



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Catarina Spínola Freitas

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento e maturação do microbioma intestinal pediátrico” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Paula Camões e da Professora Doutora Olga Cardoso, respetivamente, realizados no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho de 2021

Joana Catarina Spínola Freitas

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “**Desenvolvimento e maturação do microbioma intestinal pediátrico**” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Paula Camões e da Professora Doutora Olga Cardoso, respetivamente, realizados no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2021



Eu, Joana Catarina Spínola Freitas, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2016245204, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento e maturação do microbioma intestinal pediátrico” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio curricular.

Mais declaro que este 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, 15 de Julho de 2021.

Joana Freitas

(Joana Catarina Spínola Freitas)

AGRADECIMENTOS

Deixo os mais sinceros agradecimentos à minha orientadora, Professora Doutora Olga Cardoso, que se mostrou disponível para me orientar.

Às minhas amigas, não só pela amizade, como também pelo apoio durante estes anos.

À professora Madalena Franco, pela disponibilidade e ajuda em finalizar este mesmo documento.

À equipa da Farmácia Aveirense, pela experiência proporcionada, hospitalidade e transmissão de valores e conhecimentos.

Aos meus colegas de estágio, por toda a ajuda e amizade contribuindo assim para que o meu estágio fosse tão proveitoso e enriquecedor.

Ao meu namorado, João Costa, pela paciência, força e por estar sempre presente nos momentos mais complicados.

Aos meus pais, por tornarem este sonho realidade e por todo o apoio e carinho que me deram durante esta jornada.

E ao meu irmão, avó e tios que sempre acreditaram em mim.

Um obrigado não descreve toda a gratidão que tenho por vocês.

Índice

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	
ABREVIATURAS	2
1. INTRODUÇÃO	3
ANÁLISE SWOT	4
2. PONTOS FORTES	4
2.1 Adaptação ao ambiente profissional	4
2.2 Integração na equipa.....	4
2.3 Contacto gradual com as diferentes tarefas da farmácia	4
2.4 Autonomia	7
2.5 Desenvolvimento de uma interação social	8
2.6 Intervenção em casos de automedicação	8
2.7 Entregas ao domicílio	9
2.8 Formações	9
3. PONTOS FRACOS	10
3.1 Inicial insegurança.....	10
3.2 Dificuldade em associar princípios ativos com o nome comercial dos medicamentos	10
3.3 Ambiente pandémico e sazonalidade	10
4. OPORTUNIDADES	11
4.1 Intervenção junto dos utentes	11
4.2 Contacto com uma nova realidade	11
4.3 Cedência regular de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.....	11
5. AMEAÇAS	12
5.1 Constante cedência de MSRM sem receita	12
5.2 Importância dos preços	12
5.3 Competitividade do mercado.....	12
5.4 Variedade de produtos e aparecimento de novos.....	13
5.5 Pouca compreensão dos utentes pela falta de certos medicamentos e as alterações de preços	13
6. CASOS CLINICOS	13
6.1 Caso 1	13
6.2 Caso 2	14
6.3 Caso 3	14
7. CONCLUSÃO	16
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

PARTE II – MONOGRAFIA “DESENVOLVIMENTO E MATURAÇÃO DO MICROBIOMA INTESTINAL PEDIÁTRICO”

ABREVIATURAS	19
1. INTRODUÇÃO	20
1.1 OBJETIVOS.....	20
1.2 METODOLOGIA	21
2. MICROBIOMA INTESTINAL	21
3. OS PRIMEIROS ANOS DE VIDA	22
3.1 PARTO.....	22
3.2 ALIMENTAÇÃO.....	23
3.2.1 LEITE MATERNO	25
3.2.1.1 Bloqueio da adesão microbiana.....	27
3.2.1.2 Ação imunomoduladora.....	27
3.2.1.3 Moduladores das células epiteliais	28
3.2.1.4 Modificação do microbioma intestinal	28
3.2.2 FÓRMULAS INFANTIS.....	28
3.2.2.1 Fórmulas à base de leite de vaca	29
3.2.2.2 Fórmulas à base de aminoácidos	30
3.2.2.3 Fórmulas à base de soja.....	31
4. EXPOSIÇÃO A PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS	33
4.1 PREBIÓTICOS	33
4.2 PROBIÓTICOS.....	34
5. EXPOSIÇÃO A ANTIBIÓTICOS	36
6. PAPEL DO FARMACÊUTICO NA DISBIOSE INFANTIL	37
7. CONCLUSÃO	39
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

RESUMO

O presente documento inclui o Relatório de estágio curricular em Farmácia comunitária e a Monografia, realizados no âmbito da cadeira curricular “Estágio”, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Este documento está dividido em duas partes, sendo que a primeira parte corresponde ao Relatório de Estágio em Farmácia comunitária. O seu conteúdo tem por base uma análise SWOT que permite obter uma visão geral e esquemática dos pontos fortes, dos pontos fracos, das oportunidades e também das ameaças. Após esta análise criteriosa das atividades elaboradas durante o decorrer do estágio, podemos destacar a presença de alguns casos práticos, que foram surgindo.

A segunda parte compreende a Monografia intitulada “Desenvolvimento e maturação do microbioma intestinal pediátrico”. Neste ponto realizou-se uma revisão relativa dos diferentes parâmetros que influenciam o desenvolvimento e a maturação do microbioma intestinal do neonatal, tais como o tipo de parto, a alimentação, exposição a prebióticos e/ou probióticos, e o recurso a antibióticos. Estes cinco fatores são extremamente relevantes, visto que a relação microrganismo-hospedeiro é um parâmetro imprescindível para o saudável crescimento da criança, e por isso neste artigo realçamos o modo como influenciam o desenvolvimento bacteriano. Por fim, realizou-se uma análise crítica do papel do farmacêutico sobre a temática da disbiose infantil, dado que a Farmácia comunitária dispõe de uma grande panóplia de suplementos alimentares, que por si contribui para um aconselhamento mais individualizado.

Palavras-chave: “Farmácia comunitária”, “Microbioma intestinal”, “Microrganismo-hospedeiro”, “Farmacêutico”, “Disbiose”, “Suplementos alimentares”.

ABSTRACT

This document includes the Report of the Internship in Community Pharmacy and the Monograph, carried out under the curricular subject “Internship”, of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra.

This document is divided into two parts, the first part corresponding to the Community Pharmacy Internship Report. Its content is based on a SWOT analysis that provides an overview and schematic of Strengths, Weaknesses, Opportunities and also Threats. After this careful analysis of the activities that were developed during the internship at the Community Pharmacy, we can highlight the presence of some practical cases.

The second part comprises the Monograph entitled “Development and maturation of the pediatric intestinal microbiome”. At this point, a review of the different parameters that influence the development and maturation of the intestinal microbiome of the newborn was carried out, as an example, we can highlight the type of delivery, food, exposure to prebiotics and/or probiotics, and the last one the use of antibiotics. These five factors are extremely relevant, since the microorganism-host relationship is an essential parameter for the healthy growth of the child, and that is why in this article we highlight how they influence bacterial development. In the end, a critical analysis of the role of the pharmacist on the subject “childhood dysbiosis” was also carried out, given that the community pharmacy has a large panoply of food supplements, which contributes to more individualized advice.

Keywords: “Community Pharmacy”, “Intestinal microbiome”, “Microorganism-host”, “Pharmacist”, “Dysbiosis”, “Food supplements”.

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

ABREVIATURAS

COVID-19 – Coronavírus-19

DCI – Denominação Comum Internacional

DT – Diretora técnica

INFARMED – Autoridade Nacional de Medicamentos e de produtos de saúde, I.P.

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

PA – Pressão Arterial

PIC – Preço Impresso na Cartonagem

PVP – Preço de Venda ao Público

SA – Substância ativa

VALORMED – Sociedade gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamento

I. INTRODUÇÃO

O estágio curricular, intitulado no plano de estudos do mestrado integrado em ciências farmacêuticas, promove um contínuo avanço dos conhecimentos. Neste momento torna-se fundamental a interligação das competências técnico-científicas com a realidade do exercício profissional, de forma a ganhar aptidões a nível social e científico.

O farmacêutico comunitário apresenta uma posição privilegiada no combate à gestão da terapêutica, determinação de parâmetros (Índice de massa corporal, pressão arterial, colesterol, glicémia), identificação de pessoas em risco e ainda aconselhamento farmacológico e/ou não farmacológico, procurando sempre o bem-estar individual e comunitário. Para além da atenção ao utente, o farmacêutico comunitário contribui na preservação do ambiente com a adesão a programas de gestão de resíduos, responsáveis pela recolha de medicamentos fora do prazo de validade ou vazios, empregues pela Sociedade gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamento (VALORMED).

O contínuo avanço da ciência torna imprescindível uma permanente atualização dos conhecimentos, tendo em vista um ato farmacêutico mais consciente, seguro e eficaz. O momento pandémico que atravessamos aumentou a incidência de um aconselhamento farmacêutico e por isso, teremos que ser capazes de clarificar todas as questões/dúvidas que possam surgir.

Este relatório descreve a minha análise perante o estágio curricular realizado na Farmácia Aveirense, em Aveiro, do dia 18 de janeiro a 24 de maio de 2021, sob orientação da Dra. Paula Camões, que em conjunto com uma equipa exemplar e profissional contribuíram para um estágio enriquecedor. Consoante as “Normas orientadoras de Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas”, serão abordados pontos relativos à aprendizagem teórica, assim como alguns casos clínicos que demonstram a aplicação dos conhecimentos teóricos na prática da atividade farmacêutica.

ANÁLISE SWOT

2. PONTOS FORTES

2.1 Adaptação ao ambiente profissional

Na Farmácia Aveirense, a entrega de cada membro é sem dúvida notória, mas a boa disposição, paciência e dedicação na transmissão dos conhecimentos científicos e técnicos, ajudaram na progressão não só profissional, mas também pessoal.

2.2 Integração na equipa

A equipa da Farmácia Aveirense é composta por 10 elementos dos quais 7 são farmacêuticos (incluindo a diretora técnica). Toda a equipa possuía numerosos conhecimentos científicos, o que proporcionava uma enorme capacidade em responder a todas as questões colocadas pelos utentes. Assim, assistir aos seus atendimentos foi um método de aprendizagem muito positivo.

Esta é uma equipa que para além do elevado grau de conhecimento, demonstrou competência e dinamismo tornando a minha passagem pela farmácia comunitária numa experiência enriquecedora.

2.3 Contacto gradual com as diferentes tarefas da farmácia

A receção de encomendas é das primeiras funções de um farmacêutico na farmácia comunitária, o que permite um contacto gradual com os nomes comerciais dos medicamentos e associação com os princípios ativos, bem como a familiarização com o sistema informático, *Sifarma2000*[®]. A receção de encomendas é feita somente no programa *Sifarma2000*[®] onde é fundamental considerar a quantidade, prazo de validade, código de barras e o preço de venda do produto ao público (PVP), que pode estar impresso na cartonagem, PIC, ou é estipulado conforme a margem imposta pela farmácia.

O principal fornecedor da Farmácia Aveirense é a Cooprofar, uma cooperativa farmacêutica que realizava 2 entregas por dia. Seguem-se a Empifarma, Plural, Alliance Healthcare e os próprios laboratórios. Após verificação da encomenda deste último fornecedor, se tudo estivesse correto introduzíamos no *Sifarma2000*[®], com a criação de uma encomenda manual e posterior receção da mesma.

O armazenamento também é uma das primeiras tarefas de um estagiário, sendo a otimização do espaço um parâmetro indispensável para facilitar o acesso aos produtos. Independentemente do critério escolhido pela farmácia, há um conjunto de aspetos que devem ser considerados para a disposição dos medicamentos tais como: espaço disponível, condições de estabilidade, temperatura, humidade, luminosidade, prazo de validade, “*first in first out*” e técnicas de *marketing*, com a colocação de artigos sazonais e de maior rotatividade nas zonas quentes.

Na devolução de produtos é obrigatório introduzir o fornecedor, produto, quantidade, motivo da devolução, origem (fatura do qual está registado a sua entrada) e a data e hora que esse mesmo fornecedor recolhe a devolução, dando preferência à próxima viagem.

Na fase seguinte, pude assistir à venda de medicamentos ao balcão e após uma semana de observação e de maior conhecimento sobre os produtos e o sistema informático, fiz os primeiros atendimentos ao público. O facto de alguns utentes indicarem o medicamento pretendido pelo seu nome comercial dificultou esta fase inicial do meu atendimento. No entanto o *Sifarma2000*[®] foi uma grande ajuda em relação à posologia e descrição científica do produto.

Prossigui com a medição de alguns parâmetros bioquímicos, como a glicémia, o colesterol e a pressão arterial (PA). Inicialmente fi-lo acompanhada por um farmacêutico, mas após o domínio da técnica e dos valores padrão, passei a fazê-lo de forma autónoma.

Na farmácia Aveirense a preparação de manipulados não ocorre com muita regularidade, mas durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar dois processos desta natureza, como o álcool a 70% boricado à saturação e vaselina salicilada a 7%.

MEDICAMENTO MANIPULADO

Um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, realizado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico, segundo o 1º Artigo do Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril. Uma fórmula magistral é qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina segundo receita médica, no entanto um preparado oficial necessita de uma farmacopeia ou formulário.

As matérias-primas que entram no *stock* da farmácia, a fim de serem utilizadas para a preparação de manipulados, vêm acompanhadas de um boletim de análise com toda a informação necessária. Se estas substâncias não forem adquiridas pela Autoridade Nacional

de Medicamentos e de produtos de saúde (INFARMED I.P.), são submetidas a análise por um laboratório externo que irá emitir o respetivo boletim de análise.

Segundo o anexo das “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar”, estão descritos todos os registos que devem constar na ficha do manipulado (Infarmed, 2005):

- a) Denominação do manipulado;
- b) Nome e morada do utente;
- c) Nome do prescriptor (caso exista);
- d) Número de lote;
- e) Composição qualitativa e quantitativa;
- f) Modo de preparação;
- h) Descrição do acondicionamento;
- i) Rubrica de quem preparou e supervisionou a preparação do medicamento manipulado;
- j) Datação.

O preço de venda ao público é efetuado com base no valor das matérias-primas, dos materiais de embalagem e dos honorários da preparação, consoante a Portaria n.º 769/2004 de 01 de julho (Infarmed, 2005).

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril apenas matérias-primas que constem na Farmacopeia Portuguesa ou Farmacopeia Europeia podem ser utilizadas (Infarmed, 2005).

ÁLCOOL A 70% BORICADO À SATURAÇÃO

O álcool a 70 % boricado à saturação é uma solução muito utilizada em otites externas ou crónicas, e em pós-operatório. Inicialmente pesou-se o ácido bórico (15 g para 60 mL de solução). Juntou-se ao álcool este princípio ativo, com agitação vigorosa. A solução ficou em repouso cerca de uma hora, agitando sempre de 15 em 15 minutos, por fim com a ajuda de um filtro, colocou-se a solução num frasco de vidro âmbar devidamente rotulado.

VASELINA SALICILADA A 7%

Vaselina salicilada a 7% é aconselhada em estados descamativos e de hiperqueratose, tais como psoríase, dermatite seborreica, caspa e acne dado que acima dos 2% o ácido salicílico tem ação queratolítica. Após pesagem, incorporou-se o ácido salicílico na vaselina,

lentamente, de forma a obter uma pasta branca, homogénea e sem grumos. De seguida, armazenou-se num recipiente rotulado.

A Preparação de Medicamento Individualizado (PIM), implementado nas farmácias comunitárias como na Farmácia Aveirense, tem sido cada vez mais revelante. O PIM pode ser definido, consoante a norma geral da Ordem dos Farmacêuticos (Ordem dos Farmacêuticos, 2018), como um serviço onde se organiza de forma sequencial, os medicamentos do utente num compartimento selado (Ordem dos Farmacêuticos, 2018). O principal objetivo passa pela correta administração dos medicamentos, bem como facilitar a adesão à terapêutica.

Nestes dispositivos podem ser colocadas formas farmacêuticas unitárias sólidas, tais como comprimidos revestidos e de libertação modificada, cápsulas revestidas e de libertação modificada, comprimidos gastrorresistentes, entre outros (Ordem dos Farmacêuticos, 2018). No entanto aqueles que requerem condições especiais de armazenamento como os liofilizados orais, as formas efervescentes, sublinguais líquidas, os transdérmicos e medicamentos de aplicação tópica, são alguns exemplos que não devem sofrer esta etapa de reacondicionamento (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

A fase inicial deste procedimento é caracterizada pela análise dos medicamentos que o utente trouxe. De seguida prosseguimos com a desinfeção do local e colocação de luvas, tendo em vista a não contaminação. Torna-se necessário identificar cada embalagem, com o nome do utente e do médico, contacto telefónico e medicamentos reacondicionados. Um a um, colocamos as fórmulas farmacêuticas nos alvéolos de plástico, considerando a altura do dia em que devem ser tomados (jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar e ceia). Após o preenchimento, os medicamentos são selados e armazenados num local fresco e a restante medicação é guardada na caixa, e nela deve estar identificado o dia em que foi aberto. Por fim elabora-se uma tabela com toda a informação do utente e posologia, acompanhada pela assinatura do responsável pela preparação do PIM e de quem supervisionou. Esta informação é arquivada e a ela juntamos a cópia da receita médica do utente.

Este plano de estágio permitiu vivenciar as inúmeras funções de um farmacêutico e proporcionou-me maior confiança na realização dos diversos procedimentos.

2.4 Autonomia

A equipa demonstrou uma total e completa disposição para que eu pudesse colocar todas as minhas questões. No entanto a partir de dada altura proporcionaram-me alguma

liberdade no trabalho, não interferindo nos meus atendimentos, o que fez com que eu ganhasse mais responsabilidade pelos meus atos e possibilitou a aplicação de conhecimentos adquiridos no meu percurso na faculdade.

2.5 Desenvolvimento de uma interação social

O farmacêutico usufrui de um contacto privilegiado com a comunidade, onde a relação de confiança e empatia são parâmetros relevantes durante o atendimento. Este contacto diário não só favorece as competências humanas, como também as aptidões sociais.

Na fase de atendimento a postura adequada e imagem cuidada são fundamentais. A forma como um profissional de saúde comunica com o utente deve ser simples, dado que devemos garantir que a mensagem é passada. No início nem sempre foi fácil manter esta postura, uma vez que estava mais preocupada em utilizar corretamente o *Sifarma2000*[®] e a não cometer erros durante o atendimento. Porém com o passar do tempo, a minha confiança aumentou e consegui focar-me mais nos utentes, transmitindo-lhes confiança.

2.6 Intervenção em casos de automedicação

Consoante o despacho nº 17690/2007 de 23 de julho, a automedicação é vista como o uso de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) em situações não graves e passageiras (Ministério da Saúde, 2007). Recomenda-se uma utilização responsável e adequada dos medicamentos, e muitas vezes o aconselhamento de um profissional de saúde torna-se imprescindível (Ministério da Saúde, 2007). A cedência de medicamentos deste tipo, pelo farmacêutico, tem sido uma prática cada vez mais comum, dado que impede que o utente não recorra desnecessariamente a consultas médicas, depositando a atenção dos sistemas de saúde noutras situações clínicas mais graves.

O papel do farmacêutico neste tipo de situações é fulcral e tem como objetivo garantir uma utilização segura e racional dos medicamentos de venda livre, através de um aconselhamento personalizado e eficiente. De forma a conseguirmos proporcionar um bom aconselhamento, devemos proceder à inicial identificação do utente (idade e sexo) e colocar algumas questões pertinentes, como a identificação de sintomas, durabilidade, presença de doença ou alergia, se toma alguma medicação, entre outros. Após isto devemos perceber se as medidas não farmacológicas ou MNSRM conseguem resolver o problema. Quando o farmacêutico cede medicamentos de venda livre deve considerar a relação custo/benefício,

não só com vista a satisfazer as necessidades do utente, mas também com o objetivo de garantir uma utilização mais racional dos medicamentos.

A existência de parafarmácias tem demonstrado um aumento de casos de automedicação, devido ao acesso mais fácil a este tipo de medicamentos. Dito isto a importância de alertar o utente para os riscos do uso continuado de medicamentos é essencial, referindo sempre que muitas vezes as medidas não farmacológicas podem ser suficientes.

2.7 Entregas ao domicílio

Com a pandemia a quebra de vendas foi sem dúvida notória, por isso iniciaram-se as entregas ao domicílio. Este era um procedimento relativamente fácil e muitas vezes cheguei a fazê-lo. Na fase inicial procedemos com o pedido do utente por chamada, via *e-mail* ou durante o atendimento, no caso de não termos o produto pretendido. Numa folha exclusiva dos domicílios apontávamos o nome do utente, morada, contacto telefónico, forma de pagamento (multibanco, transferência bancária ou dinheiro), medicamentos e respetivo valor. Imprimíamos sempre duas faturas sendo que o original ia com o pedido e o duplicado era arquivado na farmácia.

2.8 Formações

Hoje em dia evidenciamos uma extensa variedade de produtos farmacêuticos, tornando-se emergente a constante necessidade de adaptação.

De modo a facilitar o conhecimento a DT incentivou-me a participar em formações que de vez em quando ocorriam na Farmácia Aveirense, muitas delas relacionados com a dermocosmética e suplementos alimentares, visando facilitar a minha comunicação e aconselhamento junto do utente. No entanto, delegados de informação deslocavam-se à farmácia para esclarecer os produtos que representavam, o que também favorecia a aquisição de novos conhecimentos. A possibilidade de assistir a esta transmissão de informação foi uma mais-valia, não só pelo ganho de novas ideias, mas também pela perícia na realização do *cross selling*, ou seja, venda cruzada.

3. PONTOS FRACOS

3.1 Inicial insegurança

Nas primeiras semanas de estágio senti alguma apreensão e insegurança. Deparei-me com a dificuldade em interligar as várias informações que me eram transmitidas, o que se traduziu num receio de dar alguma informação que colocasse a saúde dos utentes em risco, e por este mesmo motivo questioneei frequentemente a equipa. Contudo continuava empenhada e tentava seguir sempre todos os procedimentos, com a máxima atenção.

3.2 Dificuldade em associar princípios ativos com o nome comercial dos medicamentos

A associação do nome comercial do medicamento com a sua Denominação Comum Internacional (DCI) foi uma das grandes dificuldades que encontrei, dado que diversos nomes comerciais podem ser dados para a mesma substância ativa (SA), o que dificultou a fase inicial de atendimento.

3.3 Ambiente pandémico e sazonalidade

A doença associada ao Coronavírus-19 (COVID-19) fez com que as nossas vidas se adaptassem a toda esta situação. Na Farmácia Aveirense a preocupação com o bem-estar dos utentes e equipa, levou ao aparecimento de novas regras. No local onde o farmacêutico entra em contacto com o utente, colocaram-se placas de acrílico de modo a reduzir o contacto direto. A constante desinfeção do local, após a saída do utente, e do terminal do multibanco quando esse era o modo de pagamento; foram medidas preventivas fundamentais. No gabinete de utente onde as medições à glicémia, colesterol, tensão arterial e testes rápidos ao COVID-19 decorriam, tornou-se expressamente importante a sua desinfeção. Apesar de todas estas medidas, a regular desinfeção das mãos e a troca de máscara foram imprescindíveis no combate à pandemia.

Uma vez que o estágio decorreu maioritariamente durante o inverno e início da primavera, os MNSRM mais requisitados foram os antigripais, xaropes para a tosse, pastilhas para a dor de garganta, cremes para picadas de mosquitos e medicamentos para as alergias. Posto isto tive um contacto reduzido com os produtos mais tipicamente utilizados no verão, como os solares, *after-sun* e cremes para queimaduras.

4. OPORTUNIDADES

4.1 Intervenção junto dos utentes

O principal objetivo de um farmacêutico é garantir a utilização racional e segura do medicamento através de um atendimento completo e explícito.

No diálogo que se estabelece com o utente, o farmacêutico deve obter dados suficientes da sua história clínica, de forma a contribuir no melhor aconselhamento farmacêutico. Dito isto a informação sobre o perfil farmacoterapêutico, como o nome dos medicamentos, finalidade do tratamento, duração, posologia (por vezes escrita na embalagem) e precauções especiais de administração e conservação, são parâmetros fundamentais que devem ser transmitidos ao utente da forma mais simples possível, limitando o volume de informação dada.

4.2 Contacto com uma nova realidade

O contacto tão próximo com o medicamento e utente contribui para uma visão do mercado farmacêutico e realidade da saúde que se vive em Portugal. A gestão e rentabilização do trabalho são dois parâmetros que influenciam o sucesso de uma farmácia comunitária.

Apesar das dificuldades que senti durante o decorrer do estágio, constatei que essas adversidades tornaram este caminho mais desafiante e fortaleceram a minha vontade em aprender e colaborar.

4.3 Cedência regular de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

A Farmácia Aveirense cede com alguma frequência psicotrópicos a um grupo de pessoas que se encontra já fidelizado. Nestes casos, o próprio consultório médico envia diretamente a receita médica, de modo a conseguirmos satisfazer o utente no momento da sua ida à farmácia. Os procedimentos para este tipo de medicamentos seguem regras específicas e exigem uma responsabilidade e atenção acrescidas, tornando-se assim uma mais-valia durante o meu percurso.

No momento da sua cedência é necessário o preenchimento de um quadro com algumas informações onde depois será anexado e arquivado. Estas receitas são direcionadas para a respetiva entidade de participação, juntamente com as receitas pertencentes ao mesmo lote.

5. AMEAÇAS

5.1 Constante cedência de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica sem receita médica

Durante o decorrer do estágio os pedidos de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) sem prescrição médica, foram elevados. Apesar de não ser desculpa, a COVID-19 fez com que o número de consultas médicas diminuísse, pelo esgotamento dos hospitais ou receio dos utentes em se deslocarem até lá.

A cedência de MSRM sem receita já não é recente, e tem sido uma temática cada vez mais alarmante. Os utentes devem ser responsáveis pela sua própria medicação e devem garantir a presença de receita médica, principalmente quando se tratam de doenças crónicas.

5.2 Importância dos preços

O desconhecimento da condição económica do utente por vezes complicava o aconselhamento. Como título de exemplo a dermocosmética é uma área que envolve uma panóplia de diferentes preçários, no qual apresenta gamas mais caras e outras mais baratas. Embora o conhecimento de que uma determinada gama poderia ser mais eficaz, o meu aconselhamento apenas poderia centrar-se em produtos que seriam do interesse do utente, não só em termos monetários como também preferências pessoais.

5.3 Competitividade do mercado

A concorrência no setor farmacêutico, através de espaços de saúde em superfícies comerciais é sem dúvida uma ameaça para as farmácias e farmacêuticos. Esta concorrência é feita a nível comercial, uma vez que as farmácias não conseguem competir com os preços praticados nesses espaços. Podemos referir como exemplo, o PVP dos autotestes ao COVID-19, que no mercado de maiores dimensões como supermercados, a diferença de preço é elevada e contribui na regressão da venda deste tipo de produto na farmácia. No entanto, o acompanhamento e aconselhamento adequado ao utente não existe nestes espaços comerciais de venda livre, o que pode vir a prejudicar a saúde pública.

5.4 Variedade de produtos e aparecimento de novos

Em determinadas áreas como cosmética, higiene corporal, suplementos alimentares e dispositivos médicos temos um extenso leque de marcas e gamas, que se encontram em renovação e crescimento. Tudo isto provocou muita dificuldade na resposta com a rapidez desejada, quer por desconhecimento dos produtos, quer das indicações e modo de uso.

5.5 Pouca compreensão de alguns utentes pela falta de certos medicamentos e alterações de preços

Nos dias de hoje existe um extenso número de medicamentos que estão constantemente esgotados ou cuja distribuição às farmácias é rateada, podendo referir o Cipralax[®], Dolenio[®], Victoza[®], Xanax[®] 1 mg, entre outros. Desta forma nem sempre era possível satisfazer as necessidades dos utentes, o que trazia algum descontentamento.

As constantes alterações nos preços dos medicamentos levam a que muitos utentes não consigam aviar a receita completa, comprometendo assim o sucesso e eficácia da terapêutica. Este facto constitui um entrave, principalmente quando os medicamentos deixam de ser comparticipados pelo Estado e o preço que é pago pelo utente aumenta.

6. CASOS PRÁTICOS

6.1 Caso Clínico I

Utente do sexo feminino, com cerca 25 anos, dirige-se à farmácia queixando-se que após a mudança da sua alimentação apresenta grande dificuldade a defecar, referindo que durante uma semana apenas conseguiu evacuar uma vez. Inicialmente averigui de que forma é que implementou estas alterações alimentares, e destaquei a importância da prática regular de exercício físico. De seguida ao aperceber-me da aflição que esta sentia, optei pela cedência de Microlax[®] (Solução Retal Adulto: Citrato de sódio 450 mg/5 ml + Laurilsulfoacetato de sódio 45 mg/5 ml) que atua de forma rápida, em cerca de 5 a 20 minutos, sem afetar a mucosa e sem causar quaisquer reações locais ou sistémicas (*Resumo Das Características Do Medicamento*, 2017). Para além disto recomendei o xarope Dulcosoft[®], dispositivo médico composto por macrogol, que aumenta a retenção de água no cólon, aconselhando uma toma diária logo pela manhã com água quente ou fria (*Dulcosoft[®] Para o*

Alívio Suave Da Prisão de Ventre) até sentir que o seu organismo adaptou-se às alterações alimentares que impôs.

6.2 Caso clínico 2

Utente do sexo feminino, estudante do ensino superior com cerca de 20 anos, foi à farmácia com uma receita médica de Victan[®] (Loflazepato de etílio 2 mg) (*Resumo Das Características Do Medicamento*, 2021). Inicialmente referiu que não tem um sono profundo e que foi diagnosticada com bradicardia noturna. Refere-se muito cética na toma deste medicamento, dado que na consulta com o médico não referiu que tinha este problema. Comecei por abordar medidas não farmacológicas, como uma simples caminhada de 30 minutos, no entanto dado toda a sua aflição optei, com a ajuda dos meus colegas, por um produto natural como o Valdispert[®] noite total (melatonina, óleo essencial de lavanda e extrato de papoila da califórnia) recomendando a sua administração 30 minutos antes de dormir (DGAV, 2016). No entanto, realcei a importância em falar de novo com o médico e explicar toda a situação que referiu, na farmácia, de forma a conseguir chegar a um consenso e sentir-se segura.

6.3 Caso clínico 3

Utente do sexo masculino chega à farmácia a pedir um aconselhamento dermocosmético. Diz que tem eczema e que está a afetar-lhe principalmente a zona da dobra dos joelhos e axilas. Refere que já aplicou Pandermil[®] creme (hidrocortisona 10 mg/g) (*Resumo Das Características Do Medicamento*, 2018), mas que não foi capaz de resolver a situação. Como medidas não farmacológicas referi a preferência de roupa em algodão e não justa ao corpo, a utilização de syndet, dado que apresentam maior compatibilidade com a pele e a intensa hidratação na zona afetada. Após isto apresentei algumas gamas:

BIODERMA[®]

- **Bioderma[®] atoderm intensive gel moussant** – Gel de lavagem corporal aplicado 1 vez por dia. Este produto apresenta uma composição ideal para estados de pele sensíveis, pela sua forma engordurante, fundamental na reparação da epiderme.
- **Bioderma[®] atoderm intensive baume** – Creme corporal com a possibilidade de ser aplicado 1 a 2 vezes ao dia, na pele seca e limpa após o produto da Bioderma[®] intensive gel moussant. Hidrata intensamente, nutre e restaura a barreira epidérmica.

LA ROCHE POSAY®

- **La roche posay® lipikar syndet AP+** – Syndet, aplicado 1 vez ao dia e indicado em estados irritativos e sensíveis, dado que apazigua o prurido.
- **La roche posay® lipikar baumé AP+M** – Creme de aplicação diária, após o *syndet*, com uma extensa capacidade em reestabelecer o microbioma da pele, apazigua e reduz o prurido. Contribui no espaçamento das crises de secura severa o que culmina num efeito de anti recidiva.

BEPANTHENE®

- **Bepanthene®** eczema – Creme corporal responsável por aliviar os sintomas associados ao eczema, como irritação e prurido, assegurando uma hidratação prolongada.

7. CONCLUSÃO

Relativamente ao estágio que oportunamente efetuei na Farmácia Aveirense, faço uma apreciação positiva não só pela ajuda, como pelo ganho de conhecimento ao longo destes meses. A constante formação é sem dúvida imprescindível e o contacto com os utentes torna-se fundamental, dado que nos ajuda a vivenciar uma nova realidade.

A passagem pelas diversas tarefas transpareceu a minha autonomia no trabalho, que sem o apoio de toda a equipa era inalcançável. Apesar do receio inicial, esta experiência foi uma mais-valia no meu crescimento científico e pessoal, uma vez que colaborou no surgimento de uma gestão mais organizada e eficaz do meu tempo, que me irá auxiliar no futuro enquanto profissional de saúde.

Em resumo, um farmacêutico comunitário não é aquele que apenas cede os medicamentos; ele aconselha, acompanha o historial clínico do utente e é o profissional mais acessível na obtenção dos melhores cuidados de saúde. Dito isto, ser farmacêutico carece de rigor e responsabilidade em todas as situações com que se depara.

A toda a equipa da Farmácia Aveirense e em especial à Dra. Paula Camões, um muito obrigado pela partilha de conhecimentos e por me acompanharem durante estes 5 meses. Foram dias longos, cansativos e intensos, mas, apesar de tudo, muito enriquecedores.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Dulcosoft® para o alívio suave da prisão de ventre*. [Acedido a 7 julho de 2021] Disponível na internet: <https://www.dulcolax.pt/dulcosoft>
2. Infarmed. (2005). Medicamentos Manipulados. *Infarmed*, 5.
3. Ministério da Saúde. (2007). Despacho n.º 17690/2007. *Diario Da Republica*, 10–12.
4. Ordem dos Farmacêuticos. (2018). *Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação*. 30-NGE-00-010–02, 1–21.
5. *Resumo das características do medicamento*. (2017). 10/03/2017. [Acedido a 10 de maio de 2021]. Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. *Resumo das características do medicamento*. (2018). 02/03/2018. [Acedido a 10 de maio de 2021]. Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. *Resumo das características do medicamento*. (2021). 30/04/2021. [Acedido a 10 de maio de 2021]. Disponível na internet: <https://doi.org/https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

PARTE II

MONOGRAFIA

**“DESENVOLVIMENTO E MATURAÇÃO DO MICROBIOMA
INTESTINAL PEDIÁTRICO”**

ABREVIATURAS

AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

EFSA – European Food Safety Authority

FL – Fucosil-Lactose

FOS – Frutooligossacarídeo

GOS – Galactooligossacarídeo

GOS/FOS – Galactoligoossacarídeo/ Frutooligossacarídeo

IL – Interleucina

INF - Interferon

LNnT – Lacto-N-neotetraose

PAI – Profilaxia Antibiótica Intraparto

QPS - Qualifie Presumption of Safety

SGB - *Streptococcus B* - hemolítico do Grupo B

SI – Sistema Imunitário

SL – Sialil-Lactose

TGI – Trato Gastrointestinal

TNF – Fator de Necrose Tumoral

UFC – Unidades Formadoras de Colónias

UI – Unidades Internacionais

I. INTRODUÇÃO

O corpo humano é composto por uma extensa variedade de microrganismos, sendo eles fungos, vírus, bactérias e protozoários. Há largos anos, a ideia existente era de que as células bacterianas eram dez vezes superiores às células humanas, porém estudos mais recentes demonstraram que essa desproporção é bem mais elevada (Sender *et al.*, 2016). A relação entre microrganismo e hospedeiro é vital e essencial durante toda a vida do ser humano, uma vez que coordena inúmeras vias metabólicas como a metabolização de medicamentos, proteínas, hidratos de carbono, processos fermentativos, entre outros (Prakash *et al.*, 2011). Apesar da existência de uma enorme comunidade de espécies bacterianas na pele, cavidade oral, trato urogenital e pulmonar, aqueles que habitam no trato gastrointestinal (TGI) apresentam uma função melhor compreendida (Prakash *et al.*, 2011).

A evolução bacteriana ocorre a nível do cólon, habitat preferencial das bactérias (Sender *et al.*, 2016) , com início logo após o nascimento (Makino *et al.*, 2013). Contudo alguns estudos defendem uma possível colonização por via intra-uterina, desde o TGI materno para a placenta (Morais, 2018).

Desde o nascimento até ao segundo ano de vida, diversos fatores como o parto (cesariana ou parto natural), a alimentação (leite materno ou leite comercial ou alimento sólido), exposição a antibióticos, prebióticos e probióticos contribuem de forma diferenciada na maturação do microbioma intestinal (S. Dogra *et al.*, 2015).

Os quatro filos responsáveis pela colonização bacteriana são Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria (S. Dogra *et al.*, 2015). Todos apresentam mecanismos diferentes, mas em conjunto beneficiam o bem-estar da criança ou recém-nascido, preparando-o para o meio exterior (Ihekweazu & Versalovic, 2018).

I.1 OBJETIVOS

Esta dissertação, elaborada sob a forma de um artigo de revisão bibliográfico, pretende analisar o microbioma pediátrico e os fatores que influenciam a proliferação de bactérias comensais e patogénicas. As diferentes fases de vida de uma criança, desde o nascimento até aos 2 ou 3 anos de vida, são fundamentais para o desenvolvimento de bactérias imprescindíveis para o seu crescimento, e por isso esta revisão tem como objetivo elucidar a importância do desenvolvimento bacteriano.

1.2 METODOLOGIA

De modo a elaborar a dissertação comecei por pesquisar na base de dados pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) introduzindo os termos MeSH: gut microbiome, bacterial colonization, newborn gut, prebiotics and probiotics, HMOs, soy formula, antibiotics, formula fed, breastfed, birth mood.

Optei por artigos que compreendiam datas entre 2006 e 2021 sendo que a sua escolha passou pela leitura do *abstract*, mas também da relevância que cada artigo dava a determinados assuntos.

2. MICROBIOMA INTESTINAL

O grande epitélio que envolve o intestino cria uma barreira protetora que controla a entrada e saída de nutrientes, água e iões, e limita a passagem de agentes patogénicos e toxinas (Schoultz & Keita, 2020).

O transporte molecular é dado pela transição de partículas do exterior para o interior das células, e parâmetros como a dimensão e lipofobia afetam a transposição membranar. O movimento paracelular, com a ajuda das “Tight junctions” também conhecidas por zonas de oclusão, contribuem na passagem de moléculas de proporção média ($\leq 600\text{Da}$ in vivo) (Schoultz & Keita, 2020). As “Tight junctions” são estruturas proteicas complexas que estimulam o contacto com a célula adjacente. Localizam-se na zona apical da membrana lateral da célula, e têm por objetivo estabelecer a homeostase de solutos e iões. (Hartsock & Nelson, 2008). Já as macromoléculas como proteínas e resíduos bacterianos, pela via de endocitose, invaginação e consequente formação de vesículas pela membrana celular, movimentam-se para o interior das células.

O microbioma intestinal é composto por um largo espetro de microrganismos, cerca de 10^{14} bactérias, que oscilam em termos quantitativos ao longo do trato gastrointestinal (TGI) (Prakash *et al.*, 2011). Na região estomacal a presença de um baixo pH, entre 1 a 2, muco, amilase salivar e pepsina (Prakash *et al.*, 2011) favorecem a colonização de bactérias resistentes a este ambiente, como o género *Lactobacillus* spp. (bactérias de Gram positivo). No intestino delgado, região responsável pela absorção de nutrientes e minerais, a fração bacteriana situa-se entre 10^{4-7} , contudo é no cólon que realçamos a presença de 10^{12} células bacterianas, particularmente anaeróbias (Prakash *et al.*, 2011).

Os filos bacterianos presentes no TGI do ser humano são Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria (S. Dogra *et al.*, 2015). Os Bacteroidetes predominam a microbiota infantil e beneficiam o desenvolvimento do sistema imunitário, cooperando para a “saúde intestinal” e prevenção de doenças (*Conhecendo as Bactérias Da Microbiota Intest.*, 2020). Dispõem de bactérias de Gram negativo onde se destacam 2 géneros, os *Bacteroides* spp. e *Prevotella* spp.. Os *Lactobacillus* spp. e a espécie *Faecalibacterium prausnitzii* do filo Firmicutes, contribuem de igual forma no desenvolvimento bacteriano, todavia o género *Clostridium* spp. tem uma ação oposta (*Conhecendo as Bactérias Da Microbiota Intest.*, 2020). A família *Enterobacteriaceae* pertencente ao filo Proteobacteria, compreende bactérias de Gram negativo e num microbioma gastrointestinal saudável é pouco preponderante, no entanto a exposição a antibióticos favorece a sua expansão (Magne *et al.*, 2020). Contrariamente, o género *Bifidobacterium* spp. do filo Actinobacteria, é abundante no microbioma saudável de uma criança (Magne *et al.*, 2020).

3. OS PRIMEIROS ANOS DE VIDA

Após o nascimento a criança está sujeita a uma fase de adaptação ao meio exterior bastante complexa. O tipo de parto, a alimentação, exposição a prebióticos e probióticos influenciam a colonização e maturação do microbioma intestinal (Tanaka & Nakayama, 2017). Estes 4 parâmetros favorecem a aproximação do microbioma da criança ao de um adulto, dado que aos 12 meses a diversidade interindividual bacteriana decai (Ihekweazu & Versalovic, 2018).

Antigamente pensava-se que a colonização tinha início após o contacto com o microbioma da mãe, mas novos estudos demonstram que o feto não é estéril e que as bactérias do TGI materno, provenientes da dieta, atravessam este compartimento (Quang N. Nguyen, Jonathon E. Himes, David R. Martinez, 2016). Todavia outros estudos realçam a passagem de componentes imunológicos para o feto, para além de oxigénio e nutrientes, o que evidencia a presença de resíduos bacterianos em vez de bactérias vivas, por técnicas de biologia molecular qPCR (Polymerase Chain Reaction) (Morais, 2018).

3.1 PARTO

Géneros como *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp. e *Bifidobacterium* spp. auxiliam o desenvolvimento bacteriano no parto por via vaginal. A espécie *Bacteroides fragilis*, bacilo de Gram negativo anaérobio, é uma das espécies bacterianas que a criança rapidamente adquire

durante o parto, no entanto pode estar associada a infecções (Neves et al., 2015). *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterim infantis*, são três bactérias probióticas que ajudam a prevenir o crescimento de agentes patogênicos, sendo por isso categorizadas como microrganismos comensais (Turroni et al., 2019).

Em caso de cesariana os *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp. e *Propionibacterium* spp. cooperam na colonização bacteriana (Tanaka & Nakayama, 2017). Os 2 primeiros gêneros bacterianos mencionados encontram-se em zonas húmidas, e embora em menor quantidade em regiões sebáceas. A espécie *Propionibacterium acnes*, bacilo Gram positivo anaeróbio facultativo, contribui com metade do microbioma da pele e está presente na face, couro cabeludo e costas (Neves et al., 2015). Esta bactéria previne a invasão de agentes patogênicos, como *Staphylococcus aureus*, pela produção de Ácidos Gordos de Cadeia Curta (AGCC), que por si apresentam uma ação antimicrobiana (Neves et al., 2015).

Embora esta grande diversidade bacteriana, marcadores filogenéticos identificaram cerca de 80 gêneros de fungos, entre eles a *Malassezia* (Kong & Segre, 2012), *Aspergillus* e *Candida* (Findley et al., 2013). Em relação aos vírus, embora a grande escassez de estudos, as análises de amostras fecais do ser humano evidenciam pelo menos, 10⁹ partículas de vírus por grama (Bartholomeusz & Locarnini, 2006).

3.2 ALIMENTAÇÃO

A alimentação é um parâmetro extrínseco que para além de influenciar o microbioma, é influenciado pela idade gestacional (S. K. Dogra et al., 2020).

A passagem de imunoglobulinas e bactérias comensais da mãe para a criança (Lees et al., 2016), como o género *Bifidobacterium* spp., (Ma et al., 2020) ocorre durante a fase da amamentação. As fórmulas infantis, que recentemente têm sido alvo de uma grande evolução nutricional, contribuem para um desenvolvimento bacteriano superior, porém, só após a introdução de alimentos sólidos, aos 4 ou 6 meses de idade, é que a criança atinge o pico na diversidade bacteriana (Ma et al., 2020). Assim sendo, um microbioma maduro compreende uma panóplia de microrganismos, muitos deles característicos de determinadas faixas etárias.

A ingestão de fibras favorece a síntese de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) pelas bactérias do TGI (Gopalakrishna & Hand, 2020). Os três ácidos gordos mais abundantes num adulto são acetato, propionato e butirato presentes num rácio de 3:1:1 a 10:2:1, respetivamente (Rowland et al., 2018). O butirato controla os níveis de glicémia, pela

gluconeogénese, e tem ação anti-inflamatória ao suprimir o fator de transcrição NF-KB, que codifica as citocinas pró-inflamatórias (De Vadder *et al.*, 2014). A conversão de propionato a glucose, pela gluconeogénese intestinal, favorece a homeostase energética e diminui a produção de glucose hepática (Rowland *et al.*, 2018). O acetato é um co-fator essencial para o crescimento bacteriano, conseguindo favorecer a colonização da espécie *Faecalibacterium prausnitzii*. bactéria de Gram positivo com habitat preferencial no cólon, porém também pode ser encontrada no duodeno e porção terminal do íleon, dado que sobrevive até um pH igual a 5. A espécie *Faecalibacterium prausnitzii* é categorizada como um dos principais microrganismos produtores de butirato (De Vadder *et al.*, 2014), e em baixas concentrações correlaciona-se com a incidência de doença intestinal, sendo por isso objeto de estudo para um possível biomarcador no diagnóstico ou prognóstico de distúrbios gastrointestinais (Lopez-Siles *et al.*, 2017).

Vitaminas, minerais e outros componentes bioativos

As vitaminas e os minerais, são indispensáveis no correto desenvolvimento e crescimento da criança. O fator alimentação, excesso ou carência de alimento, influencia a concentração de micronutrientes do leite materno e conseqüente valor nutritivo (Gopalakrishna & Hand, 2020).

As vitaminas A, E, B1, B2, B6, B12 e D estão presentes no leite materno (Olivia Ballard and Ardythe L. Morrow, 2012) , no entanto a concentração de vitamina D é insuficiente. A deficiência neste bioativo perfaz uma inadequada mineralização óssea, e por este motivo é necessário recorrer a suplementos (Martin *et al.*, 2016). A suplementação materna entre 400 a 2000 UI (Unidades Internacionais) de vitamina D ou colecalciferol, aumenta os níveis deste micronutriente na criança, mas apenas a quantidade mais elevada é que revela benefícios na obtenção de valores satisfatórios em 25-hidoxi-colecalciferol (pré-hormona) (Martin *et al.*, 2016). Quer as vitaminas do complexo B como as vitaminas A e E, atingem valores significativos no leite materno. O retinol, também apelidado de vitamina A, favorece a visão do bebê, a vitamina E, intitulado como tocoferol, pela ação antioxidante consegue proteger as células de lesões causadas por radicais livres, e por fim as vitaminas do complexo B, atuam no correto funcionamento metabólico (Youdim, 2019).

Os minerais são nutrientes essenciais que estimulam a correta função fisiológica do organismo, entre diversas possibilidades encontramos o sódio, potássio, magnésio, zinco e ferro no leite materno (Gopalakrishna & Hand, 2020). O magnésio reforça o coração e os

ossos, já o cobre e o zinco, ajudam a desenvolver o sistema imunitário (Youdim, 2019). O Ferro ao contribuir com apenas 0,01% do peso corporal, é intitulado como oligoelemento. Quando pensamos numa suplementação de ferro devemos considerar que apenas 20 % deste micronutriente é absorvido, portanto estaríamos a favorecer o aumento deste mineral no cólon o que iria contribuir para um desequilíbrio intestinal (Paganini & Zimmermann, 2017).

3.2.1 Leite materno

A água é o componente maioritário, no entanto, macronutrientes, micronutrientes, células vivas (como macrófagos), imunoglobulinas (como a IgA, IgM e IgG) (Lees *et al.*, 2016), oligossacarídeos do leite materno (HMOs) (Martin *et al.*, 2016) e fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidermal que estimula a diferenciação celular, são também componentes que fazem parte da constituição do leite materno (Olivia Ballard and Ardythe L. Morrow, 2012). O leite materno pode ser categorizado em três diferentes fases. Numa primeira etapa designamos de colostro, do quinto até ao décimo quarto dia leite de transição e após a quarta semana apelidamos de leite maduro. Esta diferente designação tem em conta o desigual nível nutricional, dado que numa fase inicial temos um leite mais espesso e pegajoso, pelos níveis elevados de proteínas como lactoferrina e caseína, porém as imunoglobulinas, vitaminas e minerais também são preponderantes nesta etapa. A lactoferrina é uma proteína multifuncional com ação antibacteriana, antiviral e antifúngica, visto que se liga a um dos nutrientes essenciais para o desenvolvimento bacteriano, o Ferro, e ainda contribui na diferenciação das células do Sistema Imunitário (SI). Já a caseína, outra proteína presente no leite colostro, apenas confere benefícios nutricionais (Karav *et al.*, 2017). O leite de transição é característico pelo elevado teor em gordura, responsável pelo fornecimento de energia ao lactente (Martin *et al.*, 2016), e o leite maduro pela ascensão proteica, mineral e vitamínica (Martin *et al.*, 2016).

HMOs (Oligossacarídeos do leite materno)

Os oligossacarídeos do leite materno (HMOs) são estruturas moleculares complexas, que para além de lactose têm galactose, fucose, N-acetilglicosamina e ácido siálico. De momento foram detetados cerca de 200 HMOs, dos quais 160 identificados e apenas 30 quantificados (Vandenplas *et al.*, 2018).

O material genético é um fator fundamental para a síntese diferenciada de HMOs, na medida em que a alteração de um nucleótido confere diferentes funções (Vandenplas et al., 2018). Já os ácidos gordos, provenientes da dieta, alteram de forma positiva ou negativa a concentração dos HMOs (Vandenplas et al., 2018). Por exemplo, o ácido esteárico resultante da ingestão de carne bovina, laticínios e alimentos tropicais como o coco, em concentrações elevadas diminui os níveis de 2'-Fucosil-lactose (2'-FL).

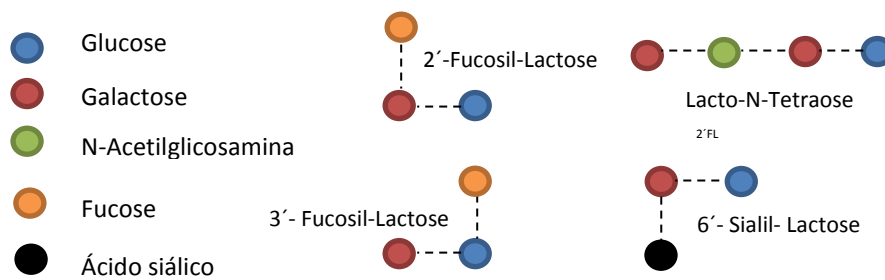


Figura I – Quatro das diversas possibilidades de HMOs – Embora a grande variedade de HMOs, evidenciamos 4 dos mais importantes, sendo que cerca 30% dos HMOs totais equivale a 2'-FL (Vandenplas et al., 2018).

Nas glândulas mamárias dá-se a síntese de HMOs, e a fase inicial da amamentação está correlacionada com a elevada concentração destas moléculas (Vandenplas et al., 2018). Resistem ao baixo pH do estômago e à presença de pepsina, mas no cólon são metabolizados por bactérias ou excretados pelas fezes (Vandenplas et al., 2018). Os HMOs são também apelidados de prebióticos, dado que bloqueiam a adesão das bactérias ao epitélio do intestino, estimulam o SI, modulam a barreira intestinal e promovem o crescimento de bactérias comensais, como a espécie *Bifidobacterium infantis* (Vandenplas et al., 2018).



Figura II– Principais mecanismos de ação dos HMOs, no TGI (Vandenplas et al., 2018)

3.2.1.1 Bloqueio da adesão microbiana

Vírus, bactérias e toxinas aderem à mucosa do hospedeiro e causam doença. Os HMOs têm afinidade para os recetores das células epiteliais intestinais, local de ligação dos vírus ou bactérias, suprimindo a interação destes agentes patogénicos. Todavia, este mecanismo é dependente da estrutura do oligossacarídeo (Vandenplas *et al.*, 2018).

A espécie *Campylobacter jejuni*, bactéria de Gram negativo da família *Campylobacteriaceae*, tem um crescimento acentuado no TGI inferior, dado que o seu pH ideal de crescimento é entre 6,5 a 7,5. É um microrganismo zoonótico que pode ser encontrado em aves, mas também na água não desinfetada e no leite inadequadamente pasteurizado, e é responsável pelo aparecimento de diarreia infecciosa no ser humano (Luethy *et al.*, 2017). Estudos *in vitro* realçam a capacidade com que os HMOs impedem a adesão do *Campylobacter jejuni*, uma vez que o 2'-FL atenua em cerca de 80% a sua proliferação, e inclusive diminui a libertação de sinais pró-inflamatórios da mucosa intestinal (Vandenplas *et al.*, 2018). Dado ao diferente mecanismo conforme a estrutura molecular dos HMOs, o 6'-Sialil-Lactose (6'-SL) não é eficaz contra o *Campylobacter jejuni*, mas demonstra benefícios no combate à adesão da *Escherichia coli* no TGI, microrganismo que também coopera na disbiose intestinal (Vandenplas *et al.*, 2018).

3.2.1.2 Ação imunomoduladora

A imunomodulação é vista como o mecanismo de ação preferencial dos HMOs. *In vitro*, a ascensão destas moléculas favorece a secreção de citocinas (Vandenplas *et al.*, 2018), células sintetizadas pelo sistema imunitário, que ativam e regulam a resposta imune. Estas células enquadram-se em diversas categorias como Interleucinas (IL), Interferons (INF), Fatores de Necrose Tumoral (TNF), entre outros (Vandenplas *et al.*, 2018).

Num estudo, *in vivo*, com ratos, introduziu-se o 2'-FL na dieta destes animais antes de serem vacinados contra o vírus Influenza, com o objetivo de avaliar o seu impacto no SI (Vandenplas *et al.*, 2018). O 2'-FL contribuiu num aumento significativo da resposta celular e humoral, visto que número de células T CD4⁺, T CD8⁺, INF gama e imunoglobulinas específicas da vacina aumentaram (Vandenplas *et al.*, 2018).

3.2.1.3 Moduladores das células epiteliais intestinais

A barreira intestinal é a primeira linha de defesa contra um agente patogénico, sendo assim é crucial a manutenção de um ambiente saudável (Vandenplas *et al.*, 2018). Os HMOs têm um impacto direto nas células intestinais, dado que contribuem para a diferenciação e maturação celular (Vandenplas *et al.*, 2018) (Hegar *et al.*, 2019).

3.2.1.4 Modificação do microbioma intestinal

Os HMOs, como o 2'-FL e o Lacto-N-tetraose (LNnT), favorecem o crescimento de bactérias comensais, como a espécie *B. infantis* (Bartholomeusz & Locarnini, 2006). Esta ascensão bacteriana favorece o aumento dos níveis dos AGCC, que por si incentivam o crescimento de bactérias que colaboram na “saúde intestinal” (Vandenplas *et al.*, 2018). Aliado à redução dos valores nutricionais do TGI, quer em HMOs como AGCC, evidenciamos uma diminuição da colonização de bactérias prejudiciais (Vandenplas *et al.*, 2018).

3.2.2 Fórmulas infantis

As fórmulas infantis têm por objetivo substituir o leite materno, quando existe dificuldade ou incapacidade em amamentar, e quando a criança necessita de uma alimentação mais especializada. Consoante a Food and Drug Administration (FDA) são fórmulas que satisfazem o crescimento físico da criança, (U.S Food and Drug Administration, 2014) e todos os componentes adicionados precisam de um mínimo e máximo de modo a garantir efetividade e segurança (U.S Food and Drug Administration, 2014).

Na Itália e Bélgica, um estudo randomizado e controlado (*Oligossacarídeos Do Leite Humano (HMOs)*, 2019), avaliou a influência da adição de HMOs nas fórmulas infantis, em crianças com menos de 2 semanas de vida. Para tal, recorreu a 3 grupos teste diferenciados pelo fator alimentação (*Oligossacarídeos Do Leite Humano (HMOs)*, 2019):

- Grupo Controlo – Alimentação à base de fórmulas infantis.
- Grupo Experimental – Alimentação com fórmulas infantis, complementadas com 2'-FL e LNnT.
- Grupo A – Amamentação.

Até ao sexto mês de vida houve uma avaliação mensal de todas as crianças, e ao quarto mês, de forma a perfazer as necessidades nutritivas, adicionou-se alimentos sólidos. (*Oligossacarídeos Do Leite Humano (HMOs)*, 2019).

Este estudo realçou uma sobreposição parcial do microbioma intestinal das crianças amamentadas com as do grupo experimental, aos três meses de idade, dado o crescimento do género *Bifidobacterium* spp.. No entanto a diversidade microbiana foi superior neste último grupo (*Oligossacarídeos Do Leite Humano (HMOs)*, 2019) e por isso, infeções no trato respiratório inferior, como bronquite, foram menos evidentes nestas crianças dos 6 aos 12 meses de idade. (*Oligossacarídeos Do Leite Humano (HMOs)*, 2019). Dado aos diversos benefícios dos HMOs, certas marcas de leite infantil como a Nestlé®, na gama Nan supreme e Nancare HMOs, adicionou o 2'FL e LNnt às suas fórmulas (*Nestlé Traz Novidades Para a Comunidade Científica e Entra Numa Nova Era Em Nutrição Infantil | Nestlé*, 2018).

Hoje em dia com o avanço tecnológico e científico, não só encontramos fórmulas à base de leite de vaca, como também fórmulas especializadas, à base de aminoácidos ou de soja, que diferem na composição, sabor, digestão e valor monetário.

3.2.2.1 Fórmulas à base de leite de vaca

O leite é introduzido logo numa fase inicial da vida do ser humano, dado ao seu valor nutricional. A lactose é o principal hidrato de carbono presente no leite, está envolvido na absorção intestinal de cálcio, magnésio e fósforo, e contribui para o aumento dos níveis energéticos do ser humano (Verduci *et al.*, 2019).

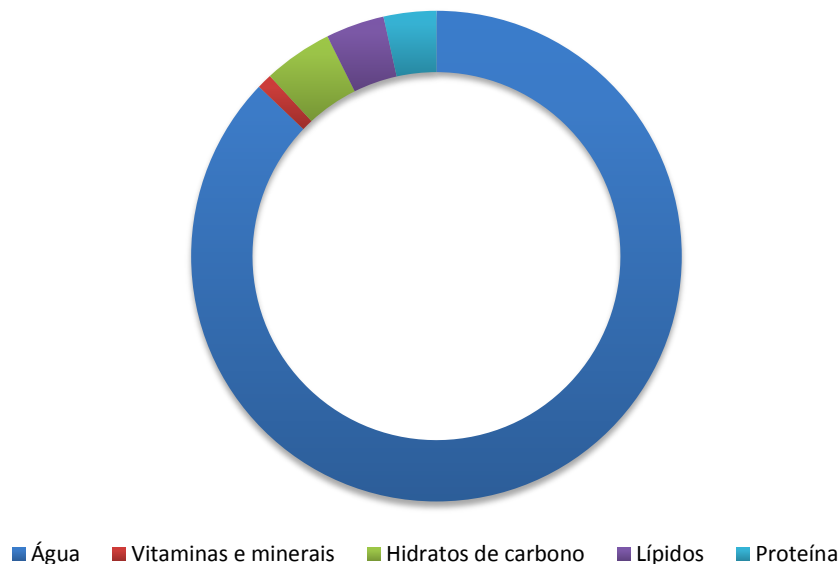


Figura III – Valores percentuais de macronutrientes e micronutrientes do leite de vaca. Através da Figura III é perceptível que a água é o componente de supremacia, atingindo cerca de 88% dos componentes totais. Hidratos de carbono como a lactose, superam em termos quantitativos a matéria gorda e proteica, conseguindo alcançar os 4,6%. Por fim apenas 1% corresponde a vitaminas (B1, B2, B6, A e E) e minerais (cálcio, fósforo, potássio, magnésio e sódio) (Verduci *et al.*, 2019).

Durante o primeiro ano de vida, 3% das crianças podem desenvolver alergia às proteínas do leite de vaca, no entanto este valor tende a regredir, até cerca de 1%, aos 6 anos de idade (Verduci *et al.*, 2019). No entanto em caso de histórico de eczema atópico ou asma no conteúdo familiar, a probabilidade da criança ter alergia é superior às restantes que não se encontram nesta situação (Vandenplas *et al.*, 2019). De forma a contornar este problema torna-se necessário recorrer a outras fórmulas infantis, que consigam substituir e completar as necessidades nutricionais das crianças. Sendo assim, as fórmulas à base de leite de vaca hipoalergénicas, ou seja, com proteínas parcialmente ou extensamente hidrolisadas por uma ação enzimática, ou fórmulas à base de aminoácidos e soja, são algumas das possibilidades presentes no mercado infantil (Verduci *et al.*, 2019).

3.2.2.2 Fórmulas à base de aminoácidos

Estas fórmulas categorizadas em não hipoalergénicas, fornecem proteína na forma de aminoácidos. O leite à base de proteínas extensamente hidrolisadas, são muitas vezes a primeira escolha em crianças com alergia às proteínas do leite de vaca. Mas se no período

entre 2 a 4 semanas não houver melhoria, deverá optar-se por fórmulas com aminoácidos (Vandenplas *et al.*, 2019). Este género alimentício contribui numa recuperação progressiva do metabolismo proteico, e favorece o normal crescimento da criança (Verduci *et al.*, 2019).

3.2.2.3 Fórmulas à base de soja

A soja é um produto alimentício rico em isoflavonas daidzein (4',7-dihydroxyisoflavone), genistein (4',5,7-trihydroxyisoflavone) e glycitein (6-methoxydaidzein). Em termos estruturais assemelham-se ao estrogénio, o que favorece a sua ligação aos recetores desta hormona. Apesar da fraca interação, conseguem alterar os níveis de estrogénio na corrente sanguínea e por isso, apenas crianças com mais de 6 meses de idade é que podem recorrer a estas fórmulas infantis (Verduci *et al.*, 2020).

O seu óleo é rico em ácidos gordos polinsaturados (PUFAs), como o ácido linoleico e linolénico, conhecidos por ácidos gordos essenciais uma vez que a dieta é o fator preponderante para a sua obtenção. A soja é composta por hidratos de carbono como a sucrose, responsável pelo palato doce, rafinose e estaquiose pela flatulência. Como micronutrientes realçamos o potássio, magnésio e cálcio sendo que este último está em quantidades reduzidas (Verduci *et al.*, 2020).

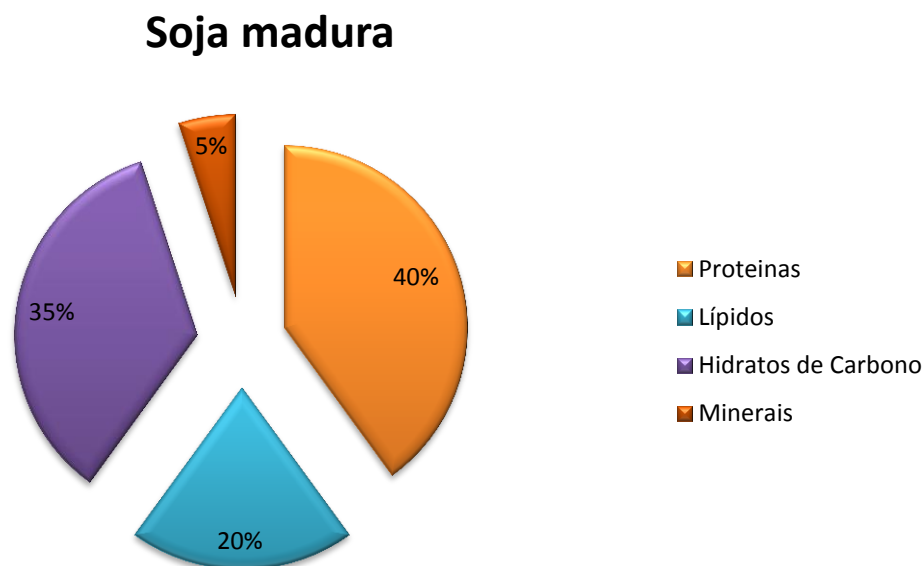


Figura IV - Valores percentuais de macronutrientes e micronutrientes na soja madura (Verduci *et al.*, 2020).

São poucas as causas que levam à introdução desta fórmula infantil, destacando-se a intolerância à lactose, galactose e diarreia infecciosa (Verduci *et al.*, 2020). Um distúrbio na metabolização da lactose e galactose correlacionam-se com o déficit enzimático em lactase e galactocinase, ou galactose-1-fosfatouridiltransferase ou UDP-galactose-4-epimerase, respetivamente (Verduci *et al.*, 2020). A diarreia infecciosa provocada por vírus, como o adenovírus e rotavírus, ou bactérias, como a espécie *Escherichia coli* e *C.jejuni*, contribui na escolha de fórmulas infantis à base de soja. A principal razão advém da ausência de lactose na sua composição, dado que determinadas bactérias, como a *E.coli*, fermentam este hidrato de carbono com vista para a obtenção de um ambiente mais favorável à sua colonização (Verduci *et al.*, 2020). No entanto quando a criança recupera, não deve recorrer, de forma continuada, a fórmulas infantis à base de soja (Rosenfeld, 2019).

A principal preocupação da sua utilização foca-se na presença de fitoestrogénios, e na capacidade com que alteram os valores hormonais (Rosenfeld, 2019). Quando estas moléculas são metabolizadas pelas bactérias do TGI a quantidade de metabolitos ativos aumenta. O S-equol, proveniente da degradação bacteriana da isoflavona dadzein, apresenta benefícios cognitivos e emocionais (Rosenfeld, 2019). Este metabolito não é detetado na urina e no plasma de crianças com idade inferior a 1 ano, o que indica que a diversidade bacteriana contribui numa capacidade digestiva mais acentuada (Mayo *et al.*, 2019). Todavia compostos intermediários como dihidrodadzeína e tetrahidrodadzeína, responsáveis por uma ação estrogénica e antioxidante em menor intensidade, são detetados na criança. Isto acontece visto que as espécies *B.breve* e *B.bifidus*, prevalentes no TGI do neonatal, contribuem numa metabolização moderada da isoflavona dadzein (Mayo *et al.*, 2019). No entanto, fatores como o tipo de parto, alimentação e exposição a antibióticos influenciam a concentração destas duas espécies bacterianas.

Até ao momento as formulas à base de soja parecem contribuir num correto desenvolvimento neuronal da criança, contudo são necessárias conclusões a longo termo (Rosenfeld, 2019).

4. EXPOSIÇÃO A PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS

4.1 PREBIÓTICOS

Os prebióticos modificam e promovem o crescimento de bactérias comensais no TGI (Markowiak & Ślizewska, 2017). Do ponto de vista nutricional são classificados como fibras dietéticas solúveis, dado que em contato com a água formam um gel. Estão presentes em diversos alimentos como no tomate, alcachofra, bananas, frutos vermelhos e vegetais verdes (Markowiak & Ślizewska, 2017), mas também é possível a sua adição em produtos lácteos (Markowiak & Ślizewska, 2017). Embora a combinação galactooligossacarídeo / frutooligossacarídeo (GOS/FOS) seja das mais estudadas, o 2'FL e o LNnT, podem ser encontrados em determinadas fórmulas infantis (Markowiak & Ślizewska, 2017).

Os prebióticos conseguem prevenir a disbiose intestinal pediátrica, como as cólicas, no entanto também é eficaz nas infeções intestinais e alergias (Miqdady *et al.*, 2020).

Prebióticos e as cólicas infantis

A distensão abdominal, associado à acumulação de gases pela inalação de ar durante o choro da criança, pode ser apenas um dos diversos fatores responsáveis pelas cólicas infantis. A baixa diversidade bacteriana e reduzidas concentrações do género *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp., são característicos no TGI destas crianças. No entanto a ingestão de prebióticos não só enriquece o microbioma através do crescimento de bactérias comensais, como amolece as fezes e diminui a frequência de distúrbios intestinais (Miqdady *et al.*, 2020).

Prebióticos e as Infeções intestinais

A introdução do complexo GOS/FOS nas fórmulas infantis, diminui a colonização de bactérias prejudiciais, dado que estes dois prebióticos aderem ao local de ligação das bactérias, e assim bloqueiam a adesão de agentes patogénicos às células epiteliais do intestino (Miqdady *et al.*, 2020). Estudos randomizados e controlados, onde os participantes são alocados aleatoriamente nos grupos, as infeções do trato respiratório e gastrointestinal foram menos relevantes em crianças expostas a prebióticos, durante os primeiros seis meses de vida (Miqdady *et al.*, 2020).

Prebióticos e as alergias

Vários estudos avaliam a diferente colonização intestinal de uma criança com pele atópica, com crianças saudáveis. Consoante as diretrizes de Nutrição, em crianças não amamentadas, a suplementação com prebióticos pode atuar como fator preventivo das alergias, dado que o recurso a GOS/FOS durante dois anos, realçou resultados a longo termo (Miqdady *et al.*, 2020). Embora a maioria das revisões sistemáticas salientem a capacidade com que os prebióticos atenuam o aparecimento de alergias, a evidência científica ainda é insuficiente, o que evidencia a exigência de mais estudos (Miqdady *et al.*, 2020).

4.2 PROBIÓTICOS

Tendo por base a Organização Mundial de Saúde, um probiótico é um microrganismo vivo que em quantidades estabelecidas pelos regulamentos da autoria da legislação alimentar, são seguros. A *European Food Safety Authority* (EFSA), introduziu o termo “*Qualifie Presumption of Safety*” (QPS), critério que avalia o uso de bactérias onde inclui um histórico de segurança e ausência do risco de resistência a antibióticos (Markowiak & Ślizewska, 2017).

A vasta disponibilidade de produtos alimentícios como o iogurte, leite, pão e sumos de fruta, facilita o aporte de probióticos (Terpou *et al.*, 2019). Dado que são organismos vivos devemos considerar as suas necessidades nutricionais, sendo assim a introdução de FOS, açúcar, vitaminas e minerais auxiliam a viabilidade bacteriana. Como muitos dos alimentos que contêm probióticos são embalados, a temperatura, humidade e suscetibilidade ao oxigénio são parâmetros que devem ser considerados antes da realização deste procedimento, visto que bactérias anaeróbias, por exemplo, necessitam de um acondicionamento específico como recipientes de baixa permeabilidade, pela sua suscetibilidade ao oxigénio (Terpou *et al.*, 2019).

Os géneros bacterianos mais abundantes como probióticos são, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* e a levedura *Saccharomyces boulardii*, tal como consta na **Tabela I** (Markowiak & Ślizewska, 2017).

Tabela I - Probióticos

BACTÉRIAS				
Género	Lactobacillus spp.	Bifidobacterium spp.	Streptococcus spp.	Enterococcus spp.
Espécie	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Strptococcus termophilus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
	<i>L.casei</i>	<i>B.infantis</i>		
	<i>L.reuteri</i>	<i>B.longum</i>		
	<i>L.rhamnosus</i>	<i>B.bifidum</i>		
LEVEDURA				
<i>Saccharomyces boulardii</i>				

O género *Bifidobacterium* spp. predomina o TGI de um recém-nascido, porém com o passar dos anos esta concentração tende em diminuir (**Figura V**). Estas bactérias não só conseguem suprimir a libertação de mediadores pró-inflamatórios, como diminuem a incidência de organismos patogénicos e estimulam a produção de AGCC (Azad et al., 2018). Embora a grande diversidade de espécies pertencentes a este género bacteriano, realçamos o *B.breve*, *B.bifidum*, *B.longum* e *B.infantis*, que conforme a EFSA, são seguros para o ser humano (Barlow et al., 2007).

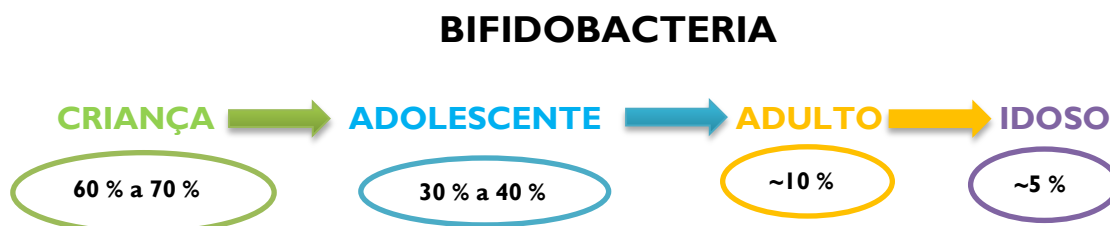


Figura V - Redução percentual do género *Bifidobacterium* spp. no ser humano – O parto por via natural, a amamentação e as fórmulas infantis influenciam a colonização do género *Bifidobacterium* spp. Com o passar dos anos e aparecimento de patologias como obesidade, alergia e diabetes evidenciamos uma diminuição gradual deste microrganismo (Arboleja et al., 2016).

Os *Lactobacillus*, bactérias acidófilas anaeróbias de Gram positivo, estão na primeira porção do TGI, sistema reprodutor feminino e cavidades bucais. Este género bacteriano para além de apresentar o mesmo mecanismo de ação que as bifidobactérias, tem concentrações semelhantes, dado que o aparecimento de patologias e o avanço da idade, contribui para uma redução dos seus níveis no TGI do ser humano. Os *Lactobacillus* spp. ao sintetizarem ácido láctico, responsável pela redução do pH (GMFH Editing Team, 2020).

A espécie *Streptococcus thermophilus*, é amplamente usada em produtos lácteos, como o queijo e leite. Esta bactéria, já reconhecida pelos Estados Unidos da América e União Europeia, é um microrganismo que apenas em quantidades iguais ou superiores a 10⁸ Unidades Formadoras de Colónias (UFC), contribui para o bem-estar do ser humano (Martinović et al., 2020). O *Streptococcus thermophilus* ao estimular uma resposta por parte dos macrófagos, na presença de agentes patogénicos, é um microrganismo que pode ser categorizado como imunomodulador (Markowiak & Ślizewska, 2017).

A levedura *Saccharomyces boulardii* tem um crescimento acentuado a 37°C, normal temperatura do ser humano, contudo consegue resistir a valores mais elevados. É eficaz no combate a distúrbios gastrointestinais, especialmente quando utilizada como adjuvante no tratamento, conforme a EFSA (Barlow et al., 2007). Confere uma ação antimicrobiana, pela síntese de metabolitos proteicos que bloqueiam a adesão bacteriana, promovem uma resposta por parte do SI, pela modulação da concentração de mediadores pró-inflamatórios como as interleucinas, e consegue ativar as enzimas digestivas, como a lactase (Pais et al., 2020).

Posto isto, a interação dos probióticos com as células do microbioma intestinal, não só estimula uma ação antibacteriana como imunomoduladora.

5. EXPOSIÇÃO A ANTIBIÓTICOS

Um antibiótico é uma substância semi-sintética, sintética ou natural, que tem como objetivo eliminar o agente patogénico, pela inibição do crescimento microbiano ou morte do mesmo (Neuman et al., 2018).

A exposição a antibióticos é muitas vezes prevalente em crianças prematuras e/ou nascidas por cesariana. Diversos estudos associam a exposição a antibióticos a um aumento no desenvolvimento de doenças na idade pediátrica, na medida em que influenciam a colonização intestinal do neonatal, não só pela diminuição da diversidade filogenética

bacteriana, como fúngica e viral (Tanaka & Nakayama, 2017). A título de exemplo, os antibióticos desregulam o microbioma e favorecem o crescimento de espécies fúngicas, como a *Candida albicans*.

A profilaxia antibiótica intraparto (PAI), em progenitoras positivas para o *Streptococcus B*- hemolítico do Grupo B (SGB), previne a doença pediátrica que é passível de ser transmissível por via vertical, via mais comum, no entanto também é possível ocorrer a passagem para o líquido amniótico. O SGB é um diplococo de Gram positivo, responsável por uma infeção sistémica ou localizada que muitas vezes se manifesta logo na primeira semana de vida (Cukrowska *et al.*, 2020). Apesar deste mecanismo ser favorável no combate à doença, a exposição à PAI prejudica os níveis de *Bifidobacterium* spp. em neonatais. Este impacto bacteriano foi claro em cesarianas de emergência, onde também se constatou a elevada concentração de *Clostridium* spp. As diferenças assentes num parto por cesariana com parto vaginal foram mínimas, e por isso podemos referir que a PAI afeta de igual forma o desenvolvimento bacteriano, qualquer que seja o tipo de parto (Cukrowska *et al.*, 2020).

Ainda assim o uso de antibióticos pela mãe no pós-parto, coopera em diversas alterações no leite materno que perturbam o microbioma do neonatal. Um estudo com crianças entre os 0 e 3 meses de idade, avaliou de que forma é que a exposição a antibióticos no período pós-natal, influencia a colonização bacteriana do recém-nascido, onde concluiu que os níveis do género *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacilus* spp. foram reduzidos, contrariamente às bactérias pertencentes à família *Enterobacteriaceae*. Todavia diferentes antibióticos, dosagens, fatores genéticos e durabilidades de estudo contribuem no surgimento de numerosas respostas, daí a necessidade de mais dados (Cukrowska *et al.*, 2020).

Em resumo a antibioterapia deve ser usada de forma criteriosa, e a suplementação com probióticos e prebióticos pode ser uma forma de reduzir os efeitos negativos associados a estas moléculas.

6. PAPEL DO FARMACÊUTICO NA DISBIOSE INFANTIL

O leite materno e as fórmulas infantis, aleado ao facto de possuírem bons valores nutricionais, favorecem o desenvolvimento e maturação do microbioma intestinal. O recurso a suplementos alimentares, géneros alimentícios que complementam e/ou suplementam o

regime alimentar normal do ser humano (Martins *et al.*, 2017), reforçam o “bem-estar intestinal” quando na sua composição têm prebióticos e probióticos.

O farmacêutico tem um papel preponderante no combate à disbiose infantil, dado que as farmácias comunitárias dispõem de uma panóplia de suplementos alimentares que reeducam o microbioma intestinal. Durante o meu estágio consegui entrar em contacto com alguns destes produtos farmacêuticos, sendo que o Biogaia[®], Atyflor[®], Bivos[®] gotas, Bi-OralSuero[®] e Atyflor[®] hydra (**Tabela II**) foram os que apresentaram maior rotatividade na farmácia Aveirense. Estes últimos dois suplementos não só favorecem o crescimento de espécies bacterianas comensais, como reforçam o aporte de líquidos e sais minerais, sendo primordial em caso de vômito e diarreia.

Tabela II - SUPLEMENTOS ALIMENTARES E RESPETIVA COMPOSIÇÃO

SUPLEMENTO ALIMENTAR	COMPOSIÇÃO (probióticos/prebióticos/sais)
Biogaia[®]	<i>Lactobacillus reuteri</i>
Atyflor[®]	<i>L.casei, L.rhamnosus, L.acidophilus, L.bulgaris, B.breve, B.bifidum e S.thermophilus / FOS</i>
Bivos[®] gotas	<i>L.rhamnosus</i>
Bi-OralSuero[®]	<i>Lactobacillus reuteri / sais minerais</i>
Atyflor[®] hydra	<i>L.casei, L.rhamnosus, L.acidophilus, L.bulgaris, B.breve, B.bifidum e S.thermophilus / FOS / sais minerais</i>

Hoje em dia, o acesso à internet e o aumento da publicidade na televisão favorece a difusão da informação em cuidados de saúde, no entanto os suplementos alimentares carecem do apoio de um farmacêutico. Neste sentido, o aconselhamento deste profissional de saúde deve ser feito de forma consciente e em prol do doente, tendo sempre em consideração as suas prioridades, com o intuito de alcançar melhores resultados.

7. CONCLUSÃO

A colonização e maturação do microbioma intestinal pediátrico, é uma temática cada vez mais estudada. A passagem de microrganismos desde o TGI da mãe para o feto, não só realça a incapacidade de este permanecer estéril, como torna exigente perceber de que forma é que a alimentação materna afeta o inicial desenvolvimento bacteriano da criança.

O tipo de parto influencia de forma seletiva o crescimento de bactérias, por via vaginal os géneros *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. e *Bacteroides* spp são prevalentes, e numa cesariana os *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp. e *Propionibacterium* spp. é que estão em concentrações mais elevadas. No entanto a presença de uma PAI, atenua os níveis das Bifidobactérias tanto em crianças que nasceram por cesariana como por um parto vaginal, ou seja, a exposição a antibióticos pela mãe antes do nascimento, provoca um inicial desequilíbrio na colonização bacteriana na criança, independentemente do tipo de parto.

Os primeiros anos de vida caracterizam-se por um período de bem-estar, dado que a amamentação e as fórmulas infantis têm como objetivo contribuir na maturação de um microbioma intestinal saudável. As fórmulas infantis são cada vez mais aperfeiçoadas com o objetivo de estarem conforme o leite materno, como exemplo podemos realçar a introdução de HMOs, estruturas moleculares preponderantes na fase inicial da amamentação. Todavia as alterações bacterianas que advêm da exposição a antibióticos pela criança colaboram no aparecimento de diarreia, obstipação ou patologias.

As farmácias comunitárias dispõem de uma panóplia de suplementos alimentares enriquecidos em prebióticos e probióticos, que favorecem a relação microrganismo-hospedeiro. Assim, o papel do farmacêutico nesta área é fundamental, não só porque dá a conhecer estes produtos farmacêuticos ao utente, como consegue realçar a importância de um crescimento bacteriano saudável. Contudo, devemos dar seguimento às investigações científicas de modo a conseguirmos evoluir o conhecimento sobre a alimentação infantil.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arbolea, S., Watkins, C., Stanton, C., & Ross, R. P. (2016). Gut bifidobacteria populations in human health and aging. *Frontiers in Microbiology*, 7(AUG), 1–9.
2. Azad, M. A. K., Sarker, M., Li, T., & Yin, J. (2018). Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *BioMed Research International*, 2018.
3. Barlow, S., Chesson, A., Collins, J. D., Dybing, E., Flynn, A., Fruijtjer-, C., Hardy, A., Knaap, A., Kuiper, H., Neindre, P. Le, Schans, J., Silano, V., Skerfving, S., & Vannier, P. (2007). Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA - Opinion of the Scientific Committee. *EFSA Journal*, 5(12), 1–16.
4. Bartholomeusz, A., & Locarnini, S. (2006). Associated With Antiviral Therapy. *Antiviral Therapy*, 55(November 2005), 52–55.
5. *Conhecendo as bactérias da microbiota intestinal*. (2020). Conhecendo as Bactérias Da Microbiota Intestinal. [Acedido a 15 de março de 2021] Disponível na internet: <https://www.biome-hub.com/post/conhecendo-as-bactérias-da-microbiota-intestinal>
6. Cukrowska, B., Biera, J. B., Zakrzewska, M., Klukowski, M., & Maciorkowska, E. (2020). The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of *Bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients*, 12(4).
7. De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchamp, A., Bäckhed, F., & Mithieux, G. (2014). Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 156(1–2), 84–96.
8. DGAV. (2016). *Scientific opinion on Melatonin - 26 July 2016*. 1–6. [Acedido a 20 de maio de 2021] Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1541422/Melatonina_final_DGAV_26072016_PB.PDF/1555a5fc-e444-4ff5-be47-2cf39c985afe
9. Dogra, S. K., Doré, J., & Damak, S. (2020). Gut Microbiota Resilience: Definition, Link to Health and Strategies for Intervention. *Frontiers in Microbiology*, 11(September), 2014–2021.
10. Dogra, S., Sakwinska, O., Soh, S. E., Ngom-Bru, C., Brück, W. M., Berger, B., Brüssow, H., Lee, Y. S., Yap, F., Chong, Y. S., Godfrey, K. M., & Holbrook, J. D. (2015). Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and

- gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio*, 6(1).
11. Findley, K., Oh, J., Yang, J., Conlan, S., Deming, C., Meyer, J. A., Schoenfeld, D., Nomicos, E., Park, M., & Sequencing, N. C. (2013). Human Skin Fungal Diversity. *Nature*, 498(7454), 367–370.
 12. GMFH Editing Team. (2020). Get to know the *Lactobacilli* family. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/new-infographic-to-meet-lactobacilli/>
 13. Gopalakrishna, K. P., & Hand, T. W. (2020). Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome. *Nutrients*, 12(3).
 14. Hartsock, A., & Nelson, W. J. (2008). Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1778(3), 660–669.
 15. Hegar, B., Wibowo, Y., Basrowi, R. W., Ranuh, R. G., Sudarmo, S. M., Munasir, Z., Atthiyah, A. F., Widodo, A. D., Supriatmo, Kadim, M., Suryawan, A., Diana, N. R., Manoppo, C., & Vandenplas, Y. (2019). The role of two human milk oligosaccharides, 2'-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose, in infant nutrition. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, 22(4), 330–340.
 16. Ihekweazu, F. D., & Versalovic, J. (2018). Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *American Journal of the Medical Sciences*, 356(5), 413–423.
 17. Karav, S., German, J. B., Rouquié, C., Le Parc, A., & Barile, D. (2017). Studying lactoferrin N-glycosylation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 1–14.
 18. Kong, H. H., & Segre, J. A. (2012). Skin microbiome: Looking back to move forward. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3 PART 2), 933–939.
 19. Lees, E. A., Miyajima, F., Pirmohamed, M., & Carrol, E. D. (2016). The role of *Clostridium difficile* in the paediatric and neonatal gut — a narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 35(7), 1047–1057.
 20. Lopez-Siles, M., Duncan, S. H., Garcia-Gil, L. J., & Martinez-Medina, M. (2017). *Faecalibacterium prausnitzii*: From microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME Journal*, 11(4), 841–852.
 21. Luethy, P. M., Huynh, S., Ribardo, D. A., Winter, S. E., Parker, C. T., & Hendrixson, D. R. (2017). Microbiota-derived short-chain fatty acids modulate expression of *Campylobacter jejuni* determinants required for commensalism and virulence. *MBio*,

- 8(3), 1–26.
22. Ma, J., Li, Z., Zhang, W., Zhang, C., Zhang, Y., Mei, H., Zhuo, N., Wang, H., Wang, L., & Wu, D. (2020). Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–11.
 23. Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pessoa, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 5). MDPI AG.
 24. Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., Oishi, K., Martin, R., Ben-Amor, K., Knol, J., & Tanaka, R. (2013). Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS ONE*, *8*(11).
 25. Markowiak, P., & Ślizewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. In *Nutrients* (Vol. 9, Issue 9). MDPI AG.
 26. Martin, C. R., Ling, P. R., & Blackburn, G. L. (2016). Review of infant feeding: Key features of breast milk and infant formula. In *Nutrients* (Vol. 8, Issue 5). MDPI AG.
 27. Martinović, A., Cocuzzi, R., Arioli, S., & Mora, D. (2020). *Streptococcus thermophilus*: To survive, or not to survive the gastrointestinal tract, that is the question! *Nutrients*, *12*(8), 1–13.
 28. Martins, A. S., Ponte, A. L., Mousinho, C., Bragança, F., Hergy, F., Guerra, L. N., Pedro, M., Silva, M., Duarte, S., & Araújo, V. (2017). *FICHA TÉCNICA. 21*. <http://www.elsevier.pt/pt/>
 29. Mayo, B., Vázquez, L., & Flórez, A. B. (2019). Equol: a bacterial metabolite from the daidzein. *Nutrients*, *11*(9), 2231.
 30. Miqdady, M., Mistarihi, J. Al, Azaz, A., & Rawat, D. (2020). Prebiotics in the infant microbiome: The past, present, and future. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, *23*(1), 1–14.
 31. Morais, J. (2018, september 24). *Colonização microbiana: feto estéril ou colonização in utero?* <https://www.viversaudavel.pt/atualidades-em-ciencia-31/>
 32. *Nestlé traz novidades para a comunidade científica e entra numa nova era em Nutrição Infantil | Nestlé.* (2018). Acedido a [18 de maio de 2021].
Disponível na internet: <https://empresa.nestle.pt/media/newsandfeatures/nestle-traz->

- novidades-para-a-comunidade-cientifica-e-entra-uma-nova-era-em-nutricao-infantil
33. Neuman, H., Forsythe, P., Uzan, A., Avni, O., & Koren, O. (2018). Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. In *FEMS microbiology reviews* (Vol. 42, Issue 4, pp. 489–499). NLM (Medline).
 34. Neves, J. R., Costa, A., Ribeiro, B. D. M., & Follador, I. (2015). Propionibacterium acnes e a resistência bacteriana. *Surg Cosmet Dermatol*, 7(3), 27–38.
 35. *Oligossacarídeos do leite humano (HMOs)*. (2019).
 36. Olivia Ballard and Ardythe L. Morrow. (2012). Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*.
 37. Paganini, D., & Zimmermann, M. B. (2017). The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: A review. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106, 1688S-1693S.
 38. Pais, P., Almeida, V., Yilmaz, M., & Teixeira, M. C. (2020). Saccharomyces boulardii: What makes it tick as successful probiotic? *Journal of Fungi*, 6(2), 1–15.
 39. Prakash, S., Tomaro-Duchesneau, C., Saha, S., & Cantor, A. (2011). The gut microbiota and human health with an emphasis on the use of microencapsulated bacterial cells. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011.
 40. Quang N. Nguyen, Jonathon E. Himes, David R. Martinez, S. R. P. (2016). The Impact of the Gut Microbiota on Humoral Immunity to Pathogens and Vaccination in Early Infancy. *PLOS*
 41. Rosenfeld, C. S. (2019). Effects of Phytoestrogens on the Developing Brain, Gut Microbiota, and Risk for Neurobehavioral Disorders. *Frontiers in Nutrition*, 6(August), 1–14.
 42. Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. In *European Journal of Nutrition* (Vol. 57, Issue 1). Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG.
 43. Schoultz, I., & Keita, Å. V. (2020). The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*, 9(8), 1–30.
 44. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, 14(8), 1–14.

45. Tanaka, M., & Nakayama, J. (2017). Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. In *Allergology International* (Vol. 66, Issue 4, pp. 515–522). Japanese Society of Allergology.
46. Terpou, A., Papadaki, A., Lappa, I. K., Kachrimanidou, V., Bosnea, L. A., & Kopsahelis, N. (2019). Nutrients-11-01591 (1).Pdf. *Nutrients*, 11(7), 32. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1591>
47. Turrone, F., Duranti, S., Milani, C., Lugli, G. A., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2019). *Bifidobacterium bifidum*: A key member of the early human gut microbiota. In *Microorganisms* (Vol. 7, Issue 11). MDPI AG.
48. U.S Food and Drug Administration, F. (2014). Guidance for Industry: Demonstration of the Quality Factor Requirements Under 21 CFR 106.96(i) for. *U.S Food and Drug Administration, FDA, 96* (June 2014), 1–11. <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm400036.htm>
49. Vandenplas, Y., Al-Hussaini, B., Al-Mannaie, K., Al-Sunaid, A., Ayesh, W. H., El-Degeir, M., El-Kabbany, N., Haddad, J., Hashmi, A., Kreishan, F., & Tawfik, E. (2019). Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: The middle-east step-down consensus. *Nutrients*, 11(7).
50. Vandenplas, Y., Berger, B., Carnielli, V. P., Ksiazek, J., Lagström, H., Luna, M. S., Migacheva, N., Mosselmans, J. M., Picaud, J. C., Possner, M., Singhal, A., & Wabitsch, M. (2018). Human milk oligosaccharides: 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-n-neotetraose (LNnT) in infant formula. In *Nutrients* (Vol. 10, Issue 9). MDPI AG.
51. Verduci, E., Di Profio, E., Cerrato, L., Nuzzi, G., Riva, L., Vizzari, G., D'Auria, E., Gianni, M. L., Zuccotti, G., & Peroni, D. G. (2020). Use of Soy-Based Formulas and Cow's Milk Allergy: Lights and Shadows. *Frontiers in Pediatrics*, 8(November), 1–11.
52. Verduci, E., Elios, S. D., Cerrato, L., Comberiati, P., Calvani, M., Palazzo, S., Martelli, A., Landi, M., Trikamjee, T., & Peroni, D. G. (2019). Cow ' s Milk Substitutes for Children : Nutritional Special Formula and Plant-Based Beverages. *Nutrients*, 11(1739), 1–16.
53. Youdim, A. (2019). *Vitaminas e minerais*. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/distúrbios-nutricionais/considerações-gerais-sobre-a-nutrição/vitaminas-e-minerais?query=vitamina e>