



**O papel dos prebióticos e probióticos no  
tratamento dos distúrbios  
funcionais gastrointestinais.  
O caso da Síndrome do Intestino Irritável**

**Experiência Profissionalizante na Vertente de  
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia  
Comunitária**

(Versão Final Após Defesa)

**Carolina Marques Lopes**

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos

**novembro de 2024**

**Folha em branco**

## Declaração de Integridade



ANEXO

### Declaração de Integridade

Eu, Carolina Marques Lopes, que abaixo assino, estudante com número de inscrição 44507 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o Código de Integridade da Universidade da Beira Interior.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, e que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assim assumo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 26 / 11 / 2024

Carolina Marques Lopes

**Folha em branco**

## **Dedicatória**

A ti, meu amigo Cláudio, que iniciaste esta etapa da vida comigo e a tornaste tão bonita. O início da vida universitária pode ser difícil, mas ter a sorte de encontrar um amigo que nos dê a mão é um privilégio e eu, tive a sorte de te ter como esse amigo. Quis a vida, sem aviso, que partisses mais cedo, foi duro, ainda é, tinhas tantos planos para construíres o teu futuro de sucesso e desejavas que eu conseguisse o mesmo para mim. Hoje, estou mais perto de construir esse futuro, termina esta caminhada e só desejava que estivesses aqui para celebrarmos juntos. Faz todo o sentido que o teu nome esteja escrito no fim deste capítulo, tal como estive no início.

Gosto de pensar que estás, de que forma for, a assistir e só espero que estejas orgulhoso.

**Folha em branco**

## Agradecimentos

Começo por agradecer ao Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos, a quem serei eternamente grata por toda a ajuda, conhecimentos transmitidos, paciência e acima de tudo por ter acreditado no meu trabalho e me ter incentivado sempre a querer fazer mais e melhor.

Um obrigada também à Dr.<sup>a</sup> Cristina Monteiro e à Dr.<sup>a</sup> Ana Paula Duarte por todo conhecimento transmitido e dicas partilhadas.

Agradeço também às minhas orientadoras de estágio, Dr.<sup>a</sup> Filipa e Dr.<sup>a</sup> Carmo e a todos os profissionais com quem contactei por me terem proporcionado dois estágios que me fizeram crer ainda mais que estava no caminho certo.

Não é possível chegar ao dia de hoje sem agradecer aos pilares de todo este bonito caminho. Aos meus pais, por me incentivarem a ser melhor todos os dias e a lutar por todos os meus sonhos, mesmo que para isso, implique estar longe deles. À minha mãe, por ser abrigo, por nunca me desamparar e me incentivar a lutar. Ao meu pai, que deixou o conforto de casa e seguiu por este mundo fora para nos dar o melhor, ele que é quem me acalma o coração desde os pesadelos de criança às responsabilidades da vida adulta. Um dia, só espero conseguir recompensar-vos e retribuir tudo o que sempre fizeram por mim.

À minha irmã, Victória, o presente da vida pelo qual esperei 15 anos e esperaria outros 15, a pequenita que torna tudo mais leve e que é sempre o abraço mais desejado. O medo de não te ver crescer de perto foi o que mais me atormentou nesta etapa, mas atenuava com a ambição de, um dia, te poder ajudar também a realizares os teus sonhos.

Aos meus avós, por serem conforto. À avó Maria por todo o carinho e palavras de incentivo. Ao avô Graciano que, mesmo do outro lado, espero que esteja orgulhoso. Ao avô Zé, por me incentivar sempre a querer mais. À avó Mila, por ser a minha melhor amiga e confidente, desde a tabuada que me ensinou até às chamadas reconfortantes em época de frequências.

Aos meus padrinhos, Susana e Nando, por tornarem a vida tão mais divertida, por me ajudarem a ser mais tranquila e por me ensinarem que apesar de todas as preocupações que se impõem, não nos devemos deixar consumir por elas.

Ao UBIPharma e a todas as pessoas com quem tive o contacto de privar através dele, aqui cresci tanto a nível pessoal como profissional, todas as experiências que aqui vivi fizeram de mim uma pessoa melhor.

Aos meus amigos, aos antigos por me apoiarem e continuarem a torcer pela minha felicidade e aos novos, por terem feito esta bonita caminhada comigo.

Por fim, à Covilhã e à Universidade da Beira Interior, a 2<sup>a</sup> casa que ficará para sempre no meu coração, hoje, não teria escolhido outro sítio para fazer esta caminhada, que foi tão difícil, mas tão bonita ao mesmo tempo.

## **Folha em branco**

## Resumo

O presente relatório tem como objetivo descrever a minha experiência profissionalizante para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas nas vertentes Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar e Investigação.

O Capítulo I referente à componente de investigação trata a eficácia dos prebióticos e probióticos nos distúrbios funcionais gastrointestinais, nomeadamente na Síndrome do Intestino Irritável. Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas conferem benefício à saúde dos hospedeiros, já os prebióticos são um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros. Os distúrbios funcionais gastrointestinais são identificados como desequilíbrios do eixo intestino-cérebro caracterizados pela persistência de sintomas na zona abdominal, estando incluída nestes a Síndrome do Intestino Irritável. A presente revisão narrativa visa analisar publicações envolvendo a eficácia e segurança do uso de prebióticos e probióticos na Síndrome do Intestino Irritável, nomeadamente em questões como a interação existente entre estas substâncias e a microbiota intestinal, a duração das suplementações, efeitos a longo prazo, a definição das dosagens ideais e a regulação e controlo de qualidade destas substâncias. Com a análise dos resultados, foi possível observar a existência de eficácia, maioritariamente dos probióticos, na melhoria de sintomas específicos do distúrbio em questão, no entanto, os dados são ainda escassos devido a limitações relativas às amostras, aos métodos de estudo avaliados e ainda pelas falhas verificadas nas entidades reguladoras. Apesar das evidências sugestivas de eficácia terapêutica, são necessários ensaios clínicos randomizados controlados multicêntricos adicionais, com protocolos bem definidos para preencher lacunas neste âmbito, definir medidas que garantam a administração segura destes produtos e confirmar o seu potencial terapêutico.

O Capítulo II e III, são preenchidos pelo Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária, na Farmácia de Orgens, em Viseu e pelo Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar no Hospital Nossa Senhora da Assunção, em Seia, Unidade Local de Saúde da Guarda (ULS-Guarda E. P.E), respetivamente. Estes capítulos descrevem tanto as atividades realizadas durante este período como os conhecimentos adquiridos.

## **Palavras-chave**

Prebióticos;probióticos;distúrbios funcionais gastrointestinais; síndrome do intestino irritável;eficácia;farmácia comunitária;farmácia hospitalar

## **Folha em branco**

## **Abstract**

This report aims to describe my professional experience in obtaining the Master's Degree in Pharmaceutical Sciences in the areas of Community Pharmacy, Hospital Pharmacy and Research.

Chapter I refers to the research component and aimed to evaluate the effectiveness of prebiotics and probiotics in functional gastrointestinal disorders, namely irritable bowel syndrome. Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, provide benefits to the health of their hosts, while prebiotics are a substrate that is selectively used by host microorganisms. Gastrointestinal functional disorders are identified as imbalances in the gut-brain axis characterized by the persistence of symptoms in the abdominal area, including irritable bowel syndrome. This narrative review aimed to analyze publications involving the effectiveness and safety of the use of prebiotics and probiotics in irritable bowel syndrome, particularly on issues such as the interaction between these products and the gut microbiota, the duration of supplementation and long-term effects, the definition of ideal dosages and regulation and quality control of these products. With the analysis of the results, it was possible to observe the effectiveness, mainly of probiotics, in improving specific symptoms of the respective disorder, however, the available data remain unclear due to limitations concerning samples methods of the studies evaluated and due to the existing flaws in regulatory entities. Despite evidence suggestive of therapeutic efficacy, additional multicenter randomized placebo-controlled clinical trials are still necessary to fill in the gaps in this subject, define measures to ensure the safe administration of these products, and confirm their therapeutic potential.

Chapter II and III describe the internship report in Community Pharmacy at Farmácia de Orgens in Viseu and the internship report at Hospital Nossa Senhora da Assunção, in Seia, Guarda Local Health Unit (ULS-Guarda E.P.E), respectively. These chapters describe both the activities carried out during this period and the knowledge acquired.

## **Keywords**

Prebiotics;probiotics;functional gastrointestinal disorders;irritable bowel syndrome;efficacy;community pharmacy;hospital pharmacy

**Folha em branco**

# Índice

Introdução.....	1
1. Prebióticos e Probióticos .....	1
1.1. Contextualização e Definição .....	1
1.2. Mecanismo de Ação .....	2
1.3. Aplicações Clínicas.....	2
1.4. Efeitos Adversos .....	3
2. A Microbiota .....	5
2.1. Definição.....	5
2.2. Microbiota sadia vs. microbiota alterada .....	6
3. Tubo Digestivo .....	7
3.1. Anatomia, Histologia e Fisiologia.....	7
3.2. Sistema Nervoso Entérico.....	8
4. O eixo intestino-órgão .....	9
5. Os Distúrbios Funcionais Gastrointestinais .....	10
6. Síndrome do Intestino Irritável (SII).....	11
6.1. Definição.....	11
6.2. Fisiopatologia.....	11
6.3. Diagnóstico e Manifestações Clínicas .....	12
6.4. Tratamento.....	12
7. Questão de Pesquisa .....	14
8. Hipóteses .....	14
9. Objetivo.....	14
10. Métodos .....	14
11. Resultados e Discussão.....	15
11.1. <i>A interação entre estirpes probióticas e a microbiota intestinal está relacionada com a saúde dos indivíduos.</i> .....	15
11.2. <i>São diversas as variáveis associadas à eficácia e aos efeitos a longo prazo dos probióticos e prebióticos.</i> .....	17
11.3. <i>A definição da dosagem ideal apresenta uma relação significativa com a eficácia dos probióticos e prebióticos</i> .....	24
11.4. <i>A regulamentação e controlo de qualidade de probióticos e prebióticos é essencial para assegurar a eficácia e segurança dos mesmos e interpretar dados clínicos existentes e futuros</i> .....	25
12. Conclusão.....	26
12.1. <i>Perspetivas Futuras</i> .....	27

13. Referências Bibliográficas .....	28
Capítulo II .....	38
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária: Farmácia de Orgens (Viseu) .....	38
1. Introdução .....	38
2. A Farmácia de Orgens .....	38
2.1. Instalações e Horário.....	38
2.2. Espaço exterior.....	39
2.3. Espaços interiores .....	40
2.4. Recursos Humanos .....	41
2.5. Sistemas Informáticos .....	42
3. Informação e Documentação Científica .....	43
4. Armazenamento e Aprovisionamento.....	44
4.1. Encomendas .....	44
4.2. Receção de Encomendas .....	45
4.3. Reclamações e Devoluções com o fornecedor .....	46
4.4. Marcação de preços e margens legais de comercialização .....	47
4.5. Armazenamento .....	48
4.6. Gestão de prazos de validade .....	48
4.7. Controlo de temperatura e humidade.....	49
5. Interação farmacêutico-utente-medicamento .....	50
5.1. Farmacovigilância .....	51
5.2. VALORMED .....	51
6. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica .....	52
6.1. Regimes de comparticipação.....	53
6.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos .....	53
6.3. Dispensa de proximidade de medicamentos hospitalares .....	54
7. Automedicação .....	55
8. Aconselhamento e dispensa de produtos de saúde.....	56
8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	56
8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial .....	57
8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais .....	57
8.4. Medicamentos de uso veterinário .....	58
8.5. Dispositivos médicos .....	59
9. Outros cuidados de saúde prestados.....	60
9.1. Medição de parâmetros bioquímicos .....	60

9.1.1.	<i>Pressão Arterial</i> .....	60
9.1.2.	<i>Colesterol Total</i> .....	61
9.1.3.	<i>Glicémia Capilar</i> .....	62
9.2.	<i>Preparação Individualizada da Medicação</i> .....	62
10.	Preparação de medicamentos .....	64
10.1.	<i>Medicamentos Manipulados</i> .....	64
10.2.	<i>Preparações extemporâneas</i> .....	64
11.	Receituário e faturação .....	65
12.	Considerações finais .....	66
13.	Referências Bibliográficas .....	67
Capítulo III.....		69
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar: Hospital Nossa Senhora da Assunção (Seia) .....		69
1.	Introdução .....	69
2.	Organização e estrutura dos serviços farmacêuticos .....	69
2.1.	<i>Espaço físico e equipamentos</i> .....	69
2.2.	<i>Recursos Humanos</i> .....	70
3.	Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos .....	71
3.1.	<i>Seleção e Aquisição de medicamentos</i> .....	71
3.2.	<i>Receção de produtos farmacêuticos</i> .....	73
3.3.	<i>Armazenamento</i> .....	74
4.	Distribuição .....	76
4.1.	<i>Distribuição por reposição de stocks nivelados</i> .....	77
4.2.	<i>Distribuição por pedido extraordinário</i> .....	78
4.3.	<i>Distribuição Individual em Dose Unitária</i> .....	79
4.4.	<i>Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório</i> .....	81
4.5.	<i>Distribuição de medicamentos após cirurgia em ambulatório</i> .....	83
4.6.	<i>Venda de medicamentos em regime de exceção</i> .....	83
5.	Medicamentos sujeitos a circuitos especiais.....	84
5.1.	<i>Hemoderivados</i> .....	84
5.2.	<i>Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)</i> .....	85
6.	Farmacotecnia .....	86
6.1.	<i>Preparação de citotóxicos</i> .....	86
6.2.	<i>Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis</i> .....	89
7.	Reembalagem .....	90
8.	Farmácia Clínica .....	91

8.1.	<i>Farmacocinética clínica</i> .....	92
8.2.	<i>Farmacovigilância</i> .....	93
8.3.	<i>Reconciliação Terapêutica</i> .....	94
9.	Ensaio clínico.....	95
10.	Informação do medicamento .....	96
11.	Comissões Técnicas .....	96
11.1.	<i>Comissão de Ética para a Saúde</i> .....	97
11.2.	<i>Comissão de Farmácia e Terapêutica</i> .....	97
11.3.	<i>Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antibióticos</i> .....	97
12.	Trabalhos Realizados.....	98
13.	Conclusão.....	99
14.	Referências Bibliográficas .....	100
15.	Anexos .....	101

## **Folha em branco**

## Lista de Figuras

Figura 1- Variação do conteúdo microbiano ao longo do trato gastrointestinal. Adaptado de Villmones et al, Shintani et al, Kastl et al (142-144) .....	6
Figura 2-Representação esquemática da Histologia do trato digestivo. Adaptado de “Anatomia e Fisiologia de Seeley” (58) .....	8
Figura 3-Classificação dos subtipos da SII. Adaptado de “Rome Foundation-Criteria” (75) .....	11
Figura 4- Fachada exterior da FO.....	39
Figura 5-Área de atendimento ao público da FO .....	41
Figura 6-Módulos de armazenamento de produtos farmacêuticos.....	48
Figura 7- Gavetas de armazenamento de medicamentos .....	48
Figura 8-Equipamento para realização de PIM .....	63
Figura 9-Armazenamento na zona de preparação de Medicina e UICD .....	75
Figura 10-Armazenamento na zona de preparação de Convalescença e Paliativos .....	75
Figura 11-Gavetas de SDIDDU nos serviços de Convalescença e Paliativos .....	80
Figura 12-Gavetas de SDIDDU nos serviços de Medicina e UICD .....	80
Figura 13-Rótulo do Colutório de Nistatina Composta .....	90

**Folha em branco**

## Lista de Tabelas

Tabela 1-Efeitos adversos descritos com a utilização de espécies probióticas .....	4
Tabela 2- Medidas Farmacológicas na SII .....	13
Tabela 3-Resultados obtidos no âmbito das alterações a nível da microbiota descritos na literatura .....	16
Tabela 4-Resultados obtidos da análise dos ensaios clínicos randomizados controlados selecionados .....	18
Tabela 5- Resultados obtidos no período de follow-up após descontinuação do tratamento .....	23
Tabela 6- Responsabilidades dos elementos da equipa técnica dos SF do HNSA .....	71

**Folha em branco**

## Lista de Anexos

Anexo 1- Artigo submetido à revista “Journal of Clinical Medicine” a aguardar resposta de aprovação .....	101
Anexo 2- Anexo VII dos MEPS em modo informático.....	102
Anexo 3- Ficha de preparação de medicamentos manipulados .....	103
Anexo 4- Registo de reembalagem de medicamentos .....	104
Anexo 5- Lista de medicamentos do doente .....	105
Anexo 6- Guia informativo antídoto do Dabigatrano .....	106
Anexo 7- Poster “Experiência de Utilização de Medicamentos Biológicos na artrite reumatoide e outras doenças autoimunes no Hospital Nossa Senhora da Assunção, Seia, ULS-Guarda E.P.E” .....	107
Anexo 8- Poster “Promoção da Literacia em Saúde na dispensa de medicamentos no Ambulatório Hospitalar: Guias Informativos” .....	108

**Folha em branco**

## Lista de Acrónimos

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>AO</b>	Assistente Operacional
<b>AT</b>	Assistente Técnico
<b>AUC</b>	Área sob a curva
<b>AUE</b>	Autorização de Utilização Excepcional
<b>CFT</b>	Comissão de Farmácia e Terapêutica
<b>CHUC</b>	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>DGS</b>	Direção Geral de Saúde
<b>DMs</b>	Dispositivos Médicos
<b>ERPI</b>	Estruturas residenciais para idosos
<b>FEFO</b>	<i>First Expired- First Out</i>
<b>FH</b>	Farmácia Hospitalar
<b>FHNM</b>	Formulário Hospitalar Nacional dos Medicamentos
<b>FO</b>	Farmácia de Orgens
<b>FODMAPs</b>	Oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis não fermentáveis
<b>FP</b>	Farmácia Portugal
<b>GAP</b>	Gabinete de Atendimento Personalizado
<b>GHAF</b>	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
<b>5-HT<sub>3</sub></b>	5-Hidroxitriptamina 3
<b>HNSA</b>	Hospital Nossa Senhora da Assunção
<b>HSM</b>	Hospital Sousa Martins
<b>HTA</b>	Hipertensão Arterial
<b>INEM</b>	Instituto Nacional de Emergência Médica
<b>INFARMED</b>	
<b>I.P.</b>	Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.
<b>LASA</b>	<i>Look- alike, Sound- alike</i>
<b>MEPs</b>	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
<b>MNSRM</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
<b>MNSRM-EF</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
<b>MSRM</b>	Medicamento Sujeito a Receita Médica
<b>MUV</b>	Medicamentos de Uso Veterinário
<b>NS</b>	Resultado não significativo
<b>NOC</b>	Normas de Orientação Clínica
<b>p</b>	Significância Estatística
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PIC</b>	Preço inserido na cartonagem
<b>PIM</b>	Preparação Individualizada da Medicação
<b>PPCIRA</b>	Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência a Antibióticos
<b>PVP</b>	Preço de venda ao público
<b>RAMs</b>	Reações Adversas a Medicamentos
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>RCTs</b>	Ensaios clínicos randomizados controlados
<b>RT</b>	Reconciliação Terapêutica
<b>SDIDDU</b>	Sistema de Distribuição Individual em Dose Diária Unitária
<b>SF</b>	Serviços Farmacêuticos
<b>SFH</b>	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
<b>SII</b>	Síndrome do Intestino Irritável
<b>SII-D</b>	Síndrome do Intestino Irritável predominantemente com diarreia
<b>SII-M</b>	Síndrome do Intestino Irritável alternante entre diarreia e obstipação
<b>SII-O</b>	Síndrome do Intestino Irritável predominantemente com obstipação

<b>SII-U</b>	Síndrome do Intestino Irritável sem tipo estabelecido
<b>SNE</b>	Sistema Nervoso Entérico
<b>SNF</b>	Sistema Nacional de Farmacovigilância
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SPMS</b>	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
<b>TSDT</b>	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
<b>UFC</b>	Unidade Formadora de Colónias
<b>UICD</b>	Unidade de Internamento de Curta Duração
<b>ULSG</b>	Unidade Local de Saúde da Guarda E. P.E

## **Folha em branco**

# Capítulo I

## Introdução

### 1. Prebióticos e Probióticos

#### 1.1. Contextualização e Definição

Marcos históricos importantes culminaram no crescimento exponencial da investigação direcionada para produtos que mais tarde se viriam a designar de probióticos e prebióticos. Dentro desses acontecimentos destacam-se: a identificação de microrganismos responsáveis pelos processos de fermentação por Louis Pasteur; a investigação de Eli Metchnikoff, aproximadamente em 1900, que evidenciou os benefícios conferidos pelas bactérias ácido lácticas empregadas na produção de leites fermentados, iogurtes e queijos, como possíveis modificadoras da flora intestinal e consequentemente neutralizadoras dos efeitos tóxicos do metabolismo gastrointestinal; a hipótese sugerida por Henry Tissier, de que as bifidobactérias poderiam atingir as bactérias proteolíticas que provocavam diarreia, tendo isolado pela primeira vez uma *Bifidobacterium* de um lactente amamentado, para desta forma administrar aos lactentes que sofriam de diarreia e, por último, o isolamento de uma estirpe de *Lactobacillus paracasei* no Japão pelo Dr. Minoru Shirota para enfrentar surtos de diarreia, o que culminou na comercialização de um produto probiótico com esta estirpe desde 1935. (1, 2)

Pelas hipóteses estabelecidas no passado, e com os desenvolvimentos da atualidade, os estudos desenvolvidos neste contexto progrediram, culminando na definição atual de probióticos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro”, segundo a Organização Mundial de Gastroenterologia. (1)

Proposto por Gibson e Roberfoid em 1995, na sua publicação científica, “*Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics*”, o conceito de prebióticos é mais recente do que o de probióticos. No presente, estes são definidos como “um ingrediente seletivamente fermentado que permite mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro”. (1- 3)

Já os simbióticos, são uma “mistura de microrganismos vivos e substrato(s) usada seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde do hospedeiro”, sendo considerados associações de probióticos e prebióticos que podem atuar complementarmente ou sinergicamente. (1)

*Bifidobacterium (adolescentis, animalis, bifidum, breve e longum)* e *Lactobacillus (acidophilus, casei, fermentum, gasseri, johnsonii, paracasei, plantarum, rhamnosus e salivarius)*, são um grupo de espécies probióticas já estudadas que presumivelmente apresentam alguns benefícios.

(1, 4)

No que toca aos prebióticos, estes são maioritariamente polissacarídeos não amiláceos e oligossacarídeos, sendo os mais conhecidos a oligofrutose, a inulina, os galactossacarídeos, a lactulose e os oligossacarídeos do leite materno. (1, 3)

Atualmente, existe no mercado uma extensa gama de produtos com pró e prebióticos, desde os que são aptos para a alimentação, os suplementos dietéticos normalmente em comprimidos ou cápsulas, o medicamento não sujeito a receita médica e o medicamento sujeito a receita médica.

## **1.2. Mecanismo de Ação**

Entre os mecanismos propostos para a atuação dos probióticos podemos considerar: a regulação negativa da inflamação a nível epitelial, pela inibição das fosforilações envolvidas em processos inflamatórios (5); a proteção da integridade da barreira mucosa (6); a eliminação de microrganismos patogénicos que parece acontecer pela competição com os microrganismos por recursos limitantes, essencialmente ferro (7), ou pelo bloqueio da adesão de agentes patogénicos a locais de ligação (8), pode ainda existir uma proteção do hospedeiro contra toxinas pois os probióticos parecem conseguir inibir a expressão de algumas.(9)

De notar que cada estirpe probiótica é diferente e presumivelmente desencadeará um resultado diferente no hospedeiro, desta forma, alguns mecanismos podem ser generalizados entre os probióticos mais comumente utilizados, outros podem ser observados apenas entre algumas estirpes e por fim, podem existir reações raras e que apenas se verificam numa determinada estirpe. (4, 10)

Quanto aos prebióticos, o mecanismo de ação destes parece correlacionar-se com o facto de amplificarem a atividade das bactérias benéficas através da indução de moléculas com propriedades imunomoduladoras, como são exemplo os ácidos gordos de cadeia curta, influenciando assim a inativação de citocinas pró-inflamatórias e resultando na diminuição de atividades metabólicas que podem ser prejudiciais. (3, 11)

## **1.3. Aplicações Clínicas**

No que se refere às aplicações clínicas, existem pesquisas, no entanto com resultados limitados, que avaliam a eficácia e segurança dos probióticos em várias condições gastrointestinais. Estas sugerem que os probióticos sejam úteis na sustentação de um trato digestivo saudável de acordo com investigações realizadas num conjunto de situações clínicas como: diarreia persistente nas crianças (12); diarreia associada a *Clostridium difficile* (13); diarreia infecciosa (14); enterocolite necrosante (15); na erradicação da *Helicobacter pylori* (16); nos distúrbios de dor abdominal funcional nas crianças (17); na obstipação funcional (18) e na síndrome do intestino irritável (SII) (19);

A respeito dos prebióticos, é proposta uma importante relação entre a estrutura e função da comunidade microbiana, o uso de prebióticos e a saúde do hospedeiro (3). Para se tentar demonstrar a existência desta relação e as suas vantagens, estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de explicitar o benefício dos prebióticos em situações como: a saúde metabólica (20), a saúde intestinal em bebês (21), a SII (22), a obstipação (23), a doença inflamatória intestinal (24) e a função imune (25).

Apesar das possibilidades apresentadas e analisadas para o modo de atuação, respetivos benefícios e eficácia dos probióticos e prebióticos em determinadas situações, ainda há dúvidas que perduram, pelo facto da qualidade e da quantidade de evidências serem relativamente fracas devido à heterogeneidade dos desenhos dos ensaios e das populações estudadas.

#### **1.4. Efeitos Adversos**

Uma das maiores questões para a qual ainda não há respostas concretas está relacionada com o facto de não estarem totalmente definidos os principais efeitos adversos e contraindicações dos probióticos e prebióticos.

Estes produtos, maior parte das vezes são considerados de baixo risco, tal como os produtos fitoterapêuticos, por se associar a sua origem a substâncias naturais, porém, ambos incluem um amplo grupo relacionado a reações adversas, nomeadamente à hepatotoxicidade. O diagnóstico de hepatotoxicidade associada ao consumo destes produtos é um desafio, pois como se apresenta com sintomas inespecíficos, e muitas vezes o componente que a desencadeou permanece desconhecido, por se tratar de uma associação de substâncias, é necessário estabelecer-se uma relação de causalidade, passando o tratamento, na maior parte das vezes pela suspensão do uso do produto suspeito e avaliação da função hepática. (26)

A tabela 1 descreve alguns efeitos adversos relatados devido à administração de probióticos em determinados grupos de indivíduos.

**Tabela 1-**Efeitos adversos descritos com a utilização de espécies probióticas

<b>Probiótico</b>	<b>População</b>	<b>Condição a que se destinou a administração</b>	<b>Efeito Adverso Reportado</b>	<b>Referência</b>
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Imunocomprometidos; Neutropénicos; Infeção fúngica por cateter venoso central	Tratamento ou prevenção de diarreia	Fungemia	(27–30)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Recém-nascidos			(31)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Bebé de 11 meses com síndrome do intestino curto	Diarreia resultante de alimentação por tubo	Bacteremia	(32)
	Mulher sujeita a substituição da válvula aórtica	Suplementação de profilaxia antimicrobiana perioperatória	Septicemia	(33)
	Homem com regurgitação da válvula mitral	Preservar a flora intestinal após antibioterapia	Endocardite	(34)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Criança com 5 anos	Complementar tratamento da síndrome do intestino curto	Acidose D-láctica	(35)
<i>Lactobacillus casei</i>	Indivíduo imunocompetente	Complementar tratamento da diverticulite	Bacteremia	(36)
<i>Bacillus</i>	Doentes oncológicos	Diarreia associada ao tubo de alimentação	Bacteremia	(37)
<i>Bacillus subtilis</i>	Homem com leucemia linfocitária crónica	Tratamento/prevenção de desordens gastrointestinais	Septicemia	(38)
Mistura probiótica de <i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> + <i>Streptococcus</i>	Indivíduos com pancreatite	Avaliação da redução das complicações da pancreatite	Isquémia Intestinal	(39)
	0-18 anos	Tratamento da diarreia associada a antibióticos	Efeitos gastrointestinais	(40)
	Efeitos na secreção de citocinas e na função das células dendríticas que pode culminar na estimulação do sistema imunitário			(41)
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Contém plasmídeo que codifica resistência ao cloranfenicol podendo resultar em transferência genética do probiótico para bactérias patogénicas			(42)

Apesar dos estudos já existentes, os mesmos não são representativos o suficiente para se associar os probióticos a determinados efeitos adversos, sendo sugerido que se tenha precaução na sua utilização em imunocomprometidos, grávidas, bebés prematuros e em algumas condições como síndrome do intestino curto, utentes com cateter venoso central e com doença da válvula cardíaca, sendo necessário estudos mais amplos, multicêntricos, prospetivos e randomizados neste âmbito. (43,44)

Exemplos de outras questões que permanecem são: o facto de não se conhecer os efeitos destas substâncias a longo prazo; o papel da microbiota na saúde humana não estar bem explícito; a previsão de interações entre estirpes probióticas e a microbiota intestinal não se encontra devidamente esclarecida; é também necessária a determinação da duração adequada das suplementações bem como a definição das dosagens ideais.

O facto de existirem diferentes questões de regulamentação e de controlo de qualidade também tem vindo a dificultar a interpretação dos dados clínicos e aumenta a necessidade de uma comunicação perceptível aos consumidores e profissionais de saúde sobre o papel e definição dos produtos pré e probióticos. (1, 3, 4, 45, 46)

## **2. A Microbiota**

### **2.1. Definição**

Quando falamos em probióticos e prebióticos é crucial que os termos microbioma e microbiota se encontrem bem assentes. Nas últimas décadas, a investigação ao redor do microbioma tem sido alvo de elevado interesse científico, sendo um tema bastante complexo, tanto que este já se considera como o “último órgão humano”. (47)

Atualmente, a definição mais comumente citada de microbioma é a de *Lederberg* que descreve o microbioma, dentro de um contexto ecológico, como um genoma coletivo dos nossos microrganismos comensais, simbióticos e patogénicos que colonizam todo o nosso corpo, tendo em conta todo o *habitat* constituído pelos microrganismos, os seus genomas e as condições ambientais a que estão sujeitos. Este é muitas vezes visto como uma “impressão digital” pois cada indivíduo apresenta um microbioma único. (48)

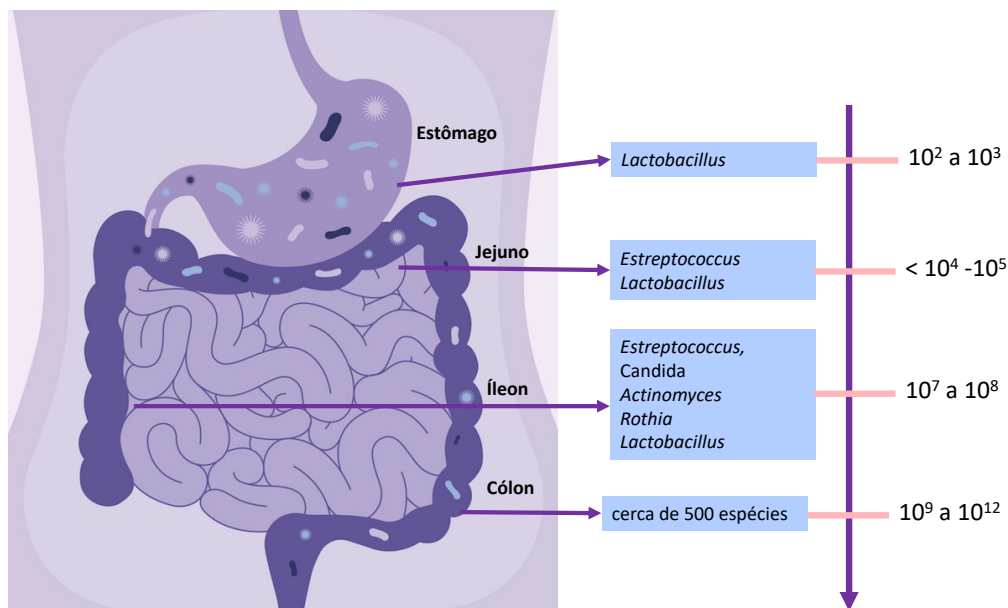
Por sua vez, a microbiota representa a população de microrganismos que colonizam determinada localização e que estabelecem o microbioma, incluindo bactérias, fungos, vírus, protozoários e *archaea*. (49, 50)

Pelo facto de a microbiota intestinal se caracterizar como um órgão com uma extensa capacidade funcional, metabólica e de plasticidade, parece apresentar um amplo número de funções, apresentadas num artigo de revisão publicado no *World Journal of Gastroenterology*, nomeadamente a digestão e síntese de nutrientes, o desenvolvimento e estimulação do sistema imunitário e do trato digestivo, a produção de moléculas de sinalização ativas farmacologicamente e ainda atua como barreira contra microrganismos patogénicos provenientes da alimentação. (49)

A microbiota intestinal é conhecida como a mais densa e diversificada, sendo constituída aproximadamente por mais de 500 espécies microbianas diferentes que constituem até 100 triliões ( $10^{14}$ ) de microrganismos por humano que podem colonizar o intestino. Estas bactérias são dotadas de elevada relevância pois, para além do seu número elevado, parecem apresentar um impacto cada vez mais reconhecido na fisiologia e metabolismo do hospedeiro. Estima-se ainda que, o conjunto dos genomas bacterianos pode conter mais de 3 milhões de genes, sendo este número 150 vezes superior aos genes do hospedeiro. (51)

## 2.2. Microbiota sadia vs. microbiota alterada

Uma microbiota intestinal saudável é predominantemente constituída por bactérias de 2 filos: Firmicutes e Bacteroidetes, a primeira é dividida em duas classes, sendo constituída maioritariamente por bactérias Gram-positivas, Bacilli e Clostridia, incluindo géneros como *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus*. As Bacteroidetes são maioritariamente gram-negativas que incluem os géneros *Bacteroides* e *Prevotella*, os filos das restantes bactérias são maioritariamente Proteobacteria, Tenericutes, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria e Cyanobacteria. (50- 52)



**Figura 1-** Variação do conteúdo microbiano ao longo do trato gastrointestinal. Adaptado de Villmones et al, Shintani et al, Kastl et al (142-144)

Ao longo do comprimento do trato gastrointestinal, o conteúdo microbiano varia, desde uma baixa diversidade e baixo número de espécies microbianas no estômago até uma diversidade elevada e um elevado número de células microbianas no intestino, figura 1. (51, 52)

Dentro dos fatores que influenciam a microbiota intestinal podemos considerar a microbiota materna, as alterações da microbiota ao longo da vida, o estilo de vida e ambiente envolvente, os fatores genéticos do hospedeiro, a exposição a antibióticos e a dieta. (49, 51)

Todos os fatores referidos no parágrafo anterior podem interferir com a microbiota intestinal culminando num padrão não saudável desta. Este padrão inclui fatores como a supressão ou eliminação de componentes da microbiota normal pela utilização de antibióticos de largo espectro que pode culminar na atuação de microrganismos potencialmente patogénicos no desencadeamento de doenças (53), ou perturbação da interação imunológica entre a microbiota e o hospedeiro, levando à identificação da microbiota normal como disbiótica, desencadeando uma resposta inflamatória inadequada e resultando em danos ao epitélio intestinal. (54)

Pensa-se que alterações na microbiota intestinal podem estar correlacionadas com uma grande quantidade de distúrbios gastrointestinais, nomeadamente com a SII. Alguns estudos, ainda que com resultados inconsistentes, têm investigado a diferença na composição da microbiota intestinal dos pacientes com SII e dos pacientes saudáveis, parecendo existir algumas dissimilaridades entre as populações. (55)

### **3. Tubo Digestivo**

#### **3.1. Anatomia, Histologia e Fisiologia**

O sistema digestivo é especializado em digerir o alimento e transportá-lo, fornecendo ao corpo um abastecimento contínuo de água, eletrólitos, vitaminas e nutrientes. (56)

Como principais funções, destacam-se a digestão, absorção e excreção. O estômago e o intestino delgado são os principais responsáveis pela digestão e absorção, incorporando mecanismos tanto físicos como químicos. Por sua vez, o intestino grosso, está maioritariamente envolvido na degradação de resíduos que são armazenados no colón e reto e posteriormente eliminados. (57)

O sistema digestivo caracteriza-se pela presença do tubo digestivo, um canal contínuo que se estende da boca até ao ânus, associado a órgãos acessórios. As regiões deste incluem: a cavidade oral com glândulas salivares; a faringe; o esófago; o estômago; o intestino delgado dividido no duodeno, jejuno e íleo; o fígado; a vesícula biliar e o pâncreas; o intestino grosso que se traduz no ceco, colón, reto e canal anal e por fim o ânus. (57, 58)

Histologicamente, a parede do trato gastrointestinal traduz-se em quatro camadas, a mucosa, a submucosa, a muscular e a serosa, figura 2, estando as mesmas descritas com base na 10<sup>a</sup> Edição da Anatomia e Fisiologia de Seeley. (58)

A mucosa, túnica mais interna, apresenta três camadas: o epitélio mucoso interno que se apresenta como epitélio pavimentoso estratificado húmido na boca, na orofaringe, no esófago e no canal anal, e epitélio simples cilíndrico no restante; o tecido conectivo frouxo ou lâmina própria e a muscular da mucosa, uma fina camada externa do músculo liso onde o epitélio se estende para formar glândulas intestinais. Na mucosa existem os mecanorreceptores envolvidos nos reflexos peristálticos e os quimiorreceptores, com capacidade de detetar a composição química do alimento.

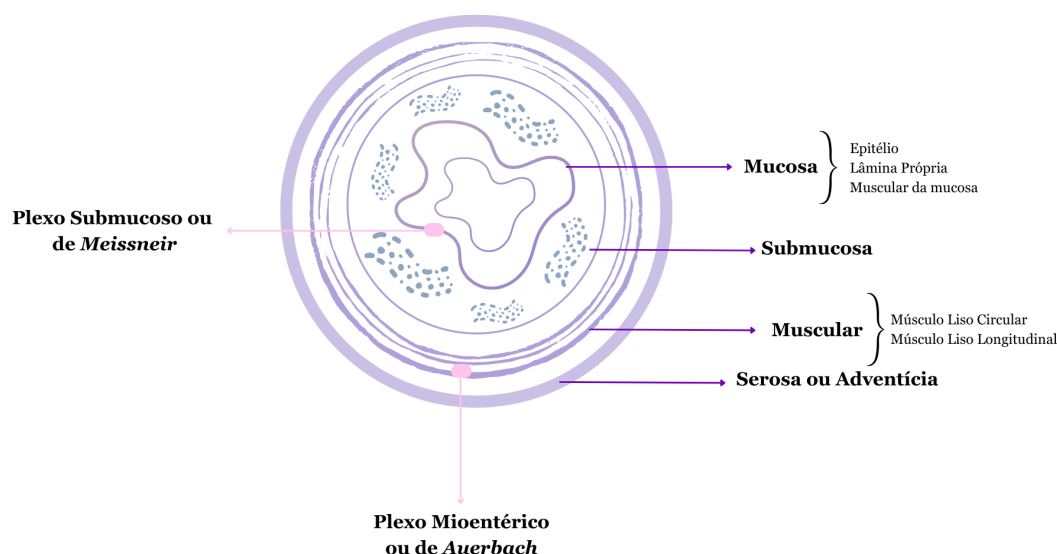
Por sua vez, a submucosa encontra-se abaixo da mucosa, sendo uma espessa camada de tecido conectivo que contém nervos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e pequenas glândulas.

Nesta, existe o plexo submucoso ou plexo de *Meissner* que consiste numa rede de células nervosas, composta por axónios, corpos celulares de neurónios e células neurogliais.

Os axónios do plexo submucoso estendem-se até às células das glândulas epiteliais intestinais, estimulando a sua secreção.

A túnica muscular, é composta por uma camada interna de músculo liso circular e uma camada externa de músculo liso longitudinal, à exceção da parte superior do esófago onde os músculos são estriados, e do estômago que possui três camadas de músculo liso. Nesta existe outro plexo nervoso, o mioentérico, ou plexo de *Auerbach*, sendo este também composto por axónios, corpos celulares e células neurogliais e mais extenso do que o plexo submucoso.

O plexo submucoso e mioentérico constituem, juntos, o sistema nervoso entérico (SNE), sendo este explícito adiante.



**Figura 2**-Representação esquemática da Histologia do trato digestivo. Adaptado de “Anatomia e Fisiologia de Seeley” (58)

Por sua vez, a última camada do tubo digestivo é designada por serosa ou adventícia, dependendo da sua estrutura. As partes do tubo digestivo que se projetam para dentro da cavidade peritoneal possuem uma serosa como camada mais externa, designada de peritônio visceral, consistindo numa fina camada de tecido conectivo e um epitélio simples pavimentoso, enquanto que a camada externa do trato digestivo que provém de tecido conectivo adjacente, é chamada de adventícia e consiste num tecido conectivo de revestimento que se mistura com o tecido conectivo circundante, incluindo áreas como esófago e órgãos retroperitoneais.

### 3.2. Sistema Nervoso Entérico

O SNE, como referido anteriormente, caracteriza-se como uma extensa rede de plexo submucoso e mioentérico no interior das paredes do tubo digestivo, desde o esófago até ao ânus, responsável pela inervação intrínseca destes, sendo reconhecido como o sistema nervoso próprio do trato gastrointestinal, adquirindo extrema importância no controlo dos movimentos gastrointestinais. (59)

É constituído essencialmente por dois plexos: o mais externo, o plexo mioentérico ou de *Auerbach*, e o plexo interno denominado por plexo submucoso ou de *Meissner*. (59)

O SNE consiste em milhões de neurónios e células gliais organizados em gânglios interconectados incorporados na parede intestinal. A literatura sugere que este pode comandar autonomamente a dinâmica do tecido gastrointestinal e a homeostase intestinal, sendo esta a razão que confere o apelido de “segundo cérebro” ao trato gastrointestinal. (60)

O plexo mioentérico consiste maioritariamente numa cadeia linear de neurónios interconectados que se estende por todo o trato gastrointestinal, atuando essencialmente no controlo da atividade muscular ao longo do intestino, exercendo efeitos como: aumentar o tónus da parede intestinal, aumentar a intensidade das contrações rítmicas bem como a velocidade de condução das ondas excitatórias ao longo da parede intestinal, culminando num movimento mais rápido das ondas peristálticas intestinais. Por sua vez, o plexo submucoso, centra-se essencialmente no controlo da parede interna de cada segmento, sendo nele integrados muitos sinais provenientes do epitélio gastrointestinal que desempenham um papel na regulação da secreção intestinal, absorção local e na contração local do músculo submucoso. (59)

Existem fibras simpáticas e parassimpáticas conectadas aos plexos tanto mioentérico como submucoso, embora o sistema nervoso entérico possa ser independente destas fibras, quando conectado com as mesmas, parece existir uma regulação de alguns processos intestinais como a motilidade intestinal, o movimento de fluidos transmucoso, o fluxo sanguíneo local e as respostas imunes com base em revisões da literatura já estabelecidas. (59, 60)

Estudos sugerem que a sintomatologia de alguns distúrbios funcionais gastrointestinais parece estar correlacionada com uma função alterada do SNE. Num dos estudos foram identificados anticorpos neuronais anti-entéricos no plasma de pacientes com SII, sugerindo que esta patologia pode ser reflexão de um SNE danificado pela circulação dos respetivos anticorpos (61). Outro estudo sugere ainda que os mediadores libertados pela mucosa intestinal de pacientes com SII podem afetar a função dos nervos sensoriais entéricos, contribuindo para o desenvolvimento dos sintomas. (62)

Desta forma, é importante considerar o SNE quando se tenta obter explicação para alguns distúrbios funcionais gastrointestinais, nomeadamente a SII.

#### **4. O eixo intestino-órgão**

A microbiota intestinal apresenta uma relação simbiótica com o seu hospedeiro que é fundamental na manutenção da homeostase corporal, no entanto, esta apresenta também interações bidirecionais com outros órgãos, reforçando o conceito “eixo intestino-órgão”.

Quando estamos perante uma disbiose microbiana, caracterizada por um desvio da composição normal da microbiota intestinal, originando um desequilíbrio na composição ou na função da mesma, pode ser originado um comprometimento do eixo intestino-órgão que se pensa estar relacionado com diversas situações patológicas. (63)

No âmbito dos distúrbios funcionais gastrointestinais, é essencial percebermos o eixo intestino-cérebro. Este contempla um sistema fisiológico que permite uma comunicação bidirecional entre o intestino e o sistema nervoso do hospedeiro. Esta comunicação envolve o sistema nervoso central, o SNE, o sistema nervoso autónomo e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. (64)

Estudos desenvolvidos, ainda que com pouca evidência, sugerem que alterações no eixo intestino-cérebro podem estar relacionadas com o aparecimento de distúrbios funcionais gastrointestinais como é o caso da SII. Em alguns estudos, foi aplicada uma terapia cognitiva comportamental que atuava diretamente no cérebro, tendo os resultados sugerido que os pacientes com SII, que responderam a esta terapia, mostraram alguma melhoria nos sintomas associados à patologia (65, 66). Outro estudo, ainda que prematuro, sugeriu uma associação entre a composição e função microbiana intestinal e algumas alterações estruturais cerebrais presentes em pacientes com SII, propondo um possível papel dos microrganismos intestinais e seus metabolitos no desenvolvimento do eixo intestino-microbiota-cérebro.(67)

As hipóteses levantadas pelos estudos que se estão a desenvolver e a possível intervenção do eixo intestino-cérebro em várias funções gastrointestinais, tem vindo a ser alvo de estudo para possíveis intervenções terapêuticas de distúrbios funcionais gastrointestinais.

## **5. Os Distúrbios Funcionais Gastrointestinais**

Os distúrbios funcionais gastrointestinais, que com a publicação dos critérios de Roma IV se passaram a designar também por doenças da interação intestino-cérebro (68), são identificados como desequilíbrios do eixo intestino-cérebro caracterizados pela persistência de sintomas na zona abdominal, na ausência de anomalias estruturais ou bioquímicas detetadas em exames diagnósticos de rotina. (69)

Os sintomas mais característicos destes distúrbios incluem dor abdominal, diarreia, obstipação, inchaço e irregularidades nas fezes. (69, 70)

A classificação destes distúrbios é baseada nos critérios de Roma, sendo feita principalmente pela avaliação dos sintomas em vez da avaliação de critérios fisiológicos.

Dentro dos distúrbios funcionais gastrointestinais destacam-se a dispepsia funcional, obstipação funcional, diarreia funcional, SII, distúrbios funcionais intestinais não especificados e ainda a

obstipação induzida por opióides que apesar de apresentar uma causa etiológica específica, ao contrário dos restantes, caracteriza-se por sintomatologia similar. (70)

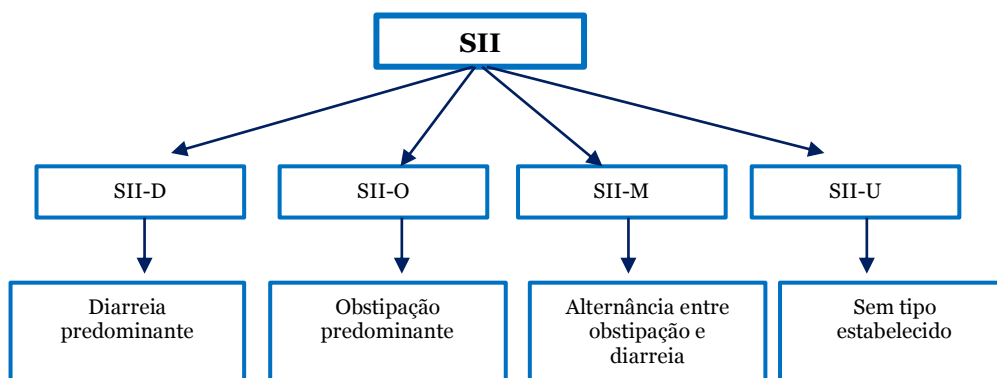
Através da aplicação do questionário dos critérios de Roma III, a um grupo de pacientes, foi feito um estudo que avaliou os efeitos destes distúrbios na qualidade de vida associada à saúde, tendo sido constatado que a maior parte apresentava uma redução na qualidade de vida associada à saúde física e mental, chegando-se à conclusão de que estes distúrbios desempenham um papel importante na qualidade de vida dos doentes. (71)

## 6. Síndrome do Intestino Irritável (SII)

### 6.1. Definição

A SII, é um distúrbio funcional gastrointestinal que afeta cerca de 4,1% a 10,1% da população adulta de todo o mundo (72). Esta caracteriza-se maioritariamente pela dor abdominal recorrente e pelas alterações dos hábitos intestinais entre obstipação e diarreia. (73, 74)

Como descrito na figura 3, os critérios de Roma IV, classificam a SII em 4 subtipos, tendo em conta a alteração intestinal predominante, que por sua vez se baseia na forma das fezes, sendo estas avaliadas pela “*Bristol Stool Form Scale*”. Esta escala é uma ferramenta útil para avaliar o hábito intestinal e deve ser utilizada para registar a consistência das fezes. Encontra-se dividida em 7 tipos desde fezes aquosas até estados de obstipação. (75)



**Figura 3**-Classificação dos subtipos da SII. Adaptado de “Rome Foundation-Criteria” (75)

### 6.2. Fisiopatologia

A SII é apontada como uma doença multifatorial pois pode resultar da interação de vários fatores, dada a natureza dos mesmos, é também considerada uma doença biopsicossocial. Esta deve-se a uma desregulação da comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro manifestando-se numa sensibilidade visceral aumentada. (74, 76)

Apesar de os mecanismos subjacentes à SII não serem totalmente compreendidos, há alguns já propostos para a fisiopatologia da mesma. Vários artigos de revisão pressupõem que dentro dos

mecanismos potenciais para a SII se destacam: a motilidade gastrointestinal alterada; a sensibilidade visceral aumentada a estímulos fisiológicos; a existência de inflamação intestinal; a permeabilidade intestinal aumentada; a relação entre episódios prévios de gastroenterite e a SII; a existência de alterações na microbiota intestinal, o crescimento bacteriano excessivo, a genética e a existência de uma disfunção psicossocial. (74, 77- 80)

Um mecanismo fundamental que tem sido discutido há pelo menos uma década é a relação entre a SII e a hipersensibilidade ao glúten. Alguns estudos defendem que a sensibilidade ao glúten pode contribuir para a sensibilidade alimentar em doentes com SII e que a eliminação da ingestão de alimentos com glúten pode levar a uma melhoria dos sintomas (81, 82), no entanto os resultados não são considerados representativos. Por outro lado, existem estudos que defendem que é mais benéfico apostar numa dieta pobre em oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis não fermentáveis (FODMAPs), descritos como carboidratos pouco absorvíveis que exercem uma carga osmótica no intestino e são rapidamente fermentados por bactérias do cólon, resultando na produção de gás causando distensão abdominal, inchaço e dor, apresentando-se esta como uma possível intervenção dietética com melhores resultados nos sintomas típicos da SII. (83)

### **6.3. Diagnóstico e Manifestações Clínicas**

O diagnóstico da SII baseia-se na utilização dos critérios de Roma, sendo os mais atuais os critérios de Roma IV, de acordo com estes, o diagnóstico é feito predominantemente com base nos sintomas e na sua duração.

Para se confirmar SII, deve, habitualmente, existir uma dor abdominal recorrente em média pelo menos 1 dia/semana nos últimos 3 meses, associada a dois ou mais dos seguintes critérios: relacionado à defecação, mudança na frequência das fezes ou alterações na forma/aparência das fezes, devendo os critérios ser cumpridos nos últimos 3 meses com início de sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico. (75)

A SII é essencialmente caracterizada por sintomas persistentes ou recorrentes de dor abdominal, função intestinal alterada, queixas de flatulência, distensão abdominal, náuseas, obstipação ou diarreia e ansiedade ou depressão. Outros sintomas podem incluir uma frequência anormal de fezes ou uma forma anormal das mesmas, uma evacuação anormal e a presença de muco nas fezes. (73- 75, 78)

### **6.4. Tratamento**

A SII, é uma doença crónica para a qual não existe cura, sendo o tratamento maioritariamente com base no alívio dos sintomas, como em todas as patologias, o tratamento na SII dever ser individualizado atendendo às necessidades de cada indivíduo.

No que toca às medidas não farmacológicas, destaca-se a dieta. A dieta pobre em FODMAPs, parece destacar-se como a intervenção dietética com melhor evidência na gestão da SII, tal como apostar numa dieta tradicional que contemple refeições regulares e leves, hidratação adequada e redução da ingestão de gorduras, fibras insolúveis, álcool, cafeína e alimentos que promovam a formação de gás. Outra medida que pode ser adotada é a prática de exercício físico regular quer para melhoria dos sintomas da SII, quer para melhoria do estado de saúde geral. (84)

Relativamente às medidas farmacológicas, estão descritas na tabela 2, as que constam em *guidelines e* algoritmos, desenvolvidos no sentido de elaborar um plano terapêutico para pessoas com SII, de forma a reduzir a sintomatologia associada e consequentemente melhorar a qualidade de vida.

**Tabela 2-** Medidas Farmacológicas na SII

	<b>Dor Abdominal</b>	<b>SII-D</b>	<b>SII-O</b>
<b>1ª linha</b>	<u>Antiespasmódicos</u> (mebeverina): promovem o relaxamento do músculo liso do intestino através das propriedades anticolinérgicas e muscarínicas (70,85)	<u>Agonistas de opióides</u> (loperamida): prolonga o trânsito intestinal (85)	<u>Laxantes osmóticos</u> (macrogol): melhora a frequência e consistência das fezes e apresenta menos efeitos adversos que outros laxantes osmóticos; (70,86)
<b>2ª linha</b>	<u>Antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptção da serotonina</u> : apresentam propriedades analgésicas e ação ao nível da motilidade intestinal (86–88)	<u>Sequestradores de ácidos biliares</u> (colestiramina): os ácidos biliares desencadeiam diarreia pela estimulação das secreções colónicas;(86) <u>Antagonistas 5-HT<sub>3</sub></u> (ondasetrom): diminuem a motilidade e secreção no cólon; (84) <u>Rifaximina</u> : pode modular a flora intestinal e apresenta baixa risco de resistência bacteriana (86)	<u>Agonistas da guanilato ciclase (linaclotida)</u> : promovem o trânsito intestinal com efeito na dor e inchaço abdominal (86)

Atualmente, e como terapia inovadora, têm surgido alguns probióticos como opções farmacológicas para a SII, podendo ser utilizados para a diarreia, obstipação e dor abdominal. Existe alguma evidência de que estes podem ser benéficos no controlo dos sintomas globais da SII, tendo alguns produtos com *Lactobacillus* demonstrado uma ação positiva. (76, 87, 89)

Por fim, quando as opções farmacológicas não são suficientes, estudos têm demonstrados que as intervenções psicológicas e comportamentais podem contribuir para melhoria da sintomatologia associada à SII, sendo a terapia cognitiva comportamental a intervenção mais estudada e que parece ser mais eficaz, como já referido anteriormente. (65, 66, 86)

## 7. Questão de Pesquisa

Resultante das questões que permanecem por resolver, suscitadas pelos estudos existentes acerca desta temática, surge a questão: Qual a eficácia e a segurança do uso dos probióticos e/ou dos prebióticos nos distúrbios funcionais gastrointestinais, nomeadamente no tratamento da SII segundo as evidências obtidas na literatura?

## 8. Hipóteses

1. A interação entre estirpes probióticas e a microbiota intestinal está relacionada com a saúde dos indivíduos.
2. São diversas as variáveis associadas à eficácia e aos efeitos a longo prazo dos probióticos e prebióticos.
3. A definição da dosagem ideal apresenta uma relação significativa com a eficácia dos probióticos e prebióticos.
4. A regulamentação e controlo de qualidade de probióticos e prebióticos são essenciais para assegurar a eficácia e segurança dos mesmos e interpretar dados clínicos existentes e futuros.

## 9. Objetivo

O principal objetivo deste trabalho foi integrar a informação disponível nos estudos científicos sobre a eficácia dos probióticos e prebióticos nos distúrbios funcionais gastrointestinais, nomeadamente na SII.

## 10. Métodos

Com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do uso de prebióticos e/ou probióticos nos distúrbios funcionais gastrointestinais, particularmente no tratamento da SII, foi realizada uma revisão narrativa da literatura.

A pesquisa bibliográfica, foi efetuada em bases de dados indexadas, sendo elas, *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*. As palavras-chave utilizadas foram “Probiotics” e “Prebiotics”, cruzadas com os termos “Irritable Bowel Syndrome”, “Functional Gastrointestinal Disorders”, “efficacy”, “gut microbiota”, “dose” e “quality control”.

Os artigos foram geridos com o auxílio da plataforma *Rayyan*. Foram considerados elegíveis artigos escritos nos 20 anos anteriores ao início deste estudo em inglês ou português. Foram excluídas indicações para distúrbios intestinais que não fossem funcionais, artigos de opinião, ensaios em animais e relatos de caso.

Inicialmente, foram identificados 238 artigos, dos quais, após primeira análise de todos os títulos e resumos/*abstracts*, foram selecionados 127 artigos. A seleção dos artigos foi realizada sob consenso com o Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos.

Após exclusão, o número total de artigos científicos incluídos para a elaboração da revisão foi de 55 artigos, sendo que 49 deles correspondem a ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs), 4 a revisões sistemáticas e 2 a ensaios não randomizados.

## **11. Resultados e Discussão**

### **11.1. A interação entre estirpes probióticas e a microbiota intestinal está relacionada com a saúde dos indivíduos.**

Dos 49 RCTs utilizados para análise, 15 deles observavam, para além da eficácia das substâncias probióticas e prebióticas na patologia em causa, o comportamento da microbiota intestinal, com o intuito de perceber a influência que determinadas estirpes probióticas e prebióticas exercem sobre a mesma e se esta interação é impactante na saúde dos indivíduos.

Os 15 RCTs foram realizados em populações com diferentes condições gastrointestinais sendo 7 em SII (90–96), 2 em doença celíaca (97,98), 2 em obstipação (99,100) , 1 em distúrbios funcionais gastrointestinais sem obstipação (101), 1 em intolerantes à lactose (102), 1 em bebés prematuros com baixo grau de maturação da microbiota intestinal (103) e 1 em diarreia funcional (104).

De salientar que, dos ensaios clínicos, acima mencionados, apenas 2 utilizaram uma mistura simbiótica, um com *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* + frutooligossacarídeos (104) e outro uma mistura simbiótica de substratos prebióticos e várias estirpes probióticas de *Bifidobacterium* + *Lactocaseibacillus* + *Lactobacillus* + *Ligilactobacillus* (99), tornando, desta forma, limitados os resultados quanto à utilização de prebióticos, não sendo possível avaliar a interação destes com a microbiota intestinal.

A tabela 3 descreve os resultados obtidos no âmbito do presente estudo, tendo em conta o mecanismo que despoletou alterações na microbiota, após administração, maioritariamente de probióticos, destacando-se os seguintes processos: manutenção da estabilidade da microbiota, verificação de um aumento de bactérias benéficas bem como diminuição de bactérias patogénicas, tendo sido também avaliada a respetiva significância estatística dos resultados obtidos nos diversos ensaios clínicos, através da comparação do grupo ativo com o grupo placebo.

**Tabela 3**-Resultados obtidos no âmbito das alterações a nível da microbiota descritos na literatura

Ref.	Mecanismo	Significância Estatística
(100)	Verificou-se um aumento de bactérias benéficas ( <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> e <i>Ruminococcus_B gnavus</i> ) e uma diminuição de bactérias patogénicas ( <i>Oscillospiraceae sp.</i> , <i>Lachnospiraceae sp.</i> e <i>Herelleviridae</i> ).	p<0,05
(99)	Verificou-se um aumento de bifidobactérias específicas benéficas, e uma manutenção das mesmas ao longo do tempo, aumentando a estabilidade da microbiota.	p=0,05
(90)	Verificou-se um aumento da estabilidade com a suplementação probiótica.	p=0,001
(91)	Inesperadamente verificou-se um aumento maior de <i>Bifidobacterium spp.</i> no grupo placebo, no entanto, pode dever-se ao facto de ter existido uma competição entre a espécie administrada e outras já detetadas na linha de base no grupo placebo, no entanto com a suplementação observou-se uma estabilidade dos grupos bacterianos.	p=0,03
(92)	Existiu um aumento de <i>Lactobacillus spp.</i> e <i>Bifidobacterium spp.</i> durante o tratamento, estabilizando a microbiota intestinal.	Não testada
(101)	Verificou-se um aumento de <i>Bifidobacterium lactis</i> .	p<0,05
(93)	Houve um aumento nas bactérias semelhantes a <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium animalis</i> .	p<0,05
(96)	Existiu uma redução de <i>Clostridium sensu stricto</i> após tratamento com <i>Clostridium butyricum</i> .	p=0,02
(94)	Verificou-se um enriquecimento de <i>Lactiplantibacillus</i> e <i>Lactobacillus plantarum</i> na dose mais alta do grupo ativo, bem como a manutenção da estabilidade e diversidade da microbiota.	Não testada
(95)	Verificou-se uma diminuição de <i>Ruminococcus torques</i> .	p=0,02
(97)	Houve um aumento de <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> e <i>Bifidobacterium</i> no grupo ativo.	Não testada
(103)	Verificou-se um aumento de estabilidade e interconectividade de espécies com suplementação em bebés prematuros.	p<0,001
(98)	Verificou-se um aumento de <i>Firmicutes</i> , garantindo a estabilidade da microbiota com a manutenção da razão <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> .	p<0,01
(102)	Existiu um aumento de <i>Bifidobacterium</i> e uma diminuição de <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> e <i>Enterobacter</i> no grupo ativo.	p<0,05
(104)	Houve um aumento de <i>Lactobacillales</i> no grupo ativo.	p=0,04

A partir dos resultados obtidos, foi possível inferir que a administração de estirpes probióticas confere algumas alterações na microbiota, através de diferentes mecanismos. Dentro desses, destacaram-se o aumento de bactérias benéficas, que se verificou em 10 RCTs (66,7%), bem como

a diminuição de bactérias patogénicas relatada em 4 (26,7%) deles. Esta relação aumento de bactérias benéficas/ diminuição de bactérias patogénicas permite manter a microbiota saudável da qual podem resultar benefícios para o hospedeiro.

O processo de manutenção ou aumento de estabilidade foi também considerado, sendo verificado em 7 (46,7%) dos RCTs analisados, pois o pretendido com a administração das substâncias em estudo é que possam desencadear alterações benéficas na microbiota sem ser comprometida a sua estabilidade e diversidade, o que foi confirmado nestes estudos.

Relativamente à significância estatística (p), as diferenças estabelecidas entre o grupo ativo e o grupo placebo foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) em 11 (73,3%) dos RCTs, sendo confirmada, desta forma, a hipótese de que a suplementação com as substâncias analisadas relaciona-se com a microbiota intestinal em maior parte dos estudos tratados.

Nos RCTs em questão, apesar da existência de algumas limitações como as dimensões das amostras e a complexidade da análise da microbiota pela existência de diversas espécies, admitiu-se que, a melhoria da sintomatologia associada às patologias estudadas pode, em parte, estar relacionada com a capacidade que estas substâncias têm de modificar a microbiota intestinal.

No entanto, são necessários mais estudos com o intuito de obter resultados mais representativos, de forma a determinar quais as alterações mais específicas despoletadas pelas diferentes espécies probióticas, no sentido de definir para determinada condição patológica a espécie mais correta a administrar. Será também interessante desenvolver estudos semelhantes no âmbito de espécies prebióticas administradas individualmente ou complementarmente a outros produtos para ser possível averiguar o papel destas na microbiota intestinal.

### **11.2. São diversas as variáveis associadas à eficácia e aos efeitos a longo prazo dos probióticos e prebióticos.**

Dos 49 RCTs selecionados, 40 foram analisados para recolha de dados como a duração do tratamento, forma farmacêutica, dose administrada da espécie probiótica e prebiótica, resultados obtidos, significância estatística dos mesmos e por fim, limitações observadas. Dentro dos mesmos, 21 dizem respeito a SII (90,101,105–123) , 8 a SII-D (94,96,124–130), 1 a SII-M/SII-D (127), 4 a SII-O (92,93,131,132) , 3 a obstipação (100,133,134), 1 a doença celíaca (97), 1 a sintomas gastrointestinais diversificados (135) e 1 a obstipação em crianças (99).

Os artigos que não dizem respeito a SII, foram relacionados com a mesma pela sintomatologia semelhante apresentada, tendo, desta forma, sido considerados os resultados obtidos da análise dos mesmos. Dentro destes, apresentam-se 3 ensaios clínicos controlados por placebo em casos de obstipação crónica, sendo administrado num deles *Bifidobacterium animalis* (134) , no outro *Lactipantibacillus plantarum* (100) e no último uma mistura simbiótica de espécies de

*Bifidobacterium* + *Lactobacillus* + *Streptococcus* + frutooligossacarídeos (133), verificando-se como resultados da suplementação: o aumento da frequência de defecação, a diminuição da sensação de evacuação incompleta e algumas melhorias na *Escala de Bristol*.

Foi analisado também um ensaio clínico em doença celíaca (97) com sintomatologia específica de SII, tendo sido administrada uma mistura de espécies de *Lactobacillus* + *Bifidobacterium*, associação esta que se mostrou responsável por uma diminuição estatisticamente significativa da severidade global dos sintomas ( $p < 0,001$ ).

No estudo desenvolvido em casos de sintomas gástricos como desconforto pós-prandial e dor epigástrica, notou-se um alívio estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) dos mesmos, após tratamento com *Streptococcus termophilus* (135), comparativamente ao grupo placebo.

Por fim, num ensaio clínico realizado em crianças com obstipação às quais foi administrada uma mistura simbiótica de substratos prebióticos e várias estirpes probióticas de *Bifidobacterium* + *Lactocaseibacillus* + *Lactobacillus* + *Ligilactobacillus* (99), verificou-se uma associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre o tratamento e o aumento da frequência semanal de movimentos intestinais espontâneos.

A obtenção destes resultados, revelou-se essencial, pois, avaliando o efeito dos probióticos e prebióticos noutras condições gastrointestinais, poderá ser possível averiguar os sintomas gastrointestinais nos quais estas substâncias têm mais efeito, sendo estes comuns a maior parte dos distúrbios funcionais gastrointestinais, possibilitando a elaboração de *guidelines* futuras que relacionem a administração de determinadas espécies com a melhoria de sintomas específicos. De realçar também a importância da existência de estudos desenvolvidos em crianças pelo facto de que, muitas vezes, as opções terapêuticas para esta população, que sofre frequentemente de distúrbios gastrointestinais, são limitadas, sendo essencial explorar opções.

A tabela 4 descreve os resultados obtidos no âmbito do presente estudo, relativos à análise dos RCTs selecionados nos casos de SII.

**Tabela 4-**Resultados obtidos da análise dos ensaios clínicos randomizados controlados selecionados

Ref.	Substância e Respetiva Dose Administrada (UFC)	Duração tratamento	Resultados	Significância estatística
(105)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> + <i>Propionibacterium</i> + <i>Bifidobacterium</i> ( $10^9$ )	6 meses	Redução da dor, distensão e ruído abdominal e da flatulência maior no grupo ativo	$p=0,015$
(106)	Pó em saqueta de <i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> + Inulina prebiótica ( $10^9$ )	1 mês	A redução da severidade da flatulência foi maior no grupo ativo	$p=0,038$
(107)	Dispositivo médico com <i>Bacillus coagulans</i> + simeticone	1 mês	Redução no inchaço e desconforto abdominal maior no grupo ativo	$p=0,0001$

O papel dos prebióticos e probióticos no tratamento dos distúrbios funcionais gastrointestinais

(124)	Cápsula de <i>Bacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> + <i>Lactobacillus</i> + <i>Lactococcus</i> + <i>Streptococcus</i> (10 <sup>10</sup> )	4 meses	Melhoria na dor abdominal, no trânsito intestinal e na qualidade de vida maior no grupo ativo	p<0,001
(131)	Solução de <i>Lactobacillus</i> vs. <i>Lactobacillus</i> + polidextrose	7 dias	Diminuição do pH fecal, tempo de trânsito intestinal, frequência de sensação de evacuação incompleta e fezes duras	NS
(108)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>10</sup> )	1 mês	O número de semanas com alívio de sintomas foi maior no grupo placebo do que no grupo ativo	p<0,006
(125)	Comprimido de <i>Bacillus</i> (10 <sup>9</sup> )	3 meses	Redução de sintomas como inchaço, vômitos, diarreia, dor abdominal e melhoria da frequência e consistência das fezes maior no grupo ativo	p<0,01
(109)	Cápsula de <i>Bacillus</i> (10 <sup>10</sup> )	2 meses	Redução de sintomas como dor e inchaço abdominal, sensação de evacuação incompleta e flatulência maior no grupo ativo	p<0,001
(126)	Cápsula de <i>Bifidobacterium</i> + <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>10</sup> )	1 mês	Normalização da permeabilidade intestinal e melhoria da consistência das fezes, dor abdominal, diarreia, e bem-estar psicológico maior no grupo ativo	p<0,005
(90)	Solução de <i>Lactobacillus</i> + <i>Propionibacterium</i> + <i>Bifidobacterium</i> (10 <sup>7</sup> )	5 meses	Redução da dor, distensão, ruído abdominal e flatulência maior no grupo ativo	p=0,008
(132)	Solução de <i>Streptococcus</i> + <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>9</sup> )	1 mês	Redução da distensão abdominal máxima e verificação de aceleração e colônica maior no grupo ativo	p=0,02 e p=0,026, respectivamente
(110)	Cápsula de <i>Bifidobacterium</i> + <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>10</sup> )	2 meses	Redução da severidade global dos sintomas em ambos os grupos, mas mais significativa no grupo ativo na 8 <sup>a</sup> semana	p=0,022
(111)	Solução de <i>Streptococcus</i> + <i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> (10 <sup>7</sup> )	2 meses	Redução da severidade global dos sintomas mais notória no grupo ativo na 1 <sup>a</sup> semana do tratamento, mas sem diferença entre grupos no fim do tratamento	p<0,05 e p=0,24, respectivamente
(112)	Cápsula de <i>Bifidobacterium</i> (10 <sup>9</sup> )	1 mês	Redução da dor, distensão abdominal, e da urgência em defecar maior no grupo ativo	p<0,0001
(113)	Suspensão de <i>Lactobacillus</i> + <i>Enterococcus</i> (10 <sup>9</sup> )	3 meses	Redução da severidade global dos sintomas maior no grupo ativo	p=0,01
(92)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> ou <i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> (10 <sup>9</sup> )	2 meses	Redução maior nos grupos ativos dos sintomas e melhorias na Escala de <i>Bristol</i> até 60 dias e manutenção dos efeitos até 30 dias depois da administração	p<0,001
(114)	Pó em saqueta de <i>Bacillus</i> (10 <sup>9</sup> )	3 meses	Redução da dor e ruído abdominal, náuseas e vômitos, melhoria do trânsito intestinal e da consistência das fezes e redução da ansiedade maior no grupo ativo	p<0,005

O papel dos prebióticos e probióticos no tratamento dos distúrbios funcionais gastrointestinais

(127)	Pó em saqueta de <i>Streptococcus</i> + <i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> vs. Dieta pobre em FODMAPs (10 <sup>9</sup> )	1 mês	Verificou-se uma redução da severidade global dos sintomas e uma melhoria na escala de <i>Bristol</i> em ambos os grupos, mas sem diferenças significativas entre eles	NS
(128)	Cápsula de <i>Bifidobacterium</i> (10 <sup>9</sup> )	3 meses	Existiu uma redução na severidade global dos sintomas e nos scores de ansiedade e uma melhoria na consistência das fezes e na qualidade de vida maior no grupo ativo	p<0,001
(101)	Comprimido de <i>Bifidobacterium</i> + <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>11</sup> )	2 meses	Redução de sintomas como distensão e inchaço abdominal maior no grupo ativo	p=0,009
(129)	Pó em saqueta de <i>Bifidobacterium</i> + <i>Lactobacillus</i> + frutooligossacarídeos (10 <sup>9</sup> )	2 meses	Melhoria global dos sintomas maior no grupo ativo na 8 <sup>a</sup> semana e foi notório um alívio mais rápido da flatulência no grupo ativo na 4 <sup>a</sup> semana	p=0,04 p=0,03, respectivamente
(93)	Solução de <i>Streptococcus</i> + <i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> + fibra dietética (10 <sup>7</sup> )	1 mês	Aumento das espécies nas fezes maior no grupo ativo, no entanto após descontinuação voltaram aos valores iniciais	p<0,005
(115)	Lisado probiótico de <i>Escherichia coli</i> e <i>Enterococcus</i> (10 <sup>7</sup> )	7 meses	A melhoria na avaliação global não obteve diferenças significativas, exceto no que diz respeito à dor abdominal na SII-D	p<0,001 na SII-D
(116)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>9</sup> )	2 meses	A dor, distensão abdominal, flatulência e inchaço melhorou em ambos os grupos, em maior número no grupo ativo, mas sem significância estatística	NS
(96)	Cápsula de <i>Clostridium butyricum</i> (10 <sup>7</sup> )	1 mês	Melhoria na severidade dos sintomas, na qualidade de vida, nos hábitos intestinais e na frequência das fezes, maior no grupo ativo	p<0,005
(117)	Solução de <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>9</sup> )	3 meses	Apenas o grupo probiótico aumentou significativamente a serotonina sérica	p<0,05
(118)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>8</sup> )	1 mês	Redução da severidade dos sintomas em ambos os grupos, mas sem diferença significativa. Melhoria da dor abdominal no grupo ativo na SII-D	NS
(119)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>9</sup> )	1 mês	Melhoria da dor e distensão abdominal, sensação de esvaziamento incompleto e frequência das fezes maior no grupo ativo	p<0,05
(120)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>9</sup> ) vs. (10 <sup>10</sup> )	3 meses	Redução da sensação de dor abdominal maior no grupo ativo	p=0,05
(94)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>9</sup> ) vs. (10 <sup>10</sup> )	2 meses	Diminuição da severidade dos sintomas em ambas as doses, mas maior na dose mais alta; Redução do <i>stress</i> maior no grupo ativo	p<0,001
(121)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> (10 <sup>9</sup> )	2 meses	Redução dos sintomas globais maior no grupo probiótico e no grupo da dieta pobre em FODMAPs em comparação com a dieta normal	p<0,01

(130)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> + <i>Pediococcus</i> (10 <sup>9</sup> ) vs. (10 <sup>10</sup> )	2 meses	Melhoria da qualidade de vida e da ansiedade específica intestinal maior no grupo ativo em ambas as doses	p<0,05
(122)	<i>Bifidobacterium</i> (10 <sup>10</sup> )	2 meses	Melhoria na ansiedade, depressão e diminuição da ativação das amígdalas maior no grupo ativo	p<0,05
(123)	Cápsula de <i>Lactobacillus</i> + <i>Propionibacterium</i> + <i>Bifidobacterium</i> (10 <sup>9</sup> )	6 meses	Redução da dor, ruído e distensão abdominal e da flatulência maior no grupo ativo	p=0,02

**Abreviaturas-SII:** Síndrome do intestino irritável; **SII-D:** SII com diarreia predominante; **SII-M:** SII alterante entre obstipação e diarreia; **SII-O:** SII com obstipação predominante; **dieta pobre em FODMAPs:** dieta baixa em oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis não fermentáveis; **NS:** resultado não significativo

Foi verificável, da análise dos dados obtidos, que, da totalidade dos ensaios, apenas se verificou a utilização de prebióticos em 6 dos RCTs, 4 em SII (106,131,129,93), 1 em obstipação crónica (133) em adultos e 1 em obstipação em crianças (99), como já descrito, sendo que os mesmos estão associados a estirpes probióticas, obtendo-se uma mistura simbiótica. Num dos ensaios (106) verificou-se que a associação entre inulina prebiótica + *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* resultou numa diminuição estatisticamente significativa da flatulência quando comparada com o placebo. Por sua vez, no ensaio (131) foi feita uma comparação entre a administração individual de probiótico e a associação do mesmo probiótico com polidextrose, tendo-se verificado que ambos os grupos culminaram numa redução do pH fecal, do tempo de trânsito intestinal, na melhoria da frequência de sensação de evacuação incompleta e na consistência das fezes, não sendo a diferença entre ambos os grupos, estatisticamente significativa. Com isto, foi possível inferir que os estudos sobre os prebióticos são bastante limitados, não existindo dados suficientes para afirmar que estes são eficazes no alívio dos sintomas associados à SII. Mais estudos são necessários para comprovar o papel destes de forma individual ou para averiguar possíveis associações complementares ou sinérgicas entre probióticos e prebióticos.

A administração individual ou de associações de estirpes probióticas foi a que se verificou em maior percentagem dos RCTs analisados (85,0%), sendo predominante a administração dos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Da análise dos dados, foi possível inferir que a administração de estirpes probióticas resultou na melhoria de vários sintomas associados à SII, como é de realçar a dor, distensão e ruído abdominal, o inchaço, a flatulência, as alterações no trânsito intestinal, a consistência das fezes e respetiva forma, esta avaliada pela escala de *Bristol*. Deste modo, conclui-se que, estes produtos desempenham um papel importante na redução e melhoria da sintomatologia da SII sendo visíveis diferenças estatisticamente significativas em 35 (87,5%) dos RCTs quando comparados os resultados obtidos no grupo ativo com os obtidos no grupo placebo (p<0,05). Apesar da percentagem representativa de ensaios com comprovada eficácia das substâncias em estudo, no ensaio (108), foram observados efeitos desfavoráveis no grupo probiótico, existindo uma diferença estatisticamente significativa (p=0,006) no número de semanas com alívio dos sintomas, sendo maior no grupo placebo do que no grupo ativo, tornando para os participantes o

tratamento com placebo preferível ao tratamento com probióticos. Desta forma, apesar de limitado o número de ensaios que relatam o tratamento com estas substâncias desvantajoso, não se deve desvalorizar estes resultados pois poderá ser essencial averiguar possíveis espécies que possam não apresentar propriedades probióticas benéficas para o hospedeiro.

Os estudos (94,96,124–130) realizados na SII-D e na SII-O (92,93,131,132) despertam interesse para as diferentes respostas que podem ser obtidas quando se administram estirpes específicas em subtipos diferentes de SII. Exemplo disto é o ensaio (115) em que se avaliou a eficácia de *Escherichia coli* e *Enterococcus* na SII, sendo estas duas estirpes probióticas pouco utilizadas, e verificou-se que não existiu uma melhoria significativa na avaliação global da sintomatologia geral da SII, no entanto, através de uma avaliação mais precisa, foi observada uma diminuição estatisticamente significativa na dor abdominal em casos de SII-D quando comparado com o grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Tendo estes resultados em conta, será pertinente elaborar mais estudos nos diferentes subtipos da SII com o objetivo de investigar não apenas comportamentos específicos da espécie, mas também os seus efeitos sobre padrões clínicos distintos de SII.

Salientando a importância do eixo intestino-cérebro, nos distúrbios funcionais gastrointestinais, nomeadamente na SII, como referido anteriormente, da análise dos RCTs selecionados foi possível observar que em 12,5% (94,117,122,128,130), verificaram-se melhorias no que toca à ansiedade, stress e depressão, sendo mesmo verificável no ensaio (117) um aumento estatisticamente significativo da serotonina sérica no grupo ativo quando comparado ao grupo placebo ( $p < 0,005$ ). Estes resultados despertam interesse para o desenvolvimento de mais estudos neste âmbito tendo em conta que muitos dos distúrbios funcionais gastrointestinais estão relacionados com alterações no eixo intestino-cérebro.

Dados interessantes foram obtidos também na análise dos ensaios clínicos (121,127), onde se verificou uma comparação entre a administração de estirpes probióticas e a dieta pobre em FODMAPs, sendo obtido em ambos uma redução da severidade global dos sintomas, sem diferenças significativas entre os dois grupos. Estes dados sugerem que pode ser benéfica uma abordagem terapêutica complementar contra sintomas associados à SII.

No RCT (129) com a administração de *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* verificou-se uma melhoria global da severidade dos sintomas maior no grupo ativo apenas na 8ª semana, no entanto, foi notório um alívio da flatulência, estatisticamente significativo, num período mais curto, na 4ª semana, no grupo ativo quando comparado ao placebo ( $p = 0,04$ ), despoletando, este dado, interesse para um possível início de ação mais rápido dos probióticos em determinados sintomas, o que deverá ser averiguado.

No entanto, como seria de esperar, as respostas terapêuticas parecem variar entre os diferentes ensaios, no que diz respeito à duração da suplementação e aos efeitos a longo prazo.

Enquanto que no ensaio (92), se verificou uma redução maior no grupo ativo quando comparado ao grupo placebo dos sintomas até 60 dias e uma manutenção dos resultados 30 dias depois da descontinuação, por sua vez, no ensaio (111), verificou-se uma redução da severidade global dos sintomas mais acentuada no grupo ativo na 1ª semana do tratamento e no fim do mesmo deixaram de existir diferenças entre o grupo ativo e o placebo. Também no ensaio (93) existiu um aumento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* nas fezes maior no grupo ativo, após suplementação, no entanto após descontinuação do tratamento, estes valores retornaram aos números iniciais, podendo estar aqui evidenciado um efeito a curto prazo destas substâncias, revelando-se essencial existir um período de *follow-up* após tratamento.

Dos RCTs analisados, verificou-se uma variação entre a duração da administração de probióticos e prebióticos, sendo que 2,5%, opta por um período inferior a 1 mês, a maior percentagem dos RCTs, 85,0%, por uma duração entre 1 e 3 meses e apenas 2,5% optou por um período superior a 6 meses, havendo ainda uma porção, 10,0%, que optou por um período de 3 a 6 meses. Da totalidade dos estudos analisados, apenas 10 (25,0%), garantiu um período de *follow-up*, após descontinuação da suplementação.

A tabela 5, descreve os resultados obtidos, durante o período de *follow-up* após descontinuação da suplementação.

**Tabela 5-** Resultados obtidos no período de *follow-up* após descontinuação do tratamento

Ref.	Duração de <i>follow-up</i>	Resultados
(100)	2 semanas	A frequência anormal das fezes continuou a melhorar significativamente no grupo ativo após descontinuação da suplementação.
(110)	2 semanas	Após o período de <i>follow-up</i> , deixaram de ser detetadas diferenças significativas em ambos os grupos que toca à melhoria da severidade dos sintomas, encontrando-se apenas reduzido no grupo ativo o número total de dias com dor.
(93)	2 semanas	Após descontinuação da suplementação os valores para as espécies de probióticos encontradas nas fezes aquando suplementação, diminuíram, evidenciando efeitos a curto prazo das mesmas.
(90)	3 semanas	As melhorias obtidas continuaram a observar-se no período de <i>follow-up</i> .
(124)	1 mês	As melhorias obtidas continuaram a observar-se no período de <i>follow-up</i> .
(113)	1 mês	A resposta ao probiótico manteve-se no período após descontinuação, no entanto, houve um aumento na resposta ao grupo placebo, tornando as diferenças observadas anteriormente sem significância estatística.
(92)	1 mês	Existiu uma manutenção dos efeitos obtidos durante o tratamento.
(120)	1 mês	Existiu uma manutenção dos efeitos obtidos durante o tratamento.
(97)	2 meses	Após <i>follow-up</i> as diferenças entre os grupos deixam de ser estatisticamente significativas.
(127)	1 ano	O ensaio foi realizado com 1 ano de acompanhamento utilizando um aplicativo <i>web</i> , sempre que existisse um agravamento de sintomas, os pacientes realizavam um ciclo de tratamentos por 4 semanas, anotando os resultados na aplicação. Foram demonstradas melhorias na sintomatologia.

Pela análise da tabela, é possível verificar, nos 10 ensaios clínicos, a existência de resultados discrepantes, entre 6 RCTs (60%) em que no período de *follow-up* se verificou a manutenção dos efeitos positivos conferidos pela administração das substâncias em estudo e, 4 ensaios (40%) em que se observou que, após descontinuação do tratamento, as diferenças do grupo ativo e do placebo deixaram de ser estatisticamente significativas.

Apesar da eficácia demonstrada na melhoria de vários sintomas da SII nos estudos analisados, uma das principais limitações destes é a duração dos mesmos. Atendendo aos resultados obtidos no período de *follow-up* e à cronicidade que caracteriza maior parte das patologias gastrointestinais, nomeadamente a SII, seria pertinente realizar novos ensaios neste âmbito com maior duração de ação e maiores períodos de acompanhamento após término da suplementação, para desta forma se verificar se é seguro e eficaz administrar estas substâncias a longo prazo.

### **11.3. A definição da dosagem ideal apresenta uma relação significativa com a eficácia dos probióticos e prebióticos**

A unidade formadora de colónias (UFC), define-se como a unidade de medida utilizada para determinar o número de bactérias viáveis, capazes de se multiplicar sob condições controladas, sendo esta a unidade selecionada para definir as doses de probióticos e prebióticos utilizados nos RCTs analisados. (136)

A maior parte dos RCTs utilizaram doses já pré-estabelecidas por outros estudos realizados, ou mesmo de produtos já existentes no mercado.

A análise da tabela 4, permite-nos verificar que o intervalo de doses utilizadas está entre  $10^7$  e  $10^{11}$  UFC, com 50% dos RCTs a aplicar a dose  $10^9$  UFC.

Três dos RCTs analisados são dose-resposta, comparando os resultados obtidos entre duas doses diferentes,  $10^9$  e  $10^{10}$ , num deles houve melhoria da dor abdominal, no entanto, sem diferença significativa entre as doses (120) , em oposição, no ensaio (94), existiu uma diminuição da severidade dos sintomas em ambos os grupos, mas com maior significância na dose maior e no ensaio (130), existiu melhoria da qualidade de vida e da ansiedade em ambos os grupos, sem diferença significativa entre as doses. Deste modo, será pertinente apostar em mais estudos dose-resposta com o intuito de confirmar se doses diferentes podem ser necessárias para atingir a resposta terapêutica, controlando a ocorrência de reações adversas.

Considerando os resultados descritos em termos de melhoria dos sintomas da SII com as dosagens utilizadas podemos inferir a sua eficácia. No entanto, uma das principais limitações dos estudos selecionados, foi o fato de terem sido realizados em centros de pesquisa isolados, tornando inadequada a generalização dos resultados quanto à adequação da dose para toda a população, dada a variabilidade interindividual. Assim sendo, mais estudos, incluindo ensaios

clínicos multicêntricos randomizados controlados por placebo, são necessários, em populações mais heterogêneas no sentido de avaliar quais as doses necessárias às mais diversas condições fisiopatológicas.

#### **11.4. A regulamentação e controlo de qualidade de probióticos e prebióticos é essencial para assegurar a eficácia e segurança dos mesmos e interpretar dados clínicos existentes e futuros**

Da análise dos RCTs selecionados, foi visível o estudo de uma diversidade enorme de probióticos com diferentes formulações como cápsulas, comprimidos liofilizados, pós em saquetas, leite fermentado e iogurtes. No entanto, são escassas as evidências que comparam a eficácia dos diferentes tipos de formulação.

Dentro dos RCTs analisados, apenas 1 comparou a eficácia do probiótico *Bifidobacterium longum* e do pós-biótico da mesma espécie, no entanto, tratado termicamente, tendo sido os resultados observados benéficos em ambos quando comparados ao placebo e sem diferença significativa entre os dois grupos ativos. (128)

Uma revisão da literatura realizada com o intuito de promover a seleção mais correta destas substâncias (137), admitiu que, a formulação deve ser um critério a ser tido em conta e a escolha da mesma pode ser baseada em fatores como: prazo de validade; no facto de que as cápsulas liofilizadas mantêm concentrações mais altas durante mais tempo do que os produtos lácteos; as cápsulas entéricas revestidas apresentam tempos de semivida maiores do que as não entéricas e as cápsulas não liofilizadas requerem refrigeração, limitando a sua portabilidade. Outro estudo realizado referiu alguns critérios a ter em conta para a garantia de qualidade de produtos probióticos, destacando: a estabilidade ácida e as propriedades de adesão à mucosa intestinal, referindo que, muitas vezes o controlo destas substâncias apenas depende de testes para garantir a viabilidade das mesmas, o que não deve ser o único critério a ser tido em conta. (138)

Um estudo de cinco produtos probióticos disponíveis na Índia e no Paquistão que afirmavam conter *Bacillus clausii* revelou que 80% destes demonstraram concentrações mais baixas das espécies do que o que estava listado no rótulo e que existiu também uma contaminação por outras bactérias não *Bacillus clausii* no processo de produção (139). Já noutro estudo, foram investigados cinco produtos de venda livre nos Estados Unidos da América e foi confirmado que as UFC testadas correspondiam às do rótulo (140). A discrepância destes resultados assume como um problema a existência de diferentes critérios de regulamentação consoante os países, sendo essencial um melhor controlo de qualidade em todos os produtos probióticos e prebióticos comercializados.

Já uma revisão da informação *online* existente sobre prebióticos e probióticos, concluiu que as descrições dos benefícios destas substâncias, superam as descrições dos riscos, nomeadamente

no que toca à divulgação de informação relacionada com os efeitos adversos (141). Apesar de maior parte dos estudos sugerirem que o nível de risco com a utilização de probióticos e prebióticos para indivíduos saudáveis é baixo, já foram descritos alguns efeitos adversos, como descritos na tabela 1 essencialmente em indivíduos imunocomprometidos. Da análise dos RCTs selecionados, foram apenas reportadas reações adversas em 10 (25,0%) RCTs, sendo maioritariamente sintomas gastrointestinais como inchaço, desconforto abdominal e alterações gastrointestinais. Não obstante os sintomas serem considerados de baixo risco, a população em geral deve estar informada de todos os possíveis riscos, nomeadamente os indivíduos imunocomprometidos que devem estar alerta para possíveis contraindicações.

Atualmente, a regulamentação e o controlo de qualidade de probióticos e prebióticos não está bem estabelecida, sendo diferente de país para país, desta forma, seria pertinente avaliar melhor toda a informação existente sobre os mesmos de forma a ser feita uma seleção daquela que está apropriada a toda a população, incluindo profissionais de saúde, com o intuito de ser feita uma correta escolha destas substâncias para as mais diversas condições nas quais é benéfico administrá-las.

## **12. Conclusão**

Através da concretização deste trabalho, observou-se que os dados revelam a existência de eficácia nomeadamente, dos probióticos na SII, no entanto, existem ainda várias limitações nos estudos desenvolvidos que suscitam dúvidas na sua utilização, nomeadamente na interação entre estirpes probióticas e a microbiota intestinal, no efeito a longo prazo destas substâncias e nas doses mais adequadas a cada tipo de indivíduo.

Os probióticos e prebióticos podem ser vistos como um futuro na terapêutica, seja de forma individual ou como tratamento complementar, no entanto, será pertinente realizar ensaios com protocolos bem definidos, mais específicos e com durações mais prolongadas a cada espécie de probiótico, subtipo de SII e doses a utilizar considerando a variabilidade interindividual.

Tendo em conta a diversidade atual de produtos que contém probióticos e prebióticos existentes em suplementos alimentares, medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos sujeitos a receita médica, é essencial que, como pilares fundamentais, existam entidades reguladoras que garantam a qualidade e segurança na chegada ao mercado destas substâncias, sendo imprescindível a realização de mais estudos de forma a se estabelecerem parâmetros a ter em conta no controlo de qualidade destas.

Para além do controlo de qualidade e segurança, as entidades reguladoras devem também desempenhar um papel importante na transmissão de informação. Atualmente, existe uma enorme facilidade em adquirir produtos que contém prebióticos e probióticos, no entanto, a informação disponível sobre os mesmos não se revela clara, sendo essencial garantir a divulgação

de informação nomeadamente sobre riscos, benefícios e possíveis contraindicações à população, mas também formar os profissionais de saúde, de forma a que estes consigam prestar um bom aconselhamento no que toca à utilização dos produtos em questão.

### **12.1. Perspetivas Futuras**

Este trabalho pode servir como ponto de partida para despoletar o interesse para o desenvolvimento de mais ensaios clínicos multicêntricos randomizados controlados que investiguem mais especificamente as interações existentes entre as diversas espécies probióticas e prebióticas e a microbiota intestinal, com períodos de intervenção e de *follow-up* mais prolongados e também a elaboração de mais ensaios dose-resposta em amostras maiores e em populações mais heterogéneas no sentido de avaliar a variabilidade interindividual. Torna-se imperativo chegar a um consenso mundial, de forma a orientar os profissionais de saúde, podendo, a elaboração de novos estudos culminar em *guidelines* mais coesas que especifiquem as indicações terapêuticas dos probióticos e prebióticos no sentido de auxiliar os profissionais a procederem ao aconselhamento destas substâncias. É também crucial investir na divulgação de informação à população no sentido de a dotar de conhecimento suficiente para beneficiar da administração dos probióticos e prebióticos, otimizando os resultados.

### 13. Referências Bibliográficas

1. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: Probióticos e prebióticos, World Gastroenterology Organisation. 2023, [Online]. Available: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>
2. Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics History. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Nov/Dec;50 Suppl 2, Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015:S116-S119. doi: 10.1097/MCG.0000000000000697.
3. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
4. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
5. Heuvelin E, Lebreton C, Grangette C, Pot B, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Mechanisms involved in alleviation of intestinal inflammation by bifidobacterium breve soluble factors. *PLoS One*. 2009;4(4):e5184. doi: 10.1371/journal.pone.0005184.
6. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC $\zeta$  redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol*. 2007 Mar;9(3):804-16. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00836.x.
7. Deriu E, Liu JZ, Pezeshki M, Edwards RA, Ochoa RJ, Contreras H, et al. Probiotic bacteria reduce salmonella typhimurium intestinal colonization by competing for iron. *Cell Host Microbe*. 2013 Jul 17;14(1):26-37. doi: 10.1016/j.chom.2013.06.007.
8. Lee YK, Puong KY. Competition for adhesion between probiotics and human gastrointestinal pathogens in the presence of carbohydrate. *Br J Nutr*. 2002 Sep;88 Suppl 1:S101-8. doi: 10.1079/BJN2002635.
9. Chen X, Kokkotou EG, Mustafa N, Bhaskar KR, Sougioultzis S, O'Brien M, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *J Biol Chem*. 2006 Aug 25;281(34):24449-54. doi: 10.1074/jbc.M605200200.
10. Wohlgemuth S, Loh G, Blaut M. Recent developments and perspectives in the investigation of probiotic effects. *Int J Med Microbiol*. 2010 Jan;300(1):3-10. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.08.003.
11. van der Beek CM, Dejong CHC, Troost FJ, Masclee AAM, Lenaerts K. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. *Nutr Rev*. 2017 Apr 1;75(4):286-305. doi: 10.1093/nutrit/nuw067.
12. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo Pariasca NY, Rojas Galarza RA. Cochrane Review: Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Evid Based Child Health*. 2011 Nov; 6(6):1867-1889. doi: 10.1002/ebch.867.
13. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub.3

14. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio G V., Li C, Dans LF, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 8;12(12):CD003048 doi: 10.1002/14651858.pub4.
15. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med.* 2011 Aug 2;9:92. doi: 10.1186/1741-7015-9-92.
16. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases helicobacter pylori eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Revista Esp de Enferm Dig* 2013 Sep;105(8):445-53. doi: 10.4321/s1130-01082013000800002
17. Wallace C, Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for management of functional abdominal pain disorders in children. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2023 Feb 17;2(2): CD012849. doi:10.1002/146551858.CD012849.pub2.
18. Lai H, Li Y, He Y, Chen F, Mi B, Li J, et al. Effects of dietary fibers or probiotics on functional constipation symptoms and roles of gut microbiota: a double-blinded randomized placebo trial. *Gut Microbes.* 2023 Jan-Dec;15(1):2197837. doi: 10.1080/19490976.2023.2197837.
19. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: A meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016 2016 Jun 13;16(1):62. doi: 10.1186/s12876-016-0470-z.
20. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Gb P, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2013 Aug;62(8):1112-21. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304.
21. Radke M, Picaud JC, Loui A, Cambonie G, Faas D, Lafeber HN, et al. Starter formula enriched in prebiotics and probiotics ensures normal growth of infants and promotes gut health: A randomized clinical trial. *Pediatr Res.* 2017 Apr 1;81(4):622–31. doi: 10.1038/pr.2016.270.
22. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: The effects of a transgalactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Mar;29(5):508–18. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x.
23. Closa-Monasterolo R, Ferré N, Castillejo-DeVillasante G, Luque V, Gispert-Llaurado M, Zaragoza-Jordana M, et al. The use of inulin-type fructans improves stool consistency in constipated children. A randomised clinical trial: pilot study. *Int J Food Sci Nutr.* 2017 Aug;68(5):587-594. doi: 10.1080/09637486.2016.1263605.
24. Ghouri YA, Richards DM, Rahimi EF, Krill JT, Jelinek KA, DuPont AW. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014 Dec 9;7:473-87. doi: 10.2147/CEG.S27530.
25. Vulevic J, Juric A, Walton GE, Claus SP, Tzortzis G, Toward RE, et al. Influence of galactooligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. *Br J Nutr.* 2015 Aug 28;114(4):586–95. doi: 10.1017/S0007114515001889.
26. Nunes DR da CMA, Monteiro CS de J, Dos Santos JL. Herb-Induced Liver Injury—A Challenging Diagnosis. Vol. 10, *Healthcare (Basel).* 2022 Jan 31;10(2):278. doi: 10.3390/healthcare10020278.
27. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, et al. Possible Role of Catheters in *Saccharomyces boulardii* Fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis.* 2000 Jan;19(1):16-20. doi: 10.1007/s100960050003.
28. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM, Depix MS, García P, Pérez C, et al. *Saccharomyces cerevisiae* Fungemia After *Saccharomyces boulardii* Treatment in Immunocompromised Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Jan;36(1):41-3. doi: 10.1097/00004836-200301000-00013.
29. Lherm T, Monet C, Nougère B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002 Jun;28(6):797–801. doi: 10.1007/s00134-002-1267-9.

30. Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanesco L. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer*. 2000 Nov;8(6):504–5. doi: 10.1007/s005200000123.
31. Perapoch J, Martínez-Bendayán I, Tormo R, Peguero G, Salcedo S, Planes A, et al. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* in Two Newborns, Only One of Whom Had Been Treated with Ultra-Levura. Vol. 19, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Jun;19(6):468-70. doi: 10.1007/s100960000295.
32. Bronstein DE, Cotliar J, Votava-Smith JK, Powell MZ, Miller MJ, Cherry JD. Recurrent papular urticaria after varicella immunization in a fifteen-month-old girl. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005 Mar;24(3):269–70. doi: 10.1097/01.inf.0000154330.47509.42.
33. Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L, Brykczynski M, Galant K, Zych A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* administration causes sepsis in a cardiac surgical patient-is the time right to revise probiotic safety guidelines? *Clin Microbiol Infect*. 2011 Oct;17(10):1589-92. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03614.x.
34. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JMT. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect*. 1999 May;5(5):290-292. doi: 10.1111/j.1469-0691.1999.tb00144.x.
35. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev*. 2010 Sep 1;32(8):691–4. doi: 10.1016/j.braindev.2009.09.024.
36. Tommasi C, Equitani F, Masala M, Ballardini M, Favaro M, Meledandri M, et al. Diagnostic difficulties of *Lactobacillus casei* bacteraemia in immunocompetent patients: A case report. *J Med Case Rep*. 2008 Sep 2008 Sep 30;2:315. doi: 10.1186/1752-1947-2-315.
37. Richard V, Van Der Auwera P, Snoeck R, Daneau D, Meunier F. Nosocomial Bacteremia Caused by *Bacillus* Species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988 Dec;7(6):783-5. doi: 10.1007/BF01975049.
38. Oggioni M R, Pozzi G, Valensin P E, Galieni P, Bigazzi C. Recurrent Septicemia in an Immunocompromised Patient Due to Probiotic Strains of *Bacillus subtilis*. *J Clin Microbiol*. 1998 Jan;36(1):325–6. doi: 10.1128/JCM.36.1.325-326.1998.
39. Besselink MGH, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LMA, Gooszen HG. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): Design and rationale of a double-blind, placebo controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg*. 2004 Sep 29;4:12. doi: 10.1186/1471-2482-4-12.
40. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015 Dec 22;(12):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
41. Drakes M, Blanchard T, Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect Immun*. 2004 Jun;72(6):3299-309. doi: 10.1128/IAI.72.6.3299-3309.2004.
42. Lin CF, Fung ZF, Wu CL, Chung TC. SHORT COMMUNICATION Molecular Characterization of a Plasmid-Borne (pTC82) Chloramphenicol Resistance Determinant (cat-TC) from *Lactobacillus reuteri* G4. *Plasmid*. 1996 Sep;36(2):116-24. doi: 10.1006/plas.1996.0039.
43. Sotoudegan F, Daniali M, Hassani S, Nikfar S, Abdollahi M. Reappraisal of probiotics' safety in human. Vol. 129, *Food Chem Toxicol*. 2019 Jul;129:22-29. doi: 10.1016/j.fct.2019.04.032.
44. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60 Suppl 2(Suppl 2):S129-34. doi: 10.1093/cid/civ085.
45. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2017 Aug 1;96(3):170-178. [Online]. Available: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0801/p170.html>
46. Takada K, Melnikov VG, Kobayashi R, Komine-Aizawa S, Tsuji NM, Hayakawa S. Female reproductive tract-organ axes. *Front Immunol*. 2023 Jan 31;14:1110001.

- doi: 10.3389/fimmu.2023.1110001.
47. Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Jul;18 Suppl 4:2-4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x.
  48. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020 Jun 30;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0.
  49. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
  50. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D Le, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011 May 12;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944.
  51. Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, Hess T, Heyman S, Kwiecien S, et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol.* 2015 Aug;66(4):483-91. [Online]. Available: [https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/o8\\_15/pdf/483\\_o8\\_15\\_article.pdf](https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/o8_15/pdf/483_o8_15_article.pdf)
  52. Sekirov I, Russell SL, Caetano M Antunes L, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010 Jul;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
  53. De La Cochetière MF, Durand T, Lalande V, Petit JC, Potel G, Beaugerie L. Effect of antibiotic therapy on human fecal microbiota and the relation to the development of *Clostridium difficile*. *Microb Ecol.* 2008 Oct;56(3):395-402. doi: 10.1007/s00248-007-9356-5.
  54. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe.* 2007 Aug 16;2(2):119-29. doi: 10.1016/j.chom.2007.06.010.
  55. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, Chang YH, Packey CD, Balfour Sartor R, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 Nov;301(5):G799-807. doi: 10.1152/ajpgi.00154.2011.
  56. Cheng LK, O'Grady G, Du P, Egbuji JU, Windsor JA, Pullan AJ. Gastrointestinal system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Bio Med.* 2010. 2010 Jan-Feb;2(1):65-79. doi: 10.1002/wsbm.19.
  57. Liao DH, Zhao JB, Gregersen H. Gastrointestinal tract modelling in health and disease. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 14;15(2):169-76. doi: 10.3748/wjg.15.169.
  58. Cinnamon L., VanPutte, Jennifer L. Regan, Andrew F. Russo, Rod Seeley, Trent Stephens, et al. (2016) *Anatomia e Fisiologia de Seeley* (10<sup>a</sup> ed., pp.858-864). [Online]. Available: <https://archive.org/details/anatomia-e-fisiologia-de-seeley/page/n7/mode/2up>
  59. Hall J E, Guyton A C. (2010) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (12<sup>a</sup> ed., pp. 755-757) [Online]. Available: [https://archive.org/details/guytonandhalltextbookofmedicalphysiology12thed\\_202004/page/n17/mode/2up](https://archive.org/details/guytonandhalltextbookofmedicalphysiology12thed_202004/page/n17/mode/2up)
  60. Holland AM, Bon-Frauches AC, Keszthelyi D, Melotte V, Boesmans W. The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology. *Cell Mol Life Sc.* 2021 May;78(10):4713-4733. doi: 10.1007/s00018-021-03812-y.
  61. Wood JD, Liu S, Drossman DA, Ringel Y, Whitehead WE. Anti-enteric neuronal antibodies and the irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012 Jan;18(1):78-85. doi: 10.5056/jnm.2012.18.1.78.
  62. Dothel G, Barbaro MR, Boudin H, Vasina V, Cremon C, Gargano L, et al. Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2015 May;148(5):1002-1011.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.042.
  63. Saxami G, Kerezoudi E, Eliopoulos C, Arapoglou D, Kyriacou A. The Gut–Organ Axis within the Human Body: Gut Dysbiosis and the Role of Prebiotics. *Life (Basel).* 2023 Oct 8;13(10):2023. doi: 10.3390/life13102023.

64. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):203-209. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/pdf/AnnGastroenterol-28-203.pdf>
65. Jacobs JP, Gupta A, Bhatt RR, Brawer J, Gao K, Tillisch K, et al. Cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome induces bidirectional alterations in the brain-gut-microbiome axis associated with gastrointestinal symptom improvement. *Microbiome*. 2021 Nov 30;9(1):236. doi: 10.1186/s40168-021-01188-6.
66. Lackner JM, Jaccard J, Keefer L, Brenner DM, Firth RS, Gudleski GD, et al. Improvement in Gastrointestinal Symptoms After Cognitive Behavior Therapy for Refractory Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2018 Jul;155(1):47-57. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.063.
67. Labus JS, Hollister EB, Jacobs J, Kirbach K, Oezgüen N, Gupta A, et al. Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. *Microbiome*. 2017 May 1;5(1):49. doi: 10.1186/s40168-017-0260-z.
68. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV - Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
69. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 Feb 19;S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
70. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
71. Marrie RA, Leung S, Tyry T, Cutter GR, Fox R, Salter A. Functional gastrointestinal disorders negatively affect health-related quality of life in MS. *Neurol Clin Pract*. 2019 Oct;9(5):381-390. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000668.
72. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021 Jan 1;160(1):99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
73. Wald A. Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults. *UpToDate*. 2016. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-irritable-bowel-syndrome-in-adults>
74. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 24;2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14.
75. Rome Foundation. Rome IV Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction (DGBI). (2016) [Online]. [accessed 2024 Jun 20]. Available from: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
76. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021 Jul 1;70(7):1214-40. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598.
77. Oświęcimska J, Szymłak A, Roczniak W, Girczys-Poledniok K, Kwiecień J. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci*. 2017 Mar;62(1):17-30. doi: 10.1016/j.advms.2016.11.001.
78. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 14;20(22):6759-73. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6759.
79. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *The Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;1(2):133-146. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1.
80. Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*. 2023 Jul 14;29(26):4120-4135. doi: 10.3748/wjg.v29.i26.4120.

81. Algera JP, Magnusson MK, Öhman L, Störsrud S, Simrén M, Törnblom H. Randomised controlled trial: effects of gluten-free diet on symptoms and the gut microenvironment in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022 Nov;56(9):1318-1327. doi: 10.1111/apt.17239.
82. Volta U, Pinto-Sanchez MI, Boschetti E, Caio G, De Giorgio R, Verdu EF. Dietary triggers in irritable bowel syndrome: Is there a role for gluten? *J Neurogastroenterol Motil.* 2016 Oct 30;22(4):547-557. doi: 10.5056/jnm16069.
83. Nordin E, Brunius C, Landberg R, Hellström PM. Fermentable oligo-, di-, monosaccharides, and polyols (FODMAPs), but not gluten, elicit modest symptoms of irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized three-way crossover trial. *Ame J Clin Nutr* 2022 Feb 9;115(2):344-352. doi: 10.1093/ajcn/nqab337.
84. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018 Jun;113(Suppl 2):1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x.
85. Lembo A, Sultan S, Chang L, Heidelbaugh JJ, Smalley W, Verne GN. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Gastroenterology.* 2022 Jul;163(1):137-151. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.017.
86. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 2017 Oct;5(6):773-788. doi: 10.1177/2050640617731968.
87. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019 Apr;2(1):6-29. doi: 10.1093/jcag/gwy071.
88. Cangemi DJ, Lacy BE. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Therap Adv in Gastroenterol.* 2019 Oct 4;12:1756284819878950. doi: 10.1177/1756284819878950
89. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American college of gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014 Aug;109 Suppl 1:S2-26; quiz S27. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
90. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, et al. Clinical trial: Multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 1;27(1):48-57. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x
91. Kajander K, Krogius-Kurikka L, Rinttilä T, Karjalainen H, Palva A, Korpela R. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 1;26(3):463-73. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03391.x.
92. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4740907. doi: 10.1155/2016/4740907.
93. Bogovič Matijašić B, Obermajer T, Lipoglavšek L, Sernel T, Locatelli I, Kos M, et al. Effects of synbiotic fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12 on the fecal microbiota of adults with irritable bowel syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Dairy Sci.* 2016 Jul 1;99(7):5008–21. doi: 10.3168/jds.2015-10743.
94. Martoni CJ, Srivastava S, Damholt A, Leyer GJ. Efficacy and dose response of *Lactiplantibacillus plantarum* in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2023 Jul 28;29(28):4451-4465. doi: 10.3748/wjg.v29.i28.4451.

95. Lyra A, Krogius-Kurikka L, Nikkilä J, Malinen E, Kajander K, Kurikka K, et al. Effect of a multispecies probiotic supplement on quantity of irritable bowel syndrome-related intestinal microbial phylotypes. *BMC Gastroenterol.* 2010 Sep 19;10:110. doi: 10.1186/1471-230X-10-110.
96. Sun YY, Li M, Li YY, Li LX, Zhai WZ, Wang P, et al. The effect of *Clostridium butyricum* on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2018 Feb 14;8(1):2964. doi: 10.1038/s41598-018-21241-z.
97. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, Polimeno L, Semeraro F, Cristofori F, et al. Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients with Persistent IBS-type Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Mar 1;53(3):E117–25. doi: 10.1097/MCG.0000000000001023.
98. Quagliariello A, Aloisio I, Bozzi cionci N, Luiselli D, D’Auria G, Martinez-Priego L, et al. Effect of bifidobacterium breve on the intestinal microbiota of coeliac children on a gluten free diet: A pilot study. *Nutrients.* 2016 Oct 22;8(10):660. doi: 10.3390/nu8100660.
99. Tierney BT, Versalovic J, Fasano A, Petrosino JF, Chumpitazi BP, Mayer EA, et al. Functional response to a microbial synbiotic in the gastrointestinal system of children: a randomized clinical trial. *Pediatr Res.* 2023 Jun;93(7):2005–2013. doi: 10.1038/s41390-022-02289-0
100. Ma T, Yang N, Xie Y, Li Y, Xiao Q, Li Q, et al. Effect of the probiotic strain, *Lactiplantibacillus plantarum* P9, on chronic constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacol Res.* 2023 May;191:106755. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106755.
101. Ringel-Kulka T, Palsson OS, Maier D, Carroll I, Galanko JA, Leyer G, et al. Probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders: A double-blind study. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Jul;45(6):518–25. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820ca4d6.
102. Vitellio P, Celano G, Bonfrate L, Gobbetti M, Portincasa P, De Angelis M. Effects of bifidobacterium longum and lactobacillus rhamnosus on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: A randomised, double-blind, cross-over study. *Nutrients.* 2019 Apr 1;11(4). doi: 10.1097/MCG.0b013e31820ca4d6.
103. Samara J, Moossavi S, Alshaikh B, Ortega VA, Pettersen VK, Ferdous T, et al. Supplementation with a probiotic mixture accelerates gut microbiome maturation and reduces intestinal inflammation in extremely preterm infants. *Cell Host Microbe.* 2022 May 11;30(5):696–711.e5. doi: 10.1016/j.chom.2022.04.005.
104. Jung S, Kim KM, Youn SM, Kim KN. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effects of Multi-Strain Synbiotic in Patients with Functional Diarrhea and High Fecal Calprotectin Levels: A Pilot Study. *Nutrients.* 2022 Nov 25;14(23):5017. doi: 10.3390/nu14235017.
105. Kajander K, Korpela R. Clinical studies on alleviating the symptoms of irritable bowel syndrome with a probiotic combination. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):576–80. Available from: <https://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/15/4/576.pdf>
106. Cappello C, Tremolaterra F, Pascariello A, Ciacci C, Iovino P. A randomised clinical trial (RCT) of a symbiotic mixture in patients with irritable bowel syndrome (IBS): Effects on symptoms, colonic transit and quality of life. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Mar;28(3):349–58. doi: 10.1007/s00384-012-1552-1.
107. Urgesi R, Casale C, Pistelli R, Rapaccini GL, De Vitis I. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety of association of simethicone and *Bacillus coagulans* (Colinox ® ) in patients with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1344–53. Available from: <https://www.europeanreview.org/article/7357>
108. Ligaarden SC, Axelsson L, Naterstad K, Lydersen S, Farup PG. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: A randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2010 Feb 10;10:16. doi: 10.1186/1471-230X-10-16.

109. Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, Tripathi A, Nanal S. Randomized clinical trial: the effect of probiotic *Bacillus coagulans* Unique IS2 vs. placebo on the symptoms management of irritable bowel syndrome in adults. *Sci Rep.* 2019 Aug 21;9(1):12210. doi: 10.1038/s41598-019-48554-x.
110. Williams EA, Stimpson J, Wang D, Plummer S, Garaiova I, Barker ME, et al. Clinical trial: A multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jan;29(1):97–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03848.x.
111. Simrén M, Öhman L, Olsson J, Svensson U, Ohlson K, Posserud I, et al. Clinical trial: The effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome - A randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jan;31(2):218–27. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04183.x.
112. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life - A double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(10):1123–32. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x
113. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. Placebo in the irritable bowel syndrome - A 12-week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):51–62. doi: 10.1111/apt.12787.
114. Gupta AK, Maity C. Efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine (United States).* 2021 Jan 22;100(3):E23641. doi: 10.1097/MD.00000000000023641.
115. Mack I, Schwille-Kiuntke J, Mazurak N, Niesler B, Zimmermann K, Mönnikes H, et al. A Nonviable Probiotic in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* 2022 May 1;20(5):1039-1047.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.028. Epub 2021 Jun 29.
116. Sadrin S, Sennoune S, Gout B, Marque S, Moreau J, Zinoune K, et al. A 2-strain mixture of *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of irritable bowel syndrome: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Dig Liver Dis.* 2020 May 1;52(5):534–40. doi: 10.1016/j.dld.2019.12.009.
117. Sarkawi M, Raja Ali RA, Abdul Wahab N, Abdul Rathi ND, Mokhtar NM. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on *Lactobacillus*-containing cultured milk drink as adjuvant therapy for depression in irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 2024 Dec 1;14(1). doi: 10.1038/s41598-024-60029-2.
118. Dapoigny M, Piche T, Ducrotte P, Lunaud B, Cardot JM, Bernalier-Donadille A. Efficacy and safety profile of LCR35 complete freeze-dried culture in irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind study. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 7;18(17):2067-75. doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2067.
119. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14;18(30):4012-8. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.
120. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 28;22(48):10631–42. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10631.
121. Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, et al. Ehealth: Low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus* GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21;20(43):16215–26. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16215.
122. Martin FP, Cominetti O, Berger B, Combremont S, Marquis J, Xie G, et al. Metabolome-associated psychological comorbidities improvement in irritable bowel syndrome patients receiving a probiotic. *Gut Microbes.* 2024 Jan-Dec;16(1):2347715. doi: 10.1080/19490976.2024.2347715.

123. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: A controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Sep 1;22(5):387–94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02579.x.
124. Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2018 May 25;18(1). doi: 10.1186/s12876-018-0788-9.
125. Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Sivakumar A, Ali F, Pande A, et al. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: A double-blind randomized placebo-controlled pilot clinical study. *Nutr J.* 2016 Feb 27;15(1). doi: 10.1186/s12937-016-0140-6.
126. Abdellah SA, Gal C, Laterza L, Velenza V, Settanni CR, Napoli M, et al. Effect of a Multistrain Probiotic on Leaky Gut in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Pilot Study. *Digestive Diseases.* 2023 May 1;41(3):489–99. doi: 10.1159/000526712.
127. Ankersen DV, Weimers P, Bennedsen M, Haaber AB, Fjordside EL, Beber ME, et al. Long-Term Effects of a Web-Based Low-FODMAP Diet Versus Probiotic Treatment for Irritable Bowel Syndrome, including Shotgun Analyses of Microbiota: Randomized, Double-Crossover Clinical Trial. *J Med Internet Res.* 2021 Dec 1;23(12). doi: 10.2196/30291.
128. Srivastava S, Basak U, Naghibi M, Vijayakumar V, Parihar R, Patel J, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety and efficacy of live *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (ES1) and heat-treated *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (HT-ES1) in participants with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes.* 2024 Jan-Dec;16(1):2338322. doi: 10.1080/19490976.2024.2338322
129. Skrzydło-Radomańska B, Prozorow-Król B, Cichoż-Lach H, Majsiaś E, Bierła JB, Kosikowski W, et al. The effectiveness of synbiotic preparation containing *Lactobacillus* and *bifidobacterium* probiotic strains and short chain fructooligosaccharides in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome—a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients.* 2020 Jul 5;12(7):1999. doi: 10.3390/nu12071999.
130. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Álvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 14;26(26):8709–16. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8709.
131. Bahrudin MF, Abdul Rani R, Tamil AM, Mokhtar NM, Raja Ali RA. Effectiveness of Sterilized Symbiotic Drink Containing *Lactobacillus helveticus* Comparable to Probiotic Alone in Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb 1;65(2):541–9. doi: 10.1007/s10620-019-05695-3.
132. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: The effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jan;29(1):104–14. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x.
133. Fateh R, Iravani S, Frootan M, Rasouli MR, Saadat S. Synbiotic preparation in men suffering from functional constipation: A randomised controlled trial. *Swiss Med Wkly.* 2011 Jul 30;141:w13239. doi: 10.4414/sm.w.2011.13239.
134. Moreira TR, Leonhardt D, Conde SR. Influence of drinking a probiotic fermented milk beverage containing *Bifidobacterium animalis* on the symptoms of constipation. *Arq Gastroenterol.* 2017 Jul-Sept;54(3):206–210. doi: 10.1590/S0004-2803.201700000-27
135. Gomi A, Yamaji K, Watanabe O, Yoshioka M, Miyazaki K, Iwama Y, et al. *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 fermented milk exerts beneficial effects on gastrointestinal discomfort and symptoms in healthy adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Dairy Sci.* 2018 Jun 1;101(6):4830–41. doi: 10.3168/jds.2017-13803.

136. Revive Advancing Antimicrobial R and D [Online]. [accessed 2024 Jun 15]. Available: <https://revive.gardp.org/resource/colony-forming-unit-cfu/?cf=encyclopaedia>
137. Sniffen JC, McFarland L V., Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018 Dec 1;13(12) :e0209205. doi: 10.1371/journal.pone.0209205.
138. Tuomola E, Crittenden R, Playne M, Isolauri E, Salminen S. Quality assurance criteria for probiotic bacteria. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2 Suppl):393S-398S. doi: 10.1093/ajcn/73.2.393s.
139. Patrone V, Molinari P, Morelli L. Microbiological and molecular characterization of commercially available probiotics containing *Bacillus clausii* from India and Pakistan. *Int J Food Microbiol*. 2016 Nov 21;237:92–7. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.08.012.
140. Goldstein EJC, Citron DM, Claros MC, Tyrrell KL. Bacterial counts from five over-the-counter probiotics: Are you getting what you paid for? *Anaerobe*. 2014;25:1–4. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.10.005.
141. Brinich MA, Mercer MB, Sharp RR. An analysis of online messages about probiotics. *BMC Gastroenterol*. 2013 Jan 11;13:5. doi: 10.1186/1471-230X-13-5.
142. Vilmonnes H., Halland A., Stenstad T. The cultivable microbiota of the human distal ileum. *Clin Microbiol Infec* 2021 Jun;27(6):912.e7-912.e13. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.021.
143. Hhintani T., Sasaki D., Matsuki Y. In vitro human colon microbiota culture model for drug Research. *Medicine in Drug Discovery* 2024;22:100184. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2024.100184>;
144. Kastl A. JR., Terry N., Wu G. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;9:33-45. doi:10.1016/j.jcmgh.2019.07.006.

## Capítulo II

# Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária: Farmácia de Orgens (Viseu)

### 1. Introdução

As normas conjuntas FIP/OMS para as Boas Práticas de Farmácia requerem que, “o princípio basilar da atividade farmacêutica seja ajudar o doente a fazer a melhor utilização do medicamento” (1) incluindo como funções fundamentais a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, a dispensa de informação adequada e aconselhamento ao doente, a administração de medicação e a monitorização dos efeitos da sua utilização, sendo, deste modo, o farmacêutico, reconhecido como o especialista do medicamento, no entanto, é notório que este desempenha também um papel essencial no que toca ao acesso aos cuidados de saúde, sendo inúmeras vezes o primeiro contacto do utente com o Sistema de Saúde.

A proximidade do farmacêutico ao utente, possibilitada pelas farmácias comunitárias, confere a estes locais extrema importância. Neste sector, o farmacêutico é imprescindível na prestação, prevenção e promoção dos cuidados de saúde.

O presente relatório tem como objetivo refletir o meu estágio curricular na Farmácia de Orgens (FO), em Viseu, decorrido entre 5 de fevereiro e 26 de abril de 2024, que se revelou essencial na aplicação e consolidação dos conhecimentos teóricos previamente adquiridos, sendo uma mais-valia na minha formação e preparação para o meu percurso profissional. A propriedade e direção técnica da farmácia estão a cargo da Dr.<sup>a</sup> Filipa Quintela Figueiredo, responsável pela orientação do meu estágio.

### 2. A Farmácia de Orgens

#### 2.1. Instalações e Horário

A FO, localiza-se numa freguesia pertencente ao município de Viseu, perto do centro da cidade. Fundada em 2015, cumpre todos os pré-requisitos exigidos pela deliberação nº 1502/2014, de 30 de julho, de acordo com esta, as farmácias devem ter uma área total mínima de 95m<sup>2</sup> e dispor, obrigatoriamente de diferentes zonas, uma área de atendimento ao público (≥50 m<sup>2</sup>), um armazém (≥25 m<sup>2</sup>), um laboratório (≥8 m<sup>2</sup>), instalações sanitárias (≥5m<sup>2</sup>) e um gabinete de atendimento personalizado (GAP), destinado exclusivamente à prestação de serviços de saúde (≥7m<sup>2</sup>). Dentro das divisões facultativas consideradas na mesma deliberação já referida, a FO

O papel dos prebióticos e probióticos no tratamento dos distúrbios funcionais gastrointestinais

dispõe adicionalmente de um gabinete da direção técnica e de uma área técnica de informática, sendo que estas acrescem aos 95m<sup>2</sup> mínimos. (2)

A FO está aberta ao público em dias úteis, ininterruptamente, das 9h às 20h, aos sábados entre as 9h e as 13:30h, encerrando aos domingos e feriados. No presente momento, a FO não integra a escala de turnos de serviço, pois existe na zona uma farmácia aberta 24 horas.

Como se localiza numa zona mais periférica da cidade de Viseu, a maior parte da população que frequenta a FO é idosa e polimedicada, no entanto, como está inserida numa zona fortemente habitacional, também é frequentada por adultos e adultos jovens.

## **2.2. Espaço exterior**

A FO é facilmente identificada pelo letreiro com a inscrição “Farmácia de Orgens” e pela “cruz verde” luminosa representativa das farmácias, cuja configuração é definida pelo INFARMED, I.P. (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.).

O seu acesso é feito através de uma pequena rampa que garante a acessibilidade de todos os utentes, incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência.

No exterior, de forma visível, encontra-se afixada a identificação da Diretora Técnica, o horário de funcionamento e a calendarização das farmácias de serviço permanente.

Desta forma, todos os requisitos ditados pelo artigo 28º do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto encontram-se cumpridos. (3)



**Figura 4-** Fachada exterior da FO

### **2.3. Espaços interiores**

O seu espaço interior revela-se calmo, acolhedor e amplo, o que possibilita um atendimento em proximidade com o utente. A FO oferece um ambiente profissional, bem iluminado, ventilado e limpo, com superfícies, armários e prateleiras adequados e laváveis.

Internamente a FO está dividida em dois espaços, o *front office* e o *back office*. No primeiro destacam-se a área de atendimento com 3 balcões e o gabinete para prestação de cuidados de saúde, já no *back office* encontram-se as áreas de armazenamento de medicamentos, de receção de encomendas, o gabinete da direção técnica, o laboratório, a área técnica de informática e as instalações sanitárias.

De acordo com os requisitos expressos no Artigo 29º do Decreto-Lei nº 307/2007, as instalações da FO garantem a segurança, conservação e preparação dos medicamentos bem como a comodidade e privacidade dos utentes. (3)

A área de atendimento ao público detém 3 balcões de atendimento individualizados com gavetas de armazenamento temporário de receitas, computadores e impressoras, regendo-se sob a prática de sigilo profissional. Dispõem ainda de bancos de descanso para uma maior comodidade dos utentes.

Os medicamentos de venda livre, vulgo *Over-The-Counter*, encontram-se expostos na zona de atendimento atrás dos três balcões de atendimento. Encontram-se dispostos em diferentes lineares devidamente identificados e categorizados, assim podemos facilmente identificar os medicamentos: de uso veterinário não sujeitos a receita médica, para o cuidado de olhos e ouvidos, para gripes e constipações, tosse, dores musculares, ossos e articulações, obstipação, diarreia, e ainda suplementos alimentares, produtos de higiene oral e higiene íntima. Já na zona do atendimento de livre acesso ao utente, encontram-se os produtos de cosmética, dermocosmética e puericultura, bem como outros produtos de saúde e de higiene.

No GAP, são reunidas as condições necessárias para o diálogo mais reservado com o utente, bem como para a prestação de outros serviços farmacêuticos. O gabinete está equipado com uma maca para administração de injetáveis e vacinas, existindo no mesmo uma mesa e cadeiras com apoio de braços para possibilitar a realização de determinações dos parâmetros bioquímicos, através de equipamentos próprios para o efeito devidamente calibrados.



**Figura 5**-Área de atendimento ao público da FO

## **2.4. Recursos Humanos**

A equipa técnica da FO é composta por 7 elementos: Dr.<sup>a</sup> Filipa (proprietária e Diretora Técnica), Dr.<sup>a</sup> Ana (Farmacêutica Adjunta/Substituta), Dr.<sup>a</sup> Mafalda (Farmacêutica), Dr.<sup>a</sup> Joana (Técnica de Farmácia), Dr.<sup>a</sup> Patrícia (Técnica de Farmácia), Dr. José (Técnico de Farmácia) e Dr.<sup>a</sup> Diana (Técnica de Farmácia), que se encontrava em licença de maternidade. Todos se encontram devidamente identificados com um cartão que contém o nome e respetivo título profissional.

É notória a cooperação e entreaajuda existente entre todos os elementos da equipa culminando num atendimento profissional, de qualidade, eficiência e segurança. Todos são responsáveis pela promoção da saúde e bem-estar dos utentes e pelo incentivo ao uso correto e racional do medicamento. “A sua saúde é o nosso compromisso”, é o lema da FO, sendo o trabalho de toda a equipa direcionado para o seu cumprimento.

Como diretora técnica, cabe à Dr.<sup>a</sup> Filipa, assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, promover o uso racional do medicamento, assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados de acordo com a legislação em vigor, garantir que as condições de higiene e segurança se encontram adequadas e os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação, verificar o cumprimento das regras deontológicas e assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento de medicamentos ajustado às necessidades de quem a procura. Já a farmacêutica adjunta/substituta, a Dr.<sup>a</sup> Ana, é responsável pela faturação do receituário às diferentes entidades, gestão dos créditos dos clientes, dos psicotrópicos e estupefacientes e auxilia ainda na gestão de algumas marcas com as quais a farmácia trabalha.

A equipa técnica da FO participa regularmente em ações de formação, congressos, encontros profissionais e científicos e cursos de formação científica.

Enquanto estagiária, tive a oportunidade de assistir a diversas formações bastante enriquecedoras das quais destaco o ciclo de formações da Academia EloFarma, que abordou diversos temas, tais como: aconselhamento em patologias dos membros superiores e coluna, dores de garganta, queixas digestivas, ansiedade e depressão, sono, entre outros habituais no quotidiano da farmácia comunitária. Este ciclo de formação auxiliou-me imenso a melhorar a minha abordagem no aconselhamento aos utentes nestas situações em particular. Fiz formações na área da dermocosmética, uma organizada pelo grupo NAOS, na qual foram apresentados os novos sérums *anti-aging* da BIODERMA e ainda outra organizada pela SVR, no Porto, para apresentação de toda a sua gama de produtos. No Hotel Grão Vasco, em Viseu, fui a uma formação organizada pela Academia EloFarma em parceria com os Laboratórios Krka sobre saúde animal. No que respeita à formação interna, a farmácia recebeu dois representantes da marca Juzo® para dar formação à equipa sobre a terapia de compressão e assim explicar como indicar e aconselhar as meias de compressão mais adequadas a cada utente, selecionar a melhor e em que circunstâncias. Tive ainda a oportunidade de realizar o curso do Suporte Básico de Vida, organizado pela Conclusão Estudos e Formação e acreditado pelo Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM), de forma a obter a certificação e a formação necessária ao exercício da minha profissão.

## 2.5. Sistemas Informáticos

O desenvolvimento tecnológico dos últimos anos facilitou todos os processos que incluem tanto a gestão de *stocks* como a gestão financeira da farmácia, culminando numa gestão mais racional do medicamento.

Na FO é utilizado maioritariamente o *software* informático desenvolvido pela *Glintt*, SIFARMA 2000, no que respeita aos procedimentos habituais de *backoffice*. No entanto já se encontra em transição para a total implementação do SIFARMA2024.5.0 mais recente, sendo esta a versão em utilização no módulo do atendimento. Assim sendo, tudo que se refere à gestão, armazenamento e aprovisionamento ainda está a ser efetuado no SIFARMA 2000. A implementação do novo SIFARMA é um desafio para a farmácia pois é necessário ocorrerem melhorias no SIFARMA2024.5.0, como no caso da regularização de devoluções que ainda não é permitida realizar-se no novo *software*.

Dentro do SIFARMA, existe também o Sifarma.Gest, uma ferramenta maioritariamente utilizada pela diretora técnica, que permite analisar aspetos chave e traçar planos de ação eficientes no que toca à gestão da farmácia. Este *software* permite: analisar a evolução de vendas e da margem da farmácia; fazer a gestão de *stocks* e monitorizar os alertas sobre validades e produtos sem consumo; acompanhar a performance da equipa e avaliar a posição da farmácia face ao setor e ao mercado *Mass Market* no domínio de dados de mercado. Ao explorar esta ferramenta juntamente com a Dr.<sup>a</sup> Filipa, considereei a mesma imprescindível na gestão e aprimorização dos processos, produtos e serviços da FO, de forma a que se gere maior produtividade e consequentemente se obtenha mais lucro.

Durante todo o meu estágio tive a oportunidade de trabalhar tanto com o SIFARMA 2000 como com a sua nova versão, chegando à conclusão de que o sistema informático mais eficiente seria uma compilação dos dois. Enquanto o SIFARMA 2000 permite otimizar a gestão de *stocks* e emissão de documentos de forma bastante intuitiva, o SIFARMA2024.5.0 permite dar uma resposta rápida e eficiente aos utentes sempre que seja solicitado algum aconselhamento específico, pois permite pesquisar por substância ativa ou por nome comercial e consultar a informação científica de cada produto, como por exemplo, indicações terapêuticas, contraindicações, precauções, interações medicamentosas, posologia e indicações terapêuticas bem como realizar encomendas instantâneas no caso de o produto não estar disponível no *stock* da FO.

Um dia, durante um atendimento, os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) deixaram de estar disponíveis por um curto período, não sendo possível aceder a prescrições. Como estava a proceder à dispensa de uma prescrição eletrónica materializada, realizei a venda em suspenso no Sifarma2000 e cedi a medicação ao utente, simulando a comparticipação como sendo uma comparticipação abrangida pelo regime geral, de seguida tirei uma cópia da receita para que quando o sistema estivesse novamente disponível, conseguisse faturar a mesma. Após faturação da mesma, verifiquei que o utente era também abrangido pelo regime de comparticipação especial dos pensionistas, sendo o valor a cobrar inferior ao que foi simulado, desta forma o utente foi contactado e a diferença devolvida. Este contratempo, foi útil para perceber como atuar nestas circunstâncias de forma a conseguirmos responder às necessidades dos utentes.

NA FO existe também um *software* para auxiliar no controlo da temperatura e humidade, um sistema de gestão de cartões de fidelização e ainda um sistema de videovigilância.

### **3. Informação e Documentação Científica**

No laboratório da FO, existe uma pequena biblioteca com alguma documentação científica necessária a toda a equipa técnica. Nesta está disponível a Farmacopeia Portuguesa XIX, o Índice Nacional Terapêutico, o Manual de Antibióticos Bacterianos, um manual relativo à Farmacovigilância em Portugal, o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos e o Manual de Medicamentos Não Prescritos – Aconselhamento Farmacêutico.

No gabinete de atendimento ao público, encontram-se os manuais de utilização dos equipamentos de medição e os valores de referências dos respetivos parâmetros medidos na FO, bem como informação relativa ao suporte básico de vida, procedimento de desinfeção das mãos, e procedimentos em caso de picada acidental.

No decorrer do meu estágio, a existência desta documentação científica foi de grande utilidade, pois para além de toda a informação que foi partilhada comigo, digitalmente, também esta foi

imprescindível para melhorar o meu desempenho. A leitura do Manual de Medicamentos Não Prescritos -Aconselhamento Farmacêutico auxiliou-me imenso quando iniciei o atendimento.

## **4. Armazenamento e Aprovisionamento**

Tendo em conta as dificuldades económicas sentidas atualmente, no setor da farmácia, com as constantes alterações nos preços dos medicamentos e as ruturas de *stocks*, é imprescindível que exista uma gestão eficaz, responsável e segura de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, para que isto seja possível são estabelecidos critérios mais rigorosos de seleção e de pontos de encomendas de *stocks* e de fornecedores, tendo em conta a utilização racional do espaço para armazenamento e o capital de tesouraria disponível.

Após estar integrada na equipa técnica e familiarizada com o espaço físico da farmácia, iniciei o meu estágio no aprovisionamento, a primeira etapa do circuito do medicamento dentro da farmácia comunitária, revelando-se essencial para assegurar a integridade da cadeia de distribuição.

Inicialmente e após algumas explicações de carácter operacional, rececionei todos os produtos e auxiliei na sua arrumação. Mais tarde, fui capaz de, autonomamente, rececionar todos os produtos diariamente, realizar notas de devolução, elaborar encomendas e gerir os prazos de validade.

### **4.1. Encomendas**

A FO trabalha essencialmente com quatro fornecedores: *Alliance Healthcare*, Empifarma, Botelho e Rodrigues e Plural, sendo o maioritário a *Alliance Healthcare*. Esta escolha é feita com base em critérios económicos, portfolio de oferta, as condições de fornecimento negociadas, frequência das entregas diárias e relação de proximidade estabelecida. Caso os produtos necessários não se encontrem disponíveis nos fornecedores habituais, pode-se recorrer, em alguns casos, diretamente aos laboratórios.

Existem cinco tipos de encomendas que podem ser realizadas: instantâneas que são efetuadas durante o atendimento através do Sifarma ou por telefone; diretas que por representarem maior benefício económico são efetuadas diretamente ao laboratório ou fabricante; de via verde nos casos em que se trata de medicamentos de disponibilidade reduzida, tendo prioridade em relação às restantes encomendas; diárias, sendo geradas duas por dia através do SIFARMA 2000, tendo como base uma proposta de encomenda automática baseada nos níveis de *stock* definidos e calculados em função da rotatividade dos produtos, de seguida a proposta do software é analisada e editada, sempre que necessário, tendo em conta o preço dos produtos, a sua rotatividade e o fornecedor e por fim, as encomendas manuais que se aplicam nos casos em que os motivos não se enquadrem nos apresentados anteriormente, como por exemplo reforço de *stock*.

Mensalmente, por acordo com a *Alliance Healthcare*, é realizada uma encomenda de rateados. Os rateados são produtos que se apresentam com disponibilidade reduzida ao longo do mês, assim, este fornecedor, recolhe as necessidades mensais da farmácia e tenta enviar, regularmente, durante o mês os produtos pedidos. Durante o estágio tive a oportunidade de auxiliar nestas encomendas, inicialmente era necessário analisar a lista, dos produtos sujeitos a rateio, previamente estabelecida pelo fornecedor e, de acordo com os gráficos de compras e vendas da FO definir a quantidade de medicamentos rateados necessária para satisfazer as necessidades mensais dos utentes habituais da farmácia. Um desafio destas encomendas é a atual rutura de medicamentos, sendo difícil o fornecedor satisfazer por completo o pedido realizado. De forma a garantir transparência entre a *Alliance* e a farmácia são fornecidos os indicadores de satisfação que relacionam a quantidade em falta com a quantidade atribuída, e desta forma ter uma perceção do grau de satisfação do cliente, neste caso a farmácia.

Durante o estágio, acompanhei e realizei bastantes encomendas, o que se revelou não ser uma tarefa fácil pois foi evidente a rutura atual de vários medicamentos. Alguns exemplos destes são Ozempic®, Trulicity® e Pylera®.

Foi-me ainda dada a oportunidade de auxiliar a diretora técnica na gestão de compras e encomendas feitas diretamente através de acordos com os laboratórios. Nestas, fui desafiada a estabelecer um plano anual e analisar se este seria benéfico ou não, tendo como base o histórico de compras e vendas da farmácia do ano anterior, a comparação dos preços resultantes do acordo e dos preços sem acordo, os descontos fornecidos por outros laboratórios concorrentes e as campanhas que normalmente são realizadas e estão previstas ser realizadas no decorrer do ano. Esta tarefa exige bastante foco, conhecimento do mercado e poder analítico pois, nem sempre, o acordo é benéfico para a realidade da farmácia, exigindo uma grande gestão de forma a se optar pela melhor alternativa. Saber gerir é procurar os produtos que vão de encontro às necessidades da população que a farmácia serve e obter a maior rentabilidade acautelando o menor número de perdas possível.

#### **4.2. Receção de Encomendas**

Habitualmente, as encomendas são entregues na FO pela manhã e a meio da tarde. Aquando da receção das mesmas, procede-se à confirmação da existência da fatura e/ou da guia de remessa da encomenda. De seguida é imprescindível verificar a integridade dos produtos e se estão corretamente acondicionados.

Seguidamente, recorrendo ao Sifarma 2000, inicia-se o processo de receção. Inicialmente cruza-se o registo informático com o número da fatura que se pretende rececionar. Após esta confirmação, introduz-se o número de identificação do documento e o respetivo valor económico. À medida que se vai fazendo a leitura ótica dos produtos, preferencialmente pelo código QR, procede-se a uma conferência quantitativa e qualitativa dos mesmos, compara-se o preço faturado e o preço inserido na cartonagem (PIC) e atualizam-se os prazos de validade no sistema sempre

que necessário, por exemplo, o *stock* encontra-se a zero. Até à data de 1 de Março de 2024, quando o PIC não correspondia ao preço de venda ao público (PVP) que constava na aplicação informática, este era atualizado e caso existissem produtos em *stock* com preços diferentes, os mesmos eram sinalizados de forma a dar o alerta para que a sua venda seja feita em primeiro lugar. Após a implementação do dia 1 de março, em que o preço dos medicamentos deixou de constar na embalagem, como explícito adiante, deixou de ser necessário alterar o preço no sistema, e passou a ser obrigatório tapar os preços das embalagens que detinham ainda o preço antigo sempre que este fosse inferior ao apresentado no sistema.

Caso se trate de uma encomenda instantânea ou realizada por telefone, é necessário criar no sistema informático a encomenda manualmente, ficando assim disponível para ser rececionada da mesma forma que uma encomenda diária.

No final da receção da encomenda, o somatório no sistema informático deve corresponder ao valor que consta na fatura bem como ao número de unidades rececionadas.

Os produtos que se encontram em falta podem ser transferidos para outro fornecedor, caso exista essa possibilidade, a sua falha de abastecimento deve ser comunicada ao Centro de Estudos e Avaliação em Saúde e ao INFARMED. Finalizando o procedimento, a impressão do documento de receção é anexada às faturas ou guias de remessa sendo mensalmente enviadas para tratamento contabilístico e posteriormente arquivadas, durante pelo menos 10 anos.

### **4.3. Reclamações e Devoluções com o fornecedor**

Caso seja necessário proceder a uma troca ou devolução de um produto em caso de reclamação ou porque este se apresenta com a embalagem danificada ou existiu um erro no seu pedido, gera-se uma nota de devolução dentro do prazo estabelecido de acordo com as condições gerais de venda de cada fornecedor. No processo, cria-se uma guia de devolução na qual se indica o fornecedor, o motivo da devolução e a validade do produto. De seguida, é gerada uma guia de transporte para o produto e é impressa, em triplicado, uma nota de devolução. As notas de devolução são carimbadas, assinadas e datadas, sendo duas delas enviadas ao fornecedor e a outra arquivada na farmácia.

Podem ainda ser realizadas devoluções pelo facto de o prazo de validade do produto se encontrar a expirar, no entanto estas serão abordadas em capítulo próprio.

Com o intuito de reaver o dinheiro dos produtos devolvidos, após a sua devolução deve-se proceder à sua regularização. Para efetuar as regularizações, devemos localizar a guia de devolução previamente estabelecida no sistema informático, escrever o número da nota de crédito ou guia de remessa e selecionar os produtos a regularizar. Após confirmar os produtos

regularizados devemos escrever o seu preço de regularização bem como a taxa de IVA respetiva e imprimir o documento comprovativo de regularização de devoluções.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de realizar devoluções e de acompanhar algumas regularizações.

#### **4.4. Marcação de preços e margens legais de comercialização**

Em todas as tarefas pertencentes ao aprovisionamento que realizei, sempre foi notória uma atualização constante de preços dos medicamentos. De acordo com o Estatuto do Medicamento, descrito no Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de agosto, “o regime de preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica participados é fixado por decreto-lei”, desta forma todos os produtos contêm um PIC previamente definido (4). Os produtos não detentores de PIC, ou seja, os não sujeitos a receita médica, são avaliados pela farmácia de acordo com a sua margem de lucro e análise do sector de mercado, tendo, no decorrer do meu estágio, realizado algumas vezes alterações de preços tendo em conta a subida do preço de compra.

No entanto, durante o meu período de estágio, implementaram-se as alterações relativas aos preços dos medicamentos existentes nas embalagens. De acordo com o Decreto-Lei nº128/2023 de 26 de dezembro (5), Portaria nº51/2024 de 15 de fevereiro (6) e a Circular Informativa do Infarmed nº014/CD/100.20.200 de 15 de fevereiro (7), o preço dos medicamentos, a partir de 1 de março, deixou de constar na respetiva embalagem, sendo a informação sobre o preço garantida ao utente pela farmácia ou através de faturas-recibo. Estas alterações deveram-se ao facto de se ter procedido a uma revisão anual de preços, enquadrada pela Portaria nº39-C/2024. (8)

Desta forma, a partir de 1 de março, apenas poderia ser aplicado um PVP para cada medicamento sujeito a receita médica. Durante o período transitório, caso o preço tenha aumentado, a farmácia deveria colocar uma etiqueta indelével sobre o preço anterior, caso se tratasse de uma descida ou o preço não sofresse alteração não existia necessidade de colocar uma etiqueta.

Esta alteração foi de facto um desafio no meu estágio, pois encontrava-me num período inicial de atendimento ao balcão, ainda a familiarizar-me com o todo o procedimento, e deparar-me com estas alterações foi desafiante, tanto para mim como para toda a equipa técnica, devido a atrasos que existiram na atualização de preços no sistema informático, na demora da divulgação de informações por parte de entidades superiores e ainda na aquisição de etiquetas com as características ideais. Penso que toda esta atualização deveria ter sido feita de forma mais gradual, de forma a ser possível para as farmácias escoarem todos os medicamentos ainda com o PVP existente na embalagem até que maior parte do *stock* detivesse, de facto, embalagens sem PVP.

Mesmo que se revele uma medida eficaz após todo o processo estar concluído, foi algo que do meu ponto de vista prejudicou tanto as farmácias como os utentes no período de transição pois muitos consideravam as etiquetas como iniciativas da farmácia e conseqüentemente tentativas de

engano, não garantindo transparência para com o utente que teve desde sempre como referência o PVP que se encontrava inserido nas embalagens.

#### 4.5. Armazenamento

O armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos foi uma tarefa que desempenhei desde o meu primeiro dia de estágio, que se tornou mais fácil com o passar do tempo e foi imprescindível na minha adaptação ao espaço físico da farmácia para posteriormente identificar facilmente a localização de todos os produtos.

Na FO, os MSRM são armazenados em gavetas técnicas, módulos, armários e no frigorífico, de acordo com os requisitos técnicos e especificidade de cada um. No armazém existem gavetas metálicas deslizantes que armazenam comprimidos, xaropes, colírios, inaladores, supositórios e produtos de uso ginecológico. Todos estes se encontram por ordem alfabética do nome comercial e dosagem e de acordo com o método *First Expired, First Out* (FEFO). Quando as gavetas se encontram todas preenchidas, os produtos excedentes armazenam-se em módulos, com a mesma ordenação já referida, no entanto são também divididos pelo laboratório do qual são provenientes, o que se revelou benéfico quando necessitava de os localizar.

As ampolas, soluções orais, desinfetantes, formulações injetáveis, formulações cutâneas, testes de gravidez, tiras, lancetas e saquetas de granulados encontram-se nos mesmos módulos ordenados alfabeticamente e separados por fórmula terapêutica.



**Figura 6**-Módulos de armazenamento de produtos farmacêuticos



**Figura 7**- Gavetas de armazenamento de medicamentos

#### 4.6. Gestão de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade, é uma tarefa essencial que é verificada no momento da receção da encomenda, controlada no ato de dispensa e retificada mensalmente.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar a conferência mensal das listas dos prazos de validade, sendo esta verificação imprescindível para uma boa gestão, evitando perdas económicas para a farmácia e garantindo a segurança dos utentes.

Entre o fim do mês e o início do mês seguinte, é gerada uma lista pelo Sifarma 2000, esta contém todos os medicamentos a expirar o prazo de validade nos 3 meses seguintes. De seguida, a lista é atualizada e conferida produto a produto. Quando algum produto se apresenta com o prazo de validade a expirar, ou seja, termina nos 3 meses seguintes, caso seja MSRM é retirado da prateleira ou gaveta e colocado numa caixa para depois ser enviado ao fornecedor com a respetiva nota de devolução, caso se trate de um produto de venda livre, analisamos o produto e se considerarmos que ainda é possível a sua utilização antes do prazo terminar colocamos numa prateleira designada de “prateleira das validades” para escoar esses produtos primeiro, caso sejam adequados às necessidades dos utentes. Caso existam MSRM que se encontrem a expirar o prazo de validade nos 5 meses seguintes à conferência, este é marcado com um elástico colorido, estrategicamente, para nos lembrarmos no ato de dispensa que devemos recorrer a ele primeiro. Estas pequenas estratégias, revelaram-se essenciais pois auxiliam numa gestão mais eficaz de produtos.

A respetiva devolução dos produtos com prazo de validade a expirar, na FO é feita mensalmente, após conferência dos mesmos, sendo este prazo estabelecido pelo fornecedor. Após retirada dos produtos do seu respetivo local de armazenamento, procede-se à sua devolução do mesmo modo que as devoluções referidas anteriormente.

No decorrer desta atualização dos prazos de validade, aproveita-se para simultaneamente conferir o *stock* e verificar se há erros e necessidade de retificação.

#### **4.7. Controlo de temperatura e humidade**

Enquanto estagiária auxiliei no controlo de temperatura e humidade da FO. De forma a garantir todas as condições de iluminação, temperatura e humidade como ditam as normais gerais sobre as infraestruturas e equipamentos (9), a FO dispõe de quatro termohigrómetros, um no armazém, outro no laboratório, um na zona de atendimento ao público e outro no frigorífico.

Semanalmente, os termohigrómetros são ligados a um *software*, designado por HW4, sendo estabelecido um gráfico representativo das medições de temperatura e humidade. Idealmente a temperatura ambiente deve estar entre os 15°C e 25°C, à exceção do frigorífico que deve manter-se entre 2 e 8°C. Quanto à humidade, a ambiente deve ser inferior a 60%, enquanto no frigorífico necessita de estar compreendida entre 80% e 100%. Posteriormente o gráfico estabelecido pelo *software* é analisado, assinado e datado pela diretora técnica e caso se verifiquem irregularidades, estas devem ser justificadas e imediatamente corrigidas.

## 5. Interação farmacêutico-utente-medicamento

Após as três primeiras semanas de estágio, iniciei a minha interação com o utente, inicialmente acompanhada por membros da equipa técnica e posteriormente sozinha.

A maior parte dos utentes que frequentam a FO, dirigem-se à mesma periodicamente, o que possibilita o estabelecimento de relações de proximidade entre os utentes e a equipa da farmácia. Com o passar do tempo foi-me possível estabelecer esta proximidade com alguns utentes, o que foi muito benéfico para ambos, pois conseguia estar mais a par das necessidades de cada um deles, o que me possibilitava fazer um atendimento mais individualizado. No entanto, diariamente, atendi utentes novos e procurava também estabelecer alguma ligação com eles, de forma a conseguir realizar um atendimento adequado e corresponder aos seus pedidos. Todos os utentes são diferentes, deparei-me com utentes mais idosos, aos quais tinha de adaptar a forma como transmitia a informação de forma a ser mais clara e compreensível e lidei também com utentes com níveis de literacia mais elevados, com os quais podia comunicar de forma mais científica, revelando-se essencial perceber qual o nível sociocultural do utente para desta forma ajustar a maneira como comunicava e transmitia a informação. Para complementar a informação oral, utilizei bastantes vezes a informação escrita, como é o caso das etiquetas de posologia, sendo um registo essencial para a *compliance* do utente.

Presenciei um atendimento que é um exemplo claro do quão é essencial estabelecermos uma interação com os nossos utentes. Um utente, cliente habitual da FO, deslocou-se até nós com Symbicort®, pó para inalação, e questionou-nos qual o método mais correto para o administrar à sua mãe pois não tinha sido explicado ao irmão no local onde o tinha comprado. Porém, como o utente e a mãe já eram conhecidos, questionámos como se encontrava a senhora, o qual nos mostrou uma foto da mesma, que se encontrava acamada, após conversa com o utente sobre o estado de saúde da mãe, chegámos à conclusão que o pó para inalação não seria o método ideal para a utente, tendo em conta que a mesma não tinha força para proceder à inalação e questionámos se a senhora não fazia outra medicação através da utilização de uma suspensão pressurizada. Após o utente nos ter mostrado algumas fotos com a medicação que a mãe fazia, chegámos à conclusão de que a mesma já fazia o Symbicort®, suspensão pressurizada para inalação, tendo possivelmente existido um erro na prescrição, o que poderia culminar em duplicação terapêutica. Ao presenciar este atendimento, concluí que o uso do termo “farmacêutico de família”, deve ser incentivado, uma vez que o acompanhamento constante por parte do mesmo farmacêutico ou da mesma farmácia a um utente traduz-se num atendimento mais personalizado e consequentemente mais eficaz.

Durante o atendimento, o utente deve ser informado sobre as indicações do seu medicamento, as principais contraindicações e precauções especiais, a posologia e os principais efeitos adversos. Durante os meus atendimentos tive a possibilidade de dar diversas informações e importantes conselhos, tais como: o facto de ser normal a urina adquirir uma cor mais escura aquando da toma de metamizol, alertar para a não administração de anti-inflamatórios não esteroides quando em

tratamento com anticoagulantes, recomendar a toma de anti-histamínicos, essencialmente os de 1ª geração à noite, não serem utilizados descongestionantes durante mais de 5 dias devido à possibilidade de existência do efeito “rebound”, aumentar a ingestão de líquidos perante a existência de tosse, gripes e constipações de forma a fluidificar as secreções.

Quando se tratava da dispensa de medicação habitual, questionava se o utente já sabia como tomar o medicamento, com o intuito de perceber se o mesmo está a ser bem administrado e se está a ser tolerado e eficaz.

Após o aconselhamento, é de extrema importância a monitorização do tratamento para prevenir ou detetar eventuais reações adversas ou interações farmacológicas que possam surgir, o que na FO é uma tarefa facilitada tendo em conta a periodicidade com que a maior parte dos utentes se deslocam à farmácia e a relação de proximidade que estabelecem com os profissionais da farmácia. Um exemplo de reação adversa detetada foi numa utente que estava em tratamento com beta-lactâmicos e desenvolveu uma reação de hipersensibilidade, da qual resultou *rash* maculopapular por todo o corpo, tendo sido a mesma encaminhada para o médico. Neste caso, não foi possível uma notificação ao INFARMED, pois a utente em questão encontrava-se com pressa e não tínhamos informação suficiente para preencher o formulário.

### **5.1. Farmacovigilância**

A Farmacovigilância é essencial para conferir segurança aos medicamentos, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos (RAMs), antes e após a autorização de introdução no mercado (AIM).

As reações adversas aos medicamentos podem ser notificadas, por qualquer pessoa, ao INFARMED através do portal Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), no entanto cabe principalmente aos profissionais de saúde notificar todas as suspeitas de RAMs, sendo possível através do preenchimento do formulário de Notificação que deve ser posteriormente enviado ao INFARMED, I.P.

### **5.2. VALORMED**

A VALORMED, tem como principal objetivo gerir os resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e validade. Aqui, o farmacêutico é imprescindível pois cabe a ele incentivar os utentes a trazer os medicamentos fora de prazo ou sem uso para a farmácia. Estes são depois armazenados em caixas de cartão específicas para esta função que posteriormente são fechadas e enviadas para a VALORMED através do armazenista escolhido para o efeito com guia de transporte devidamente emitida pelo sistema.

No estágio, tive a possibilidade de tratar deste processo de recolha e tentei também dar a conhecer aos utentes este procedimento. Apercebi-me de que é crescente o número de pessoas que aderem

a esta gestão mais sustentável e segura, sendo esta uma mais-valia que deve continuar a ser incentivada nas farmácias.

## **6. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica**

Para ser possível a dispensa de MSRM deve existir uma prescrição. A prescrição pode ser manual ou eletrónica, sendo possível duas formas de prescrição eletrónica: a prescrição eletrónica desmaterializada, sendo prescrita por via eletrónica sem papel e respetivo conteúdo validado no momento da emissão pelo sistema central de prescrições e a prescrição eletrónica materializada que é impressa após validação pelo sistema central de prescrições. (10)

De acordo com o artigo 8.º da portaria nº224/2015, de 27 de julho (11), a prescrição poderá, excecionalmente, ser feita por via manual, se no canto superior direito da receita, estiver assinalada a exceção legal para prescrição da mesma, sendo as justificações possíveis as seguintes: falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição no domicílio e até 40 receitas/mês. Para a mesma ser validada é necessário verificar a identificação e assinatura do médico prescritor, o local de prescrição, a identificação do utente, a entidade financeira responsável, a identificação do medicamento, a exceção que justifica a utilização da receita manual, a validade de prescrição, sendo esta de 30 dias seguidos a contar da prescrição, e o número de embalagens que é no máximo 4 por receita, sendo possível prescrever no máximo 2 unidades por medicamento. Para além disso a receita não é renovável, o que implica a sua dispensa num único momento e posterior arquivo na farmácia. Sem dúvida que um dos maiores desafios na dispensa de prescrições manuais passou, muitas vezes, por compreender a caligrafia do prescritor.

No ato de dispensa, o utente deve ser informado do seu direito de opção na escolha do medicamento, sempre que tal seja permitido, devendo a farmácia ter disponível para venda, sempre que possível no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, sendo que pelo menos um deve pertencer ao P5 (aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo) (10). Neste contexto, era muitas vezes questionada, pelos utentes, a diferença entre medicamentos genéricos e de marca e após explicação, na maior parte das vezes, os utentes optavam pelo genérico.

A receita médica é sempre prescrita pela indicação da denominação comum internacional (DCI), seguida da dosagem, forma farmacêutica, apresentação e tamanho da embalagem e posologia. (10)

No decorrer do meu estágio, tive a possibilidade de contactar com os três tipos de receitas e proceder às respetivas dispensas. A maior dificuldade sentida foi o facto de, atualmente, as farmácias apenas poderem dispensar, no máximo, a quantidade necessária para garantir o tratamento de 2 meses, sendo muitas vezes necessário ter de dispensar quantidades superiores às previstas pois o número de embalagens não era bem calculado pelo sistema informático tendo em

conta a posologia prescrita pelo médico, desta forma era essencial perceber se o utente ainda tinha medicação ou não e, se necessário, justificar a razão de dispensa em quantidades superiores às previstas. Esta regra, não era sempre compreendida pelos utentes, sendo frequentemente necessário explicar a razão e o porquê de agora não ser possível dispensar a totalidade da receita numa única ida à farmácia.

### **6.1. Regimes de participação**

Atualmente, é prevista pela legislação a participação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial.

Desta forma, o regime geral de participação, abrange uma participação do Estado numa percentagem do PVP dos medicamentos de acordo com escalões previamente definidos, os respetivos grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos que podem ser objeto de participação constam na portaria nº195-D/2015 (12). Por sua vez, o regime especial de participação de medicamentos pode ser efetuado em função de beneficiários, patologias ou grupos especiais de utentes, cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados ou com direito de asilo em Portugal, medicamentos manipulados, produtos destinados ao controlo da diabetes *mellitus*, produtos dietéticos de carácter terapêutico, câmaras expansoras, dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária. (10)

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de contactar com vários tipos de participação, sendo as mais frequentes na FO as do regime geral pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS). Dentro do regime participação especial, os mais frequentes foram o regime de participação especial de pensionista e a participação adicional do Entresto® e Neparvis® que correspondem à associação de sacubitril/valsartan destinados à insuficiência cardíaca e a participação adicional do Betmiga® destinado ao tratamento da bexiga hiperreativa, a cargo do laboratório produtor.

Pude ainda aplicar regimes de participação complementar, implementados por diplomas legais e subsistemas de participação como o Serviço de Assistência Social do Sindicato dos Bancários e SãVida, nestes o utente deve apresentar um cartão de beneficiário válido para que o número seja registado no Sifarma, de modo a validar a participação complementar.

Foi notório, o peso económico acrescido que os medicamentos apresentam no rendimento de algumas famílias, sendo essencial que continuem a existir regimes de participação adequados às necessidades de cada utente.

### **6.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos**

Devido às propriedades dos Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEPs), por serem associados a atividade ilícita e o seu mecanismo de ação atuar diretamente no sistema nervoso

central como estimulantes ou depressores com implicações em todo o organismo, são sujeitos e legislação especial. (13)

Caso se tratem de medicamentos cujas substâncias ativas constem nas tabelas I e II do Decreto-Lei nº15/93 de 22 de janeiro e no n.º 1 do artigo do Decreto-Regulamentar nº 61/94 de 12 de outubro, a sua dispensa deve obedecer a regras específicas (14,15). Perante uma prescrição eletrónica materializada ou manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente e, independentemente do tipo de prescrição, no ato da dispensa carecem de registo informático as seguintes informações: identificação do doente ou seu representante (nome, data de nascimento, número do bilhete de identidade, morada), identificação da prescrição, identificação da farmácia, número de registo, quantidade dispensada e data da dispensa.

No fim de cada mês, os fornecedores comunicam à farmácia a listagem dos MEPs enviados nesse período. Posteriormente é gerada uma “Lista de Saídas” que é anexada às cópias das receitas com os restantes documentos. Importa ainda referir que, a cópia das prescrições eletrónicas materializadas ou manuais tem de ser mantida em arquivo identificado na farmácia durante 3 anos. A farmácia tem de enviar ao INFARMED, a digitalização das receitas manuais até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa.

No meu estágio, procedi à dispensa de MEPs e acompanhei o processo de comunicação da sua dispensa ao INFARMED descrito anteriormente.

### **6.3. Dispensa de proximidade de medicamentos hospitalares**

A dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares, é caracterizada pela cedência de medicamentos e outros produtos de saúde prescrito para ambulatório hospitalar em localizações mais próximas da residência dos utentes permitindo aos mesmos uma maior acessibilidade ao medicamento e conseqüentemente uma maior adesão à terapêutica. Desta forma, o utente pode escolher a farmácia da sua preferência para a qual o hospital pode enviar o medicamento. (16)

No decorrer do meu estágio, assisti a algumas dispensas de medicamentos hospitalares em regime de proximidade, sendo os mesmos transportados para a farmácia com as devidas condições de armazenamento e segurança, provenientes do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). Aquando da entrada dos medicamentos na farmácia, o utente é avisado de que a medicação já se encontra disponível. Os medicamentos veem acompanhados de 2 folhas com a informação do utente e respetiva informação farmacoterapêutica que deverão ser assinadas e datadas pelo utente ou seu designatário. Esta dispensa é feita exclusivamente por farmacêuticos, previamente designados através de um protocolo estabelecido entre a FO e no caso, os Serviços Farmacêuticos do CHUC. A título de curiosidade, o medicamento em questão é dispensado num saco de plástico preto de forma a garantir o sigilo bem como a privacidade do utente.

No ato de dispensa é preenchida, por um farmacêutico, toda a informação no processo do doente no Sifarma Clínico.

Acho essencial a implementação desta dispensa em proximidade pois apresenta grandes benefícios, nomeadamente uma maior facilidade de adesão à terapêutica pelos utentes que requisitaram este serviço e permite que exista um acompanhamento não só por parte do farmacêutico hospitalar, mas também por parte do farmacêutico comunitário. A dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares permite estabelecer elos entre os diferentes cuidados de saúde com visível benefício para o utente. Estão previstas algumas alterações a este nível para um futuro próximo.

## **7. Automedicação**

A automedicação é definida como a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente. No que toca à cedência de medicamentos em regime de automedicação o farmacêutico é essencial na orientação do utente, avaliando qual a abordagem mais correta para tratamento do problema do utente bem como na promoção do uso racional do medicamento, contribuindo para que a automedicação se realize de forma segura e controlada. (17)

Está previsto pelo Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho, as situações passíveis de automedicação, entendidas como um problema de caráter não grave, não limitante e de curta duração, que não esteja relacionado com manifestações de outros problemas de saúde do utente. (18)

A prática da automedicação sem indicação farmacêutica pode resultar num diagnóstico incorreto do problema bem como numa inadequação do tratamento farmacológico do mesmo, culminando eventualmente em reações alérgicas, efeitos secundários, interações com outros medicamentos e na possibilidade de mascarar sintomas associados a patologias mais graves. Desta forma, quando um utente se dirige à farmácia a solicitar um medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) é imprescindível recolher o máximo de informação possível do estado de saúde do utente, destacando os sintomas presentes e respetiva duração, outras patologias concomitantes e identificar os medicamentos habituais, considerando sempre se há necessidade de o reencaminhar para o médico.

Durante o meu estágio fiz vários aconselhamentos de MNSRM. Tive inclusivamente um pedido de bromexina, por automedicação, no entanto após conversar com o utente, percebi que este não era o fármaco mais indicado para o seu tipo de tosse, uma vez que o utente descrevia a mesma como maioritariamente seca, mas com alguma expectoração à noite. Acabei por aconselhar o PanaTosse®, um xarope indicado para o tratamento de ambos os tipos de tosse e como não inibe o mecanismo de nenhuma delas, apresenta um melhor perfil de segurança para o utente.

Assim concluo que é importante não banalizarmos a automedicação, pois muitas vezes, esta não apresenta nenhum fundamento científico por parte do utente, daí ser essencial a intervenção do farmacêutico para garantir a sua segurança e eficácia.

É ainda importante distinguir os MNSRM dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), sendo que estes últimos apenas podem ser dispensados exclusivamente numa farmácia comunitária. Tendo em conta os problemas resultantes da automedicação, o aumento da disponibilidade dos MNSRM-EF deverá ser considerado relevante, pois, tendo em conta as características e indicações terapêuticas a que se destinam, os utentes podem beneficiar do seu acesso sem necessidade de prescrição médica, no entanto com a segurança da sua utilização garantida, visto que os mesmos são sempre dispensados de acordo com indicação farmacêutica.

No decorrer do meu estágio dispensei ambos, sendo a maioria das situações referentes a tosse, dores de garganta, congestão nasal, gripes e constipações, alergia e fungos.

## **8. Aconselhamento e dispensa de produtos de saúde**

É habitual que nas farmácias não se encontrem apenas medicamentos, mas também uma variada gama de outros produtos de saúde, que trazem à farmácia uma rentabilidade adicional, dada a sua elevada procura. Este facto deve-se ao reconhecimento do aconselhamento adequado em benefício da saúde destes produtos, por parte dos farmacêuticos ser efetuado de forma cientificamente correta e segura.

### **8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

De acordo com o Regulamento (CE) nº1223/2009 de 30 de novembro, produtos cosméticos estão definidos como “substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais” (19). Atualmente, a procura destes produtos nas farmácias está em fase decrescente, devendo-se este facto às compras *online*, impulsionadas pela pandemia e ao extenso mercado existente. A dermofarmácia, ao estar mais relacionada com determinadas patologias dermatológicas que necessitam de tratamento imediato acaba por ter mais expressão, no entanto apenas numa primeira abordagem cosmética, pois após o aconselhamento e a utilização dos produtos, estes podem ser posteriormente encontrados num vasto mercado onde os preços praticados não são todos concordantes, prejudicando a procura destes produtos nas farmácias.

Esta área desperta-me muito interesse, pois é bastante dinâmica, e está em constante inovação, de forma a tentar responder a todas as patologias, imperfeições estéticas ou diferentes estados dermatológicos. Neste âmbito a comunicação com o utente é crucial para perceber as suas

necessidades, principais preocupações, expectativas, preferências, rotinas e orçamento, para desta forma, ser possível adaptar o aconselhamento ao utente.

Pelo facto de ter frequentado a cadeira de Dermofarmácia e Cosmética antes de ingressar no estágio, senti-me mais preparada para dar conselhos nesta área. Fiz várias formações de algumas das marcas dermatológicas existentes na FO, e para complementar, um elemento da equipa da FO, a Dr.<sup>a</sup> Patrícia, apresentou-me todos os produtos de dermofarmácia do portfolio da FO, tendo sido essencial para me sentir mais confiante para prestar aconselhamento nesta área.

Recordo uma situação em que uma utente procurava um produto que pudesse utilizar na rosácea e com ação anti-envelhecimento, aconselhei-lhe da gama “Sensibio” da Bioderma um creme hidratante indicado especificamente para a rosácea e o novo sérum com propriedades *anti-aging* indicado para a pele sensível como era o caso da pele da utente.

## **8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial**

O Decreto-Lei nº 74/2010, de 21 de junho, considera géneros alimentícios aqueles que “devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo” (20). Estes são destinados a pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados, pessoas que se encontrem em condições fisiológicas especiais e que podem retirar benefícios de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos e lactentes.

Quem procura estes produtos na FO, são maioritariamente utentes idosos, ou com alguma condição associada como é o caso dos doentes oncológicos, sendo os produtos mais requisitados o Fresubin® e o Fortimel®. Aquando da dispensa destes produtos dietéticos é necessário averiguar a condição do utente, como por exemplo se o mesmo é diabético ou apresenta insuficiência renal de forma a seleccionarmos o produto com a composição mais adequada, existindo alternativas para vários estados de saúde.

Considero que esta área foi um grande desafio no decorrer do meu estágio, pois apercebi-me que necessitava de mais formação nesta área. Porém, com o apoio da equipa e com a recolha de informação científica em folhetos informativos, consegui ultrapassar as minhas dificuldades e familiarizei-me com os produtos existentes e respetivas indicações.

## **8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais**

Um produto fitoterapêutico ou medicamento à base de plantas, é definido como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou umas mais substâncias

derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”, de acordo com o Estatuto do Medicamento. (4)

Dentro dos fitofarmacêuticos, quero destacar o Valdispert®, por ser um produto com grande implementação no mercado, indicado para ansiedade ligeira e dificuldade temporária em adormecer.

Por sua vez, suplementos alimentares definem-se como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”, de acordo com Decreto-Lei nº136/2003, de 28 de junho (21).

Na FO, é frequente a procura por suplementos alimentares. Lembro-me de dispensar alguns como é o caso do: Arkosono®, que é um suplemento à base de melatonina, extrato de plantas e vitamina B6, apresentando a particularidade de libertar faseadamente os seus princípios, ajudando no controlo da insónia ao adormecer, mas também evitando despertares noturnos; do Hairlox®, um suplemento alimentar que proporciona os minerais, vitaminas e a biotina para um cabelo e unhas saudáveis e ainda do Arando Vermelho com D-mannose e Vitamina C, sendo este bastante usual para prevenção e auxílio no tratamento de infeções do trato urinário. Outros suplementos muito solicitados na FO são Artrozen® e Movitrose®, ambos para a manutenção do bem-estar dos ossos e das articulações, sendo muitas vezes aconselhados pelo médico.

#### **8.4. Medicamentos de uso veterinário**

De acordo com o Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho (22), um medicamento de uso veterinário (MUV) é “toda a substância ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais, ou dos sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.

A área de medicamentos de uso veterinário sempre foi aquela que mais curiosidade me despoletou pois trata-se de uma área nova com a qual nunca tive um contacto prévio. No entanto, num dos primeiros atendimentos que fiz sozinha, uma utente solicitou-me um desparasitante para um cão e após lhe ter questionado a idade do cão, peso e sexo, aconselhei o desparasitante mais adequado existente na farmácia, sendo este uma pipeta de uso externo para o controlo de pulgas, carraças e piolhos adequada para aplicação em cães e gatos.

Entretanto, tive a possibilidade de assistir a uma formação presencial, como referido anteriormente, designada por “Saúde Animal- o potencial da categoria em 2024”. Esta formação foi essencial para entender como fazer um aconselhamento mais adequado, pois foram esclarecidos todos os pontos relativamente à legislação dos MUV, porquê a necessidade de se proceder à desparasitação externa e quais os perigos associados caso esta não seja feita, quais as principais diferenças entre desparasitantes e como escolher o mais adequado. Após a formação, senti-me muito mais confiante na dispensa de desparasitante externos, pois para além de questionar a idade, sexo e peso do animal, também já tinha formação para explicar melhor como deve ser feita a aplicação das pipetas e coleiras, aconselhar a desinfeção do ambiente quando necessário, e saber o que questionar e quando. Por exemplo, é importante averiguar se o cão que necessita de desparasitação convive com gatos, pois existem alguns desparasitantes para cães que são altamente tóxicos para os gatos como é o caso do Ataxxa®, um desparasitante comum para cães, mas que contém piretróides que são altamente tóxicos para gatos.

Porém, no decorrer do meu estágio, apercebi-me de que a legislação relativa aos MUV é bastante restrita no que toca à sua dispensa. Apercebi-me de que as pílulas e os desparasitantes internos não podem ser dispensados sem apresentação de uma receita médica veterinária. Nem sempre esta recusa é bem recebida por parte dos utentes, e por vezes a compreensão é difícil, penso que falta mais informação e sensibilização para a saúde animal.

Para além de ter dispensado alguns desparasitantes externos, procedi ainda à dispensa de uma medicação incomum para um gato, tendo-lhe sido prescrito, Flixotaide®, proprionato de fluticasona, apresentado sob a forma de suspensão pressurizada para inalação. A utente explicou-nos que a suspensão iria ser inalada através de um dispositivo próprio que o gato já possuía. Este é um caso específico em que o médico veterinário pode prescrever medicamentos para uso humano, pois não existe alternativa terapêutica nos medicamentos veterinários.

## **8.5. Dispositivos médicos**

Os dispositivos médicos (DMs) são definidos como “qualquer aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado a ser utilizado para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, ou tratamento, de acordo com o decreto-lei nº145/2009, de 17 de junho. (23)

Estes são classificados de acordo com critérios definidos pela Comissão Europeia em: classe I (dispositivos de baixo risco), classe IIa (dispositivos de médio baixo risco), classe IIb (dispositivos de alto médico risco) e classe III (dispositivos de alto risco), baseando-se a classificação nos potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo e os possíveis incidentes relacionados com as características e/ou funcionamento dos mesmos, a duração de contacto do dispositivo com o corpo humano, a invasibilidade do corpo humano e anatomia afetada pelo uso do dispositivo. (23)

No decorrer do meu estágio, tive contacto com uma diversidade de dispositivos médicos como pensos, fraldas, testes de gravidez, meias de compressão, sacos de ostomia e xaropes como o Grintuss®, Panatosse® e Herbisland®. Fiquei surpresa por existirem enemas, xaropes, e muitas outras formulações que cumprem os requisitos de DMs. Atualmente existe no mercado uma grande variedade de DMs, tornando-se um desafio classificá-los de acordo com o seu mecanismo.

Neste âmbito, recordo-me de uma utente que estava de férias em Portugal que necessitava de adquirir sacos de ostomia que não eram comercializados cá. Desta forma, a partir dos sacos de ostomia que a senhora utilizava que apenas eram fabricados no Reino Unido, tentámos descobrir os equivalentes em Portugal, tivemos que pesquisar várias especificações destes dispositivos médicos inclusivamente se se tratava de um sistema de 1 ou 2 peças, se possuíam protetor de pele e placa pré cortadas ou passível de ser cortada à medida, se possuíam protetores de pele e se as placas eram planas ou convexas. Foi uma pesquisa intensa e bastante interessante que me fez perceber melhor o funcionamento destes dispositivos e que no final nos permitiu, com sucesso, corresponder às necessidades da utente.

## **9. Outros cuidados de saúde prestados**

A FO, como previsto na legislação, disponibiliza alguns serviços farmacêuticos para promoção de saúde, dos quais se destacam: a administração de vacinas e injetáveis, a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (altura, peso, pressão arterial (PA), glicémia, colesterol total) e a preparação individualizada de medicação (PIM).

Para além destes serviços, existe ainda a oportunidade de os utentes terem acesso a consultas periódicas de nutrição realizadas por uma nutricionista.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de determinar a pressão arterial, o colesterol total, auxiliar na PIM e assistir a algumas administrações de vacinas e injetáveis como é o caso da administração de metrotexato, enoxaparina e de algumas vacinas da gripe.

### **9.1. Medição de parâmetros bioquímicos**

#### **9.1.1. Pressão Arterial**

A medição da PA é fundamental, pois a hipertensão arterial (HTA) trata-se de uma patologia que afeta milhares de portugueses e que deve ser controlada regularmente de forma a prevenir complicações que possam ser resultado da doença. Enquanto farmacêuticos, é essencial alertar os utentes para os riscos desta patologia. (24)

Na FO, a medição da PA faz-se com recurso a um esfigmomanómetro digital, sendo possível este realizar 3 medições seguidas e calcular a média das mesmas com o intuito de obter um valor mais fidedigno, de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde. No período de repouso que deve anteceder a medição, aproveitava para questionar qual motivo da medição da

PA e se o utente sofria de HTA, e caso se justificasse averiguava se toma medicamentos para esta patologia. No fim da medição, caso os valores se encontrem acima do esperado deve-se promover sempre uma prática desportiva regular, controlo de peso, dieta saudável e recomendar a cessação tabágica, caso aplicável, poderá mesmo ser necessário um encaminhamento ao médico caso se considere relevante.

Durante o meu estágio, tive a possibilidade de realizar várias medições da PA a alguns utentes. Gostaria de destacar um caso em particular. Um senhor com 74 anos, já com antecedentes de problemas cardíacos, dirigiu-se à FO com o intuito de medir a pressão arterial rotineiramente. Após medição, verificámos que a PA se encontrava dentro dos valores normais, no entanto os seus batimentos cardíacos eram apenas de 32 bpm (batimento/minuto), encontrando-se o utente bradicárdico, pois os seus batimentos eram inferiores a 60 por minuto (25). O utente estava bem disposto e colaborante, não apresentando quaisquer outros sintomas reveladores da sua condição clínica. Após lhe termos explicado a situação, o utente muito relutantemente acabou por aceitar que contactássemos o 112. Averiguámos que o utente tinha recentemente iniciado a toma de Concor 5mg®, o bisoprolol que é um betabloqueador cujo um dos seus principais efeitos adversos é bradicardia, podendo este ser a causa desencadeante do evento. Tendo em conta a dose que o utente fazia e o número de batimentos cardíacos por minuto estar bastante abaixo da média considerámos improvável, no entanto, poderíamos estar perante um erro de medicação, como uma sobredosagem, mesmo, embora o utente tenha confirmado ter tomado a dose correta. Após chegada do serviço de emergência médica, foi realizado um eletrocardiograma ao utente e foi decidido levá-lo até ao hospital para que se pudesse proceder a um “wash-out”, que é o período necessário para que a concentração do medicamento se torne negligenciável. Ao fim do dia, fomos informado pela família que o Concor 5mg® tinha sido suspenso da medicação, pois sendo bradicardizante possivelmente teria sido o responsável pelo evento. No entanto, no dia a seguir, o senhor voltou a dirigir-se à farmácia para medir novamente a pressão arterial, e verificámos que a situação se mantinha, voltámos a adotar medidas e desta vez contactámos a família que decidiu retornar com o utente ao hospital. No dia seguinte, a mulher do utente ligou para a farmácia para nos informar de que o marido havia sido intervencionado de emergência, tendo sido colocado um *pacemaker* e aproveitou para agradecer a toda a equipa pelos cuidados e preocupação. É muito gratificante perceber que no nosso trabalho como farmacêuticos comunitários podemos fazer a diferença e ter um papel ativo na promoção da saúde e prevenção da doença.

### **9.1.2. Colesterol Total**

Pelo facto de umas das principais causas de complicações cardiovasculares, mais prevalentes na população portuguesa, ser a hipercolesterolemia, o colesterol total dever ser controlado regularmente, sendo este a soma dos diferentes tipos de colesterol (HDL, LDL, VLDL e IDL).

Na FO, fiz várias medições de colesterol total, no entanto de uma forma diferente daquela a que estava habituada. Esta medição é feita por espectrofotometria, através de cuvetes previamente preparadas. Após a correta recolha da amostra de sangue capilar com recurso a um capilar de

vidro, o mesmo é colocado dentro da cuvete para que imediatamente seja colocada no espectrofotómetro com o objetivo de ser determinado o branco. Após obtenção do resultado, adicionam-se 3 gotas de uma enzima pronta a utilizar, que está armazenada no frio, à amostra anterior e por fim procede-se à leitura do valor do colesterol total.

Após a medição, é essencial reforçar a importância de uma alimentação equilibrada e a promoção da prática de exercício físico regular. Estas medidas são essenciais para melhorar os valores de colesterol total e mantê-los dentro dos níveis recomendados.

### **9.1.3. Glicémia Capilar**

A glicémia capilar faz-se recorrendo a um aparelho próprio, recolhendo-se inicialmente uma amostra de sangue obtida por uma picada no dedo com uma lanceta, posteriormente a amostra é colocada numa tira de medição que já se encontra previamente inserida no aparelho.

Para esta medição é recomendado que o utente se encontre em jejum ou saber há quanto tempo comeu pela última vez, pois o resultado da medição é influenciado por estes fatores. À semelhança dos restantes parâmetros, é essencial aconselhar estilos de vida saudáveis.

## **9.2. Preparação Individualizada da Medicação**

O farmacêutico deve contribuir para assegurar a utilização correta, segura e efetiva do medicamento. Na atualidade, a não adesão à terapêutica para além de contribuir para a existência de problemas relacionados com a medicação dos utentes, constitui também um desperdício económico na área da saúde. Com o intuito de maximizar a adesão à terapêutica, surge a PIM que se define como “o serviço a partir do qual o farmacêutico, organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita”. (26)

Na FO, o serviço da PIM, é disponibilizado aos utentes, e sugerido àqueles com regimes terapêuticos complexos e que reportam dificuldades no processo de uso de medicamentos. Durante o meu estágio, tive a possibilidade, de auxiliar na PIM que é realizada manualmente. Após inserção do utente no serviço, é analisada toda a medicação prescrita, de forma a prevenir interações medicamentosas, duplicação da terapêutica, contraindicações, doses ou posologias incorretas. De seguida, prepara-se a medicação e coloca-se no dispositivo de acondicionamento, que se encontra dividido em alvéolos, de acordo com o horário da toma: jejum, pequeno-almoço, almoço e jantar. Por fim, faz-se a contagem das unidades de cada alvéolo e após assegurada a verificação do conteúdo, os alvéolos são selados a frio, de modo a tornar o dispositivo inviolável. Colam-se as etiquetas relativas aos medicamentos incluídos no dispositivo, de forma a complementar a informação oral, sendo, por fim, o dispositivo dispensado ao utente. Os medicamentos cuja formulação não permita a sua preparação no dispositivo deverão também ser mencionados no mesmo, para que a sua toma seja feita corretamente.

No âmbito da PIM, tive ainda a oportunidade de me deslocar à Farmácia Portugal (FP), localizada em Aguiar da Beira, cuja direção técnica pertence ao Dr. <sup>o</sup> José Henrique. Na FP, a PIM é feita de forma automática, sendo um serviço prestado a várias estruturas residenciais para idosos (ERPI) da vila e respetivas imediações. Tendo em conta que a farmácia se localiza numa pequena vila e a maior parte da comunidade se concentra nos ERPI, houve necessidade de apostar neste serviço automatizado, recorrendo a um grande investimento e assim, conseguir responder às necessidades de maior parte da população. Durante uma tarde, auxiliei na preparação individualizada da medicação em grande escala através de recursos automatizados, que consiste num dispositivo, dividido em compartimentos (canisters) conectado a um sistema informático. Inicialmente, através das prescrições dos utentes e à semelhança da FO, é realizada a revisão da medicação. De seguida, os esquemas terapêuticos são inseridos no *software* e é estabelecido uma espécie de “*stock*” de forma a carregar previamente os canisters do sistema com a medicação mais usual e mais prescrita. Todos os medicamentos que não se encontram nos dispositivos mas que sejam necessários, são automaticamente identificados pelo *software* que, de seguida, permite a elaboração de tabuleiros com a medicação necessária, sendo depois inseridos, um a um, no dispositivo para, deste modo, ser executada a elaboração de mangas transparentes as quais contêm o nome do utente a que se destinam, a identificação e descrição dos medicamentos que devem constar nessa manga e o horário da toma de cada um deles. Por fim, procede-se a uma verificação quantitativa e qualitativa das mangas de forma a que estas sejam entregues às ERPI em condições apropriadas. Esta oportunidade revelou-se muito enriquecedora, pois permitiu-me ter outra visão das atividades que podem ser realizadas em farmácia comunitária. A PIM pode ser o futuro das farmácias comunitárias pois cada vez temos uma população mais envelhecida que necessita de auxílio na gestão da sua medicação, permitindo aumentar a adesão à terapêutica, reduzir erros associados à toma da medicação e evitar desperdícios económicos.



**Figura 8-**Equipamento para realização de PIM

## **10. Preparação de medicamentos**

### **10.1. Medicamentos Manipulados**

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, o volume de medicamentos manipulados preparados nas farmácias comunitárias tem vindo a diminuir. No entanto, existem ainda algumas situações que justificam a necessidade de preparar medicamentos manipulados, tais como: preparações de aplicações tópica, de uso pediátrico com ajuste de dosagem ou doentes com farmacocinética ou condições de administração alteradas que justifiquem alterar a forma farmacêutica.

Pelo facto de não se justificar a compra de matérias-primas em grandes quantidades, muitas das vezes as únicas disponíveis no mercado, que passam da validade quase intactas pela sua pouca utilização, a FO não prepara habitualmente medicamentos manipulados, no entanto apresenta um laboratório com todo o material que consta nas listas obrigatórias bem como com todas as condições para a preparação dos mesmos, pois este serviço existe pontualmente.

De momento, a maioria dos medicamentos manipulados são requisitados a farmácias especializadas em produção de manipulados. A FO costuma recorrer à Farmácia Guarani, localizada no Porto, que produz os mesmos em massa, sendo possível obter preços mais rentáveis para o utente e evitar gastos acrescidos com matérias-primas à farmácia. Os medicamentos manipulados ficam geralmente disponíveis para o cliente em menos de 48 horas, pois chegam através do distribuidor principal que tem armazém no Porto e faz duas entregas diárias na FO.

Mesmo não tendo a oportunidade de executar a preparação de um manipulado, todo o procedimento habitual me foi explicado, desde a interpretação de uma prescrição magistral, ao preenchimento da ficha de preparação do manipulado, cálculo do preço dos medicamentos, atribuição do prazo de validade e respetiva rotulagem. Assisti também à requisição de cápsulas de minoxidil à Farmácia Guarani, sendo este o manipulado que atualmente surge com maior frequência na FO.

### **10.2. Preparações extemporâneas**

As preparações extemporâneas, são preparadas mediante a adição de água purificada durante o ato da dispensa. Os antibióticos, constituem a maioria das preparações extemporâneas do mercado, sendo comercializados em forma de pó, o que permite garantir uma maior estabilidade e prolongar o prazo de validade destes produtos, que posteriormente será utilizado para preparação de uma suspensão oral.

No meu estágio, preparei Clavamox ES 600mg/42,9mg/5ml® pó para suspensão oral, (amoxicilina mais ácido clavulânico), finalizando o atendimento a informar o utente da importância de guardar a preparação no frio e de agitar bem antes a de utilizar.

## **11. Receituário e faturação**

Atualmente, existem vários regimes de comparticipação, estes permitem que os utentes apenas paguem a sua parte do valor dos medicamentos, sendo o restante comparticipado pelo estado podendo ainda ser complementado por outras entidades. Desta forma, para que a farmácia possa receber o reembolso de todas as comparticipações é necessário conferir as receitas dispensadas mensalmente de forma a garantir que a faturação esteja correta.

Para evitar possíveis incoerências, a conferência e organização das receitas manuais e eletrónicas materializadas ocorre ao longo de todo o mês, sendo as mesmas organizadas por organismos e lotes. Nas receitas é verificado o número, lote, série da receita, organismos de comparticipação, medicação dispensada, dosagens, quantidade, forma farmacêutica, PVP, encargos aos utentes e respetiva assinatura dos mesmos. Após confirmação, as mesmas são datadas, assinadas e carimbadas por quem efetua a dispensa.

O Sifarma2000, agrupa as receitas em lotes de 30, sendo atribuído a cada uma, um número de lote pelo *software*, no fim do mês os lotes são encerrados e de seguida são impressos os verbetes de identificação respetivos.

Para emissão do “Verbete de Identificação de Lote”, que é devidamente carimbado e anexado ao respetivo lote de receitas, verificam-se as informações que nele constam; o nome e código da farmácia, mês e ano da respetiva fatura, código, tipo e número sequencial do lote, número total dos lotes entregues no mês, quantidade de receitas, quantidade de etiquetas, somatório total do lote correspondente ao PVP, valor total do lote pago pelos utentes e, por fim, importância total do lote a pagar pelo Estado. Para finalizar é emitida a “Relação Resumo dos Lotes” que sistematiza a totalidade dos lotes de cada organismo e a “Fatura Mensal de Medicamentos”, onde consta o valor total das receitas para cada entidade participadora.

Por fim, as receitas respeitantes ao SNS são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas na Maia. Por sua vez, os lotes que contêm as receitas relativas às restantes entidades são enviados através do CTT, acompanhados dos verbetes de identificação, de duas cópias da fatura e de duas cópias do resumo de lotes, primeiramente para o Centro de Faturação da ANF que depois dá seguimento ao processo.

Durante o meu estágio, para além da conferência diária das receitas, tive também a oportunidade de acompanhar o processo de faturação no final do mês de fevereiro e março.

## **12. Considerações finais**

O estágio em farmácia comunitária, para além de me fazer crescer enquanto futura profissional de saúde, fez-me perceber que um farmacêutico não se limita a dispensar e aconselhar medicamentos, é muito mais que isso, é o profissional de saúde, o psicólogo, o amigo, a família que muitos utentes não têm. Desta forma, tem de existir uma adaptação a todas as situações e é necessário que o farmacêutico se molde ao utente que tem à frente. O conhecimento científico é imprescindível, no entanto, este tem de ser associado a inúmeras valências diferentes.

Não é um trabalho fácil, mas é um trabalho gratificante, no entanto, e devido a alguns obstáculos referidos no presente relatório, considero que é uma área na qual se tem de continuar a trabalhar intensivamente, onde há ainda um longo caminho a percorrer, pois muitas vezes não tem o seu mérito reconhecido.

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Filipa, por me ter aceite e integrado na sua equipa, por ter estado sempre disponível para me ajudar e por me ter proporcionado um estágio o mais diversificado possível, com oportunidades únicas, de forma a passar por todas as competências necessárias, se hoje me sinto mais preparada para o futuro, é devido à experiência que me proporcionou. Agradeço também ao Dr. José Henrique, por me ter recebido de braços abertos na sua farmácia, em Aguiar da Beira com o objetivo de me enriquecer com novos conhecimentos e de me apresentar uma nova vertente na farmácia comunitária que certamente irá estar presente no futuro.

A toda a equipa técnica da FO, à Dr.<sup>a</sup> Ana, Dr.<sup>a</sup> Patrícia, Dr.<sup>a</sup> Joana, Dr.<sup>a</sup> Mafalda, Dr. José e Dr.<sup>a</sup> Diana agradeço, por todos os dias me ajudarem, apoiarem, esclarecerem todas as minhas dúvidas, entenderem todos os meus receios e acima de tudo por todo o conhecimento que me transmitiram. Admiro cada elemento desta equipa profissional e a forma como desempenham o seu trabalho, espero um dia ter o profissionalismo que cada um tem com a certeza de que serei uma melhor farmacêutica pela oportunidade de ter trabalhado com esta equipa.

Finalizo agradecendo a todos os profissionais que se cruzaram comigo neste período e a cada utente com quem tive o privilégio de contactar pois com todos aprendi algo novo e fui aliciada com novos desafios que me levaram sempre a querer fazer mais e melhor.

### 13. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Normas Conjuntas FIP/OMS para as Boas Práticas de Farmácia: Diretrizes para a Qualidade dos Serviços Farmacêuticos. Set, 2010.
2. INFARMED IP. Deliberação n.º1502/2014, de 30 de julho- Áreas mínimas das farmácias. Diário da República, Série II; Jul, 2014 p. 19445–6.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto- Regime Jurídico das Farmácias de Oficina. Diário da República n.º168/2007, Série I; 2007 p. 6083–91.
4. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto- Estatuto do Medicamento. Diário da República, Série I; Ago, 2006 p. 6297–383.
5. Saúde-Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º128/2023, de 26 de dezembro. Diário da República n.º247/2023, Série I; 2023 p. 82–5.
6. Saúde- Portaria n.º 51/2024, de 15 de fevereiro. Diário da República n.º33/2024, Série I 2024 p. 60–2.
7. INFARMED I.P. Circular Informativa N.º 014/CD/100.20.200- Transição de preços: Prazo e Etiquetagem. [Online]. Disponível: <https://www.anfonline.pt/circulares/Documents/Anexos; 2024>.
8. Saúde- Portaria n.º 39-C/2024, de 2 de fevereiro. Diário da República n.º24/2024, 2º Suplemento, Série I; 2024 p. 2–4.
9. Conselho Nacional da Qualidade Ordem dos Farmacêuticos. Normas gerais sobre as instalações e equipamentos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF), 3ª Edição; 2009 p. 7–13.
10. INFARMED I.P. Normas de Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde, 2024. [Online] Disponível:[https://www.anfonline.pt/circulares/Documents/Anexos/0094.Atualização%20das%20normas%20de%20dispensa%20de%20medicamentos%20e%20produtos%20de%20saúde/0094\\_01.Normas%20de%20dispensa%20de%20medicamentos%20e%20produtos%20de%20saúde.pdf](https://www.anfonline.pt/circulares/Documents/Anexos/0094.Atualização%20das%20normas%20de%20dispensa%20de%20medicamentos%20e%20produtos%20de%20saúde/0094_01.Normas%20de%20dispensa%20de%20medicamentos%20e%20produtos%20de%20saúde.pdf)
11. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015, Série I; 2015 p. 5037–43.
12. Ministério da Saúde. Portaria n.195-D/2015, de 30 de junho. Diário da República n.º125/2015, 1º Suplemento, Série I; 2015 p. 11–5.
13. INFARMED I.P. Psicotrópicos e Estupefacientes, 2010. [Online]. Disponível: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22\\_Psicotropicos\\_Estupefacientes.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf)
14. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A; 1993 p. 234–52.
15. Ministério da Justiça. Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro. Diário da República n.º 236/1994, Série I-B; 1994 p. 6183–98.
16. Saúde-Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro. Diário da República n.º 250/2023, Série I; 2023 p. 330–6.
17. Conselho Nacional da Qualidade Ordem dos Farmacêuticos. Normas específicas sobre cedência de medicamentos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF), 3ª Edição 2009 p. 20–7.
18. Ministério da Saúde. Despacho n.º17690/2007, de 10 de agosto. Diário da República n.º 154/2007, Série II; 2007 p. 22849–50.
19. Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. Jornal Oficial da União Europeia; 2009.
20. Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Diário da República n.º 118/2010, Série I; 2010 p. 2198–201.

21. Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A; 2003 p. 3724–8.
22. Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Diário da República n.º 145/2008, Série I; 2008 p. 5048–50945.
23. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República, n.º 115/2009, Série I; 2009 p. 3707–65.
24. Direção Geral da Saúde; 2011. Norma da Direção Geral da Saúde n.º 020/2011: Hipertensão Arterial-definição e classificação.
25. INEM- Instituto Nacional de Emergência Médica, DFEM- Departamento de Formação em Emergência Médica. Manual de Suporte Avançado de Vida. 1ª Edição. 2019. p.80
26. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Ordem dos Farmacêuticos; 2018.

## Capítulo III

# Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar: Hospital Nossa Senhora da Assunção (Seia)

### 1. Introdução

Como consta no Manual das Boas Práticas da Farmácia Hospitalar, a farmácia hospitalar (FH) compreende todas as atividades inerentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, bem como o aconselhamento aos utentes e outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente de medicamentos e produtos de saúde. (1)

Com o intuito de refletir as atividades compreendidas pela FH, nas quais tive oportunidade de intervir, elaborei o presente relatório que apresenta o meu estágio curricular realizado de 6 de maio a 28 de junho de 2024 em FH. O mesmo decorreu na Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG), maioritariamente nos serviços farmacêuticos (SF) do Hospital Nossa Senhora da Assunção (HNSA) em Seia. Tendo-me dirigido de 11 a 14 de junho aos SF do Hospital Sousa Martins (HSM) na Guarda para garantir a aprendizagem de valências que não existem no HNSA, sendo as mesmas: reconstituição de fármacos citotóxicos, farmacocinética clínica e ensaios clínicos.

Este estágio revelou-se essencial na minha formação e preparação para o percurso profissional.

### 2. Organização e estrutura dos serviços farmacêuticos

#### 2.1. Espaço físico e equipamentos

Para um bom funcionamento dos SF, existem áreas funcionais obrigatórias, correspondendo as instalações da farmácia do HNSA aos requisitos necessários (1,2). Nestas incluem-se: um escritório onde se localizam os serviços administrativos bem como a zona de ambulatório; um armazém com condições de humidade, temperatura e iluminação adequadas ao correto armazenamento dos produtos farmacêuticos; uma área de receção de encomendas; uma sala de preparação de medicação para circuitos de distribuição; um laboratório de farmacotecnia; uma área de lavagem e desinfeção e o gabinete da farmacêutica responsável.

Tanto os SF do HNSA como do HSM encontram-se localizados no piso -1. Este posicionamento permite que exista facilidade de acesso externo e interno, implantação de todas as áreas incluindo armazéns, no mesmo piso, proximidade com sistemas de circulação vertical como monta-cargas e elevadores e que o setor de distribuição de ambulatório apresente uma entrada exterior aos SF e se localize próximo da circulação normal destes doentes.

No HNSA, o acesso interno ao hospital é possibilitado por uma porta que dá acesso à zona da farmácia/armazém e por outra que dá acesso a uma zona de desinfeção/área de lavagem. No que respeita ao acesso externo, este pode ser feito pela porta do ambulatório/escritório e pela porta de cargas e descargas de encomendas, facilitando a entrada dos produtos farmacêuticos necessários.

Para que todas as tarefas sejam desempenhadas corretamente, os espaços dos SF encontram-se devidamente equipados com meios de comunicação como telefones, computadores, equipamento de picagem de encomendas, carrinhos e materiais de transporte e produtos. Na sala de preparação de circuitos de distribuição de medicamentos, existe um sistema informático que auxilia as atividades nesta desempenhadas e várias bancadas onde estão os armários de arrumação da medicação unidose. Para os produtos farmacêuticos que requerem temperaturas mais baixas para conservação, existem duas câmaras frigoríficas, uma de maiores dimensões e outra de menores bem como uma arca congeladora. No laboratório encontram-se todos os materiais necessários e equipamentos de carácter obrigatório. Importa também salientar a existência de caixotes de tratamento e reciclagem de lixo que são posteriormente recolhidos pela equipa de limpeza.

## **2.2. Recursos Humanos**

De acordo com o Manual de Farmácia Hospitalar (2), a base essencial dos SF são os recursos humanos, sendo imprescindível que estes sejam dotados com meios humanos adequados, quer em número, quer em qualidade.

Como farmacêutica responsável, os SF do HNSA têm a Dr.<sup>a</sup> Maria do Carmo Camelo Teixeira. Como farmacêutica apresenta-se também a Dr.<sup>a</sup> Ana Mariano. Conta ainda com dois técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), Mariana Cunha e Orlando Carrasqueira, um assistente operacional (AO), Artur Lopes, e dois assistentes técnicos (AT), Margarida Santos e Tiago Seabra.

Cada elemento da equipa técnica tem responsabilidades bem definidas com o objetivo que toda a gestão do serviço seja feita da melhor maneira, estando as principais tarefas de cada um, descritas na seguinte tabela:

**Tabela 6-** Responsabilidades dos elementos da equipa técnica dos SF do HNSA

<b>Farmacêutica Responsável</b>	Coordenação da equipa; Planeamento, gestão e organização do serviço; Garantir o correto circuito do medicamento no hospital, em regime de ambulatório, e aos centros de saúde pelos quais os SF do HNSA são responsáveis.
<b>Farmacêutica</b>	Garantir o correto circuito do medicamento no hospital, em regime de ambulatório, e aos centros de saúde pelos quais os SF do HNSA são responsáveis; Gestão dos prazos de validade.
<b>TSDT</b>	Preparação da medicação em dose unitária; Reposição da distribuição de <i>stocks</i> nivelados; Receção e armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.
<b>AO</b>	Auxiliar o TSDT na distribuição de <i>stocks</i> nivelados, receção e armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.
<b>AT</b>	Gerir processos administrativos; Auxiliar nas notas de encomenda; Colaborar com os TSDT no processo de reetiquetagem dos produtos

No decorrer do meu estágio, tive o prazer de trabalhar com esta equipa que se demonstra devidamente organizada e conhecedora das suas responsabilidades, prestando um serviço que prima pelo bom funcionamento da farmácia e correta distribuição funcional do medicamento, assegurando com a devida rapidez e eficácia todas as necessidades.

### **3. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos**

A gestão de medicamentos define-se como o conjunto de procedimentos realizados pelos SF de forma a garantirem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do hospital. Esta é constituída por diversas etapas, iniciando-se na seleção, aquisição e armazenamento, passando pela distribuição até à administração do medicamento ao doente. (2) Para que toda a gestão seja feita de forma eficiente, recorre-se ao programa informático Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF).

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de auxiliar os SF do HNSA na sua organização e gestão, passando pelas várias etapas.

#### **3.1. Seleção e Aquisição de medicamentos**

Em farmácia hospitalar, a seleção de medicamentos, dispositivos médicos e restantes produtos farmacêuticos deve considerar o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), as necessidades terapêuticas dos doentes no hospital e também critérios fármaco-económicos.

No HNSA existe um formulário pré-definido e específico do Serviço de Convalescença que tem por base o prontuário terapêutico adotado pela unidade de missão para os cuidados continuados integrados com algumas adendas, de forma a ser adaptado às necessidades do Hospital, desta

forma a CFT analisa a pertinência da adição/remoção de medicamentos deste formulário, encontrando-se o mesmo em constante atualização.

Eventualmente, pode ser necessário integrar produtos farmacêuticos que não estão disponibilizados no FHNM, sendo necessário a CFT autorizar a sua aquisição extra-formulário. Um exemplo de situação de aquisição adicional é a aquisição de medicamentos não possuidores de autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal, sendo necessária a elaboração do pedido ao INFARMED de uma Autorização de Utilização Excecional (AUE).

De salientar que tanto os medicamentos biológicos como os destinados a doentes oncológicos estão também sujeitos a um pedido de aprovação e autorização por parte da CFT. No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de acompanhar o processo até aprovação de alguns destes medicamentos.

No HNSA, a Dr.<sup>a</sup> Carmo é quem está responsável pelo controlo e gestão de *stocks*, avaliando continuamente a situação atual das existências bem como previsões de consumo, procurando regular para cada artigo níveis de existência ajustados às necessidades, sendo esta gestão facilitada pela atualização automática de *stocks* no GHAF.

A aquisição dos produtos, feita pela farmacêutica responsável, tem por base as previsões de consumo elaboradas de acordo com os seguintes indicadores de *stock*: ponto de encomenda e *stock* de alarme. O primeiro indicador assinala determinada quantidade fixa que quando é alcançada indica que se deve efetuar um pedido de compra, enquanto o segundo indicador, refere quando o ponto de encomenda já foi ultrapassado e há perigo de rutura, devendo existir um pedido de compra de imediato. Nos SF do HNSA, existe adicionalmente um registo manual, onde a equipa pode ir apontando os pedidos em falta no imediato, sendo posteriormente avaliados pela responsável, esta estratégia minimiza o risco de existir ruturas de *stock* pois à medida que qualquer elemento da equipa note discrepâncias no *stock* é lhes possível alertar a responsável.

De forma a garantir uma gestão eficiente com o intuito de assegurar aos doentes os produtos farmacêuticos com a melhor relação segurança, qualidade, custo, efetividade, é necessário aplicar instrumentos de gestão de *stocks* como é o caso da análise ABC, este permite analisar o consumo de medicamentos quer em termos de peso financeiro como em termos de movimentos de saídas, com o intuito de auxiliar esta análise são elaborados pelos SF do HNSA relatórios designados de “cabazes” onde estão descritos entre 20 a 30 medicamentos ou produtos de saúde responsáveis pela maior despesa hospitalar.

Na ULSG, a aquisição de produtos é maioritariamente efetuada por recurso a concurso público de aprovisionamento estabelecido pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) através da utilização do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde. Quando alguns medicamentos

ou produtos de saúde como pensos, tiras de glicémia, oxigénio, entre outros, não estão incluídos no concurso, surge a necessidade de os adquirir por negociação direta com os laboratórios.

Quando é necessário que os pedidos sejam satisfeitos mais rapidamente ou devido à crescente existência de laboratórios que exigem quantidades mínimas para encomenda, o que muitas vezes não é favorável nem permite uma gestão racional do medicamento, o HNSA pode realizar pedidos de transferência ao HSM e vice-versa, sendo esta ajuda mútua, uma vantagem da existência da ULSG. Em caso de rutura recorre-se a empréstimos a outros hospitais ou se necessário, a farmácias comunitárias.

Após o processo de análise, é realizado o pedido de compra em formato eletrónico que é remetido ao AT. Este, através do GHAF, envia a nota de encomenda aos fornecedores.

Importa referir que os Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEPs) devem levar anexados o anexo VII da Portaria nº 981/98 de 8 de junho (3) que atualmente já se encontra informatizado (anexo 2).

Durante o meu estágio, auxiliei a Dr.<sup>a</sup> Carmo na gestão de *stocks*, pedidos de compra e de transferências ao HSM e ainda na atualização dos pontos de encomendas e *stocks* de alarme. Esta é uma tarefa que exige bastante poder analítico pois é necessário garantir que os produtos vão de acordo às necessidades do hospital, procurando a máxima eficácia com o menor risco para o doente e o menor custo possível, evitando desperdícios.

### **3.2. Receção de produtos farmacêuticos**

Após a requisição de produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, quando os mesmos chegam ao HNSA, é necessário proceder-se à sua receção, sendo esta realizada na área destinada para o efeito.

Todas as encomendas são acompanhadas por uma guia de remessa e/ou fatura, onde consta uma descrição qualitativa e quantitativa dos artigos da encomenda bem como dos seus lotes e prazos de validade.

Nos SF do HNSA, a receção, normalmente, é realizada por um TSDT com ajuda do AO. Primeiramente é assinada a nota de entrega ou duplicado que é entregue ao fornecedor. Posteriormente, e à semelhança da farmácia comunitária, é realizada uma conferência quantitativa e qualitativa, verificando-se a identificação do produto, designação, forma farmacêutica, dosagem, lote, prazo de validade, quantidade rececionada e valor monetário. De seguida, o documento que acompanha a encomenda é agrafado à NE e assinado de forma a comprovar que não há discrepâncias. Uma das cópias fica arquivada num dossier, enquanto a outra é entregue ao TSDT que procede ao registo de entrada da encomenda. Este registo é feito informaticamente, havendo uma nova conferência das quantidades, valores monetários, lotes e

validades. Por fim, procede-se à picagem dos produtos farmacêuticos e à sua arrumação nos locais destinados, sempre com especial atenção aos que requerem condições especiais de armazenamento.

Os medicamentos sujeitos a circuitos especiais e a legislação especial como os MEP e hemoderivados apresentam algumas particularidades no que diz respeito à sua receção e conferência. Os MEPs são conferidos obrigatoriamente pelas farmacêuticas, de forma qualitativa e quantitativa, sendo conferida a NE bem como o respetivo anexo VII, emitidos aquando da requisição, e a guia de remessa/fatura correspondentes. Todos os documentos respeitantes a estes são anexados e arquivados nos SF no gabinete da farmacêutica responsável. Por sua vez, os hemoderivados são acompanhados pelo boletim de análise e certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, I.P., sendo anexados à respetiva fatura e posteriormente arquivados nos SF, pelas farmacêuticas.

Durante o meu estágio, foi-me possível auxiliar na receção e conferência de várias encomendas maioritariamente na confirmação da quantidade, lotes, prazos de validade e valor monetário.

### **3.3. Armazenamento**

Após aquisição, receção e conferência, procede-se ao armazenamento dos produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Estes são armazenados nos locais respetivos, de acordo com o princípio *First Expired, First Out* (FEFO), sendo dispensado primeiro o produto com prazo de validade mais curto, de forma a permitir uma melhor gestão de *stocks* e evitar desperdícios.

Todos os produtos são rigorosamente armazenados de acordo com as suas características específicas e no local do armazém que garanta as condições de armazenamento adequadas como espaço, segurança, luz, temperatura e humidade.

Nas prateleiras do armazém, a organização é feita da esquerda para a direita, por ordem alfabética de DCI, exceto, quando é necessário minimizar erros de medicação, neste caso, quando as caixas são muito idênticas, as mesmas são intercaladas com outro medicamento, evitando o erro. Existe também uma área com os produtos de maior rotatividade de forma a ser mais intuitivo e fácil chegar até eles, quando necessário. De seguida encontram-se armazenados os materiais de pensos, desinfetantes e antissépticos, outros produtos de grande volume como soros e ainda os produtos de nutrição entérica como espessantes alimentares e cremes.

Os MEPs encontram-se armazenados num armário individualizado com fechadura de segurança, como ditam os seus requisitos no gabinete da Dr.<sup>a</sup> Carmo, organizados por ordem alfabética de DCI, separados e rotulados. Todas as gavetas contêm um papel com o número de medicamentos existente de cada princípio ativo para que seja atualizado cada vez que se dispensam MEP, permitindo um controlo de stock mais rigoroso como é exigido nesta classe.

## O papel dos prebióticos e probióticos no tratamento dos distúrbios funcionais gastrointestinais

Os medicamentos dispensados em ambulatório que não necessitam de estar colocados em câmara frigorífica, encontram-se armazenados na zona de ambulatório, permitindo um atendimento mais rápido ao utente.

Por sua vez, os gases medicinais localizam-se numa área específica adjacente ao armazém central, de forma a corresponder aos critérios de armazenamento e segurança específicos.

Os medicamentos fotossensíveis encontram-se tal como todos os outros ao abrigo da luz solar, no entanto, quando já não estão na sua embalagem de origem como no caso dos que são destinados à dose unitária, encontram-se protegidos com papel de alumínio.

De ressaltar que todos os produtos armazenados à temperatura ambiente são acondicionados a temperaturas inferior a 25°C, protegidos da luz solar direta e humidade inferior a 60%. Já os medicamentos termolábeis são armazenados na câmara frigorífica a temperaturas entre os 2°C e 8°C.

Os hemoderivados e o plasma humanos são armazenados numa arca frigorífica. Adicionalmente, existe também uma arca congeladora para armazenamento de bolsas térmicas e gelo de duração.

De forma a facilitar a preparação da dose unitária, na área destinada a esse fim, são armazenados os medicamentos com maior rotatividade no momento, podendo este *stock* ser atualizado de acordo com as necessidades. Aqui, há uma divisão na zona de preparação da Unidade de Internamento de Curta Duração (UICD) e Medicina e na zona de Convalescência e Paliativos. Os medicamentos são armazenados em gavetas. Em cada gaveta encontra-se uma etiqueta onde consta a DCI, forma farmacêutica, sinais de alerta e sinalização de medicação de alto risco, se aplicável, e o código de barras do produto.



**Figura 9**-Armazenamento na zona de preparação de Medicina e UICD



**Figura 10**-Armazenamento na zona de preparação de Convalescência e Paliativos

Com o intuito de minimizar o risco, existem várias estratégias adotadas nos SF do HNSA no que toca ao armazenamento da medicação destinada à dose unitária. Os medicamentos com dosagem única encontram-se a azul, no entanto, como na mesma gaveta pode constar mais do que uma dosagem do medicamento, adotou-se um código de cores em que a dosagem mais baixa se encontra a verde, a intermédia a laranja e a vermelho a mais elevada. Ainda relativamente ao código de cores, as etiquetas da zona referente à preparação de distribuição para UICD e Medicina de fundo azul correspondem às formas farmacêuticas orais, enquanto na zona de preparação para a Convalescença e Paliativos, estas são de fundo verde. Já as formulações retais e enemas distinguem-se com etiquetas de fundo roxo e as formas farmacêuticas injetáveis com fundo rosa.

Os medicamentos de alerta máximo, de acordo com a NOC da Direção Geral de Saúde (DGS) n.º 014/2015 (4), encontram-se separados dos restantes e sinalizados com um triângulo vermelho invertido, de forma a alertar para a atenção redobrada necessária com estes medicamentos com o objetivo de minimizar os erros de medicação.

Por sua vez, os medicamentos LASA (*Look-alike, Sound-alike*), que apresentam semelhanças ortográficas ou fonéticas são identificados de acordo com a alteração da NOC da DGS n.º 20/2014 (5), designada *Tall Man Lettering*, sendo inseridas as letras maiúsculas no meio das denominações ortográficas semelhantes.

Um exemplo mais específico das estratégias adotada é o das ampolas de atropina e adrenalina, que por serem medicamentos LASA com apresentações muito semelhantes, originaram alguns erros anteriormente, desta forma, atualmente, reembalam-se as ampolas de adrenalina em mangas, antes de as dispensar aos serviços de forma a serem diferenciadas mais facilmente.

Todas as estratégias adotadas no HNSA revelam-se, diariamente, eficazes pois minimizam o risco e garantem a segurança do doente.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de auxiliar no processo de armazenamento e acondicionamento de alguns produtos farmacêuticos provenientes das encomendas rececionadas, o que me ajudou a familiarizar com a organização adotada.

#### **4. Distribuição**

A distribuição de medicamentos, com metodologia e circuitos próprios, apresenta como objetivos: garantir o cumprimento da prescrição, racionalizar a distribuição dos medicamentos, garantir a administração correta, diminuir erros relacionados com a medicação, monitorizar a terapêutica e racionalizar os custos com a terapêutica. (2)

A intervenção prévia do farmacêutico nesta área é essencial no sentido em que a mesma permite ao farmacêutico conhecer a história farmacoterapêutica dos doentes colaborando ativamente na diminuição dos erros de medicação, interações e reações adversas.

Esta é uma tarefa multidisciplinar que exige que exista contacto entre os diferentes profissionais de saúde dos restantes serviços do hospital. No HNSA, como se trata de um meio mais pequeno que facilita a comunicação e estabelecimento de relações entre profissionais, é notória a cooperação existente entre os mesmos.

No decorrer do meu estágio, tive a possibilidade de auxiliar nos vários circuitos de distribuição que o HNSA dispõe.

#### **4.1. Distribuição por reposição de stocks nivelados**

Em determinadas circunstâncias é necessária uma acessibilidade imediata ao medicamento, desta forma, deve existir, em cada serviço, um *stock* de medicamentos destinado a cobrir algumas necessidades como o início de um tratamento ou medicamentos de urgência. Assim, existe o sistema de distribuição de reposição de *stocks* nivelados, estando predefinidos os níveis máximos e mínimos da medicação e produtos farmacêuticos, de acordo com as necessidades e histórico de consumos do serviço específico.

No HNSA, estes *stocks*, atualmente, são geridos pelos SF, pois, considerou-se, através da análise de dados que existia menos desperdício quando os níveis eram analisados por estes quando comparativamente à equipa de enfermagem. Esta é uma tarefa executada pelo TSDT que imprime a listagem de cada serviço, com os níveis respetivos, dirigindo-se aos mesmos de forma a fazer a contagem física e manual do número de medicamentos e produtos farmacêuticos existentes. Na farmácia ocorre a seleção dos medicamentos em falta e, posteriormente, é feita a sua recolocação até o nível ficar completo, segundo o definido para cada medicamento e serviço. Sempre que se verifica um consumo maior do que o habitual nos serviços procede-se a um reforço destes *stocks*, como por exemplo em antecedência a um feriado.

Nos serviços, os medicamentos são armazenados em gavetas, por ordem alfabética de DCI, identificados com uma etiqueta com a DCI, forma farmacêutica, dosagem com os sistemas de cores definidos, forma farmacêutica e sinais de alerta.

A distribuição por níveis é feita de acordo com uma periodicidade, estando dividida por uma escala semanal. Às segundas e sextas os níveis de todos os serviços passam pelo processo descrito, às terças e sextas, o TSDT confere os níveis dos soros, soluções orais, formulações cutâneas, gases medicinais e materiais de pensos na UICD, Medicina e Cirurgia. Por sua vez, à quarta são conferidos os seguintes serviços: Paliativos, Convalescença, Consulta Externa, Hospital de Dia, Dermatologia, Reumatologia, Cinesioterapia, Fisioterapia, Hospital de Dia e Ginecologia.

Os prazos de validade são conferidos simultaneamente com os níveis, sendo anotada a informação na listagem, posteriormente, as folhas das validades são atualizadas e validadas e existe uma cópia tanto no serviço como na farmácia.

A reposição de *stocks* por níveis contempla também os carros de emergência. De acordo com a NOC da DGS n.º 008/2011 (6), todos os serviços devem possuir um carro de emergência com equipamentos, medicamentos e outros materiais necessários, encontrando-se conteúdo e disposição do material uniformizado nas unidades de saúde. O carro encontra-se devidamente selado, e sempre que aberto deve ser registada a ocorrência na folha de abertura, devendo constar, em detalhe, o que foi utilizado bem como a data, hora e assinatura de quem o utilizou. A folha de registo é reencaminhada para os SF que devem repor de imediato a medicação e produtos farmacêuticos retirados e utilizados.

No que diz respeito ao Serviço do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) e ao Bloco Operatório, o *stock* é feito mediante pedidos da equipa de enfermagem que também verificam e atualizam os prazos de validade regularmente. No meu estágio, existiu uma alteração nos protocolos de atuação das ambulâncias de suporte imediato de vida, tendo cooperado na atualização da lista referente ao *stock* destas viaturas e na distribuição dos novos medicamentos. Foi um processo interessante pois juntamente com a Dr.<sup>a</sup> Carmo, existiu a possibilidade de analisarmos os protocolos de atuação nas várias emergências de forma a verificarmos quais os medicamentos necessários.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de me deslocar aos serviços para auxiliar na distribuição por *stocks* nivelados e na verificação dos prazos de validade. Este circuito encontra-se extremamente bem organizado de forma a serem minimizados os desperdícios. Participar neste circuito fez-me também perceber que as necessidades dos serviços são totalmente diferentes umas das outras e consoante a medicação que repomos é possível inferir algumas das condições clínicas mais presentes nos respetivos serviços.

#### **4.2. Distribuição por pedido extraordinário**

Habitualmente, os enfermeiros de vários serviços, maioritariamente UICD, Medicina, Paliativos e Convalescença, realizam pedidos específicos de medicação para doentes ou para o serviço, com carácter urgente, essencialmente quando se trata de uma prescrição médica recente ou devido a faltas nos *stocks* nivelados das enfermarias. Nestas situações, o enfermeiro contacta, habitualmente por telefone, as farmacêuticas e estas avaliam e validam a prescrição, de seguida, colocam a medicação necessária num envelope com identificação do serviço e da cama respetiva, procedem ao registo de saída da medicação e entregam-na ao AO que a faz chegar ao respetivo serviço.

No decorrer do meu estágio tive a possibilidade de atender alguns telefonemas, feitos por enfermeiros, para realizarem estes pedidos, de acompanhar a validação por parte da farmacêutica

e de a preparar, reencaminhando-a posteriormente para os serviços. Este tipo de distribuição é um exemplo claro do quão eficiente deve ser o trabalho multidisciplinar para que as necessidades dos doentes sejam correspondidas da melhor maneira, considerando este um ponto forte do HNSA pois toda a comunicação fluía quase sempre da melhor maneira possível para atender rapidamente às necessidades do utente. No entanto, considero que é necessária atenção redobrada nos telefonemas e algumas vezes um pedido de repetição da medicação referida e da identificação do doente pois pode ser um processo sujeito a erros e deve-se garantir que os mesmos não acontecem.

#### **4.3. Distribuição Individual em Dose Unitária**

O Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (SDIDDU) tem como objetivo aumentar a segurança do circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir riscos de interações e racionalizar melhor a terapêutica, quando o SDIDDU não é aplicável, deve-se optar pelo sistema de distribuição que melhor garante os objetivos de eficácia e segurança. (7)

Este sistema de distribuição, é responsável pela distribuição da medicação a doentes em regime de internamento nos serviços do hospital, por um período de 24h, à exceção de fins de semana e feriados, em que a medicação é preparada para mais dias, constituindo, em contexto hospitalar, uma das funções centrais do farmacêutico.

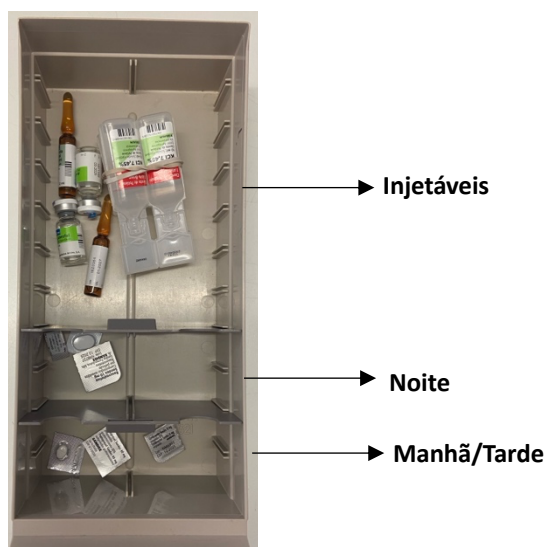
O circuito inicia-se com a interpretação pormenorizada das prescrições médicas e elaboração dos perfis farmacoterapêuticos de cada doente, através do *software* informático GHAF. Aquando da interpretação da prescrição, é dada especial atenção à dose, frequência, horário de administração, forma farmacêutica, via de administração, tempo de transição entre via injetável e via oral, possíveis interações e duplicação da terapêutica. No HNSA é registada, numa folha *excel*, a medicação considerada mais relevante, como é o caso dos antibióticos, injetáveis, analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides, estupefacientes e psicotrópicos, suplementos nutricionais, inaladores e medicação não prevista, ou seja, que o doente fazia em casa e foi novamente prescrita pelo médico, de forma a se ter o registo diário da medicação dos utentes para possibilitar um melhor controlo da terapêutica.

Quando existem dúvidas relacionadas com as prescrições médicas, é consultada a bibliografia atualizada como o Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e Prontuário Terapêutico (PT) ou entra-se diretamente em contacto com o médico prescriptor, quer por chamada ou deslocação aos serviços. Um exemplo de uma situação em que contactámos diretamente o médico foi o caso de uma utente que tinha na medicação não prevista prescrita pelo médico Dol-u-Ron Forte® (paracetamol +codeína 1000mg+30mg) e ainda Zilpen® (paracetamol+tramadol 75mg+650mg), após analisarmos isto, antes de procedermos à validação, recorreremos à tabela de doses equinalgésicas e procedemos à conversão da dose (d) de codeína e tramadol em morfina (d/10), considerando que a mesma já estava a fazer uma dose elevada de

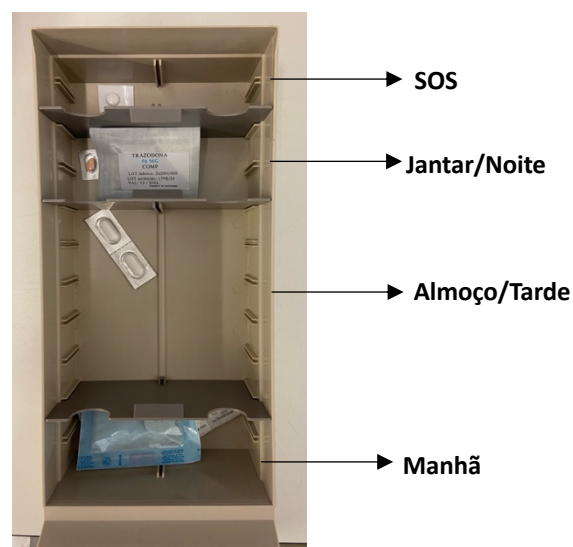
opióides, desta forma contactámos o médico que posteriormente suspendeu o Dol-U-Ron® e apenas manteve o Zilpen®.

Após análise e validação da medicação, procede-se à impressão dos perfis farmacoterapêuticos, onde consta, detalhada, toda a terapêutica de cada doente. Posteriormente, recorrendo aos perfis, o TSDT, procede à preparação das gavetas na sala de preparação de circuitos de distribuição. As gavetas, destinadas a distribuição, são identificadas através de etiquetas onde consta o serviço a que se destina, o nome completo do doente, idade, número do processo e da cama. Caso existam doentes com nomes idênticos estes são diferenciados e realçados com cores diferentes para minimizar o erro.

Cada gaveta possui normalmente 3 compartimentos correspondentes aos períodos do dia, no entanto, em todas, pode ser necessário colocar um compartimento adicional para medicação em SOS. Nos serviços de Medicina e UICD, figura 12, os compartimentos mais pequenos correspondem ao período da manhã/tarde e outro da noite, no compartimento de maior dimensão são colocados os injetáveis. Nas gavetas correspondentes aos serviços de Convalescência e Paliativos, figura 11, os três compartimentos dividem-se em manhã, almoço/tarde e jantar/noite.



**Figura 12**-Gavetas de SDIDDU nos serviços de Medicina e UICD



**Figura 11**-Gavetas de SDIDDU nos serviços de Convalescência e Paliativos

Medicamentos e produtos farmacêuticos que não cabem nas gavetas, são identificados com uma etiqueta igual à da gaveta e com o respetivo serviço, sendo colocados em locais apropriados, dentro de sacos.

Até ao envio da medicação para os serviços, as farmacêuticas fazem a verificação das alterações das prescrições, altas, transferências de serviços e camas.

Durante a tarde, é realizado novo processamento dos perfis farmacoterapêuticos e é feita uma dupla verificação das gavetas por uma farmacêutica e um TSDT de forma a evitar erros de

medicação. Antes de se contactar os serviços para recolherem as maletas, ainda se verifica se há alterações nas prescrições, não havendo, um auxiliar de cada serviço é responsável por trazer as maletas do dia anterior e transportar as preparadas. As maletas do dia anterior são deixadas na zona de desinfeção, onde são limpas e desinfetadas. Os medicamentos que não foram utilizados e que se encontram nas gavetas do dia anterior em bom estado de conservação regressam à farmácia e faz-se a sua revertência no sistema, no entanto, notei nas farmacêuticas do HNSA um elevado sentido crítico e bastante proatividade no que toca à farmácia clínica e, estas devoluções, também se revelavam importantes pois, se nos dias seguintes, existissem dúvidas acerca da *compliance* do utente, era possível verificar se o mesmo tinha feito a medicação ou não, sendo um fator essencial para se retirarem conclusões.

No meu estágio, acompanhei e realizei, com supervisão, a validação de várias prescrições, encarreguei-me de atualizar a folha *excel* diariamente, presenciei o esclarecimento de dúvidas entre farmacêuticas e médicos prescritores e participei na dupla verificação das gavetas, familiarizando-me com os perfis farmacoterapêuticos.

#### **4.4. Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório**

Pela necessidade de maior vigilância, controlo, potencial carga tóxica, características das patologias para as quais são prescritos e/ou elevado custo, existem medicamentos dispensados em regime de ambulatório nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH). Esta dispensa tem como objetivo promover a adesão à terapêutica e contribuir para melhorar a efetividade e segurança dos medicamentos em questão. (8)

No HNSA, são dispensados medicamentos gratuitamente, encontrando-se os mesmos devidamente legislados, a doentes que não se encontram internados no hospital, mas que são seguidos regularmente. A prescrição é efetuada por meios eletrónicos e pode ter origem externa ao hospital ou ser proveniente da entidade hospitalar. No meu estágio, os medicamentos com os quais mais contactei na dispensa em ambulatório foram medicamentos biológicos destinados ao tratamento da artrite reumatóide e outras doenças autoimunes, medicamentos de urologia mais especificamente para o tratamento de neoplasias da próstata e ainda anticorpos monoclonais destinados ao tratamento da asma grave.

Para ser possível a dispensa de medicamentos em ambulatório, é necessária uma prescrição médica atualizada que tanto pode ser apresentada pelo utente como constar no GHAF. As prescrições são rececionadas, devidamente assinadas pela farmacêutica e pelo doente ou seu representante e arquivadas nos SF num *dossier* destinado a cada patologia. Para correta rastreabilidade do processo de dispensa em regime de ambulatório e melhor acompanhamento farmacoterapêutico do doente, é imprescindível que a informação se encontre organizada, desta forma, no *dossier*, para além da prescrição médica, encontra-se também arquivada a ficha do doente elaborada pelos SF do HNSA, fotocópias do cartão de cidadão ou bilhete de identidade e o termo de responsabilidade preenchido e assinado pelo utente e respetivo representante.

Com o intuito de aumentar a adesão à terapêutica e promover a correta utilização da medicação, o doente, durante a dispensa, é informado verbalmente sobre pontos fulcrais como modo de administração, efeitos adversos mais frequentes e precauções especiais, esta informação pode ser complementada com informação escrita como forma de facilitar a compreensão do doente. Quando já não é a primeira vez em que a medicação é dispensada, com o intuito de avaliar a adesão à terapêutica, a farmacêutica questiona acerca da adaptação, cumprimento da terapêutica, efeitos adversos sentidos e questões que eventualmente tenham surgido.

Aquando da dispensa, o farmacêutico não se deve apenas limitar a entregar a medicação, um exemplo claro foi o caso de um utente que veio levantar medicação para neoplasia da próstata 3 meses depois do previsto, o mesmo foi questionado se ainda tinha medicação em casa e disse que sim, tendo em conta que tinha de tomar 1 comprimido por dia, verificou-se que não estava a fazer a medicação corretamente, tendo sido depois alertado para a importância de fazer o tratamento corretamente.

Quando é dispensado um medicamento injetável que irá ser administrado no gabinete de enfermagem das consultas externas, de forma a minimizar erros resultantes de trocas de medicação, é registado o nome do doente na embalagem.

De forma a preservar as condições de conservação, os medicamentos que necessitem de estar refrigerados, são acondicionados em bolsas térmicas ou sacos com acumuladores e gelo de duração cedidos pelos SF ou que os doentes já trazem

Por fim, procede-se ao registo informático e à “saída” dos medicamentos no setor do ambulatório, sendo necessário introduzir os dados relativos ao número do processo do doente, a sua identificação ou do seu representante, se aplicável, a designação DCI, dosagem, número de unidades/quantidade dispensadas, respetivo lote e prazo de validade.

Para além das dispensas em ambulatório habituais, os SF do HNSA detém também de um serviço de Ambulatório denominado de Atendimento de Proximidade. Desta forma, a doentes que por razões devidamente justificadas, seja mais acessível levantar a medicação dispensada em regime ambulatório em Centros de Saúde ou até mesmo ao domicílio, o SF do HNSA preparam a mesma e enviam para estes locais, sendo a informação registada em fichas elaboradas pelos SF. Este foi um fator que valorizei muito no meu estágio, pois os SF do HNSA atuam muito em prol de facilitar o utente e aumentar a adesão à terapêutica.

Com o decorrer do meu estágio, foi-me dada a oportunidade de acompanhar as farmacêuticas em diversas dispensas de ambulatório e também de realizar alguns atendimentos sob supervisão.

Auxiliei também na implementação de inquéritos de satisfação que a partir de junho foram aplicados no serviço de ambulatório dos SF do HNSA com o intuito de analisar pontos a manter ou a melhorar.

#### **4.5. Distribuição de medicamentos após cirurgia em ambulatório**

A Cirurgia de ambulatório consiste na realização de intervenções cirúrgicas programadas, em que os doentes se deslocam ao hospital no próprio dia de intervenção e têm alta algumas horas depois, sem necessidade de pernoitar no hospital. (9)

Aquando da alta médica, os SF dispensam, sempre que necessário, medicação até cinco dias de tratamento após intervenção cirúrgica e que se enquadre nos seguintes critérios: analgésicos, com exceção de MEPs; anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e antieméticos.

No HNSA, os SF são informados com antecedência das datas e das cirurgias que irão decorrer, e, no dia das mesmas, recebem a prescrição para cirurgia de ambulatório devidamente preenchida e assinada pelo médico. A farmacêutica confere a receita e prepara a medicação prescrita individualmente, caso a medicação não seja prescrita, esta é preparada de acordo com o protocolado para o caso em questão. De seguida, a medicação do doente em causa é colocada em envelopes que se encontram devidamente identificados com etiquetas com DCI e dosagem, estes são colocados num saco que é selado e identificado com uma etiqueta com os dados do doente. Por fim, a medicação é encaminhada para o serviço e entregue ao doente no momento da alta.

Durante o meu estágio, colaborei na preparação da medicação pós cirurgia de ambulatório de vários doentes, tanto com prescrição médica, como sem.

#### **4.6. Venda de medicamentos em regime de exceção**

Quando na localidade em questão não exista farmácia particular, em emergências individual ou coletiva, em casos que no mercado local os medicamentos necessários não se encontrem disponíveis ou em que as farmácias pertençam a Santas Casas da Misericórdia e já possuam alvará de venda ao público, é possível vender medicamentos no SF, garantindo assim, o acesso a medicamentos e a prestação de cuidados de saúde em ocasiões devidamente justificadas. (10)

Durante o meu estágio, não presenciei a venda de nenhum medicamento, mas assisti a um esclarecimento via telefónica a um utente que necessitava de sucralfato, tendo a farmacêutica explicado que teria de ser apresentado o carimbo de três farmácias comunitárias diferentes em como o medicamento estava esgotado para ser possível a sua venda. Este foi um caso curioso pois no meu estágio anterior, em farmácia comunitária, o sucralfato foi de facto um medicamento para o qual tínhamos utentes que aguardavam o seu retorno, e notei que a FH detinha de um *stock* elevado deste medicamento. Desta forma penso que é essencial existir esta possibilidade de venda

de medicamentos nos SFH, de forma excepcional e justificada, para se conseguir satisfazer as necessidades mais urgentes de alguns utentes.

## **5. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais**

### **5.1. Hemoderivados**

Os hemoderivados definem-se como medicamentos derivados de sangue ou plasma humano e todo o seu processo de requisição, distribuição e administração encontra-se regulamento pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro (11) que deve ser rigorosamente seguido pois é necessário existir uma rastreabilidade aumentada destes medicamentos pelo seu elevado risco de contaminação e de transmissão de doenças infetocontagiosas.

O processo de distribuição de hemoderivados inicia-se com a sua requisição feita pelos serviços. O fornecimento destes é efetuado após apresentação da prescrição médica e todos os hemoderivados requisitados e administrados devem ser registados num impresso próprio para o efeito, o modelo nº1804, exclusivo da Imprensa Nacional-Casa da Moeda S.A., este é constituído pela “Via Farmácia” e “Via Serviço”. Atualmente, como forma de facilitar todo o processo, o mesmo já é informaticamente realizado através do GHAF, não sendo necessário os impressos em papel, à exceção do serviço de Urgência que ainda não realiza os pedidos informaticamente.

Inicialmente, confirma-se os quadros A de identificação do médico prescritor e do doente e o quadro B que contempla a requisição/justificação clínica, como forma de verificar se foram corretamente preenchidos. De seguida, tanto a prescrição como o campo C que diz respeito ao registo de distribuição, são validados, registando-se o nome do medicamento, dose, quantidade dispensada, lote, laboratório de origem/fornecedor e número de certificado de aprovação de lote emitido pelo INFARMED, I.P.. Posteriormente, os hemoderivados requisitados são separados e todas as embalagens originais são identificadas com etiquetas que contém o nome, idade, cama e serviço do doente. Os mesmos seguem para os serviços com uma etiqueta com um código e com o dia e hora de administração que a equipa de enfermagem necessita de registar no sistema para conseguir administrar o medicamento, minimizando-se os erros associados à administração de medicação. Por fim, a farmacêutica regista a “saída” dos hemoderivados num setor específico para esse fim, anotando as quantidades, prazos de validade e lotes dispensados. Após este registo, um documento comprovativo é impresso e assinado pela farmacêutica responsável e segue para o serviço juntamente com os hemoderivados. Após administração, a equipa de enfermagem preenche o quadro D da “Via Serviço”, ficando esta via arquivada no processo clínico do doente. A farmacêutica deve ainda certificar o registo de administrações e caso não sejam administrados todos os hemoderivados requisitados, os mesmos devem ser devolvidos à farmácia e a farmacêutica responsável procede ao registo de devolução no sistema informático.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de validar informaticamente prescrições de hemoderivados, nomeadamente Albumina Humana a 20% e de ver como todo o processo se realiza recorrendo ao GHAF, auxiliiei também na distribuição de imunoglobulinas antitetânicas

para o serviço de Urgência e neste caso realizei o procedimento manualmente, preenchendo o impresso próprio para o efeito. O facto de recentemente se ter tornado possível realizar este processo automaticamente, facilita todo o circuito pois permite poupar tempo e que fique tudo em registo informático, minimizando perdas de informação.

## **5.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)**

Os MEPs, são medicamentos que contém os princípios ativos compreendidos nas tabelas do anexo do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (12). Pelo facto de que estas substâncias podem levar a consumos abusivos e conseqüentemente dependência, necessitam de ser sujeitos a um circuito de distribuição especial e de estarem armazenados de forma segura, localizando-se nos SF do HNSA em armários individualizados com fechaduras de segurança. Importa referir que só o farmacêutico, ou quem o substitua na sua ausência ou impedimento, pode dispensar receitas que contenham este tipo de medicamentos.

Nos diversos serviços do HNSA, os MEP estão armazenados nas enfermarias, havendo para cada um, um *stock* previamente definido de acordo com as necessidades e consumos específicos.

Quando, de acordo com prescrição médica, há administração de um MEP, a equipa de enfermagem deve, obrigatoriamente, preencher o Anexo X da Portaria n.º 981/98 de 8 de junho (3). Neste são preenchidos o nome do doente, cama ou processo associado, quantidade prescrita e fornecida, assinatura e data. Neste anexo, preenchido pelas farmacêuticas aquando reposição de *stocks*, constam também os campos do nome da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, código respetivo do medicamento, número do anexo sequencial e código interno do serviço. Atualmente, e à semelhança dos medicamentos hemoderivados, este anexo já se encontra em formato digital, podendo ser preenchido informaticamente recorrendo ao GHAF. Mais uma vez, o mesmo não se aplica ao serviço de Urgência, sendo neste a requisição feita recorrendo ao registo no livro de requisições de MEP designado por Anexo X que é constituído por folhas autocopiativas com original e duplicado.

Quando a folha já se encontra totalmente preenchida pelo serviço, a mesma é devolvida aos SF e verificada pelas farmacêuticas, sendo preparados novos anexos com as mesmas quantidades e os mesmo princípios ativos. Após preenchimento das folhas quer informaticamente ou manualmente, são separadas as quantidades respetivas de MEP a repor e são colocados em pastas identificados com o nome do serviço a que se destinam. Posteriormente, faz-se o registo de saída de MEP no sistema informático, imprime-se o documento comprovativo e a farmacêutica responsável assina, de seguida, entregam-se os MEPs nos serviços juntamente com o documento comprovativo, ou com os novos anexos quando aplicável, que após verificação das quantidades são assinados.

Os SF têm acesso informático ao *stock* de MEPs existente em cada serviço, habitualmente às segundas, quartas e sextas, realiza-se um controlo deste com o intuito de repor a medicação em

falta. Mensalmente, verificam-se também os prazos de validade e caso algum se esteja a aproximar, os mesmos podem ser trocados por outros da FH ou por outros de maior prazo que estejam num serviço com maior rotatividade daquele medicamento específico com o objetivo de minimizar o desperdício.

No meu estágio, participei em todo o processo dos MEPs, sob supervisão das farmacêuticas, neste recebi e conferi anexos dos serviços, registei novas folhas para as requisições, preparei a medicação a repor, procedi ao registo de “saída” informático, verifiquei o *stock* dos serviços, procedi à entrega e reposição dos mesmos e fiz a conferência dos prazos de validade com a farmacêutica. Mais uma vez, notei que o facto de já ser possível realizar este processo maioritariamente de forma informática facilita todo o circuito de distribuição.

Adicionalmente, os SF do HNSA, encontram-se inseridos no Programa de Substituição Opiácea com Metadona, que faz uma avaliação e acompanhamento dos tratamentos para pessoas toxicodependentes. Desta forma, ao abrigo do Centro de Respostas Integradas, os TSDT dos SF do HNSA, preparam, semanalmente, soluções de metadona armazenadas em frascos ou saquetas de dose diária, de acordo com as doses estabelecidas para cada doente em específico. Posteriormente, as preparações de metadona são colocadas numa maleta com as gavetas de cada doente devidamente identificada e são entregues no Centro de Saúde de Seia acompanhadas do respetivo guia de transporte assinado pelo responsável dos SF que entregou e pelo motorista. Este serviço, disponibilizado pelos SFH do HNSA constitui mais um exemplo de como estes desempenham também um papel importante não só na comunidade que se encontra em ambiente hospitalar.

## **6. Farmacotecnia**

### **6.1. Preparação de citotóxicos**

A preparação de fármacos citotóxicos foi uma das componentes que realizei no HSM.

A preparação da terapêutica injetável de citotóxicos envolve o manuseamento de fármacos que inibem ou diminuem a divisão de células neoplásicas, podendo atingir as células malignas, mas também as células normais, sendo um processo que exige uma segurança acrescida quer para a preparação dos mesmos quer para o manipulador.

Para garantir as condições que estes fármacos exigem, a sua preparação é realizada numa zona específica para o efeito e onde entram apenas pessoas devidamente autorizadas. Neste local existem várias divisões destacando: a zona de pré-preparação, armazenamento e validação das prescrições médicas; a zona de vestiário; a antecâmara e a zona limpa de manuseamento onde se encontra a câmara de fluxo de ar laminar vertical da classe II, tipo B. Importa salientar que na zona de armazenamento os fármacos estão armazenados de acordo com as especificidades de cada um.

Nos SF do HSM existem várias normas e procedimentos a ter em conta como é o caso dos procedimentos da reconstituição de fármacos citotóxicos e procedimentos em casos de extravasamento, os quais tive a oportunidade de analisar numa fase inicial de forma a familiarizar-me com esta área.

No HSM, estava encarregue da preparação destes fármacos um TSDT e da validação das prescrições e supervisão das respetivas preparações das farmacêuticas, no entanto, para garantir uma maior segurança, e como o tempo limite de exposição aos citotóxicos é limitado, a equipa é rotativa e todos os recursos humanos alocados tanto à preparação destes fármacos como à limpeza das áreas limpas devem ter formação prévia para desempenhar as suas tarefas.

Todo o processo de preparação de citotóxicos é iniciado com a prescrição dos fármacos, esta segue protocolos específicos formulados com base nas *guidelines* internacionais, encontrando-se os ciclos de quimioterapia definidos com a respetiva sequência de fármacos a administrar, posteriormente as doses são calculadas tendo em conta a superfície corporal, peso e altura do doente em questão. No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de contactar maioritariamente com prescrições de ciclos de quimioterapia para neoplasias da mama, do trato digestivo maioritariamente colón e reto, do trato respiratório e hematológicas. De referir que, todas as prescrições realizadas são enviadas todas as sextas-feiras aos SF com o intuito de os mesmos terem acesso à informação necessária para que a possam verificar e preparar o material necessário para a semana seguinte com a devida antecedência.

No dia do tratamento, as farmacêuticas responsáveis validam todas as prescrições que incluem tanto a quimioterapia que terá de se preparar como a terapia de suporte que deve ser enviada para os serviços quer para tratamento prévio quer para o doente levar para casa para tratamento posterior. Para ser possível iniciar a validação é imperativo que o médico e o enfermeiro autorizem os tratamentos no próprio dia, uma vez que pode haver alterações do estado de saúde do doente e dos seus parâmetros bioquímicos e antropométricos influenciando os ciclos de tratamento. Toda esta verificação e gestão é feita recorrendo ao GHAF.

Simultaneamente à validação, a farmacêutica prepara o material de cada doente e imprime as etiquetas referentes ao mesmo e que serão colocadas nos medicamentos. Nas etiquetas consta o nome do doente, número do processo, DCI dos fármacos, reconstituintes e posologia respetiva.

Após término da validação, juntamente com o TSDT a farmacêutica organiza todo o material necessário à manipulação de fármacos citotóxicos, sendo este devidamente limpo e desinfetado com álcool a 70% e colocado em tabuleiros metálicos. O material é posteriormente colocado no *transfer* que faz a conexão entre a sala limpa e a de validação, este é constituído por duas portas e detentor de um sistema de segurança que impede que as mesmas estejam abertas

simultaneamente, impedindo a contaminação do ar no interior da câmara e possível comprometimento da segurança da manipulação.

Antes de iniciar a preparação existem exigências que devem ser cumpridas de forma a evitar que haja contaminação na manipulação e garantir a segurança do operador. Requisitos obrigatórios de quem entra na câmara são: retirar a bata branca e todos os acessórios e vestir fatos descartáveis; colocar a proteção dos sapatos, touca máscara e óculos de proteção; proceder à descontaminação e lavagem assética das mãos; vestir batas esterilizadas e impermeáveis com aperto nas costas e punhos justos de elástico e terminar com a colocação das luvas esterilizadas por cima da bata.

A câmara destinada a este tipo de preparações confere segurança tanto ao operador como ao meio ambiente e a diferença de pressão existente entre a sala limpa com pressão negativa e a antecâmara com pressão positiva permite diminuir possíveis contaminações do ambiente interno pois impede a entrada de ar exterior.

Aquando entrada na zona limpa o espaço é devidamente preparado e desinfetado e inicia-se a preparação dos fármacos citotóxicos por um TDST e respetiva supervisão e validação dos passos pela farmacêutica.

Terminada a manipulação e preparação dos fármacos citotóxicos, as embalagens embrulhadas em papel de alumínio, mesmo as que não sejam fotossensíveis como preconizado nos procedimentos internos da instituição, são identificadas com a respetiva etiqueta do doente e armazenadas numa mala hermética e refrigerada para serem levadas para o serviço e chegarem ao doente nas condições de estabilidade apropriada.

Por fim, desinfetam-se novamente as superfícies e deixa-se a câmara ligada por mais 15 minutos. Importa também salientar que a mesma deve ser ligada pelo menos 30 minutos antes do início da manipulação. A eliminação de resíduos citotóxicos é feita por incineração, sendo todos os resíduos colocados no contentor vermelho.

Em caso de derrame de citotóxicos, existe um estojo de acidentes com vestuário descartável e utensílios como compressas e toalhas absorventes, contentor rígido estanque, pinça metálica, material de demarcação e saco de lixo plástico espesso de cor vermelha.

Quanto ao controlo microbiológico, enquanto estagiei foi realizado o método das dedadas de luva e das placas de contacto, estando definida a periodicidade de 15 dias para realização deste controlo nos procedimentos internos dos SF do HSM.

No decorrer do estágio acompanhei a validação das prescrições médicas bem como observei toda a manipulação dos citotóxicos, tendo sido possível distinguir tanto os métodos de assepsia como procedimento e normas aplicados como é o caso de se iniciar sempre pela manipulação de

anticorpos monoclonais e só depois se passar aos citotóxicos. Pude ainda reconhecer os casos em que eram necessárias reconstituições, outros em que apenas se realizavam diluições, a existência fármacos destinados a serem colocados em bombas de libertação controlada para os utentes levarem para casa, entre outras especificidades para a preparação de cada fármaco.

Adicionalmente tive a oportunidade de assistir a um pedido de AUE, para Amivantamab, neste caso em específico, para o tratamento de um doente com cancro do pulmão de não pequenas células avançado, com mutações de inserção no Exão 20 do recetor do fator de crescimento epidérmico, após falha da terapia à base de platina.

Toda a área de citotóxicos apresenta atualizações constantes e regulares que exigem bastante foco por parte dos farmacêuticos requerendo que os mesmos acompanhem a evolução. Para mim, é também uma das áreas mais delicadas pois tem de existir um elevado sentido de responsabilidade no que toca à validação das prescrições e preparação dos fármacos, sendo uma das áreas onde considero o farmacêutico essencial no sentido em que pode atuar de forma a amenizar as condições fisiopatológicas deste tipo de doentes e ajudá-los a encontrar novas formas de tratamento, quando assim o é necessário.

## **6.2. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis**

Medicamento manipulado entende-se como qualquer fórmula magistral, ou seja, medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos SF de acordo com uma receita médica específica para um doente, preparada e dispensada sob a responsabilidade de um farmacêutico. (13)

Tendo em conta a industrialização atual, a necessidade de preparação de medicamentos manipulados tem diminuído, no entanto, notei que existe uma grande diferença perante a maior necessidade de medicamentos manipulados em contexto hospitalar comparativamente a farmácia comunitária, tendo em conta a diversidade de necessidades terapêuticas e as características individuais dos utentes.

De acordo com as boas práticas na preparação de medicamentos manipulados aprovadas, esta deve ser feita num laboratório adequado com bancadas, armários, equipamentos, materiais e matérias-primas necessárias, garantindo as condições necessárias à segurança, qualidade e eficácia do medicamento em questão. No HNSA, o laboratório destinado e estas preparações encontra-se devidamente equipado de acordo com a deliberação nº 1500/2004 de 7 de dezembro. (14)

Durante o meu estágio tive a oportunidade de presenciar a preparação de Nistatina Composta indicada para o tratamento de mucosites, maioritariamente desencadeadas por agentes quimioterapêuticos.

O processo inicia-se com a prescrição médica, análise e validação da mesma por parte da farmacêutica. De seguida procede-se ao preenchimento da Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado (anexo 3) onde consta o nome do mesmo, teor das substâncias ativas, forma farmacêutica, quantidade a preparar, número do lote, data de preparação, matérias primas a utilizar, respetivos cálculos, quantidades requeridas, procedimento detalhado, ensaios de verificação a realizar no fim da preparação de modo a garantir a conformidade, data de validade, condições de conservação, nome do médico prescritor, serviço hospitalar e nome do doente.

De seguida, o TSDT prepara o manipulado seguindo-se pelas Boas Práticas Farmacêuticas que constam no anexo da Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho (13) enquanto a farmacêutica responsável supervisiona e valida o procedimento. No final, a ficha de preparação é assinada e datada pelo TSDT e pela farmacêutica responsável, sendo arquivada num *dossier* específico. De seguida procede-se ao preenchimento informático do rótulo e impressão de dois exemplares do mesmo, um para colocar na embalagem do produto final, outro para anexar à ficha de preparação.

O rótulo, figura 13, contém informações essenciais destacando: a composição quantitativa e qualitativa do manipulado; lote; data de preparação; prazo de validade; condições de conservação; via de administração e identificação do doente e do serviço.

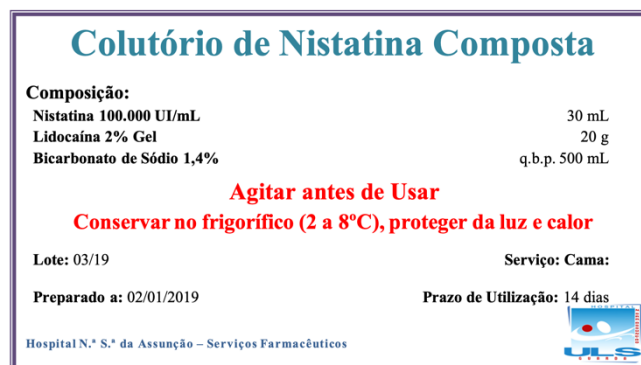


Figura 13-Rótulo do Colutório de Nistatina Composta

## 7. Reembalagem

Medicamentos que não existam no mercado na dose prescrita e necessitem de ser fracionados, medicamentos acondicionados em frascos ou embalagens multidose, medicamentos fornecidos em blister individualizado mas sem rótulo individualizado requerem que nos SFH se proceda à sua reembalagem, rotulagem ou reetiquetagem. No entanto deve ser sempre assegurada a segurança e qualidade do medicamento.

O procedimento de reembalagem e rotulagem permite que o medicamento se apresente de forma individualizada, em dose unitária, ou seja, para ser administrado não precisa de nova manipulação, reduzindo o tempo de enfermagem dedicado à preparação da medicação bem como

os riscos de contaminação e de administração, garante a correta identificação do medicamento reembalado, protege o medicamento dos agentes ambientais e garante que o mesmo pode ser utilizado com segurança, rapidez e comodidade. (2)

No que à rotulagem diz respeito, é obrigatório que no rótulo constem as seguintes informações: princípio ativo, dosagem, prazo de validade, lote de fabrico. Adicionalmente pode constar o nome comercial, lote de reembalagem e código de barras.

No HNSA, o TSDT elabora o rótulo de acordo com o código de cores previamente descrito, em formato informático e regista na folha de Registos de Reetiquetagem de Medicação do respetivo mês informações como: a data, o DCI, dosagem, laboratório, lote, prazo de validade e número de comprimidos a rotular, assinando e entregando o mesmo ao AT para que este proceda à reetiquetagem dos medicamentos. Na reetiquetagem é colocado no *blister*, o rótulo do medicamento e verificado na folha de registo se a informação está conforme, colocando um exemplo do rótulo nessa mesma folha e assinando para posteriormente a farmacêutica conferir e assinar novamente a folha, todo este processo garante que não existem erros de rotulagem permitindo que o mesmo seja armazenado.

No que toca à reembalagem, de acordo com o Manual da Farmácia Hospitalar, os equipamentos destinados a este procedimento devem garantir condições de segurança de forma a permitir que um medicamento embalado se mantenha eficaz e seguro. (2)

No HNSA, utiliza-se a máquina semiautomática e, após se ter terminado a reembalagem, é colocado um rótulo na manga obtida, pelo TSDT que verifica o lote, validade, dosagem, DCI e a quantidade reembalada. Também para este procedimento existe uma folha de Registo de Reembalagem de Medicamento (anexo 4) do respetivo mês onde consta a data de reembalagem, a DCI, dosagem, laboratório, lote, prazo de validade, número de comprimidos reembalados, dosagem final, lote atribuído e validade atribuída, nesta folha é também colado um exemplo do rótulo e assinada a folha pelo TSDT. Por fim, a farmacêutica confere toda a informação do medicamento inicial e do reembalado e assina a folha de registo, para ser possível finalizar com o armazenamento do medicamento.

Todo este processo de registo e a existência das folhas de registo facilita o controlo e a rastreabilidade do medicamento reembalado, pois a partir do momento que este é retirado da embalagem original é mais fácil a existência de erros, desta forma, é essencial que todo o processo seja devidamente verificado e controlado.

## **8. Farmácia Clínica**

A farmácia clínica visa otimizar a utilização de medicamentos para alcançar objetivos centrados na pessoa e na saúde pública, abrange atividades cognitivas, gerenciais e interpessoais

abrangendo todas as etapas do processo de uso de medicamentos e gera conhecimento que influencia a tomada de decisões clínicas. (15)

Atualmente, refere-se que os farmacêuticos devem, cada vez mais, ser farmacêuticos clínicos, com intervenções proativas e “sair” da farmácia de forma a focar mais a sua área de atuação também no doente.

Na minha opinião, a farmácia clínica é o futuro, e enquanto farmacêuticos hospitalares é crucial sair das zonas de conforto e mostrar que estamos cá não só para o medicamento, mas também para as pessoas, enquanto estagiei, tive a oportunidade de me envolver mais nesta área, tendo sido a que mais interesse me despertou.

### **8.1. Farmacocinética clínica**

A Farmacocinética Clínica ao conjugar princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, permite a otimização da terapêutica farmacológica através da individualização posológica. (16)

Habitualmente, a farmacocinética clínica aplica-se a fármacos que apresentam: margem terapêutica estreita; correlação entre concentrações séricas e a resposta farmacológica; ausência de correlação entre as doses administradas e os efeitos farmacológicos observados; variabilidade inter e/ou intra-individual dos parâmetros farmacocinéticos; uma farmacocinética dependente de fatores clínicos na absorção e eliminação e em casos de inexistência de outros indicadores clínicos ou laboratoriais adequados e de interpretação mais acessível. (16)

A farmacocinética envolve o sistema absorção, distribuição, metabolismo e excreção. O conhecimento destes processos revela-se essencial para determinação ou modificação das dosagens dos doentes, pois a resposta obtida após administração de determinada dose é muito variável de doente para doente, podendo observar-se ineficácia ou mesmo toxicidade.

Como referido, realizei esta componente de estágio no HSM, deste modo, intervi na monitorização de alguns medicamentos, com o intuito de otimizar a terapêutica, essencialmente em antibióticos como é o caso da vancomicina e de aminoglicosídeos como a gentamicina e amicacina.

Um exemplo de um caso que intervi foi na monitorização de vancomicina de um utente que estava em tratamento com a mesma já há um longo período de tempo. Este processo inicia-se com a colheita de sangue por parte do enfermeiro que deve ser mais ou menos 15 minutos antes da perfusão, para determinação do VALE, diretamente relacionado com o tempo, quanto ao PICO, diretamente relacionado com a concentração, na prática habitual não é necessário no caso da vancomicina pois esta é tempo-dependente ao contrário dos aminoglicosídeos que são concentração-dependente.

Para os passos seguintes, no HSM, recorre-se ao *software* informático, *Precise PK*, que permite avaliar as doses e frequências possíveis baseando-se no cálculo da área sob a curva (AUC), do pico e do vale, adicionalmente, existe no programa, a funcionalidade de simular o ajuste expectável da dose ou frequência de acordo com o doente tendo em conta os diferentes estados fisiopatológicos da pessoa.

Após colheita e análise dos resultados do doente em questão, os resultados foram inseridos no programa informático bem como as informações do mesmo como peso, altura e idade. Com a inserção dos dados, o programa permitiu obter o modelo farmacocinético específico do doente, obtendo-se um gráfico com a previsão da AUC para o esquema posológico. No caso em questão a AUC estava mais elevada quando comparada aos valores supostos, determinando-se que a dose atual era tóxica para o doente, tendo sido necessária uma redução da dose, mas com manutenção da frequência de administração.

Posteriormente adicionámos o resultado da análise à ficha do doente, bem como os ajustes necessários para o médico consultar e ajustar, se necessário. Para a equipa de enfermagem saber que dose administrar ao doente numa próxima toma, esta foi adicionalmente contactada por telefone para garantir que a informação era corretamente transmitida. Por fim, requisitamos novas análises ao laboratório para realização de novo doseamento.

Esta componente despertou bastante o meu interesse pois é uma área na qual o farmacêutico intervém ativamente, caracterizando-se como uma área dinâmica devido à variabilidade inter e/ou intra-individual dos parâmetros farmacocinéticos, sendo necessário estar a par das necessidades individuais dos doentes para desta forma garantir individualizações posológicas com o intuito de aumentar a segurança e eficácia do medicamento como forma de melhorar a qualidade de vida do doente.

## **8.2. Farmacovigilância**

A farmacovigilância destina-se a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados com os medicamentos, esta surge da necessidade de vigilância pós-comercialização dos medicamentos e produtos de saúde e da avaliação permanente da relação benefício-risco em condições normais de utilização.

Os farmacêuticos hospitalares devem ter um papel interventivo na deteção de RAMs bem como na sua notificação ao INFARMED I.P., devendo a FH facilitar a comunicação por parte dos utentes que são a principal fonte de notificação de reações adversas e incidentes adversos e profissionais, fornecendo-lhes informação e ajudando na notificação.

No decorrer do meu estágio, não foi necessário notificar nenhuma RAM, no entanto, estive sempre alerta para possíveis RAMs, como é exemplo nas dispensas em ambulatório onde os utentes eram sempre questionados como estava a correr a terapêutica e como se sentiam.

### **8.3. Reconciliação Terapêutica**

De acordo com a norma número 018/2016 da DGS, a reconciliação da medicação é um processo de análise da medicação de um doente sempre que existam alterações na medicação, com o objetivo de evitar discrepâncias nomeadamente omissões, duplicações ou doses inadequadas, promovendo a adesão à medicação e contribuindo para a minimização de erros associados à medicação. (17)

O farmacêutico, como especialista do medicamento, deve ter uma intervenção ativa no que toca à reconciliação da medicação aquando transição de cuidados de saúde, contribuindo para reduzir os erros de medicação, o risco de eventos adversos, os gastos associados com a medicação e promover a adesão à terapêutica.

No HNSA a Reconciliação Terapêutica (RT) é da responsabilidade dos SF. Aquando admissão no serviço de convalescença procede-se à recolha de toda a informação referente à história clínica e terapêutica do doente em questão. Após obtenção da lista completa de medicação pré-hospitalar, compara-se com a prescrição ativa após admissão e procede-se à sua análise, se existirem discrepâncias procede-se ao seu esclarecimento junto do médico prescriptor, registando-se as decisões finais na “lista de medicamentos do doente”.

De salientar que após obtenção e análise dos dados, a medicação não prevista do doente é armazenada nos SF em armários e gavetas respetivas de cada doente, caso seja necessário após admissão hospitalar, esta passa a ser enviada no SDIDDU, juntamente com a restante medicação prescrita pelo médico.

Quando se aproxima a data de alta do doente, procede-se à sua preparação, sendo atualizada a “lista de medicamentos do doente” (anexo 5), nesta são registados os medicamentos utilizados pelo doente a realizar no domicílio, posologia e observações necessárias. No dia da alta, a ficha é novamente revista pela farmacêutica e comparando com a prescrição médica são esclarecidas possíveis incongruências. De forma que a ficha seja mais apelativa e de fácil compreensão para o doente são utilizadas cores diferentes para os inaladores (azul), insulina (verde) e os medicamentos SOS encontra-se separados dos medicamentos crónicos.

No decorrer do meu estágio tive a possibilidade de realizar as RT, analisando as prescrições médicas e comparando com a medicação não prevista para depois discutir com a farmacêutica as incongruências detetadas, tendo sido maioritariamente omissões e dúvidas relacionadas com as doses. De seguida procedia ao preenchimento da lista dos medicamentos de cada doente e à sua atualização quando o doente tinha alta, sendo tudo por fim revisto pela farmacêutica.

Tive também a oportunidade de ajudar a Dr.<sup>a</sup> Carmo na tentativa de implementação da RT de forma informática, pois seria uma mais-valia para os SF na recolha de informação e na minimização do tempo despendido, no entanto e após reunião com o serviço que desenvolveu esta

modalidade no GHAF considerámos que o modelo ainda não estava totalmente adaptado ao farmacêutico e deveria ser melhorado, optando assim por se continuar com o procedimento atual.

Considero que esta é uma tarefa que valoriza o farmacêutico e na qual o mesmo se deve continuar a esforçar para ser interventivo pois como profissionais de saúde, é essencial que a nossa ação seja centrada no doente e que atuemos no sentido de evoluir no que toca à Farmácia Clínica.

## 9. Ensaios clínicos

De acordo com a Lei nº21/2014, de 16 de abril, ensaio clínico define-se como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”. (18)

Enquanto estive no HSM foi-me explicado todo o processo dos medicamentos experimentais. Neste existe nos SF um Gabinete de Ensaios Clínicos equipado com dispositivos eletrónicos necessários, um frigorífico de armazenamento dos medicamentos experimentais de frio e dois armários de armazenamento de medicamentos experimentais não termolábeis. Nesta sala existem também os respetivos *dossiers* atualizados e preenchidos de cada medicamento experimental existente no HSM. Nos locais de armazenamento dos respetivos medicamentos experimentais existe também um *logger* que transmite informação das condições de armazenamento, em tempo ao real, ao promotor, sendo este a pessoa singular ou coletiva responsável pela conceção, realização ou financiamento do ensaio. Cabe aos SF do HSM a gestão do circuito do medicamento experimental da ULSG, incluindo-se neste processo os passos de: receção; dispensa; elaboração de registos e garantia de armazenamento adequado e avaliação da *compliance*, garantindo a segurança e transparência deste circuito, reportando todos os registos ao promotor.

O farmacêutico apresenta um papel essencial na integração de ensaios clínicos pois ao gerir o circuito dos medicamentos experimentais é um dos elos mais importantes entre o promotor e o doente a quem vai ser administrado o medicamento.

Num hospital ideal deveriam existir farmacêuticos alocados apenas à parte dos ensaios clínicos, no entanto, e pela falta de recursos humanos que se verifica atualmente, é difícil que exista este destacamento, o que considero que deve ser um desafio a ser contornado de forma a permitir que esta área continue a fazer parte das responsabilidades dos farmacêuticos.

## **10. Informação do medicamento**

Uma das responsabilidades dos farmacêuticos é facultar informação sobre medicamentos e dispositivos médicos, junto dos profissionais de saúde e dos doentes, de modo a promover a sua correta utilização.

No meu período de estágio no HNSA foi-me alguma vezes pedido, pela farmacêutica responsável a consulta de RCM de alguns medicamentos de forma a facultar informação a outros profissionais de saúde e doentes.

Um exemplo que destaco, é o caso do tratamento da paramiloidose que é realizado nas instalações do HNSA e no qual intervi na preparação da medicação necessária. Estes doentes têm um protocolo específico de tratamento que inclui Patisiran, Paracetamol, Famotidina e Dexametasona. A dada altura do tratamento foi notado que dois doentes tiveram episódios de diarreia graves, mesmo estando esta reação descrita como complicação da doença, foi questionado se os medicamentos poderiam estar a agravar a situação, desta forma, consultei os RCMs dos medicamentos respetivos para confirmar se nenhum deles apresentava esta sintomatologia como efeito adverso. Como nenhum apresentava, e após verificar possíveis interações medicamentosas com antidiarreicos sugeri os doentes iniciarem Loperamida, no entanto, a farmacêutica responsável averiguou e verificou que os mesmos já faziam esta medicação em casa.

Outro exemplo, foi o desenvolvimento de guias informativos, nos quais trabalhei, através da consulta de RCMs, para afixação nos serviços do hospital, com informações que contemplavam: indicações terapêuticas, modo de preparação, modo de administração e outras observações para medicamentos como o antídoto do Dabigatrano (anexo 6) e a antitoxina do veneno de víbora, que sendo novas aquisições do hospital, necessitavam a transmissão de informação, sendo os SF responsáveis por esta tarefa.

## **11. Comissões Técnicas**

A existência de Comissões Técnicas especializadas em todos os hospitais é de extrema importância, estas são estruturas de carácter consultivo que têm como função apoiar o conselho de administração (CA) de forma a ser assegurada a qualidade dos serviços prestados ao doente.

Atualmente na ULSG existem 11 Comissões Técnicas, no entanto, neste relatório apenas abordarei a Comissão de Ética para a Saúde, a CFT e o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antibióticos (PPCIRA), tendo em conta que nestas é obrigatória a presença de um farmacêutico nas equipas multidisciplinares.

### **11.1. Comissão de Ética para a Saúde**

Esta comissão rege-se pelo Decreto-Lei n.º 80/2018 de 15 de outubro (19) e tem como objetivos: salvaguardar o princípio da dignidade e integridade da pessoa humana; emitir pareceres, relatórios e recomendações sobre questões éticas relacionadas com atividades da respetiva instituição e divulgar princípios gerais da bioética na respetiva instituição. A mesma é constituída por: uma farmacêutica hospitalar, três médicos, uma psicóloga clínica, um teólogo e uma enfermeira.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de, juntamente com a Dr.<sup>a</sup> Carmo, comunicar com esta comissão pois necessitávamos que a mesma aprovasse um trabalho por nós realizado que será descrito em capítulo próprio. Este contacto fez-me entender todo o processo necessário para determinadas atividades da respetiva instituição que envolvam questões éticas.

### **11.2. Comissão de Farmácia e Terapêutica**

A Comissão de Farmácia e Terapêutica rege-se pelo Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março de 2017 (20). Compete à CFT: atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos; pronunciar-se sobre a adequação da terapêutica prescrita aos doentes; selecionar no FNM a lista de medicamentos que serão disponibilizados pela instituição; monitorizar os dados resultantes da utilização de medicamento; disponibilizar pareceres acerca da utilização dos medicamentos na instituição; analisar os custos da terapêutica imputados em cada serviço hospitalar; promover estratégias efetivas na utilização racional do medicamento e colaborar com o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF).

Na ULSG a CFT é constituída por médicos e farmacêuticos, estando a farmacêutica responsável dos SF do HNSA integrada nesta.

No decorrer do meu estágio, a CFT reunia todas as quintas-feiras, salvo raras exceções, normalmente a Dr.<sup>a</sup> Carmo colocava-me a par de algumas decisões tomadas nas reuniões maioritariamente relativas à aprovação de medicamentos biológicos para novos utentes e de financiamento para suplementos nutricionais.

### **11.3. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antibióticos**

O PPCIRA é regulamentado pelo Despacho n.º 10901/2022 de 8 de setembro (21) e tem como objetivos: reduzir as taxas de infeção através do cumprimento obrigatório dos programas de vigilância epidemiológica nacionais e de infeção associada aos cuidados de saúde; promover o uso correto de antimicrobianos e diminuir taxas de microrganismos com resistência a antimicrobianos. Este programa está inserido em grupos de coordenação regional e local que trabalham como um todo de forma a cumprirem os objetivos.

No grupo de Coordenação Local do PPCIRA da ULSG fazem parte farmacêuticos do HSM.

## **12. Trabalhos Realizados**

No decorrer do meu estágio fui desafiada a elaborar um trabalho de pesquisa sobre os medicamentos biológicos dispensados no HNSA no serviço de ambulatório, como intuito de o submeter ao Congresso da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares e ao Congresso Nacional de Farmacêuticos de 2024.

O trabalho designado por “Experiência de Utilização de Medicamentos Biológicos no tratamento da artrite reumatoide e outras doenças autoimunes no Hospital Nossa Senhora da Assunção, ULS-Guarda”, iniciou-se com a recolha de dados, tendo como objetivos fazer uma contextualização geral sobre a dispensa destes no HNSA; analisar a sua evolução da despesa anual; comparar os medicamentos de referência com os biossimilares e caracterizar *switches* identificados. Após recolha dos dados, foram elaborados gráficos e analisados os resultados juntamente com a Dr.<sup>a</sup> Carmo, tendo sido escrito um resumo e elaborado o respetivo *poster* para aprovação da Comissão de Ética do hospital e caso aceite, posterior submissão aos congressos. (anexo 7)

Tive ainda a oportunidade de auxiliar na elaboração de um outro trabalho iniciado por outra estagiária do HNSA que desenvolveu guias informativos para doentes de ambulatório de urologia, este designado por “Promoção da Literacia em Saúde nos doentes de urologia do Hospital Nossa Senhora da Assunção-Guias Informativos”. A partir dos guias informativos elaborados desenvolvi o resumo a submeter aos congressos e o respetivo *poster*, tarefa que exigiu aprofundar o meu conhecimento no âmbito da literacia em saúde (anexo 8).

Atualmente, encontro-me a aguardar resposta quanto à aprovação dos resumos enviados para possível submissão do *poster*.

Ambos os trabalhos complementaram o meu período de estágio, sendo esta outra vertente na qual o farmacêutico deve, na minha opinião, estar constantemente inserido, pois este deve manter-se sempre informado e elaborar trabalhos de investigação de forma a contribuir para a constante partilha e inovação de informação juntamente com outros profissionais de saúde.

### **13. Conclusão**

O meu estágio em FH, foi uma experiência muito enriquecedora que me acrescentou imenso tanto a nível pessoal como profissional, permitiu-me aprofundar conhecimentos da área a aplicar alguns previamente adquiridos. O facto de ter frequentado a cadeira opcional de Farmácia Hospitalar no 4º ano fez-me sentir muito mais à vontade na parte teórica, sendo apenas necessário aplicá-la nos mais diversos contextos.

Existiram algumas valências nas quais não foi possível intervir nomeadamente na preparação da nutrição parentérica e das preparações extemporâneas estéreis pelo facto de nenhuma das instituições onde realizei o estágio possuir da câmara de fluxo de ar laminar horizontal, e na visita médica pois esta não é realizada no HNSA, no entanto, considero que todas as restantes atividades foram o mais diversificadas possível.

A FH é uma área dinâmica que todos os dias nos desafia, o farmacêutico desempenha um papel imprescindível nos hospitais desde a aquisição até à administração do medicamento e posterior avaliação da adesão à terapêutica e farmacovigilância.

A passagem por dois hospitais diferentes neste estágio preparou-me também para integrar equipas multidisciplinares no futuro e fez-me perceber que o trabalho em equipa deve ser sempre desenvolvido em prol do bem-estar do utente.

Hoje sinto-me agradecida e melhor preparada para o meu futuro profissional por ter tido a oportunidade de contactar com dois SF diferentes. Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Carmo por tão bem me ter recebido e integrado na sua equipa e todos os dias me ter dado oportunidades e desafiado a querer fazer mais e melhor, agradeço também ao Dr. Jorge Aperta por me ter recebido nas instalações do HSM e em especial à Dr.<sup>a</sup> Cristina que me orientou e se disponibilizou sempre a esclarecer-me enquanto lá estive.

Por último, agradeço a cada elemento da equipa técnica do HNSA, à Dr.<sup>a</sup> Carmo, à Dr.<sup>a</sup> Ana, Joca, Mariana, Margarida, Orlando e Tiago, por tão bem me terem recebido, por me terem feito sentir em casa mesmo quando passava a semana longe dela, por me terem ensinado e encorajado sempre a fazer mais e mais. Sei que serei melhor profissional pela oportunidade de ter integrado uma equipa tão trabalhadora e conhecedora das suas responsabilidades.

Termino, citando uma frase da Dr.<sup>a</sup> Carmo: “O que puder fazer para ajudar e facilitar a vida ao utente, faço”, presenciando ao trabalhar com ela a aplicação deste lema diariamente. Hoje sei que, enquanto futura profissional de saúde, é assim que quero ser e é este o objetivo que me irá mover.

## 14. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos-Conselho Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas da Farmácia Hospitalar. 2018.
2. Ministério da Saúde. Manual de Farmácia Hospitalar. 2005.
3. Ministério da Saúde. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Diário da República, 2ª Série, n.º 216/1998 1998 p. 13389.
4. Direção Geral da Saúde (DGS) 2015. Norma da Direção Geral da Saúde N.º 014/2015.
5. Direção Geral de Saúde 2014. Norma da Direção Geral de Saúde N.º 020/2014.
6. Direção Geral de Saúde 2011. Orientação da Direção Geral de Saúde N.º 008/2011.
7. Despacho Conjunto dos Gabinetes dos Secretários de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 30 de dezembro de 1991. Diário da República n.º 32, 2ª Série de 28 de janeiro de 1992 1991.
8. INFARMED 2021. Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar. [Online]. Disponível: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/o/Normas+de+prescriçã+e+dispensa+de+medicamentos+e+produtos+de+saúde+a+utentes+em+regime+de+ambulatório+hospitalar/5d6a8eff-6559-b37c-2b5a-e243d3b17136>
9. Website da Unidade Local de Saúde da Guarda [Online]. [accessed 2024 Jun 3]. Disponível: <https://www.ulsguarda.minsaude.pt/servicos/servicosclinicos/departamento1/servico-de-cirurgia-de-ambulatorio/>
10. Ministério da Saúde e Assistência - Direcção-Geral dos Hospitais. Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro. Diário do Governo n.º 40/1962, Série I de 1962-02-22 1962 p. 164-6.
11. Ministério da Defesa Nacional e da Saúde. Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro. Diário da República n.º 251/2000, Série II de 2000-10-30 2000 p. 17584-5.
12. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22 1993 p. 234-52.
13. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02 2004 p. 3441-5.
14. Ministério da Saúde - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro. Diário da República n.º 303/2004, Série II de 2004-12-29 2004 p. 19288-19288.
15. Dreischulte T, van den Bemt B, Steurbaut S. European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. *Int J Clin Pharm.* 2022 Aug;44(4):837-842. doi: 10.1007/s11096-022-01422-7.
16. Ordem dos Farmacêuticos-Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Boas Práticas em Farmacocinética Clínica. 2021.
17. Direção Geral de Saúde 2016. Norma da Direção Geral de Saúde N.º 018/2016.
18. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16 2014 p. 2450-65.
19. Saúde- Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro. Diário da República n.º 198/2018, Série I de 2018-10-15 2018 p. 4965-70.
20. Saúde-Gabinete do Ministro. Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. Diário da República n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17 2017 p. 4913-4.
21. Saúde - Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. Despacho n.º 10901/2022, de 8 de setembro. Diário da República n.º 174/2022, Série II de 2022-09-08 2022 p. 93-9.

## 15. Anexos

### Anexo 1- Artigo submetido à revista “Journal of Clinical Medicine” a aguardar resposta de aprovação



Review

## Probiotics and prebiotics for the treatment of gastrointestinal functional disorders - The case of Irritable Bowel Syndrome.

Carolina Marques Lopes (1,2); Cristina Sofia de Jesus Monteiro (1,2,3); Ana Paula Duarte (1,2,3);  
Jorge Luiz dos Santos (1,2,3)

(1) Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 6200-506 Covilhã, Portugal;

(2) UFBI—Pharmacovigilance Unit of Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 6200-506 Covilhã, Portugal;

(3) CICS-UBI-Health Sciences Research Centre, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 6200-506 Covilhã, Portugal;

Academic Clinical Center of Beiras, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 6200-506 Covilhã, Portugal

\*Correspondence: Jorge Luiz dos Santos- email: [jlsantos@fcsaude.ubi.pt](mailto:jlsantos@fcsaude.ubi.pt)

### Abstract

**Background/Objectives:** Gastrointestinal functional disorders, including irritable bowel syndrome, are imbalances in the gut-brain axis characterized by persistence of symptoms in the abdominal area. Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, provide benefits to the health of their hosts, while prebiotics are a substrate that is selectively used by host microorganisms. This narrative review aimed to evaluate the effectiveness of prebiotics and probiotics mostly in irritable bowel syndrome, particularly on issues such as the interaction between these products and the gut microbiota, the duration of supplementation and long-term effects, the definition of ideal dosages and regulation and quality control of these products. **Methods:** A bibliographic search was carried out in indexed databases and were considered eligible randomized placebo-controlled clinical trials (RCTs) and systematic reviews. Indications for intestinal disorders other than functional disorders, opinion articles, animal trials and case reports were excluded. Fifty-five articles were selected, initially in isolation by the authors and, afterward, under consensus. **Results:** It was possible to observe the effectiveness mainly of probiotics, in improving specific symptoms of the respective disorder, however, the available data remain unclear due to limitations concerning samples and methods of the studies evaluated. **Conclusions:** Despite evidence suggestive of therapeutic efficacy, additional multicenter RCTs with better defined protocols are still necessary to fill in the gaps in this subject, define measures to ensure the safe administration of these products, and confirm their therapeutic potential.

**Keywords:** Prebiotics; probiotics; functional gastrointestinal disorders; irritable bowel syndrome; efficacy

**Citation:** To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: Firstname Lastname

Received: date

Revised: date

Accepted: date

Published: date



**Copyright:** © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

The interest regarding the worldwide interest in the therapeutic use of probiotics in medicine started in Japan in 1935, when Dr. Minoru Shirota isolated a strain of *Lacticaseibacillus paracasei* to deal with outbreaks of diarrhea. [1, 2]

Currently, probiotics are defined as “live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit to the host” and prebiotics as “a selectively fermented ingredient that allow specific changes in the composition and/or activity of the gastrointestinal microbiota thus conferring benefits to the health of the host”. Synbiotics, on the other hand, are defined as “a mixture of live microorganisms that confer a benefit to the host’s health” and are considered associations of probiotics and prebiotics that can act complementarily or synergistically [1-4]. Within the group of prebiotics, non-starch

## Anexo 2- Anexo VII dos MEPS em modo informático

Unidade Local de Saúde da Guarda E.P.E

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E AS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I , II , III ,  
IV  
COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DEC. LEI Nº 15/93, 22 DE JANEIRO,  
COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

(Nos termos do artº 18 do Decreto regulamentar nº 61/94, de 12 Outubro.)  
Requisita-se a

Nº: 43/  
Nota Encomenda: /

Cód.Artigo	Designação	Substâncias activas e as suas preparações			Quantidade	
		Forma Farm.	Dosagem		Pedida	Fornecida

Entidade Requisitante	
Carimbo:	Director Tec. ou Farmacêutico Responsável
	Nº de inscrição na O.F.:
	Data :
	(Assinatura Legível)

Entidade Fornecedora	
Carimbo:	Director Técnico
	Nº de inscrição na O.F.:
	Data: ____/____/____
	(Assinatura Legível)

### Anexo 3- Ficha de preparação de medicamentos manipulados



#### Ficha de Preparação

Serviços Farmacêuticos

Medicamento Manipulado: **NISTATINA COMPOSTA**

Teor em substâncias activas : 100 mL contem 1,26 g de NaHCO<sub>2</sub>, 80 mg de Lidocaína e 600.000 U.I. de Nistatina

Forma farmacêutica: Colutório

Quantidade a preparar: 500 mL

Número do Lote: xx/xx

Data de preparação: xx/xx/20xx

Matérias - primas	N.º do Lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 500 mL	Quantidade Calculada	Quantidade pesada
Nistatina 100,000 UI/mL				30 mL	30 mL	-
Lidocaína 2% Gel				20 g	20 g	20 g
Bicarbonato de Sódio 1,4 %				qbp 500 mL	qbp 500 mL	-

#### Preparação

1 .Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.
2 . Tarar uma proveta e introduzir 20 g de gel de lidocaina a 2 %.
3 . Adicionar à proveta cerca de 300 mL de solução de bicarbonato de sódio a 1,4 % e agitar.
4 . Adicionar à mistura anterior os 30 mL de Nistatina, lavando posteriormente o frasco com solução bicarbonato de sódio a 1,4%.
5 . Transferir para a proveta o liquido das lavagens .
6 . Homogeneizar .
7 . Adicionar à mistura anterior a solução de bicarbonato de sódio a 1,4 % qbp 500 mL, agitando até completa homogeneização.

Aparelhagem usada: Proveta, balança

Tipo de embalagem: Frasco de vidro

Capacidade da embalagem: 500 mL

Descrição do Medicamento: Solução de cor amarela clara, de aspeto homogéneo após agitação

Condições de conservação: Conservar no frigorífico (2 a 8°C), proteger da luz e calor

Prazo de utilização: 14 dias

#### Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado
Caraterísticas Organoléticas (cor, odor, aspeto)	Solução de cor amarela clara e aspecto homogéneo, após agitação	
Partículas em suspensão		

Aprovado  Rejeitado

Nome do prescritor:

Nome do doente:

Serviço:

Rúbrica do Operador	Rúbrica do Farmacêutico	Data
---------------------	-------------------------	------





## Anexo 6- Guia informativo antídoto do Dabigatrano

### ANTÍDOTO - DABIGATRANO (PRADAXA®)

#### Idarucizumab 2,5g / 50mL

[Praxbind®]

A. Reconstituição: Solução pronta

B. Administração

Via Intravenosa

Perfusão Consecutiva ou Injeção em Bólus

Indicação	<p>Agente de reversão específico para Dabigatrano (Pradaxa®) e está indicado em doentes adultos quando é necessária a reversão rápida dos efeitos anticoagulantes deste:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>. para intervenções cirúrgicas de emergência/procedimentos urgentes;</li><li>. em hemorragias potencialmente fatais ou descontroladas.</li></ul>
Dose de Idarucizumab	<b>5 g (2 frs de 2,5 g / 50 ml)</b>
Modo de administração	<b>2 Perfusões Consecutivas ao longo de 5 a 10 minutos cada, ou como uma injeção em Bólus</b>
Observações	<p>Pode ponderar-se a administração de uma <b>2ª dose de 5g de idarucizumab</b> nas seguintes situações:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- recorrência de hemorragia clinicamente relevante juntamente com tempos de coagulação prolongados, ou</li><li>- se uma eventual nova hemorragia for potencialmente fatal e se forem observados tempos de coagulação prolongados, ou</li><li>- os doentes necessitarem de segunda cirurgia de emergência/intervenção urgente e apresentarem tempos de coagulação prolongados.</li></ul>

C. Estabilidade:

Conservar no frigorífico (2°C-8°C)

. antes da utilização, o frasco para injetáveis fechado pode ser mantido à temperatura ambiente (até 30°C) por um período de até 48H, se conservado na embalagem de origem para proteger da luz.

. após a abertura do frasco para injetáveis, a estabilidade físico-química em uso de idarucizumab foi demonstrada durante 6H à temperatura ambiente (até 30°C).

Proteger da Luz

. conservar na embalagem de origem para proteger da luz

. a solução não deve ficar exposta à luz durante mais de 6H (no frasco para injetáveis fechado e/ou em uso)

D. A administração de Dabigatrano pode ser retomada 24H após administração de Idarucizumab.



## Anexo 8- Poster “Promoção da Literacia em Saúde na dispensa de medicamentos no Ambulatório Hospitalar: Guias Informativos”

### Promoção da Literacia em Saúde na dispensa de medicamentos no Ambulatório Hospitalar “Guias Informativos”



Carmo Teixeira<sup>1</sup>, Beatriz Rodrigues<sup>2</sup>, Carolina Lopes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviços Farmacêuticos, Hospital Nossa Senhora da Assunção, Seia  
<sup>2</sup> Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã

**Palavras-chave:**  
Literacia em saúde  
Guias Informativos  
Ambulatório Hospitalar

#### INTRODUÇÃO

A Literacia em Saúde, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, “é o grau em que os indivíduos têm a capacidade de obter, processar e entender as informações básicas de saúde para utilizarem os serviços e tomarem decisões adequadas de saúde”.<sup>1</sup>  
No ato de dispensa/consulta farmacêutica, o farmacêutico hospitalar deve avaliar o nível de literacia do utente, prestando informação de forma verbal, reforçada com a informação escrita, adaptada às necessidades do utente, do cuidador ou às particularidades da patologia em causa.<sup>2,3</sup>

#### OBJETIVOS

Garantir uma terapêutica mais eficaz e segura aos doentes de ambulatório de urologia do Hospital Nossa Senhora da Assunção (HNSA), Seia promovendo:

- Correta administração;
- Vigilância de efeitos adversos;
- Precauções especiais de utilização;

#### MÉTODOS

- 1º Consulta dos RCMs e da informação cedida pelo laboratório de Enzalutamida<sup>4</sup>, Abiraterona<sup>5</sup> e Apalutamida<sup>6</sup>
- 2º Desenvolvimento de guias informativos com recurso ao *Canva* com: nome, dosagem, forma farmacêutica, indicação terapêutica, como tomar, o que fazer em caso de esquecimento ou sobredosagem, efeitos secundários possíveis e mais frequentes e cuidados adicionais a ter
- 3º Validação e aprovação por:  
Departamento clínico do laboratório de fabrico da Enzalutamida; Diretores de serviço de oncologia e urologia, Unidade de Gestão da Qualidade e Risco e Conselho de Administração da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULS-Guarda)

#### RESULTADOS

Fig1. Frente do Guia Informativo de Apalutamida 60 MG

Fig2. Verso do Guia Informativo de Apalutamida 60 MG

Fig3. Frente do Guia Informativo de Abiraterona

Fig4. Frente do Guia Informativo de Enzalutamida 40mg

Parâmetros tidos em conta na elaboração dos Guias Informativos	
	Linguagem acessível
	Frases e parágrafos curtos
	Destaque de títulos
	Recurso a imagens e a esquemas apelativos
	Escrita de leitura compreensível para toda a população

#### CONCLUSÕES

O desenvolvimento destes guias permite:

- Promover a literacia em saúde;
- Maior compreensão da informação disponibilizada;
- Aumento da adesão e gestão terapêutica;
- Otimização da boa utilização destes medicamentos que grande parte das vezes apresentam janelas terapêuticas estreitas e exigem uma maior monitorização.

#### REFERÊNCIAS

1. DGS Manual de Boas Práticas Literacia em Saúde Capacitação dos Profissionais de Saúde, 2019 setembro (consultado a 5/06/2024). Disponível em <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/manual-de-boas-praticas-literacia-em-saude-capacitacao-dos-profissionais-de-saude.pdf.aspx>
2. INFARMED - Circular Informativa N.º01/2012 Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar, 2012, setembro (consultado a 5/06/2024). Disponível em <https://www.infarmed.pt/documentos/15788/1154737/Procedimentos-de-cedencia-de-medicamentos-no-ambulatorio-hospitalar-2012.pdf>
3. INFARMED - Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar, 2021, setembro (consultado a 5/06/2024). Disponível em <https://www.infarmed.pt/documentos/15788/1154737/Normas-de-prescricao-e-dispensa-de-medicamentos-e-produtos-de-saude-a-utentes-em-regime-de-ambulatorio-hospitalar-2021.pdf>
4. INFOMED - Resumo das Características do Medicamento de Enzalutamida, consultado a 11/03/2024. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enzalutamide-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enzalutamide-epar-product-information_en.pdf)
5. INFOMED - Resumo das Características do Medicamento de Abiraterona, consultado a 11/03/2024. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abiraterone-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abiraterone-epar-product-information_en.pdf)
6. INFOMED - Resumo das Características do Medicamento de Apalutamida, consultado a 11/03/2024. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apalutamide-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apalutamide-epar-product-information_en.pdf)