4.3. Credibilidade dos genéricos	39
4. Casos Práticos.....	39
5. Conclusão.....	41
6. Referências.....	42
7. Anexos.....	43
Anexo I.....	43
Anexo II.....	44

Parte III - Monografia O Transplante do Microbiota Fecal como Nova Abordagem Terapêutica

Lista de Abreviaturas	49
Resumo	50
<i>Abstract</i>	51
1. Introdução.....	52
1.1. Contexto histórico.....	52
1.2. Microbiota: definição e relevância fisiológica.....	52
1.3. O microbiota intestinal enquanto alvo terapêutico	54
2. Transplante do microbiota fecal	56
2.1. Definição	56
2.2. Preparação.....	58

2.3. Procedimento.....	58
2.4. Aplicações clínicas do transplante do microbiota fecal	59
2.4.1. Infecção por <i>Clostridium difficile</i> (CDI).....	59
3. Ensaios Clínicos.....	60
4. Vantagens e desvantagens do transplante do microbiota fecal	62
5. Perspetivas	63
6. Conclusões.....	64
7. Referências.....	65
8. Anexo.....	67

Parte I
Relatório de Estágio Curricular em Ensaios Clínicos
BlueClinical

Lista de Abreviaturas

AE – *Adverse Event*

ALCOA – *Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate*

CEC – *Centro de Ensaaios Clínicos*

COV – *Close-out visit*

CRA – *Clinical Research Associate*

CRO – *Clinical Research Organization*

eCRF – *Electronic Case Report Form*

FFUC – *Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra*

GCP – *Good Clinical Practice*

ICH – *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

HPH – *Hospital Pedro Hispano*

MICF – *Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas*

PI – *Principal Investigator*

SAE – *Serious Adverse Event*

SI – *Sub-Investigator*

SIV – *Site Initiation Visit*

SOP – *Standard Operations Procedure*

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

ULSM – *Unidade Local de Saúde de Matosinhos*

VM – *Visita Monitorização*

VQ – *Visita Qualificação*

I. Introdução

Uma vez finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e tendo a oportunidade para realizar dois estágios curriculares em saídas profissionais distintas, optei por apostar na prática clínica associada ao conhecimento e desenvolvimento científico, experienciando assim a área dos ensaios clínicos por um período de quatro meses (janeiro - abril).

Segundo a Agência Europeia de Medicamento, anualmente são autorizados cerca de 4000 ensaios clínicos no Espaço Económico Europeu. O investimento e participação em ensaios clínicos contribui para o acompanhamento dos doentes e para alcançarmos a possibilidade de novos alvos terapêuticos de inúmeras patologias.¹

Está comprovado que, nos últimos anos, a esperança de vida na União Europeia aumentou quase uma década. A taxa de morte por Vírus de Imunodeficiência Humana decresceu em cerca de 80% e em 20% quando nos referimos ao número de óbitos de causa cancerígena.¹

Os ensaios clínicos são assim uma área fundamental para a investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, com o intuito de alcançar soluções para as necessidades e para o bem-estar dos cidadãos.

Neste sentido, o meu estágio decorreu na empresa BlueClinical, em Matosinhos, mais concretamente no Centro de Ensaios Clínicos inserido no Hospital Pedro Hispano, onde acompanhei o trabalho diário de três coordenadoras de ensaios.

Além da novidade desta vertente profissional, conheci uma nova realidade com a qual nunca tinha contactado e que me surpreendeu. Neste relatório, irei contextualizar, primeiramente, a empresa e depois então abordar sucintamente o que foi a minha aprendizagem no decorrer destes quatro meses.

2. BlueClinical

A BlueClinical é uma empresa jovem, fundada em 2012. Esta desempenha funções em diversas áreas, nomeadamente, em Estudos de Bioequivalência e de Fase I, em Consultoria em Medicina Translacional, em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância e em Estudos Terapêuticos, sendo esta última sobre a qual me irei debruçar ao longo deste relatório.²

A BlueClinical visa a condução de ensaios de farmacologia humana em participantes saudáveis e estudos de fase precoce em doentes, em estrito cumprimento com a regulamentação e com os padrões de ética. Tem também o objetivo de proporcionar serviços na área da medicina translacional e no desenvolvimento clínico, sendo estes personalizados, eficientes e em conformidade com a regulamentação vigente. Um outro princípio da empresa assenta na coordenação da investigação clínica desenvolvida pelos seus parceiros, promovendo assim o crescimento mútuo e a investigação de excelência, tendo sido, este último, o pilar base do meu estágio.²

No âmbito da realização de ensaios clínicos, a BlueClinical funciona também sob a contratação para prestação de serviços na área da investigação. Ou seja, o promotor (*sponsor*) contrata organizações de investigação clínica, que designamos por *Clinical Research Organization* (CRO) e estas empresas independentes prestam serviços de investigação à indústria farmacêutica. Além disso, pode também ser atribuída responsabilidade à CRO, no que toca à gestão do projeto, à monitorização do ensaio ou apenas relativamente a trabalhos de dados estatísticos do mesmo. Esses serviços de investigação são depois instituídos nas unidades locais (hospitais ou clínicas) e conduzidos por uma equipa de coordenação. A BlueClinical tem atualmente parceria com onze hospitais de todo o país, tendo eu presenciado a prática clínica diária do Centro de Ensaio Clínicos (CEC) do Hospital Pedro Hispano (HPH), criado em 2014.

No CEC decorrem tanto ensaios observacionais como intervencionais, de fase II a IV e sendo estes nas mais diversas especialidades médicas. Alguns dos serviços onde estão a decorrer estudos no HPH são os serviços de Neurologia, nomeadamente nas áreas terapêuticas da doença de Alzheimer, Acidente Vascular Cerebral, Esclerose múltipla, e Dor Neuropática; de Endocrinologia na Diabetes *Mellitus* Tipo I e Tipo II; de Oncologia, em diversos tumores; de Infeciologia no Vírus de Imunodeficiência Humana; e de Cardiologia, na Insuficiência Cardíaca, entre outros.

3. Ensaio Clínico

3.1. O que é?

Um ensaio clínico é definido, segundo *guideline ICH GCP R2 - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use and Good Clinical Practice*, como “qualquer investigação conduzida no ser humano destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, distribuição metabolismo e eliminação de uma ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.³

Quando nos referimos a Ensaios Clínicos podemos falar em diferentes desenhos, como por exemplo aberto/*unblinded*, cego/*blinded*, ou duplamente cego/*double blind*. Na sua maioria, os ensaios decorrentes na ULSM são do tipo duplamente cego, isto é, nem o participante nem o médico, ou qualquer outro profissional de saúde da equipa de ensaio, têm conhecimento se o fármaco que está a ser administrado contém a substância ativa ou se é placebo. Do mesmo modo, também nem a equipa de monitorização nem a equipa do promotor tem conhecimento de qual o grupo de participantes cujo tratamento é o princípio ativo ou o placebo. Somente o Comité de Segurança tem acesso a essa informação.

3.2. Boas Práticas Clínicas

Os princípios básicos do desenho e análise de um ensaio clínico estão definidos atualmente na *guideline E9-ICH – Statistical Principles for Clinical Trials*, sendo a sua última adenda e aplicada na prática clínica do HPH a *ICH GCP R2*.

As *ICH GCP* têm a sua origem na Declaração de Helsínquia. Este documento foi desenvolvido e adotado pela Organização Mundial de Saúde, na Assembleia de 1964 em Helsínquia, Finlândia. As *ICH GCP* são normas comuns internacionais de ética e rigor científico onde assenta o desenho e a conduta clínica do ensaio. Este documento é considerado dinâmico, uma vez que é atualizado sempre que são implementados novos métodos ou práticas na clínica.

Os dois grandes pilares das *ICH GCP* são a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes de ensaios e garantir a qualidade e integridade científica de todos os dados do ensaio.

As *guidelines ICH GCP* definem também autoridades reguladoras para rever e avaliar toda a informação clínica submetida e que realizam ainda inspeções e auditorias aos diferentes locais onde os ensaios estão a decorrer, para garantir que tudo se encontra conforme.

3.3. Seleção do Centro para Novos Ensaios

Para o início de um novo ensaio, é necessário que determinado centro seja selecionado. Essa seleção pode ser influenciada pela referência de algum investigador, por experiência prévia já nesse centro, por evidência demonstrada para conduzir um certo ensaio, pelo contacto do departamento de *feasibility* da BlueClinical, entre outros. Contudo, aquando a seleção do centro, é feito o contacto com o potencial investigador onde são dadas informações iniciais sobre o estudo em causa, sob acordo de confidencialidade prévio.

Uma vez verificado também o interesse por parte do investigador, em participar num determinado ensaio, é realizada uma visita pré-estudo para qualificação do centro (VQ). Nesta visita é discutida informação referente ao produto de investigação, ao protocolo, à população existente para o estudo, à capacidade logística e de recursos humanos do centro, sendo também é avaliada a garantia e controlo de qualidade do ensaio.

Após esta visita e tendo o centro condições e meios para o realizar, o promotor indica se o centro será selecionado para conduzir o ensaio. Uma vez confirmada a seleção do centro, é realizada a submissão de toda a documentação necessária às autoridades competentes. A documentação a ser submetida varia no caso de ser um estudo observacional ou um ensaio clínico. Se for um Ensaio Clínico, os documentos submetidos têm que ser aprovados pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP (INFARMED), entidades estas encarregues de assegurar a proteção dos direitos e segurança das pessoas que participam em ensaios clínicos. São as autoridades regulamentares que autorizam ou não o início de um novo ensaio e, desta forma, se determinado medicamento ou dispositivo médico é colocado em estudo na prática clínica e se os dados recolhidos são suficientes e adequados à sua introdução no mercado. No caso de se tratar de um estudo observacional, existe uma submissão à Comissão Ética Local do hospital onde decorre o estudo. Se o Hospital não tiver uma Comissão Ética Local, é então submetido à CEIC. Tanto os ensaios clínicos, como os estudos observacionais, também carecem de aprovação do Conselho de Administração do centro onde serão conduzidos.

Quando o ensaio é aprovado por todas as entidades competentes, é agendada a visita de início (*site initiation visit - SIV*) que consta de uma visita com o intuito de treinar toda a equipa envolvida no estudo, com o objetivo de assegurar o correto seguimento do protocolo,

realizando todos os procedimentos necessários e esclarecendo qualquer informação que suscite dúvida.

Por fim, o ensaio torna-se ativo no centro e dá-se início ao recrutamento de participantes, sendo o seu período de recrutamento variável consoante o estudo. O protocolo descreve toda a informação relacionada com o estudo e todos os procedimentos inerentes. Refere também o mecanismo de ação da molécula em causa, os objetivos do estudo, discrimina todos os critérios de inclusão e exclusão do ensaio, descreve todo o ensaio e procedimentos a realizar em cada visita do doente e ainda os procedimentos de segurança a realizar nos participantes durante e após o término da participação no ensaio. Poderemos encontrar mais informações sobre a molécula em estudo na Brochura do Investigador, nomeadamente, sobre estudos já realizados ou outras indicações que tenha. Todos os dados recolhidos a cada visita são transcritos para uma plataforma, que se denomina por *eletronic Case Report Form* (eCRF). Através desta plataforma, os dados introduzidos são avaliados por um Comité de Segurança que indica se o estudo pode continuar ou deve ser interrompido. Normalmente estas decisões são baseadas em avaliações de segurança e eficácia (medicamento em estudo vs placebo).

No final da condução do ensaio, é realizada uma visita de encerramento ao centro - *Close Out Visit* (COV), na qual são recolhidos todos os materiais disponibilizados pelo promotor, e onde é definido o tempo e local de armazenamento dos documentos associados ao estudo.

3.4. Eventos Adversos Graves (SAEs)

Devemos atribuir especial atenção à ocorrência de eventos adversos, nomeadamente, os graves. Estes têm de ser reportados pelo investigador e no eCRF em 24h após conhecimento do mesmo. O participante é seguido em *follow-up* para cada SAE descrito. Para os reportar, existe uma plataforma e/ou formulários específicos que deverão ser preenchidos com toda a informação possível, desde a medicação concomitante que esteja a ser administrada, à duração do evento, a sinais e sintomas descritos pelo participante e também a sua relação com o fármaco em estudo. Consideramos e reportamos um evento adverso como um SAE quando preenche um dos seguintes critérios:

- morte;
- *life-threatening*, ou seja, aumento o risco de morte do indivíduo aquando o evento;
- requer hospitalização ou prolongamento da hospitalização já existente;
- leva a incapacidade significativa ou persistente para o participante;

- defeito congénito;
- evento médico significativo que compromete o sujeito ou requer intervenção médica para prevenir uma das situações referidas acima.³

3.5. Quem está envolvido?

No decorrer de um ensaio clínico, recorreremos a um conjunto de diferentes intervenientes, desde o promotor, o monitor, a CRO, as equipas de investigação e coordenação e os participantes.

O promotor tem a responsabilidade de iniciar, gerir e/ou financiar o ensaio clínico. Na maioria dos casos, o promotor é uma empresa farmacêutica ou de dispositivos médicos. No entanto, também pode ser uma agência governamental, uma instituição académica ou inclusive um investigador individual (no caso de estudos da iniciativa do Investigador).³ Contudo, o promotor pode eleger um ou mais monitores para um estudo, sendo a função destes a monitorização do mesmo estudo. Podemos também dirigir-nos aos monitores como *Clinical Research Associate (CRA)*. Assim, cada promotor de determinado estudo, tem a seu cargo CRAs que realizam visitas regulares aos diversos centros de ensaios. Os monitores funcionam como os elos de ligação e representação do promotor ao centro. A sua função assenta em monitorizar o progresso do ensaio clínico e assegurar a sua boa conduta, garantindo que todos os dados são reportados e registados de acordo com o protocolo ativo, com os critérios ALCOA (*attributable, legible, contemporaneous, original, accurate*), com as GCP e com os requisitos regulamentares. Também é da sua competência certificar-se que os eventos adversos são revistos e reportados e que a regulamentação referente à investigação clínica é devidamente respeitada. Sempre que necessário, o monitor volta a treinar algum elemento da equipa no protocolo do ensaio.

Em relação à equipa do estudo, o investigador principal é a pessoa responsável pela conduta do ensaio clínico e é responsável pela equipa delegada. Se o ensaio é conduzido por uma equipa de profissionais de saúde, o investigador será o líder dessa mesma equipa, designando-se por Investigador Principal (PI). A equipa é também constituída por um número variável de sub-investigadores (SI), por uma equipa de enfermagem, por membros do laboratório e por farmacêuticos. Pode haver inclusão de diversos serviços, nomeadamente uma equipa de cardiologia ou imagiologia, ou contratação de serviços externos mediante as necessidades para cada estudo.

Por outro lado, um coordenador de estudo – também designado por *Clinical Research Coordinator (CRC)* – auxilia o investigador no decorrer do mesmo e é quem coordenada as

diferentes tarefas diárias exigidas em todo o ensaio, desde o agendamento das visitas, ao acompanhamento das mesmas, à organização do processo do doente e à introdução dos dados no eCRF. Adicionalmente, é quem coordena e esclarece os membros da equipa do ensaio, promovendo a cooperação entre todos e a conciliação dos vários procedimentos a realizar, otimizando assim o tempo da visita e a satisfação do participante.

Por fim, o elemento fundamental para o decorrer de um ensaio: o participante. O participante é definido como um indivíduo que participa no ensaio clínico e, por conseguinte, que recebe o produto experimental ou o placebo. Primeiramente, o indivíduo tem que ser informado da possibilidade de integrar um ensaio, sendo todos os dados e dúvidas clarificados ao participante. A Informação ao Participante e Formulário de Consentimento Informado são explicados oralmente ao participante e ao acompanhante, tal como todo o tratamento, a calendarização, os efeitos adversos, os sub-estudos, as investigações futuras que envolvam dados pessoais e benefícios e direitos que advêm do referido ensaio. Caso assim o entenda, o participante consente em participar, assinando e datando ambos os documentos, da mesma forma que o faz o investigador. Por fim, é entregue uma cópia desses dois documentos ao participante. Em qualquer momento, este pode desistir do estudo (*drop-out*), ou pode continuar a participar mesmo sem fazer a medicação do estudo ou pode cumprir a sua participação na sua plenitude.³

4. O papel do farmacêutico

O farmacêutico, como membro integrante em todas as equipas de todos os ensaios, é o elemento que recebe, armazena, prepara e dispensa a medicação respeitante a cada estudo. A medicação é identificada por uma sequência numérica e é aleatoriamente atribuída aos participantes, sendo também do desconhecimento do farmacêutico se está a dispensar a substância ativa em estudo ou placebo, quando se trata de um estudo duplamente cego. A informação respeitante à dispensa, devolução e adesão à terapêutica é documentada e arquivada no dossier do respetivo estudo. Esta documentação é feita em formulários específicos do ensaio e numa plataforma eletrónica.

É também função do farmacêutico garantir as Boas Práticas Clínicas e avaliar tanto as terapêuticas habituais presentes nos participantes, bem como algumas interações que possam ocorrer. O farmacêutico deve dar especial atenção à medicação proibida associada ao fármaco em estudo, compreendendo assim o mecanismo de ação do mesmo.

Ainda é da sua responsabilidade assegurar as condições de armazenamento e os prazos de validade adequados para cada medicamento do estudo. Sempre que for identificado algum desvio de temperatura, é sua responsabilidade colocar a medicação em quarentena e reportar ao promotor. Após avaliação dos dados de registo de temperatura e a sua influência na estabilidade da molécula em causa, é confirmado se a medicação pode ficar novamente disponível para dispensa ou se deve ser destruída.

5. Análise SWOT

O âmbito deste relatório foi dar a conhecer a realidade da prática clínica dos ensaios em Portugal, nomeadamente, na ULSM e realçar a sua importância para o desenvolvimento farmacêutico mundial.

Durante o meu período de estágio no CEC do HPH, contactei e experienciei as funções enquanto membro da equipa de coordenação de ensaios clínicos. Apesar de não estar diretamente relacionado com a prática farmacêutica habitual, considero o plano de estudos do MICF bastante completo e rigoroso, no sentido em que os conhecimentos adquiridos ao longo destes cinco anos, permitiram-me compreender e relacionar facilmente as diferentes patologias e possíveis tratamentos em estudo.

Concluo e sumário, tal como proposto, assim a minha experiência e aprendizagem nesta vertente com uma análise SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*, tal como proposto.

5.1. Strengths

Considero uma das grandes forças do meu estágio o desenvolvimento da minha capacidade de organização, uma vez que a coordenação de ensaios clínicos requer o planeamento de diferentes procedimentos em simultâneo. Desde a preparação de consultas ao acompanhamento das mesmas, da gestão das visitas de início de estudo às visitas de monitorização constantes, do conhecimento das diferentes patologias em estudo ao número variável de participantes. Desta forma, é fundamental a gestão de tempo e tarefas para a conciliação de horários, calendários de visita e serviços associados a cada doente de um determinado ensaio. Todo este processo requer grande atenção e responsabilidade, de forma a que a segurança e bem-estar dos participantes sejam garantidas.

Associado à organização, refiro o trabalho de equipa inerente à prática diária. Apesar dos ensaios serem distribuídos entre os diferentes coordenadores, sendo da responsabilidade de cada um os estudos a si atribuídos, toda a equipa tem conhecimento dos vários protocolos e intervém, sempre que solicitada. Por outro lado, refiro também o trabalho de equipa, no sentido em que, o desenvolvimento e acompanhamento de ensaios clínicos requer a intervenção e cooperação de diversos profissionais de saúde, sendo cada um essencial na sua prática clínica. Considero muito relevante o facto de os ensaios clínicos terem como base uma equipa multidisciplinar, uma vez que a partilha de conhecimento e o trabalho conjunto, permitem alcançar um melhor tratamento e acompanhamento do doente enquanto pessoa, promovendo o reconhecimento individual de cada um enquanto profissional de saúde.

Um outro aspeto de grande importância é a comunicação, quer entre a coordenação, quer com o doente, ou com os diversos serviços envolvidos. É essencial estabelecer um bom contacto com o participante, para que este se sinta acompanhado e esclarecido durante todo o ensaio. A comunicação entre os profissionais é fundamental, uma vez que diversos procedimentos ocorrem em simultâneo com participantes distintos. Por conseguinte, a responsabilidade e atenção em cada ato diário é de extrema importância para garantir a boa e correta prática clínica, evitando erros e desvios ao protocolo ou qualquer prejuízo ao doente.

Relativamente a mim, enquanto membro da equipa, senti uma melhoria da minha capacidade de comunicação, tendo sido esta desenvolvida ao longo do acompanhamento e esclarecimento dos participantes e com a necessidade de marcação de exames e/ou consultas.

Refiro ainda a autonomia como característica de realce, uma vez que, na prática clínica diária, surgem situações inesperadas em que é necessário tomar uma decisão assertiva e em concordância com os procedimentos, demonstrando assim a importância de conhecer bem o protocolo do estudo em causa.

Por fim, não poderia esquecer de referir o profissionalismo inerente a todo e cada procedimento efetuado no decorrer do ensaio. As *guidelines* ICH são os pilares da prática clínica e os princípios GCP são conduta habitual de todos os profissionais envolvidos.

5.2. Weaknesses

Como fraqueza sentida no meu estágio no Centro de Ensaio Clínicos do Hospital Pedro Hispano, refiro a linguagem aplicada, uma vez que, no início, não estava contextualizada com algumas das abreviaturas e termos utilizados.

Contudo, saliento que muitas das bases teóricas relacionadas com o desenvolvimento e procedimento de um ensaio clínico lecionadas durante o meu percurso académico, foram muito relevantes para compreender e contextualizar a utilidade e importância deste tipo de estudos para o desenvolvimento farmacêutico.

5.3. Opportunities

No que toca a oportunidades, gostaria de iniciar com a mudança de região. Apesar de já o ter experienciado ao entrar na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), sem dúvida que o “mundo do trabalho” acarreta uma rotina e hábitos diferentes que desenvolvem características, anteriormente referidas, como a autonomia e responsabilidade, e que foram fundamentais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Nesse sentido, tive também oportunidade de desenvolver *softskills*, nomeadamente no âmbito da celebração do Dia Internacional dos Ensaio Clínicos no HPH, através da realização de um vídeo informativo que será disponibilizado internamente para divulgação do CEC.

O contacto direto com a prática clínica inserida em ambiente hospitalar foi, para mim, também uma mais valia, uma vez que, até ao momento, não o tinha vivenciado. Para além da novidade, tanto a multidisciplinaridade como a relação que se cria, quer com os outros profissionais de saúde, quer com o participante/doente, é substancialmente diferente daquela que existe na farmácia comunitária. Aqui contactamos com diferentes situações e com um acompanhamento mais frequente e rotineiro do participante, o que leva a uma maior proximidade por parte destes.

Por último, refiro a integração na área dos Ensaio Clínicos como uma enorme oportunidade, uma vez que, na minha opinião, é uma área em puro desenvolvimento e crescimento do ponto de vista mundial e recente em Portugal. Durante este período, tive a oportunidade de contactar com algumas terapêuticas possivelmente inovadoras para patologias cujo tratamento ainda está em desenvolvimento. Considero uma vertente profissional com grande potencial e que visa a melhoria contínua do desenvolvimento farmacêutico, formulando novas e melhores terapêuticas para o ser humano, zelando sempre pelo seu bem-estar.

5.4. Threats

Como ameaças, refiro alguns requisitos necessários para o desempenho completo da atividade profissional de um coordenador de ensaios. Para além da necessidade de treinos e certificados de boas práticas clínicas atualizados, cada ensaio requer um estudo e dedicação pessoal ao protocolo do mesmo, de forma a que todas as visitas sejam devidamente planeadas e projetadas no tempo, correspondendo assim às janelas temporais do desenho do estudo. Este planeamento detalhado visa também diminuir ao máximo qualquer desvio ao protocolo que possa surgir, otimizando o período das consultas, a satisfação dos doentes e os resultados obtidos.

Apesar dos imensos conhecimentos adquiridos nas diferentes áreas terapêuticas em questão, considero-o também como uma ameaça, no sentido em que esse estudo requer algum tempo ao coordenador e, tendo esta responsabilidade sobre diversos ensaios e tendo também outras tarefas a cumprir na sua prática diária, nem sempre é possível conciliar tudo isso no horário de trabalho normal, acabando assim por despender também algum tempo do seu período pós-laboral.

Uma outra ameaça que senti, reporta-se ao facto de os ensaios decorrerem no âmbito de especialidades e patologias completamente distintas. Desta forma, considero exigente a contextualização da patologia clínica inerente ao estudo em causa. Apesar da equipa de cada ensaio ser constituída por diversos profissionais de saúde e sendo o PI e os SI's especialistas da área, é importante fomentar o conhecimento do coordenador do estudo sobre a mesma, quer para a compreensão de alguns dados, quer para o esclarecimento dos participantes.

6. Conclusão

O MIFC visa preparar e formar novos profissionais para diversos meios de trabalho, desde a farmácia comunitária e hospitalar à indústria farmacêutica, dos assuntos regulamentares do medicamento aos armazéns de distribuição de medicamentos, incluindo também outras funções ligadas ao medicamento e tendo como foco o doente e a saúde pública.

A Investigação Clínica está na origem do desenvolvimento da ciência e do conhecimento na área da saúde e pretende analisar e avaliar se uma estratégia terapêutica ou um novo dispositivo é seguro e eficaz em humanos. Desta forma, concluiu com uma apreciação muito positiva sobre este estágio e sendo esta uma vertente profissional em constante crescimento e inovação.

A minha experiência enquanto estudante de Ciências Farmacêuticas na equipa de coordenação permitiu-me ter uma visão mais próxima daquilo que é a investigação clínica em Portugal, contextualizar e compreender todo o processo desde a seleção de um centro ao acompanhamento de um determinado ensaio. O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, deve ser um membro integrante e ativo em todo o processo de investigação, bem como no decorrer do ensaio propriamente dito.

Enalteço ainda que a investigação clínica é uma área em crescimento em Portugal e creio que existem meios e recursos com grande potencial para o progresso científico e desenvolvimento farmacêutico.

7. Referências

1 - Apifarma, Associação Portuguesa de Indústria Farmacêutica. (Consultado a 14 de abril de 2019). Disponível em: <https://www.apifarma.pt/apifarma/ied/Paginas/Ensaio-Cl%C3%ADnicos.aspx>

2 - BlueClinical. Serviços. (Consultado a 14 de abril de 2019). Disponível em <https://www.blueclinical.com/services/>

3 - Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 9 Nov 2016. (Consultado a 14 de abril de 2019). Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf

Parte II

Relatório de Estágio Curricular na Farmácia Comunitária

Farmácia Alagoas

Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional de Farmácias

APPACDM – Associação Portuguesa de Pais e Amigos do Cidadão Deficiente Mental

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

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

SIFARMA2000[®] – Sistema Informático disponibilizado pela Glintt[®]

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

VM – VM Unipessoal Limitada

I. Introdução

O culminar dos estudos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) prende-se com a aplicação prática da profissão farmacêutica perante a comunidade. Entre as várias saídas profissionais possíveis, é requerido aos estudantes um contacto direto com a farmácia comunitária, durante um período de estágio.

Atualmente, o espectro de atividades exercidas pelo farmacêutico comunitário é amplo, podendo variar de país para país. Portugal é frequentemente referido nos meios políticos e científicos como um dos países na Europa em que um maior leque de serviços é disponibilizado à população.¹

O farmacêutico comunitário, anteriormente intitulado de boticário, é caracterizado por alguém dotado de conhecimentos técnico-científicos e ainda acrescido de um profissionalismo ético no decorrer da sua prática diária, sendo habitualmente o último profissional de saúde a contactar com o utente antes da administração da medicação. Neste sentido e como especialista do medicamento, este tem um papel fundamental aquando a dispensa e aconselhamento da medicação. Para além disso, o farmacêutico comunitário é, cada vez mais, um profissional de saúde muito procurado pelo utente, tanto pela confiança como pela empatia com o mesmo. Assim, o foco da prática farmacêutica prende-se em assegurar a utilização racional do medicamento e em identificar, precocemente, alguma interação ou erro da terapêutica instituída, salvaguardando a eficácia máxima da mesma e a segurança do utente.

Desta forma, e no âmbito do meu estágio curricular em Farmácia Comunitária, serão referenciadas, no presente relatório, todas as funções inerentes tanto à atividade profissional do farmacêutico como ao funcionamento da própria farmácia. Ao longo deste relatório, irei destacar as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças que senti ao longo deste período e quais os motivos para os considerar como tal.

O estágio curricular decorreu na Farmácia Alagoas, em Aveiro, com início no dia 2 de maio e *terminus* no dia 3 de agosto do mesmo ano. A Direção Técnica da referida farmácia está a cargo da Dr.^a Carla Meleiro.

Durante este período de aprendizagem, fui orientada mais especificamente por dois farmacêuticos, o Dr. João Sousa e a Dr.^a Rita Ribeiro, sendo que todos os elementos da equipa da Farmácia Alagoas sempre se mostraram disponíveis e recetivos em colaborar e contribuir para a minha formação.

2. Farmácia Alagoas

A Farmácia Alagoas tem uma parceria com um grupo de nove farmácias (Farmácia de Soure, Farmácia do Bairro, Farmácia Lima da Silva, Farmácia S. Cosme, Farmácia S. Damião, Farmácia de Recardães, Farmácia Loureiro e Farmácia Cruz), incluindo um armazém de medicamentos, a VM Unipessoal, Lda.

A farmácia dispõe de uma ampla e luminosa sala de atendimento com seis balcões disponíveis, de uma zona de armazenamento de medicamentos, de um laboratório para preparação e manipulação de medicação, de um gabinete para a Diretora Técnica e de dois gabinetes adicionais para atendimento individual do utente. Apresenta ainda estacionamento particular para os utentes da farmácia, que é uma mais-valia e um fator vantajoso na escolha da farmácia por parte do cliente.

O horário de funcionamento é das 08h30 às 20h00 de segunda-feira a sábado, sem interrupção de almoço, o que permite um horário bastante alargado por forma a corresponder à procura e necessidades dos utentes. A Farmácia Alagoas insere-se no grupo de farmácias que realiza as noites de serviço, sendo este dia rotativo entre todas com uma frequência quinzenal.

O facto de integrar um grupo de várias farmácias confere à Farmácia Alagoas vantagens competitivas no que respeita aos preços de mercado, uma vez que consegue fazer várias compras em conjunto de modo a obter os produtos a um melhor preço de custo. Estes produtos são posteriormente distribuídos pelas farmácias do grupo e o restante para o stock de grupo, sendo estes armazenados na Plural por parceria estabelecida com este distribuidor de medicamentos, ou para armazenamento na VM. Assim, esta compra numerosa permite obter medicamentos e produtos a um melhor preço e, conseqüentemente, com um custo inferior, o que se traduz, posteriormente, num maior lucro comercial.

Contudo, nem sempre as compras de grupo são vantajosas para todas as farmácias, uma vez que existem necessidades e mercados diferentes que cada uma serve, tornando-se assim, por vezes, difícil o escoamento de determinados produtos.

A Farmácia Alagoas está associada à Associação Nacional de Farmácias (ANF) e utiliza o Sistema Informático disponibilizado pela Glint® (SIFARMA2000®).

3. Análise SWOT

Tendo em conta os conhecimentos adquiridos e a prática farmacêutica exercida durante o período do estágio, é proposto aos estudantes, enquanto futuros profissionais de saúde, que realizem uma análise SWOT dessa aprendizagem. A criação desta modalidade de análise é atribuída a Kenneth Andrews e Roland Christensen e consiste num modelo de avaliação da posição competitiva de uma organização no mercado.

Desta forma, o intuito desta análise crítica é referir, por um lado, os fatores internos que influenciaram o meu estágio, destacando pontos fortes do mesmo e alcançando soluções para corrigir os pontos fracos. Por outro lado e de um ponto de vista externo, é de salientar todas as oportunidades existentes durante este período, sem deixar de referir algumas ameaças sentidas.

3.1. Strengths

3.1.1. Integração da Equipa

A Farmácia Alagoas dispõe de uma grande equipa técnica composta por oito farmacêuticos, quatro técnicos de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia. Destaco a minha integração individual nesta equipa como um ponto de grande relevância, uma vez que a entajuda e disponibilidade de todos foi fundamental para a minha aprendizagem, no que diz respeito tanto às funções inerentes à prática farmacêutica na farmácia comunitária, bem como no desenvolvimento do aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes.

É de enaltecer a experiência profissional e a dedicação incessante de todos os membros da equipa no bem-estar e melhoria da saúde dos utentes, bem como a disponibilidade de todos em apoiar os futuros profissionais, ditos estagiários. A postura de todos como profissionais de saúde inspira confiança e ambição na profissão, além de proporcionar um agradável ambiente de trabalho coletivo.

3.1.2. Distribuição de tarefas

Tendo em conta a vasta equipa profissional, as diferentes tarefas a desempenhar na farmácia são distribuídas por todos, promovendo assim uma maior gestão de tempo e otimização de trabalho, distribuindo responsabilidades por cada elemento. Desta forma, tive a vantagem de acompanhar os vários colegas na realização das mesmas, promovendo assim o meu contacto com cada uma das funções do farmacêutico comunitário no dia-a-dia. Assim,

em todo o período de estágio, tive a possibilidade de integrar as diferentes tarefas, desenvolvendo as minhas capacidades de autonomia e organização para o completar das mesmas.

Naturalmente, iniciei o meu estágio com funções simples, desde a reposição à verificação de *stocks*, da receção de encomendas à realização de devoluções, passando também pelo controlo e registo de dados como temperatura e humidade das instalações, por forma a garantir as corretas condições de armazenamento.

Condições de armazenamento

O controlo e registo da temperatura e humidade das instalações é realizado através de dispositivos eletrónicos, designados termohigrómetros, que se encontram em locais apropriados, de modo a avaliar se as condições de armazenamento são as adequadas e/ou se se verifica alguma oscilação que seja prejudicial aos produtos. A farmácia providencia assim quatro dispositivos, estando os mesmos alocados ao exterior (sala de atendimento), ao interior (zona de armazenamento), ao laboratório e ao frigorífico. Este controlo é realizado semanalmente e registado informaticamente.

Verificação de validades

O controlo de validades é uma função fundamental e rigorosa na farmácia para salvaguardar o atendimento ao utente, garantindo a venda dos produtos de forma a que permita o seu consumo no respetivo prazo de validade. Esta é realizada, mensalmente, através de uma listagem dos produtos cuja validade termina nos três meses seguintes. Assim, é verificado produto a produto, quais os que estão próximos de expirar, se são passíveis de ser escoados e consumidos dentro do prazo de validade ou se é necessário fazer a sua devolução ao fornecedor uma vez que já não podem ser dispensados.

Receção de encomendas e verificação de *stocks*

É importante referir que todos os produtos disponíveis na farmácia apresentam, informaticamente, um valor de *stock* mínimo e máximo associado à sua ficha de produto. Isto permite garantir que não há falta do produto na farmácia, nem excesso do mesmo perante a procura existente. Assim, aquando a venda de determinado produto, o *stock* deste reduz na mesma proporção. No caso de ser atingido o valor de *stock* mínimo para esse mesmo produto, este é adicionado automaticamente à encomenda diária, na quantidade correspondente à diferença para o valor de *stock* máximo já predefinido. Esta metodologia permite que os

produtos e/ou medicamentos não fiquem em falta na encomenda e, conseqüentemente, na farmácia.

A Farmácia Alagoas trabalha em colaboração com diferentes armazenistas de distribuição por grosso, nomeadamente, a Plural – Cooperativa Farmacêutica, a Cooprofar, a Empifarma, a Alliance Healthcare, a Pencivet e a Globalvet, sendo as duas últimas destinadas à aquisição de produtos de medicina veterinária.

Desta forma, aquando a aquisição de medicamentos e/ou produtos de saúde podemos recorrer a um dos referidos armazenistas ou diretamente ao laboratório, consoante a compra que desejamos efetuar. Por norma, a compra direta ao laboratório apresenta um desconto vantajoso para a farmácia, sendo uma mais-valia para a mesma. No entanto, implica que esta seja em quantidades numerosas, o que nem sempre corresponde às necessidades reais do mercado envolvente. Com o intuito de ultrapassar esta condição, surge o acordo tripartido, em que, ao invés da compra ser diretamente ao laboratório, é criado um acordo entre o laboratório, o armazenista e a farmácia, por forma a que a compra da farmácia seja ao armazenista, mas com o desconto já negociado por esta com o laboratório. Desta forma, a farmácia consegue obter os seus produtos de interesse com um preço favorável, fazendo uma compra faseada de acordo com as necessidades presentes.

A Plural é o armazenista preferencial da Farmácia Alagoas e, por conseguinte, é onde fica alocado o *stock* de grupo e é também o responsável pelo grande volume de encomendas diárias realizadas pela farmácia. A encomenda diária é realizada faseadamente ao longo do dia, por norma, três vezes ao dia – ao almoço, a meio da tarde e ao fim do dia. As mesmas são entregues em três períodos distintos, sendo que a receção da manhã corresponde ao último pedido do dia anterior.

Conferência de receituário e Faturação

Durante o atendimento podemos ser confrontados com diferentes tipos de receita, sendo a receita eletrónica desmaterializada a maioritariamente dispensada. Contudo, também são dispensadas várias receitas eletrónicas materializadas ou receitas manuais. Desta forma, é fundamental o conhecimento prévio do seu preenchimento e quais as informações fulcrais para evitar erros de faturação.

As receitas eletrónicas foram uma mais-valia para o farmacêutico e para o utente a vários níveis, facilitando e simplificando a prática diária. Desta forma, no caso das eletrónicas desmaterializadas, o utente pode aviar a medicação conforme a sua necessidade, desde que cumpra o prazo dos 30 dias ou 6 meses, conforme o tipo de medicamento ou o número de

embalagens prescritas, o que é uma vantagem perante as receitas em papel ou as receitas eletrónicas materializadas. Nestas, o utente tem sempre de aviar toda a quantidade prescrita em cada uma das receitas, caso contrário perde a possibilidade de aviar o resto da medicação.

As dispensas através da receita manual são cada vez mais raras e requerem um cuidado adicional. Assim, para que esta se encontre válida, é necessário verificar a presença dos seguintes elementos:

- Número da receita;
- Identificação do utente com o nome e o número de utente e/ou número de beneficiário;
- Vinheta do prescritor;
- Entidade financeira responsável;
- Identificação do(s) medicamento(s) sem rasuras e dentro dos limites determinados;
- Situação excecional devidamente assinalada (Falência informática; Inadaptação do prescritor; Prescrição no domicílio; Até 40 receitas/mês);
- Identificação do regime especial de comparticipação (quando aplicável);
- Data de prescrição;
- Dispensa não superior a 30 dias após data de prescrição;
- Assinatura do prescritor.²

Este tipo de receita – a manual – implica ainda, aquando a sua dispensa, a impressão do recibo no verso e a recolha da assinatura do utente, de forma a registar aquilo que foi aviado. Por fim, tem ainda que ser assinada, datada e carimbada pelo profissional de saúde que realiza o atendimento. No caso das receitas eletrónicas materializadas, é necessário verificar sempre a assinatura por parte do prescritor no local devido.

Quando falamos em faturação, é fundamental falarmos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) enquanto entidade que comparticipa os medicamentos. O SNS divide-se em vários organismos que são aplicados conforme a situação do utente. Para além do SNS, existem outros organismos complementares que comparticipam outra percentagem da medicação e/ou produtos de saúde, ou mesmo a sua totalidade, como é o caso de diversos seguros de saúde. Aquando o uso de um serviço complementar, é emitido um recibo específico do mesmo, que tem que ser assinado pelo utente e que, posteriormente, é arquivado e enviado à ANF (abordado, em seguida, com maior detalhe).

Relativamente às receitas manuais e receitas eletrónicas materializadas, antes do envio mensal do receituário às respetivas entidades, é necessário conferir que todas as receitas estão

conformes, agrupadas por organismo e ordenadas por lote. Cada lote fica completo com o conjunto de 30 receitas e é impresso o respetivo "verbete de identificação do lote". Este verbete contém um resumo das 30 receitas com o respetivo número de embalagens dispensadas, o valor total de cada receita e a quantia respeitante à comparticipação do Estado. Estes verbetes deverão ser devidamente carimbados. É realizada ainda uma última verificação recorrendo ao resumo de lotes, por forma a minimizar possíveis erros de faturação. No caso das receitas eletrónicas desmaterializadas, estas são todas agrupadas, informática e automaticamente, num único lote com o respetivo verbete do lote.

No caso do SNS, são impressas quatro vias da fatura, sendo cada uma devidamente carimbada e assinada. O quadruplicado de cada fatura é entregue à contabilidade. No início de cada mês, os lotes são enviados para o Centro de Conferência de Faturas da Maia, com o intuito de serem conferidas e, posteriormente, ser paga a percentagem correspondente à comparticipação do SNS. No caso dos outros organismos, o procedimento é semelhante, contudo, os lotes são enviados para a ANF, que reencaminha para as respetivas entidades responsáveis. Contudo, tendo em conta que a farmácia é associada a ANF, esta é encarregue por adiantar a respetiva comparticipação, através de uma instituição financeira especializada em gestão, designada Finanfarma.

Estupefacientes e Psicotrópicos

O controlo de substâncias ativas classificadas como estupefacientes e psicotrópicos (contidas nas Tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)² é uma das funções de maior rigor e responsabilidade na farmácia comunitária, uma vez que tanto a legislação como a dispensa deste tipo de fármacos exigem um controlo mais restrito.

Aquando a dispensa desta medicação é necessário inserir no próprio sistema informático, SIFARMA2000®, os dados referentes aos diversos intervenientes: o prescriptor, o doente e o adquirente (sendo que os dois últimos poderão ser a mesma pessoa). É obrigatório que todos os dados solicitados estejam devidamente preenchidos (desde nome, idade, morada, documento de identificação e respetiva data de validade) e que o adquirente seja maior de idade. Deve ser dada especial atenção à verificação da data de validade do documento de identificação apresentado pelo adquirente. No final da venda, o documento emitido inclui também toda a informação referida anteriormente e discrimina a medicação e quantidades dispensadas. No caso da receita ser manual, é necessário fotocopiar a mesma, de forma a arquivar o registo da prescrição.

Todos os documentos de dispensas de psicotrópicos são arquivados e, no final de cada mês, é impresso um documento referente à listagem das saídas dos mesmos e é feita a verificação individual de todos para a dupla verificação da dispensa. No caso das dispensas de receitas manuais, é colocado no verso da cópia da mesma (já previamente arquivada) o respetivo documento. Todos os documentos de vendas de psicotrópicos ficam arquivados na farmácia, por lei, durante cinco anos e estão sujeitos a uma possível fiscalização à mesma.

Anualmente, é impresso também o balanço de entradas e saídas de estupefacientes e psicotrópicos em que vem discriminado o número de unidades existentes anteriormente na farmácia, o número de entradas, o número de saídas, e o número atual de unidades de cada estupefaciente e psicotrópico existente na farmácia. Desta forma, é possível verificar se os stocks estão em conformidade. Por fim, é enviado, mensalmente para o INFARMED® - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P, o documento de registo da listagem de saídas de estupefacientes e psicotrópicos com um resumo discriminado de todos os estupefacientes e psicotrópicos vendidos no mês corrente, bem como os dados do respetivo prescriptor, doente e adquirente.

3.1.3. Importância da máquina automática – *Cashlogy*

A Farmácia Alagoas dispõe de uma máquina automática, *Cashlogy*, onde são realizados todos os pagamentos em numerário. A aquisição deste aparelho permitiu minimizar erros no troco aos utentes e na “caixa” da própria farmácia. Ao realizar um pagamento, esta identifica o operador da venda e recebe o dinheiro, dispensando automaticamente o respetivo troco.

No final de cada dia de trabalho, é feita a contagem de caixa e dos multibancos, a fim de verificar a existência de qualquer erro aquando as vendas. O somatório do valor de caixa com os vários terminais de multibanco deverá ser igual ao registado no fim de dia no SIFARMA2000®. Caso o valor difira do esperado, no dia seguinte, cada operador verifica as suas vendas, bem como o modo de pagamento efetuado em cada uma, por forma a detetar o erro ocorrido. Os erros são pouco frequentes, porém, os mais comuns são a duplicação de vendas ou vendas cujos pagamentos foram incorretos ou não foram efetuados.

Esta verificação diária de fim de dia é muito importante, uma vez que facilita a deteção de erros e possibilita uma melhor gestão de tempo. O *Cashlogy* é considerado um ponto forte no meu estágio, uma vez que, sendo o atendimento a função primordial na prática farmacêutica, é fundamental que a atenção seja centralizada no utente e na sua sintomatologia no decurso de tal atendimento.

3.1.4. Localização e Afluência à Farmácia

Considero um ponto forte a grande afluência à Farmácia Alagoas, uma vez que me permitiu contactar com inúmeras pessoas com diferentes necessidades. A Farmácia Alagoas apresenta já um grande número de utentes habituais e fidelizados. Por outro lado, a sua localização torna-a também uma farmácia de passagem para necessidades de quem se encontra à entrada ou saída da cidade de Aveiro, do lado nascente.

É ainda de referir que a diversidade de utentes permite a realização de atendimentos distintos e proporciona a venda de diferentes produtos.

Assim, concluo que o público-alvo heterogéneo a que estamos sujeitos permitiu desenvolver a minha postura ao balcão, adaptando-me às diferentes realidades que iam surgindo, desenvolvendo os meus conhecimentos e capacidades enquanto farmacêutica, permitindo-me prestar um melhor serviço em prol do utente e da sua saúde.

3.1.5. Dinamização da Farmácia

A dinamização da Farmácia Alagoas é realizada a vários níveis e de forma exímia. A farmácia admite uma página de *Facebook* em constante atualização, com o intuito de promover os rastreios que se realizam na farmácia, campanhas promocionais existentes e divulgar outras publicações de carácter científico e/ou artigos de preocupação com a saúde pública.

Por outro lado, é fundamental a dinamização da sala de atendimento, tendo esta por base a rotação dos produtos de maior interesse ao público, quer seja por razões de sazonalidade ou por alguma campanha promocional ativa. Neste sentido, refazíamos as montras e a distribuição dos produtos nos lineares, com o intuito de favorecer as vendas mensais. Desta forma, considero a organização da farmácia como um ponto forte, pois permitiu-me compreender, na prática corrente, como é que o posicionamento dos produtos está relacionado com as vendas e é um fator influenciador, nomeadamente, aquando as vendas por impulso.

3.2. Weaknesses

3.2.1. Componente prática

Apesar do plano de estudos do MICF ser bastante diversificado e completo, existem ainda alguns pontos práticos inerentes à farmácia comunitária cujo conhecimento é escasso aquando do início da profissão. Do meu ponto de vista, considero como uma fraqueza o

aconselhamento em situações como afeções oftalmológicas ou em casos de produtos e/ou dispositivos ortopédicos, uma vez que senti uma maior necessidade em recorrer ao apoio e conhecimentos da restante equipa. Atualmente, a farmácia é composta por inúmeros serviços e é a procura para as mais distintas causas. Dessa forma, considero fundamental o conhecimento das várias linhas de serviços disponíveis na farmácia, para que o aconselhamento e acompanhamento dos utentes seja o mais rigoroso e adequado. Nesse sentido, considero também que as unidades curriculares opcionais permitem colmatar esta ligeira lacuna. Todavia, creio que seria benéfico a sua inclusão nos restantes anos do percurso académico.

3.3. Opportunities

3.3.1. Serviços disponíveis e diversificados

A Farmácia Alagoas prima em disponibilizar diversos serviços aos seus utentes, o que é uma excelente medida de satisfação e fidelização do cliente. Para além da tradicional prática e aconselhamento farmacêuticos agradavelmente reconhecidos pelos utentes, a Farmácia Alagoas disponibiliza uma vasta gama de cosmética para diferentes mercados-alvo, bem como uma enorme oferta na área da dietética, do bebé e da puericultura. Oferece ainda serviços como a medição de alguns valores bioquímicos sanguíneos (como colesterol, ácido úrico, glicemia, triglicéridos, hemoglobina), a medição da tensão arterial, a avaliação do peso e altura e o respetivo Índice de Massa Corporal do utente, serviço de nutrição e nutrição desportiva, serviço de podologia, administração de injetáveis e serviço ao domicílio. De realçar que a gratuidade do serviço de medição da tensão arterial, além de fomentar aquela que é a preocupação maior do farmacêutico, isto é garantir a saúde e segurança do utente, é uma mais-valia para a Farmácia Alagoas e é um fator influenciador de escolha e fidelidade do utente, sendo este serviço muito reconhecido.

O contacto próximo com todos estes serviços foi uma mais-valia quer pelo conhecimento adquirido, quer pela análise das necessidades demonstradas pelos utentes, principalmente ao nível da nutrição e dietética. Refiro ainda o controlo sérico dos vários parâmetros bioquímicos como fundamental no acompanhamento dos utentes e no decorrer das boas práticas farmacêuticas, de forma a promover um aconselhamento adequado. A variedade de serviços permitiu-me também ter a oportunidade de conhecer novos produtos de saúde vendidos na farmácia comunitária, o que contribuiu para a uma melhor recomendação ao utente.

A Farmácia Alagoas dispõe também de um serviço de dispensa de medicação associado a duas instituições: um Lar de Idosos e a Associação Portuguesa de Pais e Amigos do Cidadão Deficiente Mental (APPACDM) de Aveiro. O serviço com a APPACDM surgiu durante o meu período de estágio, tendo tido a possibilidade de acompanhar o processo, desde a aquisição e configuração da máquina de preparação da medicação até à sua preparação propriamente dita.

Em ambos os casos, isto é, quer para o lar quer para a APPACDM, é cedido à farmácia um guia terapêutico de cada utente, onde consta toda a medicação do mesmo, bem como a sua dosagem e posologia e é também assinada uma declaração, designada por “consentimento informado”, onde o utente autoriza a farmácia a preparar e armazenar toda a sua medicação.

Relativamente à preparação da medicação para o lar, esta é realizada semanalmente para os utentes que assim o desejam. A preparação das caixas de medicação é realizada, manualmente, na farmácia. Após essa preparação, é sempre realizada uma dupla verificação por parte de um farmacêutico, por forma a diminuir possíveis erros que possam ocorrer.

No caso do novo serviço com a APPACDM, foi necessário recorrer a um investimento numa máquina para preparação de cada blister, *fabgor medical dispenser* (ver Anexo I, Figura A). Aquando a configuração do aparelho, é introduzido no seu software o guia terapêutico de cada utente, discriminando os medicamentos, a respetiva dosagem e a posologia. Cada blister a utilizar está dividido nos diferentes dias da semana e estes estão subdivididos em células correspondentes às diferentes fases do dia, de forma a facilitar a associação da toma da medicação (ver Anexo I, Figura B).

Após a incorporação de todos os dados na máquina, é retirada da mesma uma “listagem de necessidades de medicamentos”, isto é, uma lista com os diversos utentes e a respetiva medicação a preparar, contabilizando assim o número de comprimidos necessários para a preparação do blister da semana em questão. Após verificar que todos os medicamentos estão disponíveis, é possível iniciar a preparação da medicação propriamente dita, selecionando o nome do utente no programa e o período semanal em causa. De seguida, a máquina automaticamente indica o medicamento e a respetiva quantidade a inserir, sendo que esta faz a rotação necessária a que o fármaco fique alocado a célula correta. No final de todo o procedimento, o blister é selado a frio e é realizada uma verificação da medicação, por forma a evitar qualquer erro. Por fim, o blister é devidamente identificado com o nome do utente e com a descrição da respetiva medicação (posologia, formato e cor do fármaco, data de preparação e período para a toma).

Esta aquisição foi uma vantagem para a farmácia, uma vez que, além de uma grande gestão e otimização quer do tempo, quer de recursos humanos, permite também uma diminuição considerável do erro alocado à preparação.

3.3.2. Manipulação de medicamentos

No que toca a medicamentos manipulados, estes são, segundo a definição, “*medicamentos preparados segundo fórmulas magistrais ou oficinais, cuja preparação compete às farmácias ou serviços farmacêuticos hospitalares, sob a direta responsabilidade do farmacêutico*”. Os padrões de qualidade aplicados na utilização de medicamentos manipulados estão enquadrados num sistema de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados de acordo com as normas e requisitos aprovados pelo INFARMED[®].³

A prescrição correta e adequada de determinado medicamento manipulado compete ao médico prescritor, sendo desta forma da sua responsabilidade a avaliação da segurança e eficácia do mesmo. É também da sua competência a verificação de qualquer interação com outra medicação associada, que possa colocar em causa a ação do manipulado ou a saúde do doente. Por outro lado, compete ao farmacêutico a preparação correta do mesmo, cumprindo as boas práticas instituídas e a legislação atual. O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, deve sempre ter em atenção as doses das substâncias ativas prescritas e possíveis interações, por forma a assegurar a segurança tanto do manipulado como do utente.

Durante o meu estágio na Farmácia Alagoas, tive oportunidade de recorrer à prática magistral associada ao típico farmacêutico comunitário e, por conseguinte, de preparar alguns manipulados. Contudo, sempre se trataram de preparações muito simples, reconstituição de pós, maioritariamente. Ainda assim, mesmo que pouco frequente, são realizadas também algumas pomadas e xaropes nas instalações da farmácia. Os pedidos mais específicos ou, em situações que não é favorável à farmácia a aquisição das matérias-primas necessárias à preparação de certos manipulados para a procura no mercado, estes são solicitados a terceiros, nomeadamente, a Farmácia dos Clérigos no Porto.

As monografias e boletins de análise de cada matéria-prima estão arquivadas na farmácia. Deve ser dada especial atenção às condições de armazenamento e conservação destas substâncias, a fim de evitar qualquer contaminação ou degradação. Estão definidas pelo INFARMED[®] todas as matérias-primas que, por razões de saúde pública, não podem ser utilizadas para prescrição e preparação de medicamentos manipulados, sendo definidas as condições da sua proibição.⁴

Relativamente à preparação propriamente dita, esta requer sempre o preenchimento adequado de uma ficha de preparação referente ao manipulado em causa (ver Anexo II). Nesta vem descrito o procedimento realizado, bem como as matérias-primas utilizadas e respetivas quantidades. Posteriormente, e segundo a legislação em vigor, é feito o cálculo para o preço final do medicamento, tendo em consideração os honorários da preparação, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem, adicionando, no final, o respetivo valor de Imposto de Valor Acrescentado.⁵ No caso de ser necessária a dispensa de dispositivos auxiliares de administração, estes deverão constar também na ficha do manipulado. Por fim, o produto é rotulado, sendo este devidamente preenchido com a identificação do produto, a sua dosagem e o prazo de validade correspondente, o utente a quem se destina, o médico prescriptor, a identificação da farmácia e o contacto telefónico da mesma. Na ficha de preparação do manipulado, deve também ser colocada uma cópia da receita do mesmo.

3.3.3. Formação

Considero como uma oportunidade relevante as formações às quais tive a oportunidade de frequentar, de forma a explorar e expandir o meu conhecimento, desde a área da dermocosmética a diversos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). Considero de extrema importância todos os profissionais manterem o seu conhecimento atual e multidisciplinar, não só do ponto de vista do enriquecimento pessoal, mas também para a prestação de um melhor serviço. No âmbito da farmácia comunitária, é ainda de maior interesse o conhecimento de diversos e novos produtos que sejam lançados no mercado, por forma a dar resposta à procura do consumidor e aconselhá-lo de forma correta e bem formada. Um utente satisfeito com o seu atendimento, é uma vantagem e fidelidade para a farmácia.

3.4. *Threats*

3.4.1. Medicamentos esgotados

Uma das ameaças mais sentidas durante o estágio prendeu-se com o período de falta de determinados medicamentos muito procurados pelos utentes, nomeadamente, a Aspirina GR[®], 100 mg, comprimidos gastrorresistentes contendo a substância ativa ácido acetilsalicílico, indicada como antiagregante plaquetário em situações clínicas onde existe risco de formação de coágulos⁶, e o Lasix[®] 40 mg, comprimido contendo a substância ativa furosemida, indicado para o tratamento de edemas de origem cardíaca, hepática ou renal ou para o tratamento da

hipertensão arterial⁷. A falta de medicação foi um fator de tensão para os utentes, uma vez já fidelizados à marca em causa.

3.4.2. Grandes superfícies

Atualmente, ainda é notório que uma grande percentagem da população apresenta restrições nos seus gastos mensais. Muitos referem o custo de alguns produtos e medicamentos como elevado, ficando, por vezes, o tratamento ideal comprometido por razões financeiras.

Neste sentido, as grandes superfícies comerciais continuam a ser uma ameaça à farmácia no que respeita os MNSRM ou outros artigos de saúde também vendidos em farmácia, visto que possibilitam a aquisição a um preço mais favorável.

3.4.3. Credibilidade dos genéricos

Os mitos sobre a eficácia dos medicamentos genéricos ainda são muito prevalentes na população, o que muitas vezes se torna um impedimento aquando o aconselhamento farmacêutico. Embora na definição de medicamento genérico, pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, esteja descrito que estes têm a “*mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica*”⁸ e que, após a realização de estudos de biodisponibilidade, demonstram bioequivalência relativamente ao medicamento de referência, muitos são os utentes que ainda assim colocam barreiras na sua aquisição.

Considero que este tema deveria ser clarificado por parte do setor farmacêutico junto à população em geral, apostando numa maior divulgação pública sobre os testes e custos a que são sujeitos aquando o seu desenvolvimento.

4. Casos Práticos

Na prática diária, o mais habitual é o utente dirigir-se à farmácia com alguma sintomatologia para a qual procura uma solução, pretendendo sempre uma opinião do farmacêutico. É da responsabilidade deste avaliar, caso a caso, as informações disponibilizadas pelo utente e as necessidades apresentadas, por forma a conceder o melhor aconselhamento, seja ele farmacológico ou não, bem como garantir o correto e racional uso do medicamento. Indico, abaixo, alguns casos que surgiram no meu estágio, sustentando a decisão tomada para cada.

1. Mulher, 32 anos, referindo polaciúria desde a noite anterior e com ligeiro ardor, sintomatologia esta tipicamente associada a infeção urinária. Utente refere ter com alguma frequência este tipo de infeções, tendo por isso recorrido à farmácia rapidamente. Após questionada, a utente nega qualquer estadio de febre ou a presença de sangue na urina. Aconselhei a toma diária de Cysticlean[®] que tem por base na sua constituição arando vermelho. Este tem uma ação anti-sética urinária, uma vez que impede a adesão das bactérias às mucosas, reduzindo assim a probabilidade de infeção e auxiliando no combate das mesmas. Alertei para o facto de o produto poder não surtir efeito no caso da infeção já estar instalada. Nesse sentido e na hipótese de os sintomas permanecerem ou aumentarem, reforcei que recorresse ao aconselhamento médico.

2. Homem, com cerca de 50 anos, chega a farmácia e indica que deseja Imodium Rapid[®]. Tendo em conta a indicação desse mesmo medicamento e após o utente ter referido que era para si, questionei o senhor sobre o seu estado de saúde, desde há quanto tempo, se teria comido algo não habitual e em mais sintomas, nomeadamente vómitos. O utente negou a existência de vómitos e qualquer estado de febre até então e referiu que já se encontrava assim desde o fim do dia anterior, tendo cerca de 6 dejeções de consistência líquida desde então. Questionei ainda se verificava algum sangue nas fezes ou descoloração das mesmas, tendo este negado. Após indicar a ingestão abundante de líquidos com o intuito de repor a hidratação corporal, dispensei o produto requerido clarificando qual a sua posologia. Aconselhei o recurso a probióticos para contribuir na regularização a flora intestinal e como ajuda no termo do estado diarreico. Contudo, por questões económicas, o utente optou por não complementar o tratamento sugerido. Alertei ainda para recorrer ao médico caso a situação agravasse.

3. Casal, com cerca de 45 anos, que fazia diariamente sinvastatina 20 mg para o controlo do colesterol, com queixas de dores musculares. Desde há três meses, passaram a tomar BioActivo de Arroz Vermelho[®] e recorrem à farmácia para medição e controlo do colesterol. Efetivamente, os valores de colesterol de ambos mantêm-se controlados após substituição da medicação. Tal como este casal, cada vez mais, deparamo-nos na farmácia com utentes com maior interesse em produtos naturais cujo efeito seja demonstrado. Desta forma, é fundamental a farmácia poder oferecer soluções que correspondam às expetativas e a cada tipo de utente que servimos ao balcão.

5. Conclusão

As farmácias são diferenciadas por parte dos utentes, pelos acessos e serviços disponíveis, mas, principalmente, devido ao aconselhamento e acompanhamento prestado pelo farmacêutico enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento. O fator empatia é o mais precioso na prática e fidelização dos utentes à farmácia, uma vez que estes têm a necessidade de sentir abertura, disponibilidade e atenção por parte de quem os atende. Considero gratificante ter estagiado na Farmácia Alagoas, pois foram muitas as situações em que o reconhecimento da profissão farmacêutica foi feito por parte dos utentes, assim como elogiado o trabalho dos profissionais que nela trabalham, referindo a preferência pelo atendimento e pela equipa.

Apesar do período de estágio nunca ser suficiente para desempenhar todas as funções inerentes ao farmacêutico comunitário na sua plenitude, a minha passagem na Farmácia Alagoas permitiu, sem dúvida, enriquecer e consolidar, tanto a nível teórico como prático, os conhecimentos adquiridos nos últimos cinco anos e aplicá-los, visando sempre o interesse, segurança e bem-estar do utente. A grande variedade de produtos e serviços disponíveis permitiu-me adequar as melhores opções a cada situação e pessoa com que me deparava na farmácia.

Destaco algumas unidades curriculares do plano do MICF, nomeadamente, todas as Farmacologias, Farmácia Clínica, Indicação Farmacêutica e Farmacoterapia, como fundamentais na prática corrente da farmácia comunitária e no aconselhamento ao utente. Considero ainda que há uma crescente procura e necessidade de indicação de produtos nas áreas da Fitoterapia e Dermocosmética, sendo estas unidades curriculares cada vez mais importantes no destaque de outras de vertentes da farmácia comunitária.

Termino este relatório, enaltecendo a primazia da Dr.^a Carla Meleiro em valorizar o profissionalismo e a formação académica dos seus profissionais de saúde, sendo tal traduzido pelo rácio de farmacêuticos empregados na Farmácia Alagoas perante o número de técnicos. É bom vermos que a profissão e formação farmacêutica é valorizada e reconhecida e que o princípio de contratação ainda é boa prática corrente.

6. Referências

1 – Farmácia Comunitária, *Ordem dos Farmacêuticos*. (Consultado a 12 de julho de 2019). Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>

2 – Ministério da Saúde; *INFARMED* - Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. (Consultado a 15 de julho de 2019). Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872

3 – INFARMED, I.P. Medicamentos manipulados. (Consultado a 20 de julho de 2019). Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DitxSusAw%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=1487057&_101_type=content&_101_urlTitle=medicamentos-manipulados&inheritRedirect=false

4 – Ministério da Saúde; Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril - Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22. (Consultado a 20 de julho de 2019). Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf

5 – Ministérios da Economia e da Saúde: Portaria no769/2004 de 1 de julho. Diário da República no 153 - Série I-B, (2004) p. 4016-4017.

6 – INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento Aspirina[®]. (Consultado a 21 de julho de 2019). Disponível em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=640&tipo_doc=rcm

7 – INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento Lasix[®]. (Consultado a 21 de julho de 2019). Disponível em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4904&tipo_doc=rcm

8 – Ministério da Saúde; Decreto-Lei n.º 176/2006 - Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30 p.6297-6383. (Consultado a 21 de julho de 2019). Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/540387/details/maximized>

7. Anexos

Anexo I



Figura A - Fagor medical dispenser



Figura B - Exemplo de um blister concluído pela fagor medical dispenser.

Anexo II – Exemplar da Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Medicamento: _____

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (mL ou unidades) contém _____ g (mL) de _____

Forma farmacêutica: _____ Data de preparação: _____

Lote: _____ Quantidade a preparar: _____

Matérias-primas	Lote	Origem	Quantidade para 100g ou mL	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador e data	Rubrica do supervisor e data

Preparação

1.	Rubrica do operador
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	

Rubrica do Director Técnico _____ Data _____

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Embalagem

Tipo de embalagem: _____

Capacidade do recipiente: _____

Material da embalagem	Lote	Origem

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: _____

Prazo de utilização: _____

Nome, morada e telefone do utente

Nome do prescritor: _____

Posologia: _____

Nome do operador: _____

Rubrica do Director Técnico: _____ Data _____

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		Quantidade e a usar	Factor multiplicativo	Valor da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade e unitária	preço			
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
Subtotal A							

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	Forma farmacêutica	Quantidade	F(€)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base				x	=
Valor adicional			x	x	=
Subtotal B					

MATERIAL DE EMBALAGEM

Material de embalagem	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
Subtotal C				

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3
+ IVA

D

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor
E			

PREÇO FINAL: D + E

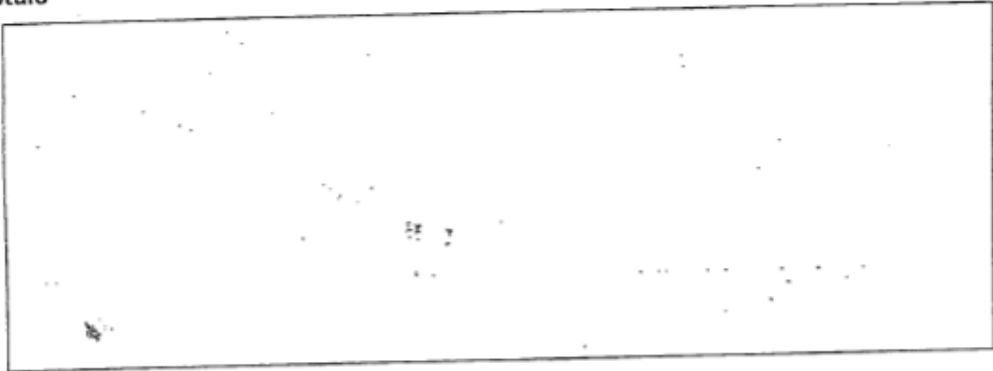
Operador: _____

Supervisor: _____

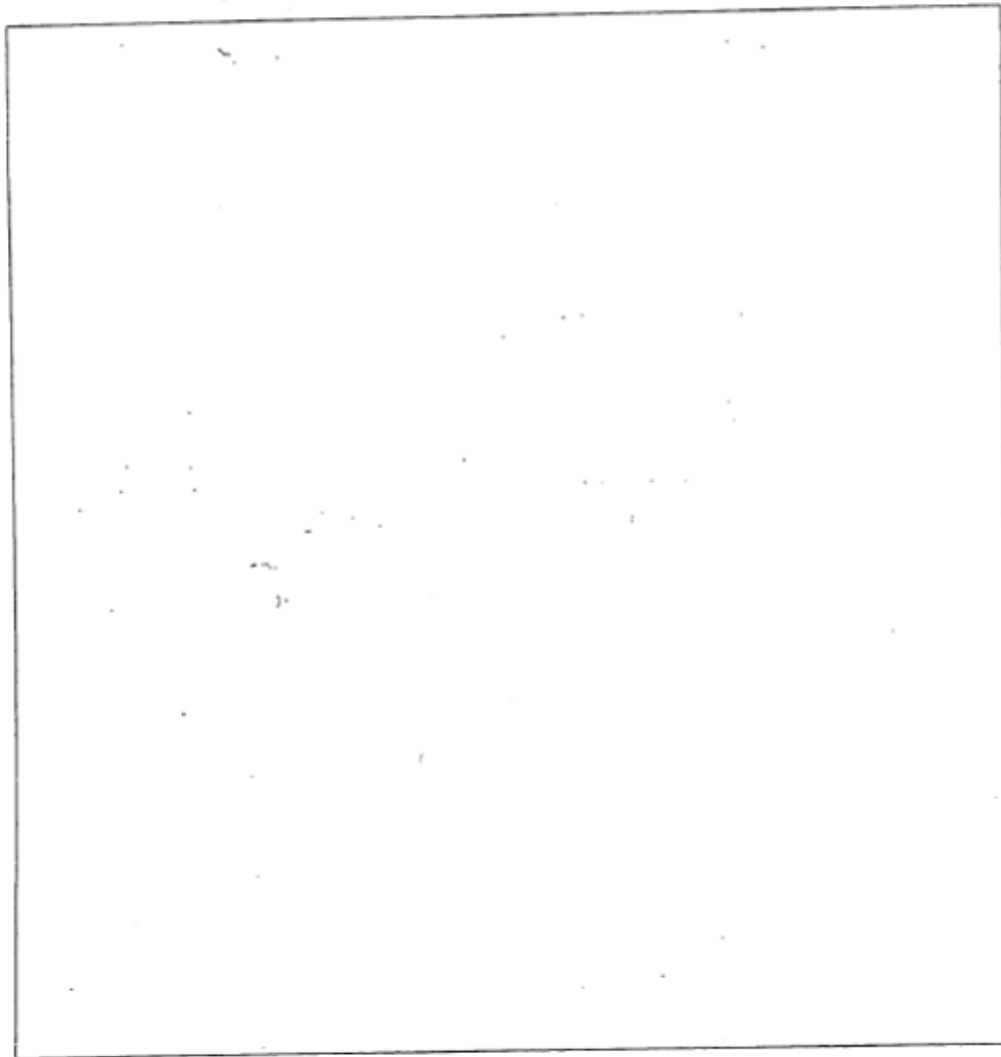
Rubrica do Director Técnico _____ Data _____

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Rótulo



Cópia da receita



Rubrica do Director Técnico _____ Data _____

Parte III

Monografia

O Transplante do Microbiota Fecal como Nova Abordagem Terapêutica

Lista de Abreviaturas

CDI – Infecção por *Clostridium difficile*

HSP – *Heat Shock proteins*

NODr – Recetores *nucleotide-binding oligomerization domain-like*

PAMPs – *Pathogen Associated Molecular Patterns*

TLR – Recetores *Toll-like*

TMF – Transplante do Microbiota Fecal

Resumo

Vivemos uma Era em que, por vezes, o uso de antibióticos não é o adequado ou a sua toma não é corretamente seguida, o que, conseqüentemente pode não só conduzir ao aparecimento de estirpes bacterianas resistentes, mas também a alterações sistémicas e gastrointestinais com impacto na saúde humana. O equilíbrio da flora intestinal, designado *microbiota*, é essencial para a prevenção de diversas patologias. A modulação do microbiota através da prescrição de antibióticos implica sempre um novo reequilíbrio em função do espetro de ação do mesmo, o que pode proporcionar o crescimento de algumas espécies patogénicas que até então apenas existiam em quantidades inofensivas. Além dos antibióticos, outros fatores podem estar na origem deste desequilíbrio da composição do microbiota intestinal, nomeadamente a dieta, hábitos de higiene e estilos de vida associados ao stress.

Estudos recentes sugerem que há uma relação entre as alterações na composição do microbiota intestinal e o desenvolvimento de diversas patologias humanas, tais como a diabetes *mellitus*, a doença inflamatória intestinal e patologias neurológicas, apesar da sua causalidade ainda não estar devidamente comprovada.¹

Após um desequilíbrio da flora intestinal, podem usar-se diferentes métodos para repor o seu estado inicial, desde alterações na dieta diária ao recurso a pré e probióticos. Uma terapêutica inovadora que está a ser aprofundada em distúrbios intestinais é o transplante do microbiota fecal (TMF).

Esta revisão de literatura tem como objetivo sumarizar e destacar alguns pontos mais relevantes do avanço da ciência na realização do TMF, evidenciando tanto as suas vantagens e desvantagens, bem como as perspetivas futuras enquanto terapêutica inovadora.

Palavras-chave: Transplante do microbiota fecal; Microbiota; *Clostridium difficile*; Equilíbrio; Probióticos.

Abstract

Over the past few decades, with special emphasis in recent years, antibiotics are being misused. Several examples may be anticipated, but the most obvious are related to erroneous medical prescriptions and/or the lack of compliance of patients regarding the proper consumption of these drugs. Consequently, this promotes, not only the development and growth of multiresistant bacterias, but also modifies the balance that normally exists in the gut microbiota, a dynamic ecosystem of different microorganisms that inhabit the human gut and exert local and systemical physiological effects. This balance is crucial to prevent the development of many different diseases, including inflammatory bowel disease, diabetes and a wide range of neurological disorders.. Every time an antibiotic is prescribed, the physiological equilibrium between these microorganisms and the host is disturbed and thus, is crucial to reestablish the natural balance of the microbiota, Of note, not only the antibiotics, but also other factors such as the diet, lifestyle and hygienic habits, can disturb the gut microbiota.

Once the equilibrium of the gut microbiota is disrupted, there are different methods to restore the initial status, such as dietary modifications or the use of prebiotics and probiotics. A novel approach, which is being applied in clinical setting is the fecal microbiota transplantation (FMT).

This review summarizes some of the most relevant aspects regarding the use of FMT in the clinical practice and highlights its advantages and disadvantages. The future perspectives on the use of FMT as an established clinical approach will also be discussed.

Keywords: Fecal microbiota transplantation; Gut microbiota; *Clostridium difficile*; Balance; Probiotics.

I. Introdução

I.1. Contexto histórico

Apesar de ser atualmente uma terapêutica inovadora e em estudo para diversas patologias, existem referências ao uso de fezes como terapêutica há 2500 anos.¹ Na prática da Medicina Tradicional Chinesa, suspensões de fezes eram administradas oralmente para tratar diversas patologias do trato gastrointestinal, nomeadamente a diarreia crónica e o envenenamento. Por outro lado, na prática veterinária do mundo ocidental, há registo de infusões feitas com matéria proveniente da flora intestinal para o tratamento da acidose ruminal, ainda durante o século XVII. Contudo, os primeiros registos da aplicação desta terapêutica em humanos remontam ao ano de 1958, quando Eiseman reportou que a transplantação fecal era eficaz no tratamento da diarreia crónica induzida por antibióticos de largo espectro.¹ Eisman utilizou enemas com fezes processadas de doadores saudáveis e administrou-os em quatro indivíduos com colite pseudomembranosa grave, uma forma grave de inflamação intestinal induzida pelo *Clostridium difficile*, tendo sido a terapêutica de grande sucesso.²

A literatura refere também que Élie Metchnikoff, um cientista ucraniano, observou que a longevidade das camponesas búlgaras era particularmente superior quando comparado com outras nacionalidades.² Élie relacionou tal facto com a maior taxa de consumo de leite fermentado. Em 1907, publica um livro intitulado *The Prolongation of Life*, onde defende que o consumo de bactérias produtoras de ácido láctico inibe as bactérias patogénicas que residem no trato gastrointestinal, promovendo assim uma vida saudável e uma maior longevidade. Desta forma, Metchnikoff introduziu, no início do século XX, o conceito de manipulação do microbiota intestinal com o intuito de promover a saúde.²

I.2. Microbiota: definição e relevância fisiológica

O trato gastrointestinal alberga uma imensidade de bactérias, vírus, fagos, fungos e outros microrganismos que constituem assim o microbiota intestinal.² Aqui ocorrem inúmeros processos, quer metabólicos, imunológicos ou ainda de carácter inflamatório, sendo desta forma o trato digestivo fundamental para a homeostase do organismo.

Estima-se que o trato gastrointestinal seja constituído por cerca de 100 biliões de microrganismos, o que se traduz em aproximadamente 2 milhões de genes,

comparativamente a 23.000 genes humanos. Os genes do microbiota humano ultrapassam, em cem vezes, o número de genes humanos. Vários estudos sugerem também que, cerca de 20% das moléculas presentes no sangue, são produzidas pela flora intestinal.^{1,3} A maioria das bactérias que constituem o microbiota intestinal pertencem ao Filo *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, mas também se verifica a presença de *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrumicrobia* e *Fusobacteria*. Contudo, a composição do microbiota varia de pessoa para pessoa, podendo influenciar assim o estado de saúde da mesma.³

O microbiota intestinal desempenha um papel importante na saúde humana, pois está envolvido em vários processos complexos. Neste contexto, são de destacar: 1) a síntese de vitaminas essenciais, 2) a hidrólise de hidratos de carbono complexos, 3) o desenvolvimento e maturação do sistema imune, 4) a regulação da motilidade gastrointestinal, 5) a proliferação celular e finalmente a 6) a diferenciação da barreira epitelial intestinal.⁴

A importância do microbiota intestinal na produção de algumas vitaminas, nomeadamente, as do grupo B e K, é absolutamente essencial. Com efeito, as vitaminas do complexo B são essenciais para a produção de energia em qualquer célula do organismo. Como o organismo humano não consegue sintetizar estas vitaminas por si só, a natureza providencia-as de uma forma eficaz através da produção contínua das vitaminas do complexo B pela flora intestinal.

Estudos recentes sugerem que o microbiota intestinal exerce funções pleitrópicas *in vivo*, com consequências não só ao nível gastrointestinal, mas também sistémica.² Por um lado, o microbiota intestinal produz metabolitos, designados *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs), que são reconhecidos por recetores localizados na mucosa intestinal, nomeadamente, os recetores *Toll-like* (TLR) e os recetores *nucleotide-binding oligomerization domain-like* (NODr), ativando desta forma a resposta imune. Por outro lado, as bactérias comensais conseguem inibir a adesão e o crescimento das bactérias patogénicas, quer por produção de bacteriocinas, quer pelo consumo competitivo dos nutrientes disponíveis ou ainda por colonização competitiva da própria mucosa intestinal.²

A ação das bactérias também pode ser indireta, resultando da indução da resposta imune inata e adaptativa e consequente interferência com a proliferação das bactérias patogénicas. Além disso, algumas bactérias do microbiota demonstram ter efeitos protetores sobre o próprio ecossistema intestinal. Por exemplo, as bactérias *Lactobacillus* induzem as células epiteliais da mucosa a produzir *heat shock proteins* (HSP), protegendo o lúmen intestinal do stress oxidativo que, em última instância, poderia ter efeito bactericida.²

Finalmente, o microbiota intestinal tem ainda um efeito protetor da barreira epitelial do intestino. Ao induzir a expressão de proteínas das *tight junctions* impede a translocação de bactérias e dos seus metabolismos para a mucosa do hospedeiro. Neste caso, a alimentação por sonda influencia a prevenção da integridade do epitélio da mucosa intestinal, diminuindo a permeabilidade da mesma e reduzindo o risco de sepsis.²

Apesar da constituição do microbiota intestinal variar com a idade do hospedeiro, torna-se relativamente estável dois anos após o nascimento.¹ Fatores como a genética, o tipo de parto, o tipo de alimentação, a higiene, bem como fatores ambientais são suscetíveis de influenciar a composição do microbiota de um indivíduo nos primeiros anos de vida.⁵ Ao atingir o equilíbrio das comunidades bacterianas intestinais, estas mantêm-se praticamente estáveis toda a vida. Contudo, situações como alterações dietéticas ou uso de antibióticos podem ser causa de desequilíbrios ao nível da riqueza, diversidade ou capacidade metabólica no microbiota, originando situações de disbiose intestinal grave.

Alterações da diversidade ou da capacidade funcional do microbiota intestinal estão relacionadas com várias patologias gastrointestinais, como o síndrome do cólon irritable e a doença inflamatória intestinal, mas também sistémicas, nomeadamente a esteatose hepática, a síndrome metabólica, a obesidade, entre outras.²

A evolução deste desequilíbrio resulta numa desproporção das estirpes ao nível do intestino, prevalecendo as patogénicas, o que conduz a uma maior debilidade e suscetibilidade do indivíduo.²

Neste contexto, emergiu a hipótese de que a manipulação do microbiota fecal seria uma estratégia eficaz para o controlo e tratamento de patologias cuja origem está relacionada com o desequilíbrio do microbiota intestinal, tais como a infeção por *Clostridium difficile* (CDI), a doença inflamatória intestinal, entre outras já mencionadas acima. Surge, assim, o conceito de transplante do microbiota fecal (TMF).²

1.3. O microbiota intestinal enquanto alvo terapêutico

Como referido anteriormente, a saúde intestinal é fundamental para o nosso bem-estar, pois além das funções digestivas, o intestino é também um órgão com funções importantes na defesa imunitária a nível sistémico. É fundamental que exista um equilíbrio que permita a multiplicação dos microrganismos benéficos e a redução ou manutenção dos patogénicos em níveis inofensivos.

São várias as opções já disponíveis para a modulação do microbiota intestinal, como alterações na dieta, ao uso de antibióticos ou administração de pré e probióticos. Antes de mais, é essencial distinguir os dois últimos.

Os prebióticos são compostos que promovem o crescimento e atividade das bactérias probióticas, servindo de alimento para estas. Os mais frequentemente falados são a inulina, os fruto-oligossacáridos, os galato-oligossacáridos e a lactulose. Um prebiótico tem que ser resistente às secreções gástricas e à hidrólise por enzimas digestivas, tem que ser absorvido na porção superior do trato gastrointestinal e fermentado ao nível do intestino, promovendo, deste modo, o crescimento e a atividade das bactérias do microbiota local.³

Por outro lado, os probióticos são microrganismos vivos, podendo ser os mesmos ou semelhantes aos naturalmente presentes no corpo humano. Em 2002, foram definidos pela Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação e pela Organização Mundial de Saúde como “estirpes vivas de microrganismos que, quando administrados na quantidade adequada, são uma mais-valia para a saúde do indivíduo”. Assim, a utilização de probióticos é uma estratégia de modificação do microbiota intestinal, com o intuito não só de repor o seu equilíbrio e impedir o desenvolvimento de patologias tais como as mencionadas na introdução deste trabalho⁽¹⁾, mas também de reforçar o sistema imunitário.⁶

A utilização de probióticos tem demonstrado resultados tanto ao nível da saúde gastrointestinal do adulto, bem como em perturbações intestinais infantis, - por exemplo, em situações de dor tipo cólica. Além disso, o uso de probióticos também tem sido indicado para perturbações da microflora vaginal, uma vez que os antibióticos, os espermicidas e até os anticoncepcionais orais podem alterar o ecossistema local. Assim, o recurso a probióticos pode ajudar a reparar o equilíbrio, contribuindo beneficemente em situações de afeções como vaginoses bacterianas ou infeções fúngicas.

Em contrapartida, a capacidade de colonização intestinal e a duração de ação dos probióticos não está bem descrita na literatura.² Uma revisão sistemática de 30 ensaios clínicos, envolvendo 2972 doentes em estado crítico, demonstrou que o recurso a probióticos reduziu o risco de infeção, nomeadamente o desenvolvimento de pneumonias, não tendo sortido impacto em situações diarreicas. Por outro lado, uma meta-análise de 31 ensaios, o uso de probióticos diminuiu as crises diarreicas em casos de CDI.² Além disso, o metabolismo e os efeitos fisiológicos das estirpes de probióticos variam consoante a espécie, o que, consequentemente, tem diferente impacto no organismo. Também as funções de diferentes estirpes pertencentes à mesma espécie são variáveis, assim como a variação das suas doses resultam efeitos distintos. Há ainda evidência de variação da função da estirpe consoante o

hospedeiro onde é inserida. Desta forma, é essencial verificar e fundamentar as funções dos probióticos quanto à estirpe em causa, respetiva quantidade e características individuais do hospedeiro, de modo a clarificar o seu efeito biológico e a sua eficácia.⁶

Relativamente ao recurso de antibióticos, apesar de serem a primeira linha de tratamento em doenças infecciosas, estes apresentam algumas desvantagens, como a indução da emergência de estirpes bacterianas resistentes, a destruição da flora normal, que em última instância pode conduzir ao desenvolvimento de quadros graves de colite, e a absorção sistémica.⁷ Sabe-se também que a utilização inapropriada de antibióticos, sobretudo de largo espectro, está relacionada com o desenvolvimento de algumas infeções, nomeadamente, a CDI. Com efeito, cerca de 90% dos casos de CDI surge após a toma de antibióticos de largo espectro e está na génese de uma condição clínica designada *colite pseudomembranosa*. Apesar desta patologia ser detalhada adiante, pode-se desde já mencionar que a colite pseudomembranosa se caracteriza por uma inflamação do cólon, acompanhada de episódios de diarreia sanguinolenta, dor abdominal, náuseas, vómitos e febre. É uma situação grave que resulta de um desequilíbrio do microbiota intestinal, com proliferação desmesurada do *Clostridium difficile*. Curiosamente, o tratamento de primeira linha da CDI são antibióticos, embora com taxas de resposta cada vez mais desanimadoras.

Surge assim interesse e necessidade de desenvolver uma terapêutica eficaz na recolonização do microbiota intestinal, repondo o seu equilíbrio. Neste sentido, o TMF tem surgido nos anos recentes como uma alternativa eficaz no tratamento da colite pseudomembranosa. Assim, a relevância do TMF na prática clínica e o seu potencial terapêutico serão discutidos no próximo capítulo.

2. Transplante do microbiota fecal

2.1. Definição

O microbiota intestinal é crucial não só para a saúde gastrointestinal, mas também sistémica e é tão complexo como qualquer órgão do nosso organismo. O TMF surge como um tratamento, cujo objetivo é restaurar o ecossistema intestinal normal em indivíduos com patologias ou infeções caracterizadas por disbiose grave.⁸

Este transplante consiste na colheita e processamento de matéria fecal de um dador saudável, previamente estudado, seguida do seu transplante no trato gastrointestinal de um recetor doente.² Diversas são as vias possíveis para esta administração, desde a via

nasogástrica, a endoscopia, a colonoscopia ou a utilização de enemas. Estão também descritas combinações destas vias, nomeadamente o recurso a colonoscopia e posterior utilização de enemas.

Relativamente aos critérios de *screening* dos dadores de material fecal, estes são muito específicos e detalhados, excluindo desde logo todos aqueles que apresentem risco elevado de doenças contagiosas, nomeadamente, doenças sexualmente transmissíveis, bem como indivíduos que tenham recebido, recentemente, transfusões sanguíneas. O objetivo destas restrições é a redução ao máximo do risco de transmissão de qualquer tipo de agente patogénico. Aquando a consulta com o dador, este é também questionado sobre a sua história médica (nomeadamente intervenções a que tenha já sido submetido), comportamento sexual, viagens realizadas, inserção de piercings ou qualquer outro fator que possa influenciar ou ser meio de transmissão de uma doença infecciosa. É também fundamental conhecer a história médica familiar do dador, por forma a prevenir a transmissão de qualquer doença autoimune, bem como a existência ou predisposição para desenvolver pólipos intestinais.¹

Os indivíduos dadores são também sujeitos a análises sanguíneas e da sua matéria fecal, a fim de verificar todos os critérios de inclusão necessários. Posteriormente, estes repetem os testes após um período de 3 a 6 meses para confirmação da sua aptidão como dadores.⁹

É importante referir que a composição do microbiota de cada dador é variável, o que dificulta a obtenção de um tratamento por TMF homogéneo na comunidade médica.⁹ Assim, o conhecimento aprofundado do dador e do seu microbiota é fundamental para que o transplante seja bem recebido pelo doente e tenha o menor impacto possível na sua saúde e qualidade de vida futura do mesmo.¹ Um estudo de Moavyedi *et al.* comprovou que o uso de fezes do mesmo dador alcançou a remissão da patologia em doentes distintos, quando comparado com doentes transplantados com outro material fecal.⁹

Dada a importância da escolha dos dadores, bem como dos procedimentos envolvidos aquando de um TMF, foram implementados bancos de matéria fecal, dos quais a *OpenBiome*, nos Estados Unidos, é um exemplo. Trata-se de uma organização sem fins lucrativos, cujo intuito é facilitar a recolha de fezes e o seu processamento para posterior realização de TMF. Esta instituição oferece também uma plataforma para investigação de doenças cuja causa está associada a alterações do microbiota.⁹ Atualmente, diversos são os estudos a decorrer tanto ao nível da CDI, como de outras patologias, nomeadamente, doenças hepáticas (cirrose e encefalopatia hepática), obesidade, depressão, alergias alimentares, entre outros.¹⁰

2.2. Preparação

O material fecal recolhido do dador pode ser utilizado de imediato ou congelado e armazenado para uso posterior.

Após recolha, as fezes são diluídas numa solução salina estéril numa proporção 3-5 vezes superior à quantidade inicial de material fecal, isto é, por exemplo, se a recolha for de 30 g, estas serão diluídas em cerca de 150 mL de solução. Posteriormente, a solução é homogeneizada e filtrada para descartar a presença de partículas que possam obstruir a infusão final.

Por fim, a infusão é realizada diretamente no trato gastrointestinal utilizando uma das vias mencionadas anteriormente ou, mais recentemente, é realizada uma centrifugação por forma a originar *pellets*, cuja constituição são as bactérias do dador, que serão posteriormente colocados em cápsulas de gelatina e administrados oralmente.

A preparação a partir de matéria congelada é semelhante ao descrito anteriormente, sendo também realizada uma diluição seguida de homogeneização da solução. De ressaltar que antes do congelamento do material fecal do dador, é necessário adicionar glicerol a 10% com o intuito de proteger as células microbianas das condições a que serão sujeitas. A temperatura de congelamento ainda não é consensual, contudo é preferível o seu armazenamento a -80°C , uma vez que a -20°C algumas enzimas ainda permanecem ativas.⁹

A possibilidade de congelar a matéria fecal oferece várias vantagens na prática do TMF, nomeadamente, a possibilidade de realização do transplante em centros onde não haja colheita e processamento da matéria fecal, a possibilidade de o centro recorrer a esta terapêutica imediatamente em caso de necessidade, a redução do número e frequência de *screenings* de dadores, e consequentemente, a redução de custos.⁸

2.3. Procedimento

Como já referido, diversas são as vias possíveis para depositar matéria fecal no intestino. As várias estratégias já documentadas vão desde enemas fecais a infusões, quer por via duodenal ou por via nasogástrica, podendo também recorrer-se a colonoscopias.¹ A seleção da via deve ser feita em função da doença que se quer tratar, da tolerabilidade do doente, das contraindicações de cada via e do custo associado. Atualmente, não existe consenso sobre qual a melhor metodologia a aplicar.

A administração por enemas, além de mais fácil de aplicar, é também mais facilmente aceite e repetido. Inclusivamente, poderá ser realizado em casa pelo doente, com alguma ajuda. Contudo, os enemas não ultrapassam o angulo esplénico, sendo necessária a repetição das administrações, de forma a obter a alteração do microbiota desejável.

No caso da colonoscopia, esta permite uma distribuição do material fecal do dador por todo o cólon, podendo seguir-se aplicações por enema caso seja necessário. Os resultados iniciais são mais rápidos, porém, para além da renitência dos doentes a esta intervenção, a colonoscopia é uma técnica mais complexa e tem associado um risco, embora mínimo, de perfuração intestinal.

Por último, no caso da sonda nasogástrica ou da sonda duodenal, estas necessitam de um menor volume de matéria fecal. Todavia, no caso da intubação jejunal esta é tecnicamente exigente e morosa, requer sedação, e pode originar maior relutância por parte dos doentes.¹¹ A via nasogástrica demonstrou ser tão eficaz quanto a colonoscopia no que remete ao tratamento, para além de que a segurança e a aceitação da intervenção por parte do doente é superior. De ressaltar que ao administrar a matéria fecal quer por via nasogástrica, quer por via nasojejunal, praticamente todo o trato gastrointestinal é exposto à preparação, o que promove o sucesso da terapêutica.¹²

Habitualmente, são administrados 2 L de uma solução de macrogol, um modificador da motilidade intestinal designado por laxante osmótico, por via oral, no dia anterior à intervenção, de modo a preparar o trato intestinal para a infusão. Após TMF, o período de alteração do microbiota intestinal do hospedeiro é variável e influenciado pelo grau e tipo de patologia em causa.¹

2.4. Aplicações clínicas do transplante do microbiota fecal

2.4.1. **Infeção por *Clostridium difficile* (CDI)**

A CDI é uma das patologias mais comuns associada a cuidados de saúde e, como mencionado anteriormente, surge, na maioria dos casos, após a toma de antibióticos de largo espectro. Devido à sua agressividade clínica, caracterizada tipicamente por diarreias sanguinolentas, a colite pseudomembranosa, é considerada uma das maiores causas de morbidade e mortalidade nos doentes hospitalizados. O desfecho deste quadro clínico está associado a alterações moleculares e metabólicas, onde predominam alterações hidroeletrólíticas e hematológicas.⁸

Apesar da panóplia de antibióticos disponíveis para o tratamento desta infecção, a taxa de resposta tem vindo a decrescer de forma sustentada. Assim, torna-se imperativo encontrar formas alternativas de tratamento. É precisamente neste contexto que emerge uma das principais aplicações terapêuticas do transplante do microbiota fecal, o tratamento da colite pseudomembranosa, contando já vários casos de sucesso no tratamento de doentes onde a antibioterapia não surtiu efeitos.⁸

O *C. difficile* é transmitido por via fecal-oral. A infecção propriamente dita requer a presença da bactéria no organismo ou a sua aquisição por via exógena e adicionalmente, alteração da composição da flora intestinal. São vários os fatores que aumentam o risco de infecção, nomeadamente, a idade avançada, a hospitalização, o uso recente de antibióticos, entre outros. Nestas condições, o microbiota intestinal encontra-se vulnerável, por perda de bactérias comensais, quer por modificações do ambiente no lúmen intestinal, tais como alterações da motilidade intestinal e escassez de nutrientes, que o tornam adverso. Desta forma, a proliferação do *C. difficile* torna-se favorável.

Uma vez estando a bactéria presente no intestino grosso, esta irá proliferar. Como o microbiota intestinal normal se encontra fragilizado, a bactéria tem maior poder em induzir a infecção, aumentando a produção de toxinas. As toxinas A e B induzem a inflamação intestinal e rutura do epitélio do cólon com formação de uma pseudomembrana, resultando em dor abdominal, febre e diarreia.⁸

A primeira linha de tratamento, de acordo com as *guidelines*, é a administração de metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina. Contudo, mais de 60% dos indivíduos nestas linhas de tratamento apresentam recidivas.

Recentemente, a eficácia do TMF tem sido avaliada enquanto forma de tratamento da CDI com recidivas, tendo alcançado inúmeras evidências da sua efetividade.

3. Ensaio Clínicos

A potencialidade do TMF no tratamento de infeções adquiridas na comunidade e nosocomiais graves, como é o caso da colite pseudomembranosa, é de tal forma evidente que vários são os ensaios clínicos em curso para validar a sua aplicação na prática clínica em larga escala.

De facto, investigações em indivíduos submetidos a TMF demonstram que existem limites de resiliência do microbiota do hospedeiro à exposição a antibióticos e que

comunidades microbianas completamente renovadas podem ser alcançadas em doentes, por implementação direta do microbiota do dador.¹³

Em 2013, foi realizado um estudo na Holanda, por van Nood *et al.*, num grupo de 42 indivíduos. Estes foram randomizados em três grupos: um recebeu vancomicina (500 mg via oral, quatro vezes por dia durante quatro dias) seguida de lavagem intestinal e subsequente TMF por infusão nasoduodenal; outro recebeu vancomicina seguida de lavagem intestinal; e o terceiro grupo recebeu apenas vancomicina com a posologia acima mencionada.⁸

No primeiro grupo, 15 dos 16 indivíduos resolveram a CDI (94.1%), sendo que 13 necessitaram apenas de uma infusão e 2 indivíduos necessitaram de múltiplas infusões. Já no caso dos indivíduos que receberam o tratamento com a vancomicina seguida de lavagem, apenas 3 dos 13 resolveram a infeção (23%) e, no caso, dos que apenas receberam tratamento com a vancomicina, os resultados foram semelhantes, visto que apenas 4 dos 13 doentes viram a infeção resolvida (31%). De ressaltar que não houve diferenças no que respeita a efeitos adversos entre os três grupos do estudo.⁸

Num outro estudo, este decorrido em Itália, foram randomizados 39 indivíduos para receberem terapêutica com TMF (por colonoscopia) + vancomicina (125 mg quatro vezes por dia durante três dias) ou apenas tratamento com vancomicina (125 mg quatro vezes por dia durante dez dias, seguida de 125-500 mg/dia a cada 2-3 dias durante três semanas). Os autores concluíram que cerca de 90% dos indivíduos que receberam o tratamento com infusões fecais resolveram a CDI (18/20), comparativamente a 26% do outro ramo do ensaio (5/9). Não houve eventos adversos graves a reportar.

Por conseguinte, o TMF é recomendado como opção de tratamento em situações de colite pseudomembranosa recorrente, tanto moderada como severa, e sendo inclusivamente já referido nas *guidelines* da Sociedade Europeia para Microbiologia e Doenças Infecciosas (*European Society for Microbiology and Infectious Disease*) e do Colégio Americano de Gastroenterologia (*American College of Gastroenterology*).⁸

Outros estudos permitiram concluir sobre a eficácia do TMF, consoante a via de administração utilizada. Os transplantes realizados através de colonoscopia foram aqueles que demonstraram melhores resultados de resolução de infeção, sem eventos secundários a reportar.

Diversos estudos decorreram também no sentido de avaliar e comparar a eficácia de um ou mais transplantes fecais num mesmo indivíduo.¹ Isto é, se o processo, quando repetido no tempo, se tornaria mais eficaz no tratamento da patologia em causa. Na maioria dos casos, é necessário recorrer a infusões repetidas para completa resolução da patologia.

Desta forma e com base na literatura, podemos concluir sobre a segurança do transplante do microbiota fecal, da sua boa tolerabilidade e pelo potencial terapêutico superior à convencional antibioterapia.⁸

Uma vez que vivemos uma época de elevadas resistências aos antibióticos disponíveis no mercado, o desenvolvimento e aplicação de terapêuticas alternativas como o TMF são uma mais-valia não só para a saúde individual, permitindo o recurso a terapias eficazes, mas também para a comunidade, pois, diminuindo o recurso a antibióticos, poder-se-á trabalhar no sentido de diminuir a emergência de bactérias multirresistentes.

O sucesso da terapêutica associada ao TMF veio introduzir novos conceitos de ecologia microbiana no ramo da medicina, emergindo assim uma nova classe de fármacos: terapêuticas do microbiota.¹³

4. Vantagens e desvantagens do transplante do microbiota fecal

A principal vantagem desta estratégia comparativamente à utilização de probióticos está relacionada com a sua constituição, uma vez que o recurso à matéria fecal propriamente dita e o seu processamento permitem recuperar e incluir praticamente toda a flora de um dador saudável, desde bactérias, a vírus, eucariotas e metabolitos.²

Relativamente, aos eventos adversos associados à transplantação fecal, estes podem ser divididos em dois grupos: os que advêm do procedimento médico propriamente dito (por exemplo, perfuração ou hemorragia no caso das colonoscopias) e os que estão relacionados com as fezes e o seu dador (risco de infeção). A diarreia é um dos eventos adversos mais identificados no dia do transplante, aquando a implementação da infusão como técnica clínica. Sinais como vómitos e cólicas são também referidos numa amostra minoritária de indivíduos.¹

É importante mencionar que o principal risco associado ao TMF é a possibilidade de transmissão de agente patogénicos do próprio dador, daí que a seleção dos mesmos seja muito rigorosa.³

Os indivíduos sujeitos ao TMF devem ser devidamente acompanhados e monitorizados, no sentido de avaliar a progressão da patologia existente. As informações sobre o estado do doente quando comparado com a fase pré-transplante, assim como a alteração na consistência ou cor das fezes e do número de defecações diárias são dados

relevantes aquando o *follow-up* destes doentes, a fim de concluir sobre a eficácia do tratamento.¹⁴

5. Perspetivas

Nos últimos anos, tem sido avaliado um novo método, não invasivo, para a realização do TMF, através da administração de cápsulas por via oral. Apesar de este método ter já sido referido anteriormente neste relatório, é alvo de discussão mais cuidado neste capítulo, dado o seu potencial futuro. Numa análise realizada por Hirsch *et al.* em 19 indivíduos com CDI recorrente, verificou-se resolução da infeção em 13 doentes após uma toma única. Dos indivíduos que não responderam ao tratamento inicial, quatro também resolveram a infeção após subsequente toma, o que se traduz numa resolução cumulativa de 89% (17/19). Tal resultado aproxima-se das percentagens verificadas com os procedimentos de transplante invasivos.⁸

A melhoria e efetividade da técnica continuam sob estudo, de forma a torná-la não invasiva e, conseqüentemente, mais cómoda para o doente. Nesse sentido, a administração por via oral, para além da vantagem referida, demonstrou ser segura e efetiva. Contudo, apesar de ser uma via promissora, são necessários mais estudos de forma a sustentar esta técnica.

Apesar da aplicação inicial do FMT no tratamento da colite pseudomembranosa, a resposta de outras patologias a esta técnica, caracterizadas também pela disfunção ou desequilíbrio do microbiota, tem também sido testada. São exemplo a Doença Inflamatória Intestinal e o Síndrome do Intestino Irritável. Nestas situações, os estudos ainda são preliminares, mas o intuito é o desenvolvimento de protocolos *standard* para a utilização do TMF como opção terapêutica.⁸

Alguns estudos mais recentes, demonstraram também haver potencial na utilização do TMF para o tratamento de outras patologias, nomeadamente, arteriosclerose, síndrome metabólica, diabetes, encefalopatia hepática e doenças degenerativas, entre outras.⁶

6. Conclusões

A constituição e o estado funcional do microbiota intestinal são fatores cruciais para a saúde humana. O seu desequilíbrio pode ser a causa do aparecimento de diversas patologias e, conseqüentemente, infecção, falha orgânica ou mesmo morte.

Cada vez mais o recurso a antibióticos encontra-se comprometido, devido ao desenvolvimento gradual de resistências. Desta forma, a escolha do TMF como opção terapêutica é já uma realidade segura e eficaz. É uma técnica mais efetiva do que o uso de probióticos, uma vez que há infusão de uma quantidade de bactérias muito superior, possibilitando assim a reposição da flora intestinal. Além disso, a administração de material fecal proporciona uma alteração da flora intestinal por um longo período de tempo, contrariamente aos probióticos que apenas colonizam temporariamente o lúmen intestinal.¹³

A escolha do dador mais adequado ao doente deverá ser muito rigorosa, uma vez que a própria constituição das fezes é um parâmetro a ter em conta para um transplante bem-sucedido.⁹ A avaliação da via a utilizar é fundamental, bem como o rigor e as boas práticas laboratoriais durante todo procedimento inerente à preparação da matéria fecal a administrar, por forma a que o tratamento seja eficaz e assegure os menores riscos ao doente. A escolha, a colheita e a manipulação da matéria fecal constituem etapas críticas, aquando o recurso ao TMF, uma vez que podem estar na origem de contaminação ou transmissão de patologias infecciosas ao doente em causa.

Apesar dos riscos inerentes à técnica, a investigação de terapêuticas utilizando o microbiota fecal apresenta resultados muito promissores, sendo uma área em crescimento exponencial. Apesar de algumas barreiras do ponto de vista ético ainda estarem presentes, tanto o desenvolvimento de novas metodologias para a realização do transplante, como a divulgação dos benefícios da própria técnica serão formas de a tornar mais aceite na sociedade.

7. Referências

- 1 – Vrieze A., Groot P. F., Kootte R. S., Knaapen M., van Nood E., Nieuwdorp M. Fecal transplant: A safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27 (2013) 127-137.
- 2 – Limketkai B. N., Hendler S., Ting, P., Parian A. M. Fecal Microbiota Transplantation for the Critically Ill Patient. *Nutrition in Clinical Practice* Volume 00 Number 0. Dec 2018 1-7.
- 3 – Xiao J., Peng Z., Liao Y., Sun H., Chen W., Chen X., Wei Z., Yang C., Nusser A. K., Liu J., Yang W. Organ transplantation and gut microbiota: current reviews and future challenges. *American Journal of Translational Research*. 2018; 10(11): 3330-3344.
- 4 – Borody, T.J. and J. Campbell, Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012. 41(4): p. 781-803.
- 5 – Palmer C., Bik E.M, DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O, Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol*. 2007 Jul; 5(7): 177.
- 6 – Zeng W., Shen J., Bo T. Peng L., Xu H., Nasser. M.I., Zhuang Q., Zhao M. cutting edge: probiotics and Fecal Microbiota Transplantation in Immunomodulation. *Journal of immunology Research*. 2019 Apr 16. doi: 10.1155/2019/1603758.
- 7 – Cammarota, G., Ianiro G., Bibbò S. Gasbarrini A. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *Intern Emerg Med*. 2014. 9(4): p. 365-373.
- 8 – Maida M., Mcilroy J., Ianiro G., Cammarota G. Faecal Microbiota Transplantation as Emerging Treatment in European Countries. *Springer International Publishing* ag. 2018, 177-195.
- 9 – Sunkara T., Rawla P., Ofosu A., Gaduputi V. Fecal microbiota transplant – a new frontier in inflammatory bowel disease. *Journal of Inflammation Research*. 2018;11 321-328.
- 10 – OpenBiome; (Consultado a 17 julho de 2019). Disponível *online* em: <https://www.openbiome.org>
- 11 – Kronman, M.P., Nielson, H.J, Adler, A.L., Giefer M.J, Wahbeh G., Singh, N., Zerr, D.M., Suskind D.L. Fecal Microbiota Transplantation Via Nasogastric Tube for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Jan 2013. Vol. 20 – pp 23-26.

12 – Fonseca J. Transplante fecal na infeção por *Clostridium difficile*. Associação Portuguesa de Nutrição Entérica e Parentérica. 2013 Vol. VII – Nº1 p.46.

13 – Khoruts A., Weigarden A. R. Emergence of fecal microbiota transplantation as an approach to repair disrupted microbial gut ecology. *Immunology Letters* (2014).

14 – Orenstein, R., C.L. Griesbach, and J.K. DiBaise, Moving fecal microbiota transplantation into the mainstream. *Nutr Clin Pract*, 2013. 28(5): p. 589-98.

8. Anexo

FMT Follow-Up Form



Your participation in our Quality & Safety Program is invaluable and allows us to monitor the outcomes of FMTs on a per-donor basis across our network. We appreciate your contribution to patient safety and the field of FMT. Only submit this form once the patient has been assessed for clinical cure and all sections are complete.

Unit ID: _____

Partner ID: _____

Case Information

Delivery method: Lower Delivery (250mL) Upper Delivery (30mL) Oral
 Sigmoidoscopy Upper endoscopy Capsule
 Colonoscopy Nasogastric delivery
 Enema Nasoduodenal delivery
 Other: _____

Recurrent CDI: Yes No **If recurrent, number of confirmed episodes pre-FMT:** _____

Refractory CDI: Yes **CDI Severity:** Mild-to-moderate
 No Severe
 Severe-complicated

8 Week Clinical Follow-Up

Clinical Cure: Yes **Adverse event:** Yes
 No No

If **Adverse event** is **Yes**, complete form at <http://www.openbiome.org/adverse-events>. This information will be passed on to Finch Therapeutics, OpenBiome's licensed manufacturer. A member of the Finch safety team will contact you to follow up on this report.

Please return this form to safety@openbiome.org or fax to 617-575-2201.

Glossary

Recurrent CDI: Recurrence of CDI symptoms for 48 hours or longer within 8 weeks after the completion of at least 10 days of CDI treatment.

Refractory CDI: Persistent or worsening of diarrhea characteristic of CDI and 1 of the following:

- Ongoing abdominal pain, fever (temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)
- Peripheral white blood cell (WBC) counts greater than $15.0 \times 10^9/\text{L}$ despite treatment with oral vancomycin at a dose of 500mg 4 times daily for at least 5 days

Mild-to-moderate CDI: Diarrhea plus any additional signs or symptoms not meeting severe or complicated criteria

Severe CDI: Hypoalbuminemia (albumin $< 3 \text{ g/dl}$) and WBC count $\geq 15,000 \text{ cells/mm}^3$ or abdominal tenderness

Severe-complicated CDI: Any of the following attributable to CDI:

- Admission to ICU for CDI
- Hypotension with or without requires use of vasopressors
- Serum lactate levels $> 2.2 \text{ mmol/l}$
- End organ failure (mechanical ventilation, renal failure, etc.)
- Mental status changes
- WBC $\geq 35,000 \text{ cells/mm}^3$ or $< 2,000 \text{ cells/mm}^3$
- Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- Ileus or significant abdominal distention

Clinical Cure: The absence of treatment failure.

Treatment Failure: Any of the following from 0- to 8-weeks of FMT:

- Persistence of diarrhea (> 3 unformed stool for 48 hours) with either a positive *C. difficile* toxin assay (EIA) or tcdB polymerase chain reaction (PCR) assay
- The need for additional therapy for CDI
- Colectomy
- Death directly attributable to CDI

Adverse Event: Any of the following outcomes: death, life-threatening health events, hospitalization (initial or prolonged), disability or permanent damage, congenital anomaly/birth defect, or other serious important medical event(s)