



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Luísa Ribeiro dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Microbiota Feminina e as suas implicações na Gravidez, Parto e Pós-Parto” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Dr. Sérgio Rodrigues, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Sara Margarida Domingues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Joana Luísa Ribeiro dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Microbiota Feminina e as suas implicações na Gravidez, Parto e Pós-Parto” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Sérgio Rodrigues, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Sara Margarida Domingues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação e prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro, 2019

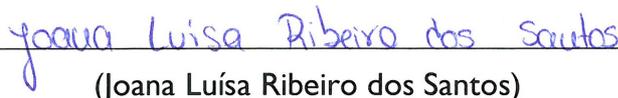


UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Joana Luísa Ribeiro dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014205943, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Microbiota Feminina e as suas implicações na Gravidez, Parto e Pós-Parto” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de setembro de 2019.



(Joana Luísa Ribeiro dos Santos)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo apoio incondicional que sempre recebi, pela compreensão e paciência, pela disponibilidade, pelos valores transmitidos e por estarem sempre presentes em todos os momentos da minha vida. Obrigada por me terem tornado na pessoa que sou hoje!

Aos meus amigos, pela compreensão das minhas ausências, pelo apoio, pela boa disposição e pelas horas intermináveis de bons momentos.

Às minhas colegas de casa, por terem sido o meu porto de abrigo ao longo destes cinco anos, por todos os momentos e todas as histórias que levo para contar. Obrigada por tudo o que convosco vivi, cresci e aprendi. Levo-vos para a vida!

À Professora Doutora Sara Domingues, por toda a disponibilidade e paciência que teve comigo desde as aulas práticas laboratoriais de Parasitologia, aliada às suas evidentes e elevadas qualidades de docente, científicas e humanas, tornando-se a minha escolha indiscutível como orientadora. Agradeço todo o apoio, prontidão e motivação que sempre me deu, bem como a revisão cuidada do presente documento, todos os conselhos e sugestões.

Aos meus orientadores de estágio, Dra. Dina Lopes e Dr. Sérgio Rodrigues, pela forma como me acolheram, pela aprendizagem que me proporcionaram, pelo profissionalismo e boa disposição que sempre pautou os meus estágios. Agradeço, também, à equipa do INFARMED, I.P. e à equipa da Farmácia Roldão e, especialmente a esta última, por todo o carinho e ajuda dispensada. Sem dúvida as últimas horas do dia passavam mais facilmente na vossa companhia.

À Faculdade de Farmácia, por me ter acolhido, por todos os conhecimentos adquiridos e por me tornar uma profissional de saúde.

A Coimbra, berço dos doutores, pelas tradições, pelas memórias, por seres saudade e por tão bem acolheres todos os teus estudantes que contigo deixam um bocadinho de si e com eles levam um bocadinho de ti. Obrigada pela melhor experiência da minha vida!

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	8
1. Introdução.....	9
2. Análise SWOT.....	9
2.1. Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>).....	9
2.1.1. Localização.....	9
2.1.2. Planeamento do Estágio.....	10
2.1.3. Equipa.....	11
2.1.4. Ficha Individual do Utente.....	12
2.1.5. Manipulados.....	12
2.1.6. Oferta de outros Serviços Farmacêuticos.....	13
2.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	14
2.2.1. Associação Nome Comercial/DCI.....	14
2.2.2. Dificuldades no Aconselhamento Farmacêutico.....	14
2.2.3. Receituário.....	15
2.2.4. Duração do Estágio.....	15
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	16
2.3.1. Responsabilidade e Autonomia.....	16
2.3.2. Ações de Formação.....	16
2.3.3. Período do ano em que o estágio se realizou.....	17
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>).....	17
2.4.1. Medicamentos Esgotados.....	17
2.4.2. Alteração do Modelo das Receitas do SNS.....	18
3. Conclusão.....	19
4. Referências Bibliográficas.....	20

PARTE 2 – Relatório de Estágio Curricular no INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas.....	22
----------------------------	----

1. Introdução.....	23
2. Análise SWOT.....	24
2.1. Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>).....	24
2.1.1. Planeamento do Estágio.....	24
2.1.2. Equipa Técnica.....	25
2.1.3. Competências Adquiridas.....	25
2.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	25
2.2.1. Dependência da Disponibilidade dos Gestores.....	25
2.2.2. Fluxo de Trabalho Irregular.....	26
2.2.3. Duração do Estágio.....	26
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	27
2.3.1. Estagiar na Autoridade Nacional do Medicamento.....	27
2.3.2. Responsabilidade e Autonomia gradualmente adquirida.....	27
2.3.3. Reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos.....	28
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>).....	28
2.4.1. Falhas nos Recursos Tecnológicos.....	28
3. Conclusão.....	29
4. Referências Bibliográficas.....	30

PARTE 3 – A Microbiota Feminina e as suas implicações na Gravidez, Parto e Pós-parto

Lista de Abreviaturas.....	32
Resumo.....	33
Abstract.....	34
1. Introdução.....	35
2. A Microbiota e a Saúde Feminina.....	36
2.1. <i>Lactobacillus</i> spp. e a proteção do Trato Reprodutor.....	36
2.2. Desequilíbrios na Microbiota e as respetivas consequências.....	38
3. Gravidez.....	39

3.1. Antibioterapia.....	43
3.2. Obesidade – das implicações na microbiota às mudanças comportamentais.....	45
3.3. Complicações na gravidez – prematuridade	48
3.3.1. Infecções do Complexo Feto Placentário	52
3.3.2. RAMF.....	55
4. Parto.....	56
4.1. Parto Normal versus Cesariana.....	57
5. Pós-parto.....	59
5.1. Complicações pós-parto, morbidade e efeitos a longo prazo.....	60
5.2. Amamentação.....	61
6. Conclusões.....	65
7. Referências Bibliográficas.....	66

Parte I

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia
Comunitária



LISTA DE ABREVIATURAS

ANF – Associação Nacional das Farmácias

DCI – Denominação Comum Internacional

FR – Farmácia Roldão

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OTC – Produtos de venda livre, do inglês *Over The Counter*

SAMS – Serviços de Assistência Médico-Sociais

SNS – Serviço Nacional de Saúde

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

I. INTRODUÇÃO

O Estágio Curricular representa o primeiro contacto com o mundo do trabalho para muitos dos estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), após quatro anos e meio de formação académica, na sua grande maioria teórica. Deste modo, surge como a primeira oportunidade de aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, colocando em prova as competências obtidas no decorrer do mesmo.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária permite-nos, ainda, compreender a importância do papel do farmacêutico como agente de saúde pública e especialista do medicamento, através do contacto direto com o público, revelando a importância da intervenção farmacêutica na comunidade. Variadas vezes, o farmacêutico de Farmácia Comunitária é o primeiro contacto do utente com os serviços de saúde, colocando-nos numa posição privilegiada para a promoção da saúde e bem-estar da comunidade.

O presente relatório foi elaborado no âmbito do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, decorrido na Farmácia Roldão (FR), sob orientação do Dr. Sérgio Lopes Rodrigues, de 1 de abril a 15 de julho de 2019.

A FR, situada na Marinha Grande, é uma farmácia comunitária com mais de um século de existência, que se caracteriza pelo reconhecimento dos seus utentes como a sua farmácia de confiança, graças à sua equipa competente, simpática e dotada de um vasto conhecimento, constituída, para além do Dr. Sérgio Rodrigues, por: Dra. Ana Maria Caminho, Dra. Carla Sofia Silva, Dra. Cristina Santos, Técnica Carla Gaspar, Técnico João Moderno e Técnica Manuela Braga. Foram estes profissionais que me acompanharam durante os três meses e meio em que estagiei na FR, auxiliando-me, sempre que necessário, na execução das tarefas diárias da farmácia, mostrando sempre a maior disponibilidade para responder às minhas questões, pedidos de ajuda e curiosidades.

Este relatório tem como objetivo identificar e analisar os pontos fortes, os pontos fracos, as ameaças e as oportunidades do referido estágio, sendo, portanto, apresentado sob a forma de uma análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

2. ANÁLISE SWOT

2.1. PONTOS FORTES (*STRENGTHS*)

2.1.1. LOCALIZAÇÃO

A FR encontra-se na Avenida Victor Gallo, uma das principais Avenidas da Marinha Grande. É rodeada por uma elevada densidade habitacional, sendo também a farmácia mais

próxima de todos os lugares da zona Este da Marinha Grande, o que se traduz numa elevada afluência de “vizinhos” à farmácia. Deste modo, a grande maioria dos seus utentes são fidelizados, demonstrando uma enorme confiança na equipa da FR. Considero a fidelização dos utentes um ponto forte deste estágio, uma vez que, dada a elevada frequência com que estes se deslocavam à farmácia, acabei por criar ligação com um grande número de utentes e conquistar a sua confiança. Neste âmbito, tive a oportunidade de observar e fazer parte do acompanhamento farmacoterapêutico de alguns doentes crónicos da farmácia, esclarecendo as suas dúvidas relativamente à sua medicação, ou medicação adicional recentemente prescrita.

Por outro lado, graças à sua localização na Avenida Victor Gallo, Avenida que faz a ligação entre a Marinha Grande e Leiria, onde também se encontram disponíveis os mais variados serviços, como bancos, o hipermercado Aldi, a escola primária E.B. I João Beare, a piscina municipal e a Clínica de Medicina Dentária da Marinha Grande, a FR também regista uma afluência considerável de utentes esporádicos de ocasião. Deste modo, deparei-me com um grande heterogeneidade de utentes em questões de faixa etária, extrato económico, nível social e até nacionalidade e etnia, propiciando o contacto com uma grande diversidade de utentes e medicação, obrigando a uma adequação da postura, linguagem e atendimento conforme o utente e as suas necessidades. É, ainda, importante referir que a proximidade à Clínica Dentária me possibilitou um grande contacto com a enorme diversidade de produtos de higiene, cuidado e tratamento buco-dentário, bem como o principal contacto com as receitas manuais, aprendendo a realizar o atendimento e a conferência das mesmas.

2.1.2. PLANEAMENTO DO ESTÁGIO

O estágio na FR dividiu-se, essencialmente, em três fases: *back-office*, acompanhamento das tarefas realizadas pelos profissionais da farmácia e *front-office*.

Inicialmente, no *back-office*, procede-se à receção das encomendas, à gestão de stocks, de prazos de validade e de preços dos produtos, à sua arrumação e à receção de reservas. Esta fase permitiu-me estabelecer as primeiras associações entre a Denominação Comum Internacional (DCI) dos medicamentos e o seu respetivo Nome Comercial, pesquisar a informação científica dos mesmos, nomeadamente as suas indicações terapêuticas e a posologia, e compreender a organização e disposição dos produtos nos vários locais da farmácia. A receção das reservas permitiu-me, ainda, perceber a dinâmica envolvida na reserva de produtos na farmácia, compreendendo a importância da sua receção na agilização do atendimento. Deste modo, apesar de ser um trabalho de retaguarda, o trabalho de *back-office* é fundamental para a realização de um atendimento ágil e de qualidade aos utentes.

Em simultâneo com o trabalho de *back-office*, fui acompanhando as tarefas desempenhadas pela equipa da FR, nomeadamente o atendimento ao balcão, incluindo o processo de dispensa no sistema SIFARMA 2000®, a conferência do receituário, a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e a preparação de manipulados. Esta fase foi crucial por se tratar da introdução ao *front-office* e à realização das tarefas que, mais tarde, vim a executar de forma autónoma. O facto de ter acompanhado a sua realização deu-me a oportunidade de observar e escutar o papel do farmacêutico em diversas situações, adquirindo os conhecimentos necessários e melhorando as minhas capacidades técnico-científicas, facilitando, assim, a transição para a fase de atendimento.

A fase de atendimento ao público, ou *front-office*, constituiu a fase mais desafiante do estágio. Esta fase trouxe uma maior responsabilidade e pressão, visto implicar o contacto direto com o público, colocando à prova os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, bem como aqueles que obtive na fase de *back-office* e observacional. O apoio da equipa técnica foi fundamental nesta fase, aumentando a minha confiança na realização dos atendimentos, resultando numa progressão da minha independência e comunicação com os utentes e, conseqüentemente na melhoria do processo de atendimento.

Desta forma, o planeamento do estágio, dividindo-o em três etapas, permitiu uma aprendizagem gradual e contínua dos procedimentos da farmácia, levando a um crescimento progressivo.

2.1.3. EQUIPA

Um dos aspetos mais positivos do estágio na FR, foi, sem dúvida, o excelente ambiente da farmácia, que transparece para os utentes e para outros profissionais, fazendo da FR uma das farmácias mais movimentadas da Marinha Grande. Tratou-se de um ambiente e uma equipa com os quais já estava familiarizada, graças ao estágio de verão que realizei na FR no verão de 2017. Foi com grande amabilidade, prestabilidade e boa disposição, qualidades que lhes são reconhecidas por todos os utentes e profissionais com que contactam, que, mais uma vez, esta equipa me acolheu como colega, estando sempre dispostos a ensinar-me, a ajudar-me em caso de necessidade, dando-me autonomia desde muito cedo na realização das várias tarefas, corrigindo-me e alertando-me para pormenores que me poderiam passar despercebidos e respondendo a todas as dúvidas no decorrer do atendimento e curiosidades que me foram surgindo, recomendando produtos que poderiam responder às necessidades do caso em questão.

Destaco, ainda, a sua disponibilidade total para me ensinar, nos períodos de menor movimento da farmácia, resolvendo comigo hipotéticos casos clínicos e revendo conceitos

relacionados com a prática clínica, apresentando-me as várias linhas de Dermofarmácia e Cosmética existentes na farmácia e as suas finalidades, chamando-me quando surgia alguma situação mais invulgar para assistir ao atendimento e partilhando, mesmo, algumas técnicas de venda de produtos de venda livre (OTC's do inglês, *Over The Counter*).

Inquestionavelmente, esta postura da equipa foi preponderante no meu à vontade para questionar, o que posteriormente se traduziu numa grande confiança no momento do atendimento e aconselhamento.

2.1.4. FICHA INDIVIDUAL DO UTENTE

A FR possui uma ficha própria associada a cada utente, na qual se encontram reunidas várias informações acerca do mesmo, como o seu número de contribuinte e o seu histórico de compras na farmácia. Nessa ficha individual podem, ainda, ser adicionadas outras informações relevantes que devem ser tidas em conta durante o atendimento, nomeadamente a existência de planos adicionais de comparticipação, como Serviços de Assistência Médico-Sociais (SAMS), ou outro tipo de benefícios, como o desconto de 8% mediante o comprovativo do pagamento das quotas da Liga dos Combatentes; a existência de reações alérgicas a determinados medicamentos; os laboratórios preferenciais da sua medicação; a preferência de deixar a compra a crédito, no caso de existir ficha de crédito; ou mesmo certos cuidados a ter na forma como o atendimento deve ser dirigido.

Estas informações revelaram-se extremamente úteis, diminuindo a probabilidade de erros e esquecimentos no decorrer do atendimento, permitindo, também, a agilização do processo, uma vez que muitos dos utentes não memorizam o nome da sua medicação. Deste modo, é possível evitar a ocorrência de inconvenientes, propiciando um atendimento mais personalizado e direcionado a cada utente.

2.1.5. MANIPULADOS

Um medicamento manipulado é “qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.¹ Apesar da sua preparação nas farmácias ter entrado em desuso, como consequência do aumento dos medicamentos industrializados, dos custos associados e do tempo despendido para a sua preparação, o recurso a estes medicamentos torna-se, por vezes, necessário para satisfazer as necessidades dos utentes, sobretudo nos casos em que as formulações pretendidas não se encontram disponíveis no mercado, ou nos casos em que é necessário efetuar um ajuste posológico, muito comum em preparações pediátricas.

A FR possui um laboratório destinado à preparação de medicamentos manipulados, pelo que tive a oportunidade de observar e, posteriormente, realizar de forma autónoma a

preparação de vários manipulados no decorrer do estágio. Entre estes destaco a preparação de inúmeros papéis farmacêuticos de Nitrofurantoína de 25 mg, de Xaropes de Trimetoprim a 1%, de Solução alcoólica de Ácido Bórico à saturação, de Pomadas de Vaselina com Enxofre a 7,4% e de Pomada Salicilada a 10%.

A par da preparação de medicamentos manipulados, tive a oportunidade de preencher as suas respetivas fichas de preparação. Nestas fichas são registadas as matérias-primas utilizadas, bem como as suas quantidades, o procedimento de manipulação e o material utilizado, as características da embalagem, a rotulagem, o prazo de utilização e condições de conservação, o controlo de qualidade do manipulado, o nome do doente e o nome do médico prescriptor. Além disso, a ficha inclui também o cálculo do preço de venda do medicamento manipulado, de acordo com a Legislação em vigor.²

Desta forma, considero a preparação de uma considerável variedade de medicamentos manipulados um ponto bastante positivo e uma oportunidade única, dada a escassez da sua solicitação, tendo adquirido as bases necessárias para a execução desta tarefa se esta me for solicitada no futuro.

2.1.6. OFERTA DE OUTROS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

Atualmente, é permitido às farmácias prestar à comunidade serviços farmacêuticos de promoção da saúde e bem-estar. Estes serviços, segundo a Portaria nº1429/2007 de 2 de novembro, incluem: apoio domiciliário, administração de primeiros socorros, de medicamentos e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, implementação de programas de cuidados farmacêuticos, realização de campanhas de informação e colaboração em programas de educação para a saúde.³

A FR presta, então, vários serviços que visam a monitorização do estado de saúde dos seus utentes, dos quais se destacam a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como a medição para pressão arterial, da glicémia e do colesterol total. A realização destes serviços na farmácia promove uma relação de proximidade com os utentes, apoiando-os, quer na prevenção e diagnóstico precoce de várias patologias, quer no acompanhamento farmacoterapêutico do doente já medicado. Deste modo, permite a realização de um aconselhamento mais personalizado e direcionado para o utente em questão, promovendo a sua confiança e fidelização, sendo uma excelente oportunidade para participar na sua educação para a saúde, através da divulgação de medidas não farmacológicas que devem ser adotadas e da consciencialização para a importância do uso racional do medicamento e da adesão à terapêutica através da visualização da sua eficácia nos parâmetros medidos.

2.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

2.2.1. ASSOCIAÇÃO NOME COMERCIAL/DCI

Na formação adquirida ao longo do MICF relativamente aos medicamentos, estes eram maioritariamente designados e referidos pelo seu princípio ativo, ou DCI, o que levou a um reduzido contacto e familiaridade com os nomes de marca. Como consequência, uma das maiores dificuldades que senti durante o estágio foi a associação entre a DCI de um medicamento e o seu respetivo nome comercial. Embora a fase de *back-office* tenha sido fundamental para colmatar esta fraqueza pelo contacto com os inúmeros medicamentos que chegavam à farmácia diariamente, a elevada quantidade de nomes comerciais leva a uma dificuldade acrescida na realização desta associação.

A prescrição eletrónica por DCI veio tentar auxiliar esta dificuldade, no entanto, é muito frequente o aparecimento de utentes com várias receitas sem qualquer indicação relativamente ao laboratório preferencial. Nestas situações o conhecimento dos nomes comerciais agilizará o processo de reconhecimento do medicamento em questão, aplicando-se o mesmo ao conhecimento das possíveis cartonagens desse princípio ativo, uma vez que muitos dos utentes não reconhecem a medicação que tomam e, muito menos a nomenclatura por DCI. Deste modo, esta lacuna gera alguma dificuldade e pequenas situações de impasse, descredibilizando a nossa imagem como estagiários visto passar a ideia de desconhecimento do medicamento.

2.2.2. DIFICULDADES NO ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

O conteúdo programático do MICF é extremamente abrangente, tentando fornecer todos os conhecimentos e competências base essenciais ao exercício profissional de um farmacêutico. No entanto, quando confrontada com a realidade da Farmácia Comunitária, esta formação revelou não ser suficiente numa grande parte das situações em que me foi solicitado um aconselhamento farmacêutico, sobretudo nas áreas de Dermofarmácia e Cosmética, de Suplementos Alimentares e de Veterinária. Das áreas referidas, aquela em que senti um maior desconforto e insegurança foi na de Dermofarmácia e Cosmética, cuja formação académica se centra em noções gerais que não vão de encontro às necessidades do ambiente profissional, associando-se, ainda, a enorme variedade de produtos e gamas disponíveis. Relativamente ao aconselhamento farmacêutico de Medicamento Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), as minhas dificuldades iniciais prenderam-se mais com a enorme oferta disponível na farmácia do que propriamente com a falta de conhecimento de terapêuticas adequadas para cada situação.

Neste contexto, a equipa da FR, bem como as formações que realizei no decorrer do estágio, e até mesmo a linha de apoio Espaço Animal no contexto de produtos de uso veterinário, tiveram um papel preponderante nestas situações, apresentando-me várias soluções e o procedimento a adotar, de modo a que, em atendimentos futuros idênticos, já estivesse apta a indicar, com segurança, uma terapêutica ou um produto apropriado às necessidades do utente.

2.2.3. RECEITUÁRIO

Embora a maioria das prescrições atuais se realize eletronicamente, ainda existe uma grande utilização de receitas manuais e de receitas médicas pré-impressas, em particular em prescrições ao domicílio, prescrições de Medicina Dentária e de Medicina no Trabalho.

As receitas manuais apenas podem ser prescritas em caso de inadaptação do prescriptor, de falha informática, prescrição ao domicílio, ou até um máximo de 40 receitas médicas por mês. Estas possuem, ainda, um conjunto de regras de prescrição, como a presença obrigatória da vinheta do prescriptor e do local de prescrição, a justificação de utilização, os dados do utente, o organismo de participação, a assinatura do prescriptor e a data de prescrição.⁴ Todas estas especificações devem ser conferidas antes da dispensa. Além disso, as dificuldades de interpretação da caligrafia do médico prescriptor, associadas à elevada variedade de protocolos, despachos, regimes de participação especiais e à possibilidade de existência de exceções, que têm de ser inseridas manualmente no módulo de atendimento do SIFARMA 2000® durante a dispensa, conduzem a um atendimento mais moroso e com um maior risco de erros durante a sua realização. Desta forma, neste tipo de atendimentos, prioriza-se o próprio processo de dispensa, ao invés de centrar a atenção no atendimento e aconselhamento.

2.2.4. DURAÇÃO DO ESTÁGIO

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária possui uma duração mínima obrigatória de 810h, ou 670h em caso de desconto de horas. Esta duração revelou-se, por um lado, insuficiente e, por outro lado, excessiva. Insuficiente, uma vez que muitos dos conhecimentos adquiridos na farmácia apenas ficam devidamente consolidados com o tempo e com uma prática frequente, não sendo a duração deste estágio, muitas vezes, suficiente para adquirir a completa autonomia em todos os atendimentos efetuados. Contudo, a sua duração obrigatória leva o estagiário a realizar bem mais de 8h de trabalho diárias, incluindo, se possível, fins-de-semana, feriados e serviços noturnos, de forma a tornar possível a concretização de outro estágio numa outra área do medicamento. Neste âmbito, a elevada carga horária a que me submeti provocou um acúmulo de cansaço, originando uma diminuição da eficácia do trabalho

e da aprendizagem numa certa fase. Assim, apesar de compreender a obrigatoriedade da duração mínima deste estágio, permitindo-me contactar com máximo de casos clínicos e o mais variados possíveis, considerando-a nalguns aspetos, até, insuficiente, este acaba por não ser aproveitado ao máximo devido à fadiga acumulada.

2.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

2.3.1. RESPONSABILIDADE E AUTONOMIA

O estágio de verão anteriormente realizado na FR fez com que já estivesse familiarizada com a dinâmica da farmácia, pelo que, desde muito cedo, me foi dada autonomia na realização de tarefas, designadamente naquelas que anteriormente já tinha desempenhado sozinha, como a receção e gestão de encomendas, conferência de faturas, arrumação de medicamentos e gestão de devoluções de produtos.

Logo nos primeiros dias foi-me dada a oportunidade de assistir a vários atendimentos, nomeadamente situações que ainda não me eram familiares, como a dispensa de psicotrópicos, aprendendo a prestar aconselhamento farmacêutico e recapitulando o funcionamento do módulo de atendimento do SIFARMA 2000®. Pouco tempo depois, já me tinha sido dada a oportunidade de estar no *front-office*, tendo sempre o apoio de toda a equipa na minha retaguarda. Foi-me destinado um balcão, bem como uma caixa pessoal e uma caixa multibanco, sendo que, no final de cada dia, era da minha inteira responsabilidade a conferência do valor em caixa. Tendo desde cedo mostrado o meu interesse na preparação de manipulados, foi-me atribuída a tarefa de preparar todos os manipulados solicitados na farmácia durante o meu período de estágio. As primeiras preparações foram supervisionadas pela equipa, no entanto rapidamente ganhei autonomia para as executar de forma independente. Foi nesta tarefa que mais senti o peso da responsabilidade que a autonomia acarreta, uma vez que a efetividade e segurança do medicamento dependia do rigor da minha preparação.

Deste modo, a confiança em mim depositada desde o primeiro dia concedeu-me um grande sentido de responsabilidade, incitando cada vez mais a minha vontade de aprender, tendo mais tempo para melhorar e, progressivamente, ganhar confiança e independência para atender e aconselhar, sem necessitar da supervisão de um farmacêutico.

2.3.2. AÇÕES DE FORMAÇÃO

Periodicamente, a FR recebia a visita de delegados de informação médica de forma a realizar ações de formação à equipa da farmácia, normalmente acerca de MNSRM e OTCs. Além disso, também são várias as formações externas promovidas por vários laboratórios em que as farmácias são convidadas a participar. Todas estas formações tinham como objetivo dar

a conhecer novos produtos ou relembrar os já existentes, envolvendo, então, a apresentação das características dos produtos, como os seus constituintes e funções, mecanismos de ação e posologia, bem como possíveis aconselhamentos para a sua utilização ou até a sugestão de produtos complementares, de modo a promover a ação pretendida e garantir a adesão à terapêutica. Destaco as formações a que assisti proporcionadas pelo grupo *Pierre Fabre*, nomeadamente a formação da *Avène*[®] acerca da proteção solar, e sobretudo as formações do Espaço Animal proporcionadas pela *GlobalVet* nas quais foram apresentados vários casos clínicos, muito comuns na farmácia e abrangendo uma grande diversidade de animais, e para os quais foram expostas o respetivo de aconselhamento farmacêutico, bem como as sugestões de produtos a indicar.

A oportunidade que me foi dada de assistir a várias formações foi, então, uma enorme mais-valia, permitindo-me adquirir e alargar conhecimentos acerca de diversos temas e produtos, especialmente na área de Dermocosmética e, sobretudo na área de Veterinária, colmatando, desta forma, algumas lacunas na minha formação e permitindo uma melhoria no aconselhamento farmacêutico a prestar aos utentes durante a aquisição dos produtos.

2.3.3. PERÍODO DO ANO EM QUE O ESTÁGIO SE REALIZOU

Tal como já foi referido, o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária iniciou-se em abril, tendo, portanto, sido realizado no período primavera/verão. Neste âmbito, seria expectável um aumento gradual das temperaturas e um clima próprio desta época, o que se traduziria numa maior aquisição de conhecimentos acerca dos MNSRM e OTCs sazonais mais vendidos no período da primavera/verão. Porém, graças ao clima atípico que se fez sentir no período em que decorreu este estágio, foram também vários os quadros clínicos de gripe e constipações com que me deparei, tendo tido, assim, a oportunidade de aconselhar uma vasta e variada quantidade de produtos sazonais característicos do período outono/inverno.

2.4. AMEAÇAS (THREATS)

2.4.1. MEDICAMENTOS ESGOTADOS

Durante o período em que realizei o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, inúmeros Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) encontraram-se esgotados, sendo que, na sua grande maioria, correspondiam a terapêuticas de controlo ou prevenção de doenças crónicas. Medicamentos como o *Eutirox*[®], em várias dosagens, ou mesmo o *Lasix*[®], que esgotou por duas vezes, são alguns exemplos, no entanto as situações mais gravosas relacionaram-se com *Aspirina GR*[®], *Adalat CR*[®] de 30 mg e de 60 mg, cujos genéricos também esgotaram. A *Asprinia GR*[®] tem como princípio ativo o ácido acetilsalicílico na dosagem de

100 mg, um antiagregante plaquetário, muito usado, para a fluidificação do sangue, no contexto de doenças cardiovasculares.⁵ Já o Adalat CR[®] tem como substância ativa a nifedipina, um bloqueador da entrada de Cálcio, usado no controlo da pressão arterial ou no tratamento de doenças cardiovasculares.^{6,7} Estes medicamentos foram, sem dúvida, aqueles que mais vezes tive de referir que se encontravam esgotados, para descontentamento e apreensão dos utentes. E se para a Aspirina GR[®] ainda existia o Cartia[®] como alternativa, apesar de muitos utentes não aceitarem a troca, ou a aceitarem de forma relutante, desconfiando do medicamento, tendo aqui a oportunidade de exercer um correto aconselhamento farmacêutico e promover a adesão à terapêutica, para o Adalat[®] não me era possível apresentar uma solução, aconselhando os utentes a explicar a situação ao seu médico de família, por forma a que este prescrevesse outro medicamento de função equivalente, adequado ao seu quadro clínico.

2.4.2. ALTERAÇÃO DO MODELO DAS RECEITAS DO SNS

No início do ano de 2019, foi divulgada a aprovação, pelo Despacho n^o 8809/2018, de um novo logotipo a constar em todas as receitas dos Serviço Nacional de Saúde (SNS), assim como um novo modelo de receita médica pré-impressa do SNS. Todas as receitas deveriam passar a conter o logotipo “SNS – Serviço Nacional de Saúde – 40 Anos”, bem como conter elementos facilitadores da automatização do processo de recolha de informação para conferência do receituário.⁸ Relativamente às receitas do modelo anterior, a Circular da Associação Nacional de Farmácias (ANF) responsável por esta divulgação referia que poderiam ser aceites até ao dia 31 de maio.

No entanto, a partir do dia 30 de maio e até ao final do meu estágio, foram várias as Circulares informativas da ANF com avanços e recuos na decisão relativa ao prazo de aceitação das receitas com o modelo antigo. Esta situação levou a que, por vezes, não fossem aceites algumas receitas, provocando um certo desagrado nos utentes, uma vez que tal significaria uma nova deslocação ao local onde a receita foi prescrita, quando, horas depois, surgia uma nova Circular que tornava possível a aceitação dessas mesmas receitas anteriormente recusadas. Ora, caso o utente se deslocasse com a receita com o modelo antigo a outra farmácia que já estivesse a par dessa nova Circular, esta ser-lhe-ia dispensada sem qualquer hesitação. Deste modo, o utente ficaria com uma má imagem do profissional e da farmácia que anteriormente lhe tinha colocado objeções à receita, podendo pensar que se tratou de uma questão de má vontade, propiciando, assim, uma perda de confiança na farmácia e, conseqüentemente, uma possível quebra na fidelização do utente.

3. CONCLUSÃO

A passagem pela Farmácia Roldão permitiu-me contactar com aquele que é o dia-a-dia do farmacêutico comunitário, passando agora a encará-lo, ainda mais, como uma profissão de enorme valor, fundamental na promoção da saúde e bem-estar da população, tendo-me, assim, despertado para a verdadeira responsabilidade do que é ser Farmacêutico.

Constato agora que este estágio se revelou uma experiência bastante positiva, durante a qual adquiri ferramentas valiosas para exercer o meu papel como futura profissional de saúde, tendo-me sido proporcionadas as condições necessárias para consolidar e aplicar toda a formação académica teórica obtida ao longo destes últimos cinco anos. Sinto que esta fase foi fundamental no meu desenvolvimento enquanto pessoa, tornando-me confiante nas minhas capacidades e capaz de enfrentar o mercado de trabalho como farmacêutica, agente de saúde pública e especialista do medicamento.

Por fim, gostaria de, mais uma vez, deixar o meu maior agradecimento à equipa de excelência que me acompanhou neste período pelo conhecimento transmitido, bem como a postura e os valores que um bom farmacêutico deve adotar no exercício da sua profissão, dando-me a oportunidade de evoluir quer a nível profissional, como a nível pessoal a cada dia que passou. Agradeço, também, pela forma calorosa com que me acolheram novamente, por colmatarem as minhas dúvidas e inseguranças, por me auxiliarem e tranquilizarem em momentos de maior *stress* e por confiarem e me fazerem confiar nas minhas capacidades enquanto futura profissional de saúde.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Portaria n° 594/2004, de 2 de Junho.** *Diário da República*. Série I-B, n° 129 (2004) 3441-3445. [Acedido a 8 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/port/594/2004/06/02/p/dre/pt/html>
2. **Portaria n° 769/2004, de 1 de Junho.** *Diário da República*. Série I-B, n° 153 (2004) 4016-4017. [Acedido a 8 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/port/769/2004/07/01/p/dre/pt/html>
3. **Portaria n° 1429/2007, de 2 de Novembro.** *Diária da República*. Série I, n° 211 (2007) 7993. [Acedido a 9 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/port/1429/2007/11/02/p/dre/pt/html>
4. **INFARMED – Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** [Acedido a 9 de agosto de 2019]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
5. **INFARMED – Aspirina GR 100 mg – Resumo das Caraterísticas do Medicamento.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29131&tipo_doc=rcm
6. **INFARMED – Adalat CR 30 mg – Resumo das Caraterísticas do Medicamento.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=99&tipo_doc=rcm
7. **INFARMED – Adalat CR 60 mg – Resumo das Caraterísticas do Medicamento.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=100&tipo_doc=rcm
8. **Despacho n° 8809/2018, de 17 de setembro.** *Diário da República*. Série II, n° 179 (2018) 25532-25533. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/116405862/details/maximized>

Parte 2

Relatório de Estágio Curricular no INFARMED, I.P.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CAM – Comissão de Avaliação de Medicamentos

DAM – Direção de Avaliação de Medicamentos

DRHFP – Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais

EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GestProc – Bases de dados de Gestão de Processos

Gimed – Base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos

GRCM – Base de dados de Gestão de Resumos das Características dos Medicamentos

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

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MUH – Medicamentos de Uso Humano

SMUH-ALTER – Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano

SWOT – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

UAC – Unidade de Avaliação Científica

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

UIM – Unidade de Introdução no Mercado

UMM – Unidade de Manutenção no Mercado

I. INTRODUÇÃO

Segundo o Artigo 77º e 78º do Decreto-Lei nº 288/2001 relativo à aprovação do novo Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, o ato farmacêutico engloba uma elevada variedade de funções nas mais diversas áreas associadas ao ciclo de vida do medicamento, ao doente e à saúde pública.¹ Neste contexto, a área de Assuntos Regulamentares é uma das muitas englobadas no exercício da atividade farmacêutica, área essa que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) inclui nas possibilidades de estágio curricular dadas aos seus estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Deste modo, optei por aproveitar esta oportunidade que tão poucos têm, realizando outro estágio curricular, desta feita no INFARMED, I.P., na área regulamentar.

A sede do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., adiante designada Infarmed, localiza-se no Parque da Saúde, em Lisboa, constituindo o instituto público português responsável pela regulação e supervisão da qualidade, segurança e eficácia dos setores respeitantes aos medicamentos de uso humano (MUH), dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, e pela garantia do acesso aos mesmos por parte dos profissionais de saúde e dos cidadãos. Encontra-se integrado na administração indireta do Estado Português, sob a tutela do Ministério da Saúde, tendo património próprio e autonomia administrativa e financeira.^{2,3} Em termos de organização, o Infarmed divide-se em cinco Órgãos e em doze Unidades Orgânicas, agrupadas consoante desempenhem funções de suporte ou de negócio.⁴

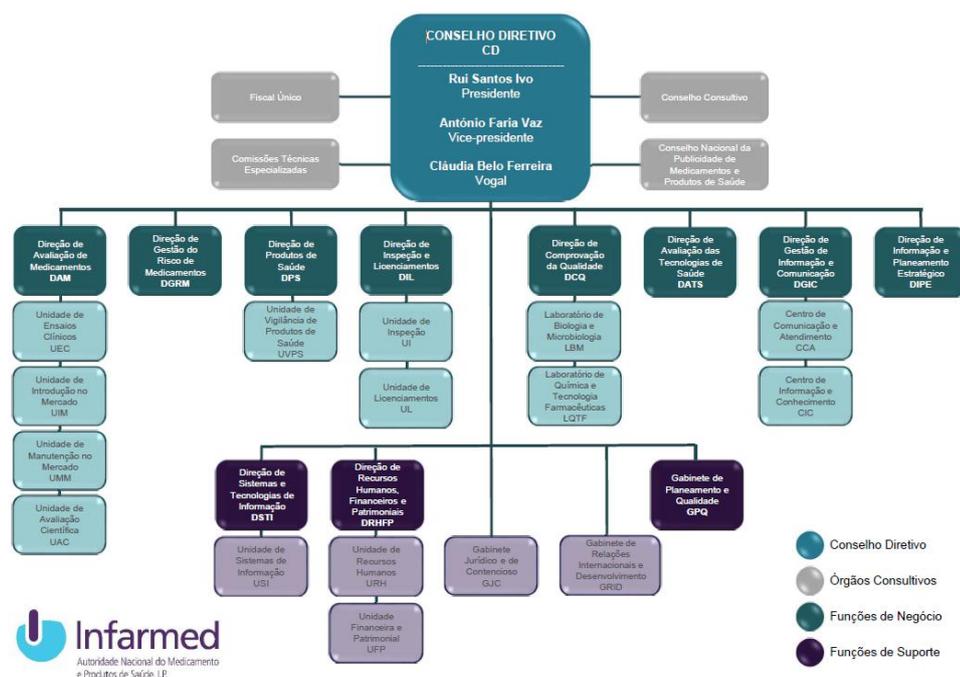


Figura I – Organograma do INFARMED, I.P. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>

A Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), cuja diretora é a Dra. Marta Marcelino, está incluída na lista das Unidades Orgânicas com funções de negócio, sendo constituída por quatro unidades: a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), a Unidade de Introdução no Mercado (UIM), a Unidade de Avaliação Científica (UAC) e a Unidade de Manutenção no Mercado (UMM),⁵ onde decorreu o meu estágio. A UMM, cujo diretor é o Dr. Rui Vilar, atua na fase posterior à conceção de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de um MUH, responsabilizando-se pela gestão de processos de alteração e renovação necessários à manutenção no mercado dos MUH já autorizados, sendo que, no meu caso, o estágio incidu nas alterações aos termos de AIM nacionais.

Deste modo, o presente relatório relativo ao estágio curricular realizado entre 7 de janeiro e 29 de março de 2019 na DAM-UMM, sob orientação da Dra. Dina Lopes, visa a identificação e análise crítica dos pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades do referido estágio, sendo, portanto, apresentado sob a forma de uma análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

2. ANÁLISE SWOT

2.1. PONTOS FORTES (*STRENGTHS*)

2.1.1. PLANEAMENTO DO ESTÁGIO

Os primeiros dias no Infarmed foram preenchidos com várias formações. Todos os estagiários foram recebidos inicialmente pelo Dr. José Viana, em representação da Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP), sendo responsável pela apresentação da autoridade regulamentar, introduzindo-nos às suas instalações, à sua organização estrutural e funcional e às suas normas e políticas vigentes. Finda a sua apresentação, encaminhou os estagiários aos respetivos departamentos e orientadores de estágio. Assim, fui recebida pela Dra. Dina Lopes na DAM-UMM, sendo integrada na equipa das alterações pós-AIM nacionais. Neste contexto, já enquanto estagiária da DAM-UMM, assisti a diversas formações teóricas no âmbito dos Assuntos Regulamentares do Medicamento, com o objetivo de rever os vários tipos de procedimentos de registo dos MUH, os tipos de alterações aos termos de AIM e conhecer as plataformas informáticas usadas como ferramentas na DAM-UMM: a plataforma de submissão de pedidos de alteração do sistema de gestão de medicamentos de uso humano (SMUH-ALTER), a base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos (Gimed), a base de dados de Gestão de Processos (GestProc) e a base de dados de Gestão de Resumos das Características dos Medicamentos (GRCM).

Toda esta contextualização e estas revisões foram crucias na perceção do propósito final das funções que viria a desempenhar.

2.1.2. EQUIPA TÉCNICA

À semelhança do que constatei no Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, a equipa técnica e o próprio ambiente de trabalho são fundamentais na aprendizagem e nas competências adquiridas ao longo do estágio curricular. Os colaboradores da equipa das alterações aos termos de AIM nacionais são farmacêuticos especializados na área de assuntos regulamentares, atuando como gestores de processos pós-AIM. Apesar deste estágio ter sido realizado sob orientação da Dra. Dina Lopes, os principais responsáveis pela minha formação foram a Dra. Rute Nogueira, a Dra. Ana Teresa Simões e o Dr. Carlos Mendes. Todos eles se mostraram bastante disponíveis, dentro das suas possibilidades, uma vez que não deixaram de exercer as suas funções e de realizar o seu trabalho, para esclarecer qualquer dúvida, ou ajudar na progressão dos processos que tive em mãos, sempre com bastante paciência e amabilidade.

2.1.3. COMPETÊNCIAS ADQUIRIDAS

No decorrer deste estágio, senti que evoluí tanto a nível profissional, como a nível pessoal. Com o trabalho que desempenhei como gestora de alterações pós-AIM nacionais, tive contacto com muitas das plataformas usadas como ferramentas de trabalho, sendo o SMUH-ALTER também utilizado pelos titulares de AIM, o que, a meu ver, se torna uma mais-valia para o futuro, tive a oportunidade de analisar a documentação necessária a cada pedido de alteração, identificando eventuais faltas assim como erros presentes na documentação apresentada e analisei várias diretivas e *guidelines* da Agência Europeia do Medicamento (EMA, do inglês *European Medicines Agency*), essenciais à revisão das alterações pedidas. Além disso, o estágio no Infarmed permitiu-me desenvolver uma linguagem técnica e científica adequada à comunicação com titulares de AIM e avaliadores e à elaboração de propostas de deferimento, indeferimento e cancelamento de alterações.

Logicamente que todas as funções por mim desempenhadas se manifestam como um ponto forte, por se traduzir, numa primeira instância, na aplicação da formação teórica proporcionada pelas Unidades Curriculares do MICF respeitantes à área regulamentar e por me permitir a aquisição de novos conhecimentos.

2.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

2.2.1. DEPENDÊNCIA DA DISPONIBILIDADE DOS GESTORES

Numa das formações iniciais, foi-nos dito, em jeito de tranquilização, que um gestor de processos de regulamentares apenas adquire alguma autonomia após um ano de experiência. Deste modo, seria expectável a necessidade de acompanhamento e de revisão do trabalho realizado pelos estagiários por um gestor do Infarmed, antes de qualquer tomada de decisão. Apesar de termos tido três farmacêuticos responsáveis pela nossa orientação direta, em cada semana, apenas um se encontrava destacado para nos acompanhar, tendo ainda, simultaneamente, de dar resposta à elevada carga de trabalho que o assistia. Este acompanhamento tornou-se ainda mais complicado, uma vez que, apesar de todos os esforços por parte dos técnicos superiores, se tratavam de onze estagiários designados para uma só pessoa, sobrecarregando-a ainda mais e deixando-nos, a nós, várias vezes sem acompanhamento e com dúvidas por esclarecer. Assim, embora nestes tempos mortos fosse avançando em novos processos, os outros iam-se acumulando, ficando por resolver devido às dúvidas específicas que deles derivavam e/ou à necessidade de autorização para avançar.

Desta forma, penso que um menor número de estagiários por gestor teria resultado num maior aproveitamento, permitindo a progressão de mais processos, incluindo casos mais complexos, resultando numa formação mais abrangente.

2.2.2. FLUXO DE TRABALHO IRREGULAR

Apesar de um plano de estágio delineado, houve momentos em que as tarefas a realizar mal preenchiam um dia de trabalho e outros em que estas demoravam vários dias a ser concluídas. A irregularidade do fluxo de trabalho devia-se, em parte, à dependência da disponibilidade dos gestores, como referido acima, mas sobretudo aos atrasos constantes, por parte dos titulares, na resposta aos pedidos de elementos submetidos para cada processo, após análise da sua documentação. Este atrasos impediam o avanço dos processos para as fases seguintes, acabando por levar à sua acumulação, sem que nada pudesse fazer para o evitar.

2.2.3. DURAÇÃO DO ESTÁGIO

Apesar de ter aprendido bastante e de se ter revelado uma experiência muito positiva, a passagem pelo Infarmed teve apenas a duração de três meses, de 7 de janeiro a 29 de março de 2019. Tal como nos foi dito ao longo do estágio e como já tive oportunidade de referir, o tempo mínimo para que um gestor de processos regulamentares ganhe alguma autonomia é 1

ano, sendo ainda necessário mais tempo para a aquisição de uma formação completa e total e absoluta autonomia.

Deste modo, a curta duração do Estágio Curricular no Infarmed acabou por impactar o grau de aprofundamento dos conhecimentos e o nível de autonomia, que poderiam ser superiores no caso de um estágio mais longo.

2.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

2.3.1. ESTAGIAR NA AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO

Tratando-se o Infarmed da autoridade máxima de regulamentação do medicamento em Portugal, ter a oportunidade de lá estagiar revela-se uma vantagem e uma mais-valia. Neste âmbito, tive o privilégio de aprender com profissionais dotados de extrema competência e detentores de um vasto conhecimento em assuntos regulamentares do medicamento, tornando-me, por exemplo, capaz de reconhecer a documentação tantas vezes em falta, bem como os vários erros frequentemente cometidos, no contexto de pedidos de alteração aos termos de AIM nacionais por parte dos titulares de AIM, ou das consultoras que os representam.

Considero este estágio uma oportunidade única, uma vez que, tratando-se a área regulamentar uma das que mais me cativou no exercício da atividade farmacêutica, toda a experiência e conhecimentos adquiridos na análise de pedidos de alteração e na consequente tomada de decisão traduziu-se num enriquecimento fundamental da minha formação.

2.3.2. RESPONSABILIDADE E AUTONOMIA GRADUALMENTE ADQUIRIDA

Tal como já foi referido algumas vezes, a falta de autonomia total do desempenho das tarefas foi um dos aspetos menos positivos deste estágio. Mesmo que não tivesse surgido qualquer dúvida na fase de validação do pedido de alteração, qualquer decisão tomada carecia da supervisão e aprovação do gestor responsável pelo acompanhamento semanal, implicando que o processo ficasse em *stand-by* até ser analisado por este. Apesar desta prática nos dar segurança no desempenho das nossas funções, acabava por gerar vários tempos mortos, sendo obrigada a esperar pela disponibilidade do gestor, não me compensando avançar com a análise de novos processos, uma vez que estes acabariam, também, por acumular.

Com o passar do tempo, fomos ganhando mais autonomia. Certos contactos com os requerentes que não acarretavam grande risco de erro, como pequenas notificações, puderam ser feitos apenas com o conhecimento do gestor responsável, sem a necessidade da sua supervisão no envio do *e-mail*. Além disso, dispondo o Infarmed de uma linha de apoio aos requerentes para o esclarecimento de eventuais dúvidas suscitadas pelos pedidos de

elementos, e sendo o estagiário o gestor do processo em questão, bem como o remetente destes pedidos, fazia todo o sentido que fôssemos nós, estagiários, a atender essas chamadas, esclarecendo os requerentes e dando orientações relativamente ao melhor procedimento a adotar na resolução de ambiguidades ou na clarificação de alguns pontos questionados. Este contacto direto com os requerentes, bem como a avaliação de processos de medicamentos já existentes no mercado e, portanto, normalmente meus conhecidos, foi a primeira oportunidade que tive com a verdadeira realidade do mercado de trabalho, sentindo o peso da sua responsabilidade, fazendo com que a minha autonomia fosse crescendo, assim como a minha motivação para realizar da melhor forma as minhas funções.

2.3.3. REUNIÃO DA COMISSÃO DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Foi dada a todos os estagiários da FFUC na DAM a oportunidade de assistir à reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM) que teve lugar no dia 11 de março. Estas reuniões são realizada periodicamente, segundo um calendário definido, tendo como objetivo a análise dos pareceres, previamente elaborados por peritos, de pedidos de AIM, de pedidos de alterações ou de renovações, na presença de avaliadores Farmacêuticos, Médicos e Toxicológicos internos e externos, sempre com vista à garantia da qualidade, segurança e eficácia de todos os medicamentos analisados. Durante estas reuniões são colocadas questões e esclarecidas dúvidas, nomeadamente quando surgem pareceres discordantes ou não positivos que dificultam a aprovação de um dado processo.

2.4. AMEAÇAS (THREATS)

2.4.1. FALHAS NOS RECURSOS TECNOLÓGICOS

Foram várias as vezes em que o funcionamento dos meios tecnológicos de trabalho, sobretudo os computadores, comprometeram e atrasaram o seguimento dos processos. Com muita frequência, estes bloqueavam ou desligavam sem razão aparente, comprometendo o trabalho em curso, tanto dos estagiários, como dos próprios colaboradores do Infarmed. Para além dos problemas de *hardware* referidos, também os *softwares* internos do Infarmed, cuja concessão de acesso inicial demorava sempre alguns dias, sendo por vezes necessário requisitar o acesso mais que uma vez, apresentavam problemas técnicos, como o lento processamento do Gimed, complicando e atrasando a gestão dos processos.

Tendo em conta o impacto na saúde pública que o trabalho desenvolvido pelo Infarmed acarreta, sendo muitas vezes necessária a aprovação das alterações por parte da autoridade regulamentar antes da sua implementação, o que pode levar a paragens na produção e, conseqüentemente a situações de medicamentos esgotados, acredito que os recursos

tecnológicos deveriam ser atualizados para versões modernas, mais rápidas e mais úteis, facilitando o trabalho dos colaboradores.

3. CONCLUSÃO

A área regulamentar do medicamento é uma área fundamental no ramo farmacêutico que tem vindo a despertar cada vez mais o interesse de farmacêuticos recém-formados, alargando os seus horizontes para além das mais comuns saídas profissionais do MICE. Neste âmbito, a inclusão de Unidades Curriculares de carácter obrigatório e de carácter opcional, como Assuntos Regulamentares e Gestão de Processos Regulamentares, respetivamente, no plano de estudos do MICE da FFUC permite destacar os seus estudantes em relação aos estudantes das restantes universidades, tanto numa indústria farmacêutica, como na autoridade nacional do medicamento. Além da formação académica de excelência na área regulamentar, penso que a FFUC é a única Faculdade de Farmácia do país que dá a oportunidade aos seus estudantes de realizar um segundo estágio curricular numa outra área do medicamento além de Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

Todas estas condições proporcionadas pela FFUC despertaram o meu interesse pela área regulamentar, levando-me a aproveitar a oportunidade única que é estagiar na autoridade regulamentar do medicamento em Portugal, enriquecendo, também, o meu currículo com alguma experiência em mais uma área do ato farmacêutico. A minha formação académica apresentou-se, ainda, como uma mais-valia neste estágio ao possibilitar uma rápida e fácil compreensão do que viriam a ser as minhas funções e principais tarefas a desempenhar da DAM-UMM, tendo já muitas das bases teóricas necessárias ao desempenho dessas mesmas funções e tarefas.

O estágio no Infarmed foi muito proveitoso na medida em que, entre outros aspetos, reconheci a importância do rigor da análise e da validação dos vários processos e de que forma as decisões tomadas por uma autoridade regulamentar influenciam o mercado farmacêutico e, conseqüentemente, a saúde pública. Desta forma, estes três meses de Estágio Curricular no Infarmed revelaram-se uma ótima decisão graças a todo o conhecimento adquirido, quer em formações, quer nas explicações facultadas pelos profissionais com quem contactei, permitindo-me desenvolver várias competências e abrindo-me outras possibilidades profissionais para o futuro.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Decreto-Lei nº 288/2001, de 10 de Novembro.** *Diário da República*. Série I-A, nº 261 (2001) 7150-7165. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/288/2001/11/10/p/dre/pt/html>
2. INFARMED, I.P. – **Apresentação.** [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
3. **Decreto-Lei nº 46/2012, de 24 de Fevereiro.** *Diário da República*. Série I, nº 40 (2012) 884-890. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/46/2012/02/24/p/dre/pt/html>
4. INFARMED, I.P. – **Estrutura e Organização.** [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
5. INFARMED, I.P. – **Direção de Avaliação de Medicamentos.** [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>

Parte 3

A Microbiota Feminina e as suas implicações na Gravidez, Parto e Pós-Parto



LISTA DE ABREVIATURAS

AAP – Academia Americana de Pediatria

ACTH – Hormona Adrenocorticotrófica, ou Corticotrofina, do inglês *Adrenocorticotropic Hormone*

CMI – Concentração Mínima Inibitória

CST – Tipo de microbiota bacteriana vaginal, do inglês *Community State Type*

DIP – Doença Inflamatória Pélvica

EC – Endometriose Crónica

EUA – Estados Unidos da América

IL – Interleucinas

IMC – Índice de Massa Corporal

ISTs – Infecções Sexualmente Transmissíveis

LPS – Lipopolissacáridos

MMPs – Metaloproteinases da matriz

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAMF – Rutura Antecipada das Membranas Fetais

SGB – *Streptococcus grupo B*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC – Sistema Nervoso Central

VB – Vaginose Bacteriana

RESUMO

A gravidez acarreta um conjunto de alterações anatómicas, metabólicas, imunológicas e hormonais com o objetivo de receber e permitir o desenvolvimento do embrião, sem nunca comprometer a saúde materna.

Durante este processo, o género bacteriano *Lactobacillus* assume um importante papel ao propiciar a criação de um ambiente protetor, impedindo a proliferação de agentes patogénicos, causadores de complicações na gravidez. No entanto, um desequilíbrio na microbiota feminina, pautado por uma depleção de espécies bacterianas protetoras, pode originar um variado leque de adversidades que comprometam o correto desenvolvimento fetal, levando a situações como nascimentos prematuros, na maioria dos casos associados a morbidades neonatais e a longo prazo, ou até mesmo a abortos espontâneos. Estes desequilíbrios podem ter inúmeras origens, sendo cada vez mais uma preocupação da grávida a sua correção, adotando comportamentos que conduzam a uma gestação o mais saudável possível. Além disso, a mãe também está cada vez mais consciente da importância de um parto a termo e sem complicações, mas, sobretudo, da amamentação no desenvolvimento do seu filho, pelo que a grande maioria das mulheres tenciona que o leite materno seja a principal fonte nutricional do recém-nascido nos primeiros tempos de vida. Esta relação é explicada pela transmissão durante o desenvolvimento fetal, no parto e na amamentação de bactérias comensais presentes na microbiota materna à descendência, fundamentais à construção inicial da microbiota do novo ser humano com repercussões na sua vida adulta.

O presente trabalho tem como objetivo analisar o impacto da microbiota humana em todo o processo que acompanha uma gravidez, incluindo as alterações a nível bacteriano que lhe estão subjacentes, bem como as respetivas consequências dessas alterações no decorrer da gestação, na saúde da mulher e na saúde da descendência.

Palavras-chave: Microbiota; *Lactobacillus* spp.; Gravidez; Disbiose; Nascimento prematuro.

ABSTRACT

Pregnancy entails a set of anatomic, metabolic, immunologic and hormonal changes with the objective of receiving and allowing the development of the embryo, without ever compromising maternal health.

During this process, *Lactobacillus* spp. has an important role providing a protective environment, preventing the proliferation of pathogenic agents causes of pregnancy complications. However, an imbalance of the feminine microbiota, with depletion of protective bacterial species, might originate various adversities that compromise the correct fetal development, leading to various conditions like preterm birth, most cases associated to neonatal and long-term morbidities, or even miscarriage. These imbalances can have numerous origins and their correction became more and more a concern for the pregnant women, adopting behaviors that lead to the healthiest pregnancy possible. Moreover, mothers are more conscious about the importance of a term birth without complications, but, specially, about breast-feeding during their child development, so that most women want breast milk to be the main nutritional source of the new-born during early months of life. This relation is explained through the transference of commensal bacteria present in maternal microbiota to her descendants during fetal development, childbirth and breast-feeding. These bacteria are fundamental for the initial microbiota growth of the new human being with repercussions in adult life.

The present research aims to analyse the impact of human microbiota throughout the process that accompanies pregnancy, including subjacent variations in bacterial values, as well as the respective outcomes of those changes during pregnancy, on women's health and their descendants.

Keywords: Microbiota; *Lactobacillus* spp.; Pregnancy; Dysbiosis; Preterm birth.

I. INTRODUÇÃO

Anualmente, cerca de 140 milhões de mulheres dão à luz em todo o mundo.¹ No entanto, todos os dias, também morrem perto de 830 mulheres devido a complicações durante a gravidez ou durante o parto, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS). Nos países em desenvolvimento, essas complicações constituem a segunda principal causa de morte nas mulheres em idade fértil, tratando-se a primeira do Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).² De facto, os países em que se registam as mais elevadas taxas de mortalidade na sequência de gravidez são os países mais empobrecidos, onde escasseiam os profissionais capazes de prestar os adequados cuidados de saúde.³ Acredita-se que a grande maioria destas mortes pode ser prevenida, sendo bem conhecidas as intervenções capazes de as evitar, como as consultas de rotina, tão essenciais no decorrer da gravidez, bem como a assistência médica no parto. O principal obstáculo é, então, a falta de acesso das grávidas a cuidados de saúde de qualidade antes, durante e depois do parto.⁴

O avanço da ciência, nomeadamente a nível da Microbiologia, tem permitido a identificação de microrganismos causadores de distúrbios até então desconhecidos e potenciado, conseqüentemente, o desenvolvimento dos cuidados de saúde.⁵ Neste contexto, foi descoberta a existência de microrganismos em simbiose com o organismo humano, capazes de regular as várias atividades do mesmo.

A microbiota humana, uma espécie de ecossistema variado composto por milhões de bactérias, fungos, leveduras e vírus que coloniza o corpo humano, exerce um papel fundamental na manutenção da saúde do organismo. Por um lado, porque participa na renovação epitelial, no metabolismo e na obtenção de nutrientes a nível intestinal; por outro, pois protege o organismo ao competir com as espécies patogénicas que o possam colonizar.⁶

Deste modo, torna-se interessante avaliar qual o papel desta microbiota nos processos envolvidos na gravidez e de que forma a microbiota feminina pode estar relacionada com as complicações passíveis de ocorrer durante a gestação, refletidas no número de mortes de grávidas acima descrito.

2. A MICROBIOTA E A SAÚDE FEMININA

A relação simbiótica entre o organismo humano e a sua respetiva microbiota ocorre em praticamente todos os órgãos, incluindo locais que se consideravam estéreis.⁵ Desta forma, o trato urogenital feminino, superior e inferior, não é exceção. A microbiota do trato urogenital inferior, ou seja, a microbiota vaginal, beneficia de maior investigação devido à maior facilidade na obtenção de amostras, como exsudatos vaginais. No entanto, diversos estudos já realizados indicam a existência de colonização bacteriana para além do trato vaginal, sugerindo que mulheres saudáveis em idade fértil possuem uma microbiota uterina ativa, tendo, também, sido identificadas bactérias, tanto nas trompas de Falópio, como nos ovários.⁷

De facto, a microbiota do aparelho reprodutor feminino corresponde a cerca de 9% da carga bacteriana presente no organismo. Este ecossistema aparenta ser contínuo ao longo do trato reprodutor, devido às semelhanças qualitativas geralmente observadas entre a composição do trato superior e inferior.⁷ Tal similaridade poderá dever-se à migração de microrganismos de outros órgãos, no sentido do trato reprodutor, sobretudo o superior, quer por disseminação sanguínea, quer por translocação bacteriana a partir do intestino ou da vagina. Esta teoria baseia-se nas semelhanças entre a microbiota cervical e gastrintestinal, verificadas em doentes obesas⁸, bem como entre a microbiota oral e placentária em mulheres grávidas.⁹ Assim, em mulheres saudáveis, verifica-se um domínio do género *Lactobacillus* spp., representando cerca de 90 a 95% do total de bactérias presentes no aparelho reprodutor. Porém, também outros géneros podem ser identificados, tais como: *Prevotella* spp., *Gardnerella* spp., *Atopobium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Anaerococcus* spp. e *Sneathia* spp.⁷

Curiosamente, apesar de, em termos qualitativos, a microbiota vaginal e uterina serem semelhantes, existem diferenças relativamente à carga bacteriana nestes locais. Estudos demonstraram que o trato reprodutivo superior apresenta cerca de 10 000 vezes menos bactérias do que a vagina.¹⁰ Tal discrepância pode ser justificada pela existência da barreira cervical, que impede parcialmente a ascensão de bactérias a partir da vagina. Contudo, outras hipóteses podem ser tidas em conta, como a resposta imune dos órgãos internos, ou as diferentes condições ambientais que podem conduzir a um crescimento bacteriano diferencial e, conseqüentemente, a uma diferente carga bacteriana.⁷

2.1. *LACTOBACILLUS* SPP. E A PROTEÇÃO DO TRATO REPRODUTOR

O género *Lactobacillus* spp., pertencente ao Filo *Firmicutes*, é constituído por bactérias Gram-positivas, produtoras de ácido láctico.¹¹ Estas bactérias, para além de serem dominantes ao longo do trato urogenital de mulheres saudáveis em idade reprodutiva, parecem estar associadas ao equilíbrio da microbiota vaginal e ao sucesso da gravidez.

Contudo, *Lactobacillus* spp. não representa o género mais abundante na microbiota vaginal ao longo de toda a vida da mulher. A carga bacteriana de *Lactobacillus* spp. está diretamente relacionada com os níveis de estrogénio presentes no organismo. Desta forma, é espectável que esta aumente e se torne dominante com o início da puberdade, diminuindo, depois, na menopausa. Durante a idade fértil da mulher, o estrogénio é responsável pela maturação do epitélio vaginal, levando à produção e acumulação de glicogénio. Este, por sua vez, é decomposto em maltose, maltotriose e maltotetraose pela α -amilase, presente na mucosa vaginal, sendo estes produtos fundamentais para o crescimento de *Lactobacillus* e posterior colonização do epitélio vaginal.^{7, 12}

A importância atribuída a este género bacteriano prende-se com a sua capacidade de manutenção da homeostase vaginal. Esta manutenção é conseguida de várias formas: pela produção de ácido láctico que mantém o baixo pH vaginal, gerando-se, então, um ambiente desfavorável ao desenvolvimento de muitos agentes patogénicos; pela produção de peróxido de hidrogénio, bacteriocinas e outros compostos antimicrobianos que facilitam, por um lado, a adesão de *Lactobacillus* às células epiteliais vaginais e, por outro, a competição por nutrientes e por locais disponíveis para a colonização, impedindo, mais uma vez, o desenvolvimento de agentes patogénicos.^{6,7} Entre as espécies patogénicas visadas, destacam-se *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, ambos afetados pelos péptidos antimicrobianos produzidos, e *Escherichia coli*, afetada pelos mediadores de imunidade à mucosa.⁶

Tendo em conta a enorme diversidade de espécies pertencentes ao género *Lactobacillus*, nem sempre a mesma espécie é a dominante na microbiota vaginal. Desta forma, houve a necessidade de classificar as comunidades vaginais bacterianas, quanto à espécie de *Lactobacillus* dominante. Surgiram, deste modo, 5 tipos, ou estados, de microbiota bacteriana vaginal (CST, do inglês *community state type*): CST-I, CST-II, CST-III, CST-IV e CST-V. (Tabela I)^{6,7}

Tabela I: Os vários CST e as respetivas espécies dominantes, possíveis de encontrar na microbiota de mulheres não grávidas. (Fonte: Adaptado de ^{6,7})

Tipo de microbiota bacteriana vaginal	Espécie dominante
CST-I	<i>Lactobacillus crispatus</i>
CST-II	<i>Lactobacillus gasseri</i>
CST-III	<i>Lactobacillus iners</i>
CST-IV	Colonização polimicrobiana por bactérias anaeróbias facultativas
CST-V	<i>Lactobacillus jensenii</i>

Ao contrário do que se verifica nos restantes CST, o CST-IV não é caracterizado pela predominância do género *Lactobacillus*, mas sim por uma elevada diversidade de espécies bacterianas anaeróbias facultativas pertencentes a géneros como *Prevotella* spp., *Gardnerella* spp., *Megasphaera* spp., *Atopobium* spp. e *Dialister* spp. Esta microbiota polimicrobiana pode instalar-se em situações de transição de CST.⁷

2.2. DESEQUILÍBRIOS NA MICROBIOTA E RESPECTIVAS CONSEQUÊNCIAS

A microbiota vaginal e uterina está diretamente relacionada com a fisiologia do aparelho reprodutor feminino. Assim sendo, qualquer desequilíbrio da sua composição terá inevitavelmente algum impacto na funcionalidade deste sistema.

Esse desequilíbrio, comumente designado por Disbiose, pode resultar da modulação da microbiota, com a inclusão de espécies patogénicas, através de um vasto conjunto de fatores. Fatores esses como a predisposição racial ou genética, fatores geográficos, sociais e/ou económicos, mas também fatores comportamentais, como hábitos de higiene, exposição sexual, mudança de parceiros sexuais e o uso e o tipo de contraceção usada. Para além disso, também as alterações endócrinas, como alterações hormonais durante o ciclo menstrual, bem como a antibioterapia e o uso de probióticos contribuem para eventuais oscilações.^{6, 7, 13}

(Figura 1)

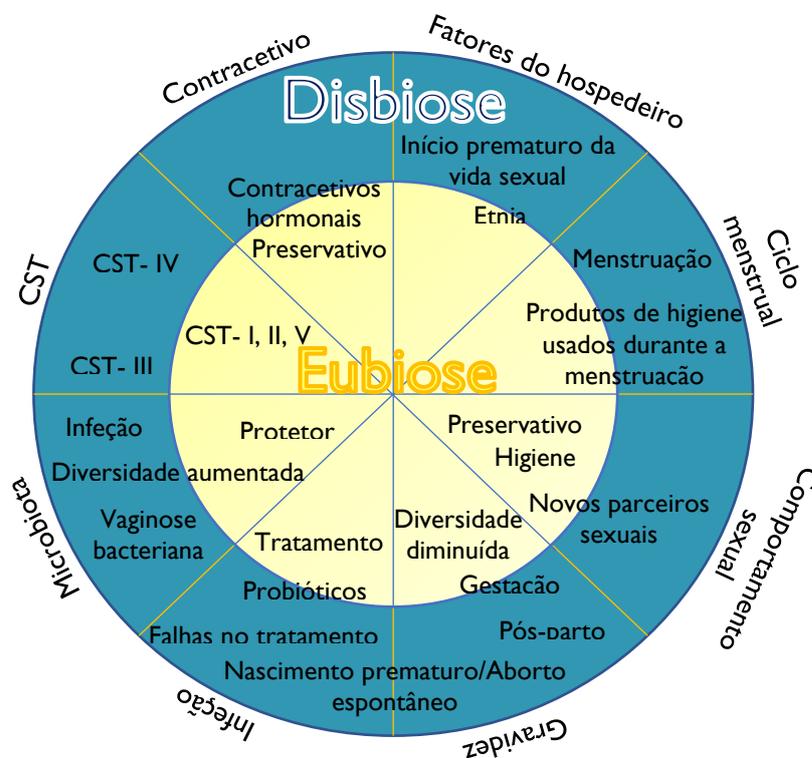


Figura 1: fatores moduladores da microbiota feminina no sentido da Disbiose e no sentido da Eubiose. (Fonte: Adaptado de ⁷)

Uma microbiota disbiótica apresenta uma maior diversidade de espécies bacterianas, incluindo espécies patogénicas, verificando-se uma maior abundância de outros microrganismos que não *Lactobacillus* spp. Assim, é possível afirmar que um CST-IV é característico de disbiose, sendo frequentemente associada à Vaginose Bacteriana (VB).

A VB é uma infeção vaginal a que corresponde um desequilíbrio a nível da microbiota vaginal. O seu diagnóstico clínico inclui um pH vaginal acima de 4,5, um corrimento vaginal branco profuso e um odor forte quando o corrimento é exposto a hidróxido de potássio.¹⁴ Esta pode ser sintomática ou assintomática, estando fortemente associada a várias morbilidades na saúde reprodutiva feminina: aquisição de infeções sexualmente transmissíveis (ISTs), Doença Inflamatória Pélvica (DIP), um aumento de 40% do risco de nascimento prematuro, etc.^{6,15} A DIP diz respeito a uma inflamação que afeta o útero e as trompas de Falópio, podendo ser causada tanto por *Escherichia coli*, como por bactérias associadas a VB (*Atopobium vaginae* e *Sneathia* sp.), ou por bactérias sexualmente transmissíveis (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e *Neisseria gonorrhoeae*). Este desequilíbrio na microbiota tem capacidade de originar um estado inflamatório, desencadeando contrações uterinas anormais e podendo conduzir, conseqüentemente, a infertilidade.⁷

A Endometriose Crónica (EC) é outra doença ginecológica que apresenta uma associação positiva com a presença de bactérias patogénicas na cavidade uterina. Trata-se de uma inflamação subclínica da camada superficial do endométrio, provocada essencialmente pela presença de infeção por *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia* spp. ou por leveduras. Mais uma vez, a presença destes microrganismos desencadeia uma disbiose que culmina numa cascata inflamatória. Esta patologia é geralmente associada a repetidos insucessos na implantação de embriões, ou mesmo a abortos, sendo muitas vezes descoberta na sequência destas situações. Isto porque, tratando-se a EC de uma patologia normalmente assintomática, a sua suspeita, diagnóstico e tratamento não são comuns.⁷

3. A GRAVIDEZ

A gravidez corresponde a um fenómeno que acarreta alterações profundas no organismo feminino. Desde alterações físicas, a alterações hormonais, metabólicas e imunológicas, cuja finalidade é apoiar o desenvolvimento da unidade feto-placentária.¹⁶ Desta forma, é expectável a existência de alterações a nível da microbiota do organismo da mulher durante este processo.

A nível intestinal, ocorrem alterações entre o primeiro e o terceiro trimestre de gestação, verificando-se um aumento na abundância do Filo Proteobacteria, nomeadamente da família Enterobacteriaceae, bem como uma maior representação de microrganismos

produtores de butirato.^{13, 16, 17} Estas alterações na composição da comunidade microbiana intestinal podem auxiliar as respostas do organismo materno ao aumento das necessidades energéticas essenciais ao desenvolvimento fetal.⁶ Além disso, o aumento da produção de butirato, um ácido gordo de cadeia curta capaz de modular a resposta imunológica do organismo materno¹⁸, pode ter o importante papel de proporcionar um equilíbrio no sistema imunitário da grávida: tolerar o desenvolvimento fetal e, ao mesmo tempo, manter os seus mecanismos imunológicos de proteção contra os microrganismos patogénicos.¹⁹

A nível vaginal, a gravidez é acompanhada por uma alteração da composição da microbiota bacteriana no sentido de uma microbiota ainda mais marcada pelo domínio de *Lactobacillus* spp., verificando-se, portanto, uma diminuição da diversidade microbiana e uma maior estabilidade.^{6, 12} Este aumento da proporção de *Lactobacillus* deve-se à produção placentária de estrogénio que cria um ambiente favorável à proliferação e colonização vaginal destas espécies bacterianas.^{7, 12} Curiosamente, foi possível observar que, no decorrer da gestação, apesar do género *Lactobacillus* spp. dominar a microbiota vaginal, vão ocorrendo trocas em relação à espécie maioritária, verificando-se, portanto, trocas entre os CST, mas nunca para um CST-IV.^{8, 20} Assim, faz sentido que se verifique uma frequência mais baixa de CST-IV em detrimento dos restantes CST durante a gravidez. Estes CST verificados podem sugerir uma tentativa adaptativa da comunidade microbiana e do hospedeiro no sentido de maximizar a aptidão reprodutiva.²⁰

Porém, mais uma vez, a distribuição dos diferentes tipos de CST durante este período pode variar de acordo com a etnia. Assim, a predisposição racial pode, também durante a gestação, ser determinante na composição da microbiota vaginal. Analisando e comparando a composição da microbiota vaginal durante a gestação em mulheres caucasianas, asiáticas e negras, todas as espécies de *Lactobacillus* spp. predominantes nos quatro CST foram identificadas em mulheres caucasianas e asiáticas, contudo a espécie *Lactobacillus gasseri*, ou seja, CST-II, não se encontra presente nas mulheres negras.¹² Para além disso, espécies patogénicas associadas a partos prematuros, em especial *Prevotella* spp. e *Sneathia* spp., aparentam ser mais prevalentes em mulheres afro-americanas do que em mulheres caucasianas, nos Estados Unidos da América (EUA).²¹ Deste modo, estas diferenças na microbiota vaginal da grávida entre as diferentes etnias podem potenciar a predisposição à VB e às infeções, devido às diferentes resiliências das comunidades bacterianas.¹²

Analisando as características das espécies de *Lactobacillus* normalmente presentes na microbiota vaginal durante a gestação (Tabela 2), verifica-se que *Lactobacillus iners* é a espécie responsável pela produção da forma isomérica L do ácido láctico. O L-ácido láctico tem a propriedade de induzir a expressão de metaloproteinases na matriz extracelular vaginal, sendo

que estas, por sua vez, podem comprometer a integridade do colo uterino ao provocarem o seu encurtamento, levando a uma rutura antecipada das membranas fetais e, conseqüentemente a um parto prematuro.⁶ Assim, conclui-se que nos nascimentos a termo é mais comum verificar-se a presença de CST-I ou CST-II, devido à produção de compostos bactericidas e ao ambiente vaginal criado por *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus gasseri* protetores, que não comprometem a barreira cervical, nem permitem a proliferação de espécies patogénicas.

Tabela 2: CST durante a gravidez e características das espécies dominantes (Fonte: ⁶)

Tipo de Microbiota Bacteriana Vaginal	Espécie dominante	Caraterísticas das espécies dominantes
CST-I	<i>Lactobacillus crispatus</i>	Produz particularmente a forma isomérica D de ácido láctico; Elevado nível de inibição da atividade de <i>E. coli</i>
CST-II	<i>Lactobacillus gasseri</i>	Identificada frequentemente no início de gestações cujo parto ocorre a termo
CST-III	<i>Lactobacillus iners</i>	Produz a forma isomérica L de ácido láctico; Identificada frequentemente (58-85%) em grávidas cujo parto ocorreu prematuramente
CST-V	<i>Lactobacillus jensenii</i>	Identificada mais raramente no início de gestações cujo parto ocorre a termo

Por conseguinte, a microbiota vaginal materna tanto pode desempenhar um papel protetor, como pode ter um papel causal no desencadeamento de um parto prematuro. Um aspeto determinante para a atribuição do papel da microbiota vaginal no decorrer da gestação é a diversidade de espécies do género dominante. Isto é, caso apenas exista uma espécie de *Lactobacillus spp.* na flora vaginal, apesar da sua carga bacteriana lhe conferir o domínio da microbiota, e especialmente se essa espécie for *Lactobacillus iners*, existe um grande risco de o parto ocorrer prematuramente.^{6, 22}

Por fim, relativamente à microbiota placentária, pensou-se durante décadas que este seria inexistente. Afirmações como a do pediatra francês Henry Tissier em 1900, “O feto encontra-se num ambiente estéril”,¹⁶ representavam aquilo que se julgava a verdade acerca da presença bacteriana no trato reprodutor superior durante a gravidez: a placenta formava uma espécie de barreira estéril que separava o trato urogenital materno colonizado do feto. Porém, graças ao avanço tecnológico e científico, hoje é possível refutar tal ideia. Têm sido vários os estudos que demonstram a existência de microrganismos, mesmo que representando uma baixa biomassa, nos tecidos placentários, sendo que a sua presença não é necessariamente indicativa de infeção, uma vez que foram identificados microrganismos na placenta e no líquido amniótico em gestações a termo e nas quais não foram verificadas patologias.⁶ De acordo com

os estudos já realizados, a microbiota placentária é largamente composta por bactérias comensais não patogénicas, pertencentes aos filos Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroidetes e Fusobacteria. A composição bacteriana da placenta possui, ainda, similaridades com a microbiota oral, quando comparada com a composição dos restantes nichos do organismo.⁹ De facto, foram identificadas várias bactérias características da microbiota da cavidade oral na placenta, como *Prevotella tannerae* e espécies não patogénicas de *Neisseria* spp. Para além destas, também *Fusobacterium nucleatum*, presente na placa bacteriana, foi identificada na placenta e no líquido amniótico em gravidezes que resultaram em partos prematuros.⁶ Desta forma, é possível levantar várias possibilidades relativamente à origem bacteriana na placenta, cordão umbilical e líquido amniótico (Figura 2):

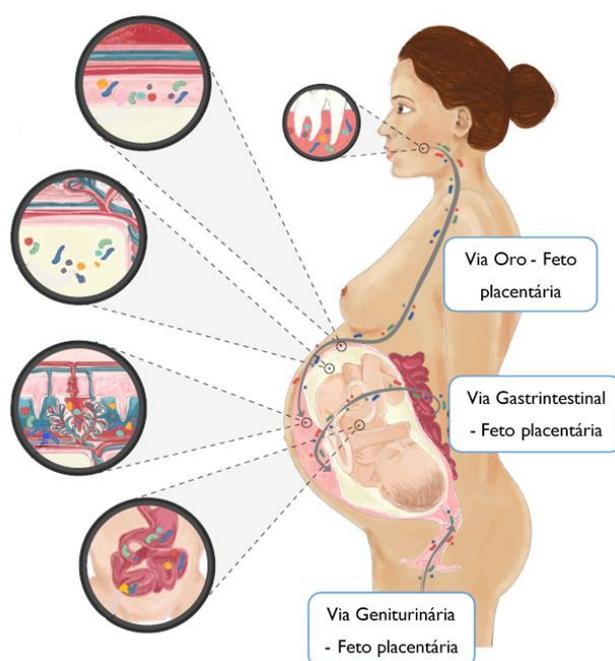


Figura 2: Possível origem da microbiota feto placentária, descrita através das três principais vias consideradas para o efeito. (Fonte: Adaptado de ¹⁶)

- Via Oro – Feto placentária: O acesso das bactérias ao complexo feto placentário faz-se através da disseminação sanguínea das bactérias orais a partir das junções intercelulares da mucosa oral, aquando o fornecimento de sangue à placenta.
- Via Gastrintestinal – Feto placentária: A translocação bacteriana a partir do trato gastrintestinal pode ocorrer de várias formas. Através das junções intercelulares da mucosa intestinal, à semelhança da via oro – feto placentária, permitindo que as bactérias intestinais alcancem a circulação; por translocação bacteriana através das trompas de Falópio, constituindo a porta de entrada uterina para as bactérias da cavidade peritoneal. A via gastrintestinal – feto placentária pode, ainda, estar na origem da via geniturinária – feto placentária, devido à proximidade anatómica do

intestino e da região genital, havendo a passagem das bactérias intestinais através do períneo.

- Via Geniturinária – Feto placentária: A colonização do complexo feto-placentário ocorre através da ascensão bacteriana a partir do trato geniturinário inferior pela passagem da barreira cervical. A evidência da presença bacteriana proveniente da vagina é forte, uma vez que o género *Lactobacillus*, muito abundante na microbiota vaginal, também apresenta uma carga bacteriana expressiva na microbiota placentária.^{6, 13}

Portanto, afastada a ideia de que o desenvolvimento fetal é envolto num ambiente estéril e propostas as possíveis vias de colonização bacteriana dos anexos embrionários, é possível postular que a colonização do próprio feto se inicia no útero e não apenas a partir do parto. Esta hipótese é suportada pela evidência de comunidades bacterianas complexas no intestino do recém-nascido, na primeira semana de vida. Destas comunidades fazem parte bactérias de Filos existentes na microbiota intestinal materna e, em menos evidência no neonato, na microbiota vaginal.⁹ Para além disso, também a deteção de vários géneros de cocos Gram-positivo no cordão umbilical de crianças nascidas por cesariana fortalece a ideia da colonização fetal *in-utero*.²³

3.1. ANTIBIOTERAPIA

Os antibióticos assumem um papel de grande relevância na medicina moderna. De facto, cerca de 80% das prescrições médicas durante a gravidez correspondem a antibióticos,¹⁶ sendo o seu uso bastante generalizado nos países ocidentais: as grávidas sujeitas a cesariana normalmente recebem antibioterapia profilática no pré-parto; nos EUA, mais de 50% das grávidas recebe antibioterapia nesse período, sendo que, pelo menos, 30% recebe penicilina ou amoxicilina como profilaxia de septicémia neonatal provocada por *Streptococcus grupo B* (SGB).¹⁷ É, então, atribuído um papel muito importante aos antibióticos na melhoria e na promoção da saúde da grávida, sendo usados na profilaxia ou no tratamento de infeções bacterianas durante a gravidez.

No entanto, independentemente da existência ou não de gravidez, o uso de antibióticos interfere no equilíbrio da microbiota de todo o organismo, na medida em que provoca tanto a supressão de bactérias patogénicas, como de bactérias protetoras. O equilíbrio da microbiota da gestante é fundamental para o normal desenvolvimento fetal, pelo que quaisquer desvios podem resultar em efeitos indesejáveis na microbiota materna e, conseqüentemente, na microbiota feto placentária, criando um ambiente propício ao desenvolvimento de complicações.

Não obstante a perturbação que os antibióticos têm a capacidade de provocar no ecossistema, esta tem um efeito imediato, sendo suficiente um único ciclo de antibioterapia, por mais pequeno que seja, para a provocar. Para além disso, após o uso de antibióticos, segue-se uma recuperação incompleta da microbiota intestinal, não regressando a sua composição completamente à linha de base.¹⁶ Tais conclusões podem ser retiradas com base nos resultados de um estudo cujo objetivo foi a avaliação da evolução da microbiota intestinal após antibioterapia. Neste estudo, verificou-se que 30 dias após a suspensão do uso de antibióticos, a microbiota intestinal tinha atingido uma similaridade de 80% com a linha de base, sendo que essa similaridade aumentou para 89% mais 30 dias depois. Contudo, durante todo o tempo do estudo, nunca se verificou uma recuperação da microbiota intestinal na totalidade.²⁴

As alterações na microbiota materna, nomeadamente vaginal e intestinal, antes do nascimento podem provocar alterações desfavoráveis na colonização precoce do feto, com possíveis efeitos a longo prazo. Além disso, a antibioterapia também pode influenciar de forma mais direta a microbiota da criança graças à existência de, pelo menos 11 classes de antibióticos capazes de atravessar a barreira placentária e atingir o feto, podendo, assim, alterar as primeiras interações feto-microbianas, decisivas no desenvolvimento da microbiota da criança e, a longo prazo, do adulto.¹³

Um estudo realizado em 2008 relacionou a prescrição de eritromicina a mulheres em trabalho de parto prematuro com membranas fetais íntegras com o aumento do risco de desenvolvimento de paralisia cerebral nos seus filhos, aos 7 anos de idade.²⁵ O uso da eritromicina tem sido, ainda, associado ao aumento do risco de asma, epilepsia e obesidade,^{26, 27} o que tem levantando alguma controvérsia relativamente à sua utilização, uma vez que é o antibiótico recomendado para a antibioterapia profilática de mulheres em trabalho de parto prematuro com rutura das membranas.²⁸ Desta forma, foram levados a cabo vários estudos que analisaram o benefício proposto da utilização deste macrólido, ou seja, a inibição da infeção vaginal ascendente, uma vez danificada a barreira protetora do feto. Curiosamente, parece que a eritromicina não tem a capacidade de inibir a ascensão de espécies patogénicas vaginais, até pelo contrário: uma vez administrada oralmente, a concentração deste antibiótico no lúmen vaginal é baixa, não alcançando a concentração mínima inibitória (CMI) efetiva contra a maioria das espécies colonizadoras da vagina conhecidas, mas suficiente para alcançar a CMI efetiva contra *Lactobacillus* spp. vaginais, diminuindo, assim, as espécies protetoras da microbiota vaginal.^{29, 30} Deste modo, a eritromicina não melhora a composição da microbiota vaginal, uma vez que não erradica os microrganismos patogénicos nem reduz a carga bacteriana, que permanece igual devido ao aumento da diversidade a par da redução de

Lactobacillus spp., sendo, ainda prejudicial, para as mulheres cuja microbiota se encontra dominada por *Lactobacillus* spp.

Atualmente, assistimos, portanto, a um uso generalizado e exagerado da antibioterapia como primeira linha no tratamento ou prevenção de eventuais complicações que possam surgir na gravidez, sendo que esta terapêutica pode mesmo agravar o risco de desenvolvimento destas complicações e, de acordo com uma revisão sistemática realizada, os antibióticos administrados no 2º e 3º trimestre de gravidez não reduzem as possíveis complicações gestacionais, nem as morbidades associadas.³¹ Por outro lado, este uso um pouco descontrolado dos antibióticos na gravidez levanta, mais uma vez, o problema universal das resistências aos antibióticos, podendo ser transmitidas à descendência bactérias já portadoras de genes de resistência.⁶ Desta forma, a utilização de antibióticos durante a gravidez apenas deve ser feita em caso de estrita necessidade, devendo o seu uso ser considerado individualmente, de acordo com as características da microbiota da gestante, e escolhendo aqueles com um menor espectro de ação por forma a diminuir a extensão dos efeitos adversos da sua utilização na microbiota.¹⁶

3.2. OBESIDADE – DAS IMPLICAÇÕES NA MICROBIOTA ÀS MUDANÇAS COMPORTAMENTAIS

Nas últimas décadas, o mundo ocidental tem assistido a um grande aumento dos casos de excesso de peso e obesidade. O estilo de vida cada vez mais sedentário e uma dieta inapropriada e sem horários, causados pelo ritmo de vida, têm conduzido a um aumento da obesidade e do excesso de peso em mulheres em idade fértil: atualmente, cerca de 50% das mulheres nos países desenvolvidos apresenta um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 25 no início da gravidez.^{32, 33}

A obesidade e ganho de peso excessivo durante a gravidez parecem ter a capacidade de modificar ou amplificar as modificações normais verificadas na microbiota intestinal, podendo conduzir a situações de disbiose. Por outro lado, em termos de composição, tanto a obesidade como o ganho de peso excessivo durante a gravidez, não foram associados a diferenças significativas na microbiota placentária. Contudo, em mulheres cujo parto ocorre prematuramente, a microbiota placentária está significativamente alterada pelo ganho de peso excessivo durante a gravidez, apesar de o mesmo não se verificar no caso de obesidade pré-existente: há um aumento da abundância de *Actinobacteria* e de *Firmicutes*, ao mesmo tempo que há uma diminuição de *Proteobacteria*.¹³ Estas alterações na microbiota provocadas pela chamada “doença do séc. XXI” podem, portanto, ter implicações, tanto na saúde materna, como fetal e a longo prazo na descendência, que requerem atenção no decorrer da gravidez.

Assim, se por um lado o excesso de peso e a obesidade são cada vez mais frequentes no mundo ocidental, por outro lado, a consciencialização dos seus riscos também é cada vez maior. Desta forma, conscientes dos riscos que a sua condição física pode trazer no decorrer da gestação e, sobretudo, dos riscos para a saúde do bebé, é comum observar algumas mudanças comportamentais nas grávidas durante este período e durante a lactação.

As mudanças comportamentais incluem a adoção de hábitos de vida promotores de saúde, como a prática de exercício físico, uma alimentação mais cuidada, ou mesmo a inclusão de suplementação. Incluem, também, a adoção de comportamentos que melhoram a saúde mental e reduzem a exposição a situações de *stress*, como uma maior interação social com outras grávidas. O objetivo fundamental da grávida com todas estas alterações é o nascimento de um bebé saudável. Assim, a gravidez é uma ótima altura para sensibilizar as mulheres relativamente à mudança dos seus hábitos, orientando-as para comportamentos saudáveis.

A nível metabólico, já são amplamente conhecidos os efeitos do exercício físico na obesidade. Neste seguimento, também é sabido que o exercício praticado pela grávida melhora o metabolismo alterado pela obesidade, tanto na mãe, como no feto. Relativamente aos hábitos nutricionais, uma dieta mais equilibrada e pobre em gorduras exerce, também ela, um efeito positivo, tanto a nível materno, como a nível da descendência. Porém, muito pouco se sabe acerca do impacto destas mudanças na microbiota materna e do bebé, antes e depois do parto. Um estudo realizado em murganhos Sprague – Dawley fêmea, no qual estas foram alimentadas com uma dieta rica em gorduras, sendo metade sujeita a exercício de corrida em roda, com o objetivo de analisar o impacto destas duas variáveis na microbiota, permitiu tirar algumas conclusões. O consumo de uma dieta rica em gorduras antes e durante a gravidez e durante a lactação induz alterações na microbiota intestinal materna que são transmitidas à descendência, afetando, então, vias metabólicas microbianas envolvidas no metabolismo lipídico e glucídico. Por outro lado, no que diz respeito ao impacto do exercício na microbiota materna e fetal, este não mostrou ser muito significativo no caso de ingestão de uma dieta rica em gorduras; já no caso dos controlos, que não foram sujeitos a essa dieta, o exercício voluntário da mãe originou efeitos significativos na composição da microbiota intestinal, com uma diminuição da sua diversidade.³² Assim, este estudo enfatiza a importância de comportamentos nutricionais saudáveis durante a gravidez e a lactação no decorrer do desenvolvimento fetal e crescimento da criança, tendo estes um impacto superior ao exercício, uma vez que este não consegue reverter os efeitos negativos ao nível da microbiota intestinal materna e fetal de uma dieta rica em gorduras.

A suplementação é outra alteração comportamental que pode derivar da gravidez associada à obesidade, ou da gravidez por si só. A toma de vitaminas e, sobretudo, de

probióticos tem-se tornado uma prática cada vez mais comum. Os probióticos podem ser definidos como “organismos que, quando administrados na dose adequada, conferem um benefício à saúde, para além da nutrição normalmente adquirida”.¹⁸ A ação benéfica destes microrganismos prende-se, essencialmente, com a potencialidade de efeitos protetores dos seus metabolitos a nível intestinal: uma bacteriocina de *Lactobacillus acidophilus* demonstrou inibir o crescimento de espécies patogénicas oportunistas, como *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae* e *Pseudomonas aeruginosa*;³⁴ o butirato tem evidenciado, entre outros, potencial na regulação da diversidade bacteriana intestinal, bem como na melhoria da função da camada epitelial intestinal.³⁵ Assim, os metabolitos dos probióticos reúnem um conjunto de funções benéficas para o hospedeiro, como a atividade antimicrobiana, pela secreção de antimicrobianos e pela adesão competitiva à mucosa intestinal, o fortalecimento da barreira epitelial intestinal, a modulação da diversidade microbiana intestinal, antagonizando os efeitos prejudiciais das disbioses, ao mesmo tempo que reequilibram a microbiota intestinal.¹⁸

Atendendo, mais uma vez, às alterações ocorridas na microbiota materna durante a gravidez, a administração de probióticos a grávidas durante a gestação e no parto poderá, assim, ajudar a restaurar as eventuais disbioses maternas. Contudo, será benéfica a utilização de probióticos durante a gravidez para a interface mãe-bebé?

Estudos desenvolvidos em grávidas obesas, às quais foram administrados probióticos contendo *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* e *Lactobacillus rhamnosus*, mostraram que estes falharam na normalização dos níveis séricos e da atividade de lipopolissacáridos (LPS) que se encontram aumentados na gravidez, sendo a sua atividade responsável por um aumento da permeabilidade intestinal.³⁶ Assim, a ideia de que os metabolitos dos probióticos fortalecem a barreira epitelial intestinal é abalada, levantando a possibilidade de contaminação fetal através da disseminação sanguínea de bactérias intestinais.

Por outro lado, é possível levantar a questão da possibilidade de prevenção de infeções, um fator preponderante na ocorrência de partos prematuros, através da administração de probióticos. Graças às suas propriedades antimicrobianas, seria expectável que os probióticos conseguissem colmatar a ação dos microrganismos patogénicos, evitando, assim, a ocorrência de infeção e diminuindo o risco de parto prematuro. Contudo, os resultados de uma revisão sistemática realizada revelam que os probióticos não aumentam nem diminuem o risco de nascimentos prematuros,³⁷ não trazendo a sua administração nenhuma vantagem para esta prevenção.

Assim, são limitadas as evidências dos benefícios da adoção de suplementação com probióticos durante a gravidez para a interface mãe-bebé, sendo necessário o desenvolvimento de mais estudos relativamente a esta temática. Para além disso, apenas é conhecido o efeito

dos probióticos a nível intestinal, sendo desconhecido o seu efeito, ou se este existe, na microbiota vaginal e placentária, microbiotas essas mais impactantes no desenvolvimento fetal.

3.3. COMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ – PREMATURIDADE

No decorrer da gestação, são várias as alterações sofridas no organismo materno, como referido anteriormente. A par dessas alterações, também os comportamentos maternos, tanto aqueles que a mulher já tinha antes da gravidez, como aqueles que são modificados no decorrer da mesma, têm algum impacto na forma como a gestação pode evoluir. O objetivo de todas as gravidezes é que estas progridam normalmente, com o mínimo de complicações possível e que culminem num parto a termo, também ele, sem complicações, com o nascimento de crianças saudáveis. No entanto, nem sempre a gravidez se processa desta forma. Abortos espontâneos, nascimentos prematuros, infeções, nascimentos-mortos e morbilidades infantis são apenas alguns exemplos de complicações que podem surgir durante ou na sequência de uma gravidez.

Os nascimentos prematuros correspondem atualmente à primeira causa de mortalidade infantil em crianças até aos 5 anos, sendo, ainda, associados a cerca de 80% dos casos de morbilidade neonatal.³⁸ De facto, a taxa de nascimentos prematuros tem vindo a aumentar ao longo dos anos na maioria dos países industrializados, apesar dos avanços no conhecimento relativamente aos fatores de risco e dos mecanismos associados ao parto prematuro, bem como da introdução de várias intervenções ao nível da saúde pública e da medicina cujo objetivo é a sua redução.¹⁴

Considera-se que uma criança nasce prematuramente quando o parto ocorre antes das 37 semanas de gestação. O parto pode ser resultante de indicação médica devido a complicações maternas e/ou fetais, das quais se destacam a pré-eclâmpsia e restrições de crescimento intrauterino, sendo, então, induzido ou fazendo-se uma cesariana (30-35% dos casos); pode resultar de trabalho de parto antecipado sem rutura das membranas fetais (40-45% dos casos); ou resultar da rutura antecipada das membranas fetais (RAMF) (25-30% dos casos), podendo estas duas últimas situações ser agrupadas e designadas por parto prematuro espontâneo.^{6, 14} Podem, ainda, classificar-se os partos prematuros consoante a idade gestacional a que os mesmos ocorrem: designa-se prematuridade extrema os partos que ocorrem antes das 28 semanas de gestação, constituindo 5% dos nascimentos prematuros; prematuridade severa os que ocorrem entre as 28 e as 31 semanas, correspondendo a 15% dos nascimentos prematuros; prematuridade moderada aos 20% que ocorrem entre as 32 e as 33 semanas de gestação; e, por fim, prematuridade perto do termo aos 60 a 70% dos partos prematuros que ocorrem entre as 34 e as 36 semanas.¹⁴

A integridade das membranas fetais desempenha, portanto, um papel fundamental no decorrer da gestação, estando, obviamente, implicada no trabalho de parto. As membranas fetais são compostas por 2 camadas, ambas derivadas do tecido fetal: o âmnio e o córion. O âmnio corresponde à camada mais interna, em contacto direto com o líquido amniótico, sendo constituída por uma única camada de células epiteliais e colagénio. Já o córion corresponde à camada mais externa, em contacto direto com a decídua materna, mais espessa e constituída por células reticulares e trofoblásticas. (Figura 3) Se por um lado, o âmnio é responsável pela maior parte da resistência das membranas fetais, graças ao colagénio, o córion, tendo na sua constituição células trofoblásticas, é metabolicamente ativo, o que lhe confere um papel protetor durante a gravidez, mediante a defesa contra a infeção e a regulação da apoptose.⁴⁰

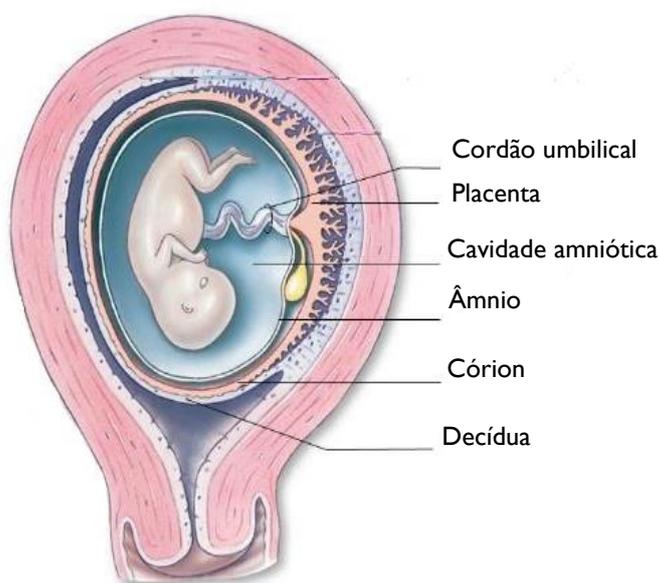


Figura 3: Representação anatómica do complexo feto placentário. (Fonte: Adaptado de ³⁹)

Os nascimentos prematuros espontâneos podem ser resultantes de múltiplas causas, como, inflamação ou infeção, hiperdistensão uterina, ou isquemia ou hemorragia uteroplacentária, podendo, ainda, ser associados a outros fatores de risco, pelo que, na maioria dos casos, não é possível estabelecer um mecanismo desencadeador específico. Porém, como muitos dos fatores de risco acabam por resultar num aumento da inflamação sistémica, alguns dos nascimentos prematuros associados a vários desses fatores podem ser explicados pelo aumento da estimulação da infeção ou da via inflamatória.

Os fatores de risco que têm sido associados a nascimentos prematuros são variados. Desde as diferentes características demográficas, ao historial de gravidez da mulher, ao estado nutricional e a vários outros acontecimentos que podem surgir no decorrer da gravidez, todos eles parecem ter algum efeito no desenvolvimento da prematuridade.¹⁴

Em relação às características demográficas, nomeadamente, às características associadas às várias etnias, as diferenças na microbiota referidas anteriormente ganham uma maior importância. De facto, tendo em conta as evidências de que a microbiota vaginal das mulheres negras é mais pobre em *Lactobacillus* spp. comparativamente às mulheres das restantes etnias,³⁸ sendo, portanto, mais prevalente o CST-IV nas mulheres negras, sabendo-se que a propensão destas mulheres em desenvolver VB é 3 vezes superior à das caucasianas,⁴¹ e que a VB tem sido associada a um aumento de 1.5 a 3 vezes da taxa de nascimentos prematuros,^{41, 42} torna-se claro que o risco de prematuridade seja mais elevado em mulheres negras. Outras características demográficas que têm sido relacionadas aos nascimentos prematuros, apesar do mecanismo por detrás desta relação permanecer desconhecido, são: baixo estado socioeconómico e educacional, a idade materna (muito jovem, ou com idade avançada) e a situação de mãe solteira.^{41 - 43}

O historial de gravidez da mulher também parece estar associado ao risco de nascimento prematuro. Tanto a forma como as gestações anteriores decorreram, como o intervalo de tempo que as dista são fatores importantes na avaliação do risco de prematuridade. Desta forma, um intervalo de gestações de menos de 6 meses confere um risco 2 vezes superior de parto prematuro.⁴⁴ A possível justificação para esta situação, apesar de o mecanismo não ser claro, reside no facto de o útero levar algum tempo a retomar ao seu estado normal após uma gravidez, incluindo a resolução do estado inflamatório a ela associado; para além disso, durante a gestação há uma maior necessidade de vitaminas, minerais e aminoácidos, pelo que as reservas da mulher sofrem uma depleção que pode ainda não estar corrigida aquando o início de uma nova gravidez.¹⁴ Por outro lado, mulheres que já experienciaram partos prematuros espontâneos têm uma maior predisposição para partos prematuros subsequentes, bem como mulheres que foram sujeitas a partos prematuros medicamente indicados, têm tendência a repetir esse tipo de partos.⁴⁵ Tal acontecimento deve-se ao facto dos distúrbios subjacentes aos partos prematuros, como a diabetes, hipertensão ou obesidade, permanecem entre as gravidezes;¹⁴ além disso, também as infeções uterinas recorrentes ou persistentes podem justificar esta continuidade de nascimentos prematuros.⁴⁵

Também o estado nutricional materno tem um papel preponderante no desenvolvimento fetal. Este pode ser avaliado através de indicadores como o IMC, o aporte nutricional e avaliação serológica de vários analitos.^{46 - 48} Assim, uma mulher que tenha um baixo IMC antes da gravidez, terá um elevado risco de parto prematuro espontâneo, uma vez que a magreza está associada a uma diminuição do volume sanguíneo e, conseqüentemente, a uma diminuição do fluxo sanguíneo uterino. Por outro lado, as mulheres magras poderão ter

a tendência de consumir menos vitaminas e minerais, o que pode, por um lado, levar ao aumento das infecções maternas e, por outro, desencadear um desenvolvimento fetal deficitário.⁴⁶ Por fim, as mulheres com baixas concentrações séricas de ferro, ácido fólico ou zinco apresentam uma maior taxa de prematuridade relativamente àquelas cujos níveis estão normalizados,^{47, 48} sendo, portanto, comum a suplementação de ferro e ácido fólico durante a gravidez.

Outro fator que acarreta um risco substancial de prematuridade, correspondendo a 15-20% de todos os partos prematuros, são as gravidezes múltiplas. Na verdade, cerca de 60% dos gêmeos nascem prematuros, sendo que em 40% dos casos nascem por parto prematuro espontâneo, não excluindo, também, as várias situações de parto prematuro induzido. Relativamente àquela que se julga ser a justificação para tal relação, surge a hiperdistensão uterina causada pela gravidez múltipla, resultando em contrações e na RAMF.¹⁴

Também o *stress* psicológico e social e a exposição a situações ou fatores de *stress*, como instabilidade familiar, são capazes de provocar um risco acrescido de parto prematuro,⁴⁹ tendo-se verificado que as mulheres expostas a condições de *stress* têm aumentados os seus níveis de marcadores inflamatórios, como a proteína-C reativa. Desta forma, é possível sugerir que a inflamação sistémica pode ser uma das formas pelas quais o *stress* aumenta a prematuridade.¹⁴

A depressão da grávida é outro fator de risco a ter em conta na taxa de parto prematuro. Mais uma vez o mecanismo por detrás desta relação não se encontra completamente esclarecido, porém foi estabelecida uma associação entre o estado depressivo e uma elevada concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias, pelo que a inflamação pode mediar, pelo menos em parte, a relação entre a depressão e o parto prematuro.¹⁴ Outra possível justificação prende-se com a associação do estado depressivo com o tabagismo, consumo de álcool, medicamentos e, até, drogas.⁵⁰

O consumo de tabaco durante a gravidez aumenta o risco de nascimento prematuro.⁵¹ Sendo que os cigarros contêm na sua composição mais de 3000 substâncias,⁵² os efeitos no organismo de todas elas ainda é desconhecido, porém, sabe-se que tanto a nicotina, como o monóxido de carbono são potentes vasoconstritores. Provocam, então, uma diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário, sendo, ainda, associados a danos na placenta. Desta forma, estas substâncias conduzem a uma restrição do crescimento fetal, levando à necessidade de indução do parto.^{51, 52} Para além disso, o tabagismo também tem sido associado a uma resposta inflamatória sistémica.⁵³

Também o comprimento do colo uterino parece influenciar a ocorrência do nascimento prematuro: quanto mais curto for o cérvix, maior será o risco de parto

prematuro.⁵⁴ Graças a esta relação, o comprimento do colo do útero parece ter, ainda, um papel discriminatório na decisão de avançar, ou não, com o tratamento tocolítico no caso de contrações prematuras.^{6, 14, 55} Uma grande parte das mulheres com contrações prematuras acabam por ter um parto a termo sem a necessidade de tratamento.⁵⁵ Assim, as mulheres que evidenciam contrações antes do tempo são mantidas em observação durante várias horas até ser tomada uma resolução. É nesta altura que o comprimento do cérvix assume o poder de decisão, discriminando as mulheres que não estão em trabalho de parto daquelas que apresentam um elevado risco de parto prematuro: um colo uterino de mais de 30 mm apresenta apenas 1% de probabilidade de ocorrência de parto na semana seguinte, pelo que, neste caso, as mulheres não necessitam de tratamento.^{14, 55}

3.3.1. INFEÇÕES DO COMPLEXO FETO-PLACENTÁRIO

Por fim, mas talvez o mais importante dos fatores de risco do nascimento prematuro, surgem as infeções intrauterinas. Estas infeções, tal como o nome indica, correspondem à presença de bactérias patogénicas, capazes de causar danos, na cavidade uterina, neste caso, antes e/ou durante a gravidez. Pode ser confinada à decídua materna, mas também pode estender-se ao córion e ao âmnio, designando-se por corioamniotite, ou pode mesmo atingir a cavidade amniótica e o feto.¹⁴

Mais uma vez, à semelhança do que sucede na normal colonização da cavidade uterina e da placenta, também existem várias vias pelas quais as espécies bacterianas patogénicas podem alcançar a cavidade amniótica. (Figura 4) As vias de propagação bacteriana são praticamente as mesmas, tanto para as bactérias comensais, como para as patogénicas, apenas com uma possibilidade extra no segundo caso: a introdução acidental de espécies infecciosas na cavidade amniótica durante processos invasivos, como a amniocentese.¹⁴ É possível, então, afirmar que a presença de bactérias comensais nas membranas fetais, por si só, não é suficiente para desencadear uma resposta inflamatória e trabalho de parto prematuro, contudo a presença de bactérias capazes de despoletar essa resposta, como as bactérias dos géneros *Streptococcus* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp. e *Gardnerella* spp.,⁶ foi reconhecida em mais de 80% das mulheres em trabalho de parto prematuro com membranas intactas que foram submetidas a cesariana.¹⁴ Assim, a inflamação, que é subclínica em 50% dos casos,⁶ é um fator importante na predisposição para o parto prematuro.

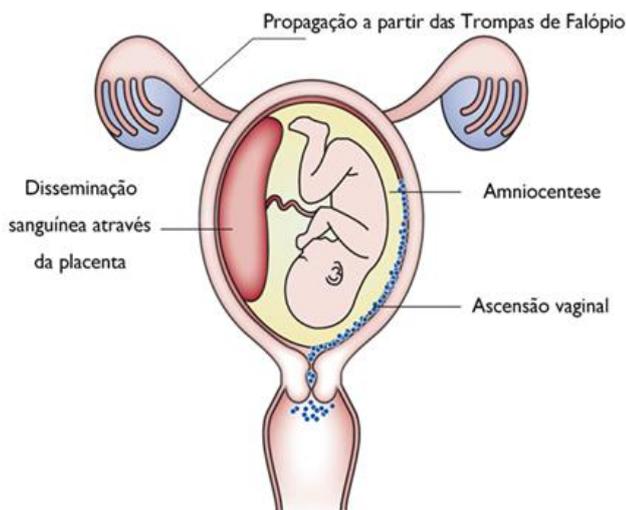


Figura 4: Possíveis vias de contaminação da cavidade amniótica por espécies patogénicas. (Fonte: Adaptado de ¹⁴)

Tal como já foi descrito anteriormente, as bactérias do género *Lactobacillus* spp. desempenham um papel fundamental na proteção da microbiota vaginal contra espécies agressoras. Assim, uma alteração na microbiota vaginal com a consequente depleção de *Lactobacillus* protetores, permitirá a proliferação de espécies patogénicas, como *Gardnerella vaginalis* e *Mycoplasma hominis*. Originar-se-á, portanto, uma disbiose. Estas bactérias podem, por sua vez, conseguir atravessar a barreira cervical e infetar, primeiramente, o espaço córion-decidual, resultando numa resposta imune que conduz à ativação de uma cascata inflamatória, com a produção de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL) 8 e 1 β . Estes mediadores inflamatórios vão, então, estimular o recrutamento de neutrófilos, a produção de prostaglandinas e a expressão e síntese de metaloproteínases da matriz (MMPs). Todo este estado inflamatório gerado provoca a contratilidade uterina, o encurtamento do cérvix e o enfraquecimento das membranas fetais, conduzindo a um parto prematuro. (Figura 5)^{6, 7, 40}

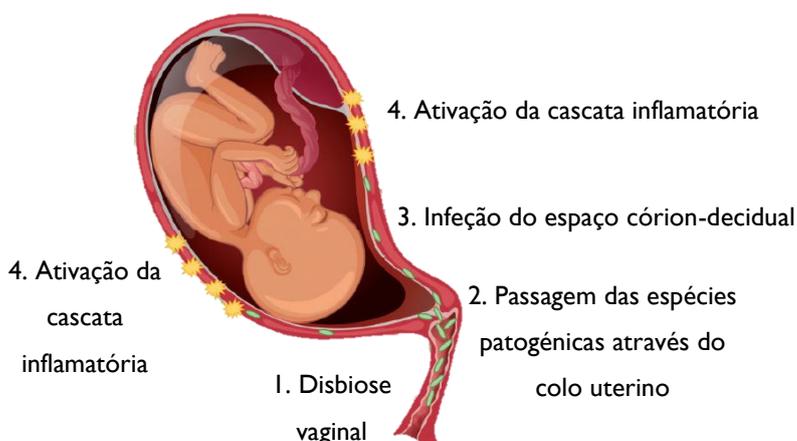


Figura 5: Da disbiose vaginal à ativação da cascata inflamatória na cavidade amniótica. (Fonte: Adaptado de ⁶)

Apesar da via ascendente ser considerada pelos paradigmas atuais a principal via de infeção da cavidade uterina, associada aos nascimentos prematuros,⁹ vários estudos têm evidenciado a importância da disseminação sanguínea como via de infeção do complexo feto-placentário pelas bactérias da cavidade oral, nomeadamente, pela espécie bacteriana *Fusobacterium nucleatum*, podendo, assim, explicar uma suposta associação entre a periodontite e os nascimentos prematuros. Este novo foco deve-se, essencialmente, às similaridades taxonómicas das espécies presentes na cavidade intrauterina com as presentes na cavidade oral, em detrimento das da microbiota urogenital, referidas anteriormente.

Fusobacterium nucleatum é uma espécie anaeróbia Gram-negativo presente na placa bacteriana dentária, associada à doença periodontal, frequentemente identificada na placenta e o líquido amniótico no contexto de partos prematuros.^{6, 9} A periodontite corresponde a uma doença inflamatória crónica, clinicamente visível a nível dentário pelo afastamento das gengivas, sendo a principal causa da perda dentária em adultos.^{9, 56} A sua prevalência encontra-se aumentada durante a gravidez, assim como o sangramento e a inflamação gengival, devido às alterações orais provocadas pelo aumento dos níveis de estrogénio durante este período.⁵⁷

A associação de *Fusobacterium nucleatum*, à semelhança de *Prevotella intermedia*, com a doença periodontal prende-se com a sua capacidade de induzir a síntese, libertação e ativação das MMP-8 nos neutrófilos humanos.⁵⁶ As MMP são enzimas responsáveis pela degradação proteolítica da matriz extracelular colagenosa, participando em diversos processos biológicos, nomeadamente no desenvolvimento fetal: a quebra oportuna da matriz extracelular é essencial ao desenvolvimento embrionário e à reprodução.^{56, 58} Sendo as membranas fetais constituídas, entre outros elementos, por uma matriz colagenosa que lhe confere resistência à tração, a ativação das MMP resultará no enfraquecimento dessas membranas, levando à sua rutura e, conseqüentemente ao parto.^{40, 59} Deste modo, na presença de bactérias como *Fusobacterium nucleatum*, a ativação das MMP a nível da cavidade amniótica pode ocorrer mais cedo do que seria suposto, causando, portanto, uma RAMF e, conseqüentemente, um parto prematuro.

Desta forma, a via pela qual a propagação destas bactérias, desde a cavidade oral até à cavidade amniótica, ocorre ganha um grande destaque. A doença periodontal é, normalmente, acompanhada de sangramento gengival,⁹ constituindo, assim, uma porta de entrada bacteriana para a circulação sistémica. Uma vez atingida a placenta, durante o aporte sanguíneo de nutrientes e oxigénio para o feto, *Fusobacterium nucleatum* tem a capacidade de alterar a permeabilidade dos vasos sanguíneos, ultrapassando a barreira placentária.⁶ De facto, a adesina FadA desta espécie bacteriana tem a capacidade de se ligar à caderina do endotélio vascular, aumentando a sua permeabilidade.⁹ Graças a esta alteração da permeabilidade vascular da placenta provocada por *Fusobacterium nucleatum*, a infeção placentária e intrauterina por

espécies oportunistas, comensais da microbiota intestinal, como *Escherichia coli*, torna-se possível.^{6,9} Assim, a doença periodontal, por si só, também pode constituir um fator de risco para os nascimentos prematuros espontâneos.

3.3.2. RAMF

Uma das principais consequências da infeção intrauterina reside na rutura das membranas fetais, neste caso, prematuramente, pela ativação de uma cascata inflamatória, como descrito anteriormente. Contudo, também a rutura das membranas fetais, por si só, pode contribuir para o desenvolvimento de infeções intrauterinas, uma vez que estas membranas formam uma barreira protetora à ascensão bacteriana vaginal que, uma vez destruída, permite a colonização por espécies patogénicas. Desta forma, é possível afirmar que a RAMF tanto pode ser a causa, como a consequência da infeção intrauterina que consequentemente leva ao parto prematuro, não sendo possível dissociá-las, uma vez que são várias as vias possíveis de infeção da cavidade uterina, podendo essas vias ocorrer em simultâneo.

A RAMF é descrita como a rutura das membranas fetais, diagnosticada pela acumulação de líquido amniótico na colposcopia, antes das 37 semanas de gestação e mais de 24h antes do início do parto prematuro, ou da indução do trabalho de parto.³⁸ A rutura envolve a separação das duas camadas das membranas fetais, fratura do córion, seguida pela formação de uma hérnia e, depois, pela rutura do âmnio.⁴⁰ Esta pode ser provocada por uma disbiose vaginal, em que se verifica uma depleção de *Lactobacillus* spp. em simultâneo com um aumento excessivo da diversidade bacteriana. Espécies de géneros como *Prevotella* spp., *Streptococcus* spp. e *Ureaplasma* spp. foram identificadas como pré-discriminatórias de pré-RAMF. De facto, um estudo demonstrou que a depleção vaginal de *Lactobacillus* spp. constitui um fator de risco para a RAMF, em 25% dos casos, independentemente das características maternas e do risco de nascimento prematuro pré-existente.³⁸

Mais uma vez, é salientada a importância da integridade das membranas fetais no correto decorrer da gestação. Um estudo, que avaliou a relação entre a ocorrência de RAMF, as alterações na espessura da camada coriônica das membranas fetais e a presença bacteriana, permitiu chegar a várias conclusões. Existem diferenças na espessura das membranas fetais, consoante a proximidade ao local de rutura típico do trabalho de parto, ou seja, no local de rutura e/ou na área circundante do cérvix, verificando-se que o córion é uniformemente mais fino nessas regiões. Por outro lado, havendo RAMF, a camada coriônica é significativamente mais fina ao longo de toda a membrana fetal, incluindo no local de rutura, mesmo na ausência de infeção confirmada histopatologicamente. Relativamente à presença bacteriana, verificou-

se que todas as amostras continham bactérias, independentemente da ocorrência ou não de RAMF, sendo a carga bacteriana mais elevada no local de rutura. À semelhança do que se observou relativamente à espessura da camada coriônica na presença de RAMF, também a carga bacteriana das membranas fetais se encontra mais elevada havendo RAMF. Assim, no geral, a presença bacteriana é inversamente correlacionada com a espessura do córion, sugerindo que é esta a camada que sofre alterações e que a presença bacteriana pode impactar a camada coriônica. Portanto, apesar de ser desconhecido se o afinamento do córion é causa ou consequência da RAMF, fica claro que esta camada desempenha um papel importante na integridade das membranas fetais.⁴⁰

Após a rutura das membranas fetais, a cavidade uterina, a placenta e o feto encontram-se expostos à possibilidade de infeção ascendente e a um risco elevado de corioamniotite. Esta exposição dependerá da duração do tempo de latência, ou seja, do tempo que medeia entre a RAMF e o parto,⁶ sendo que, em 80% dos casos, o parto ocorre dentro de 9 dias. Desta forma, a gestão clínica da RAMF torna-se desafiante porque, por um lado, o prolongamento da gravidez contribuiria para a maturação fetal, porém, por outro lado, aumentaria o tempo de latência e, conseqüentemente, a exposição a possíveis infeções ascendentes.²² Tal como já foi referido, uma das estratégias adotadas como tentativa de retardar o trabalho de parto e reduzir o risco de corioamniotite provocada por infeções ascendentes após a RAMF é a antibioterapia profilática, através da administração de eritromicina. Contudo, como também já foi explicado anteriormente, esta administração apenas contribui para o aumento do risco de infeção pela diminuição de *Lactobacillus* spp. e aumento da diversidade bacteriana vaginal. Então, a adoção de terapêuticas alternativas, como a utilização de probióticos, e a alteração comportamental da grávida desde o início da gravidez, podem contribuir para a prevenção da ocorrência de RAMF.

4. PARTO

O início do trabalho de parto é acompanhado pela rutura das membranas fetais, pelo início de contrações regulares que vão ocorrendo cada vez mais frequentemente e por alterações cervicais: o colo do útero vai dilatando, tendo anteriormente encurtado e suavizado. Caso se trate de um parto prematuro, todos estes acontecimentos ocorrem antes das 37 semanas de gestação, como referido anteriormente.

Muito se tem teorizado acerca dos fatores que desencadeiam o trabalho de parto, nomeadamente qual o papel do feto neste processo, e qual o mecanismo por detrás desse desencadeamento. Desta forma, foram desenvolvidas 3 teorias explicativas do início do

trabalho de parto a termo. São elas a depleção de progesterona, o papel da ocitocina e a ativação decidual.¹⁴

A teoria da depleção da progesterona baseou-se num estudo realizado em ovelhas,⁶⁰ destacando o papel fetal no processo, nomeadamente a importância do cortisol fetal. À medida que o parto se aproxima, o eixo feto-adrenal vai-se tornando mais sensível à hormona adrenocorticotrófica (ACTH), levando, então, a um aumento da secreção de cortisol. O cortisol fetal estimulará a atividade da 17α -hidroxilase placentária, originando uma diminuição da produção da progesterona, ao mesmo tempo que provoca um aumento da produção de estrogénio. Esta inversão da proporção de progesterona/estrogénio vai originar uma produção aumentada de prostaglandinas que desencadeiam uma cascata inflamatória, culminando no parto.⁶¹ Desta forma, a diminuição da concentração local de progesterona, provocada pelos seus antagonistas indutores do parto, ou pela diminuição do número de recetores desta hormona, apresenta-se como um mecanismo indutor plausível para o trabalho de parto, uma vez que as concentrações séricas desta hormona não diminuem com a aproximação do parto.⁶¹

Relativamente à teoria que relaciona a ocitocina com o despoletar do trabalho de parto, de facto, a administração intravenosa desta hormona aumenta a frequência e a intensidade das contrações uterinas que acompanham o parto. No entanto, endogenamente, as concentrações de ocitocina não aumentam antes do trabalho de parto e a sua depuração permanece constante, o que sugere que esta hormona provavelmente não está envolvida no desencadear do parto.¹⁴

Por fim, outra possível explicação para o início do trabalho de parto, que ganha alguma relevância nos nascimentos prematuros, corresponde à ativação inflamatória da decídua materna, que não é mais do que o mecanismo inflamatório descrito anteriormente em que a infeção intrauterina desencadeia a rutura das membranas e o parto prematuro. (Figura 5)^{6, 14}

4.1. PARTO NORMAL VERSUS CESARIANA

Como já é sabido, verifica-se a transmissão vertical da microbiota intestinal materna para o feto durante a gestação,¹⁷ no entanto, a microbiota intestinal da criança pode ainda ser modulada pela colonização que ocorre através do parto e da amamentação. Relativamente à colonização bacteriana fetal durante o parto, como seria de esperar, existem diferenças consoante se trate de um parto normal ou de uma cesariana, sendo que ambas as colonizações terão um papel preponderante na saúde do indivíduo, desde o nascimento, até à vida adulta.⁸

A microbiota inicial de uma criança nascida por parto normal reflete a sua passagem pelo canal vaginal durante o nascimento, devido à semelhança que esta apresenta em vários locais, como o intestino, a cavidade oral e a pele, pelo que esta passagem atua como um

inóculo de elevado grau para o recém-nascido.^{17, 22} Além disso, inevitavelmente, após esta passagem, a microbiota do neonato apresenta uma elevada similaridade com os microrganismos vaginais da sua própria mãe, similaridade essa superior à existente entre as respetivas microbiotas intestinais.^{17, 18}

O mesmo já não acontece num parto por cesariana. Neste caso, a microbiota do bebé não apresenta uma maior exclusividade relativa com a da sua mãe, comparativamente à microbiota de outras mães.¹⁷ Isso porque, nestes neonatos, a sua microbiota assemelha-se mais à microbiota da pele materna, do que à microbiota vaginal, mais exclusiva de cada mulher, uma vez que não houve passagem pelo canal vaginal.¹⁸ Além disso, tratando-se de um parto cirúrgico, também as bactérias do ambiente, bem como as associadas ao pessoal envolvido no parto podem ter alguma influência na colonização inicial do neonato.

Desta forma, os nascimentos por cesariana têm um grande impacto na microbiota inicial da criança, verificando-se diferenças na presença de algumas populações-chave e na própria estrutura da comunidade bacteriana, em comparação com a microbiota subsequente de um parto normal, que permanecem por meses após o nascimento. De facto, nas semanas seguintes à cesariana, há uma aproximação em termos da composição da microbiota entre a do bebé e a da mãe, contudo alguns estudos demonstraram que as comunidades bacterianas não são semelhantes às observadas em bebés nascidos por parto normal durante o primeiro ano de vida.¹⁷

Relativamente à antibioterapia, também esta pode ter um papel no afastamento das semelhanças da microbiota inicial de um neonato nascido de parto normal de um nascido por cesariana. Sendo prática comum a administração profilática de antibióticos no pré-parto de mulheres sujeitas a cesariana, a microbiota da criança sofrerá, tanto o efeito da modalidade do parto, como da exposição à antibioterapia nesta situação.¹⁷

Por outro lado, pode, também, assumir-se que a passagem vaginal permite a aquisição de microrganismos pioneiros da microbiota do neonato, com um impacto profundo no metabolismo e sistema imunitário deste, e fundamentais ao saudável desenvolvimento do organismo a curto e a longo prazo.^{12, 22}

Para além da importância da modalidade do nascimento no desenvolvimento do organismo, esta dicotomia na similaridade exclusiva da microbiota do neonato com a microbiota materna permite colocar outras hipóteses. Tendo em conta que os metabolitos dos microrganismos produzem odor, a diferença de similaridades observada, pode levantar algumas suposições acerca do papel da microbiota no vínculo mãe-bebé, nomeadamente a questão do reconhecimento do cheiro da mãe pelo bebé.¹⁷

Assim, numa tentativa de ultrapassar estas divergências na microbiota causadas pelas duas modalidades de parto, colocou-se a hipótese de friccionar os bebés nascidos por cesariana com o conteúdo vaginal materno. Esta prática permitiu um restabelecimento parcial da normal microbiota neonatal, pelo menos no primeiro mês de vida da criança.⁶²

5. PÓS-PARTO

O período de pós-parto é, novamente, acompanhado por alterações na microbiota vaginal da mulher. Após o nascimento, os níveis de estrogénio tornam a descer, verificando-se uma descida de 100 a 1000 vezes na primeira semana de pós-parto.¹² Esta descida provoca uma diminuição nas concentrações de glicogénio e, conseqüentemente, dos seus produtos de hidrólise, substrato fundamental para o desenvolvimento e colonização de bactérias fermentadoras, como *Lactobacillus* spp. Por outro lado, também a descarga alcalina aquando da rutura das membranas fetais com a libertação do líquido amniótico pode estar envolvida nesta diminuição da carga bacteriana de *Lactobacillus* spp., ao impedir o desenvolvimento destas espécies.^{12,22} Assim, tanto a queda pós-natal dos níveis de estrogénio, como a descarga alcalina do parto, podem ser considerados como fatores responsáveis pelas alterações na microbiota vaginal no período de pós-parto.

Tal como já foi referido anteriormente, a depleção de *Lactobacillus* spp. protetores pode potenciar desequilíbrios na microbiota vaginal, diminuindo, portanto, a sua estabilidade e a sua capacidade de resistir a situações de *stress* e perturbações, ou seja, a sua resiliência, no pós-parto.¹² De acordo com um estudo realizado, cujo um dos objetivos foi avaliar as alterações verificadas na microbiota vaginal no período de pós-parto, 40% das mulheres avaliadas 6 semanas após o nascimento apresentam uma depleção de *Lactobacillus* spp., acompanhada por um enriquecimento em espécies associadas a VB. Estas alterações na microbiota vaginal observadas no pós-parto, de acordo com este mesmo estudo, parecem ser independentes da constituição inicial da microbiota vaginal, bem como da etnia da mulher em causa.¹²

Assim, é interessante pensar na relação entre as alterações na microbiota no pós-parto e a ocorrência de disbiose vaginal e de outras patologias durante esse período. Particularmente, a endometrite pós-parto que ocorre em cerca de 1-3% dos casos, frequentemente associada à VB, e que corresponde à causa mais comum de morbidade pós-natal no 2 a 10 dias seguintes ao parto.^{12, 63}

5.1. COMPLICAÇÕES PÓS-PARTO, MORBILIDADE E EFEITOS A LONGO PRAZO

A grande maioria das complicações que ocorrem no pós-parto derivam daquelas que ocorreram durante a gravidez. Neste contexto, os nascimentos prematuros assumem uma posição central na progressão de complicações pós-parto, uma vez que as complicações que conduzem à prematuridade não se limitam ao nascimento. Assim, é possível verificar complicações maternas e neonatais associadas a nascimentos prematuros, dividindo-se estas últimas em complicações imediatas e complicações a longo prazo.

A nível materno, são cada vez mais recorrentes os partos prematuros por cesariana, também designados por partos cirúrgicos, que implicam uma recuperação mais longa, aumentando, assim, o tempo de permanência em ambiente hospitalar. Para além disso, a taxa de depressão pós-parto também parece aumentar com as complicações associadas a um parto prematuro.⁴⁰ Não esquecendo, também, os possíveis desequilíbrios provocados na microbiota vaginal pelo parto em si que podem levar a infeções do trato reprodutor inferior, como referido anteriormente.

A nível neonatal, as complicações pós-parto assumem uma maior importância, uma vez que estas podem ter efeitos a longo prazo que condicionam o normal desenvolvimento do organismo. Assim, algumas consequências imediatas derivadas do nascimento prematuro passam por: septicémia no recém-nascido,²² lesões cerebrais,⁶⁴ dificuldades respiratórias, dificuldades a nível alimentar e, ainda, enterocolite necrosante.⁴⁰ A maioria está associada a uma microbiota deficiente do recém-nascido, sendo a enterocolite necrosante um grande exemplo em como este défice pode afetar o normal desenvolvimento do organismo do neonato. Isto porque a microbiota intestinal é fundamental para a angiogénese no sistema gastrointestinal e, tratando-se a enterocolite necrosante de uma patologia relacionada com um incompleto desenvolvimento da vasculatura do aparelho digestivo que provoca a morte celular do tecido intestinal, conclui-se que a microbiota severamente deficiente resultante de um parto prematuro, ou até mesmo, em parte, de uma cesariana, pode estar na origem desta patologia.¹⁸

Ainda relativamente às complicações pós-natal no bebé, surgem as consequências a longo prazo da prematuridade, como: deficiências motoras e visuais, dificuldades na aprendizagem comportamental em criança, doenças pulmonares crónicas, como asma, e taxas de infertilidade mais elevadas quando adultos.^{14, 40}

Desta forma, as infeções pré-natais, como a corioamniotite, muitas vezes assintomáticas ou subclínicas, podem, não só, ser responsáveis pelos nascimentos prematuros, como também pela maior incidência de morbilidade e mortalidade neonatais consequentes.⁶⁴

De facto, o estado mais avançado e mais preocupante da infeção intrauterina é a infeção fetal. A invasão microbiana da cavidade amniótica é frequentemente associada a uma resposta inflamatória fetal, tendo essa resposta sido associada ao pico do trabalho de parto, a lesões fetais e a incapacidades na criança a longo prazo.¹⁴ Por exemplo, vários estudos têm vindo a relacionar a infeção perinatal com lesões no sistema nervoso central (SNC) do recém-nascido, relação essa confirmada num estudo realizado em Portugal em que a corioamniotite histológica foi comprovada como causa da leucomalácia periventricular quística.⁶⁴ Nesse mesmo estudo, tentou, também, relacionar-se a corioamniotite histológica com a displasia broncopulmonar, chegando-se à conclusão que, de facto, a inflamação pré-natal pode ter ação no desenvolvimento de lesões pulmonares, embora não se trate de um fator de risco independente. Os resultados de um outro estudo demonstraram casos de septicémia neonatal em mulheres detentoras de disbiose vaginal com um enriquecimento em espécies patogénicas, como *Sneathia* spp. e *Streptococcus agalactiae*, imediatamente antes do parto,²² evidenciando, mais uma vez, o papel da infeção do trato reprodutor feminino nas adversidades verificadas no pós-parto.

5.2. AMAMENTAÇÃO

A colonização microbiana do intestino na infância corresponde a um processo complexo, com um importante papel na saúde e na imunidade do organismo a longo prazo, que depende de variados fatores, como a idade gestacional e a modalidade do parto, já abordado anteriormente, o tipo de alimentação (amamentação ou fórmulas infantis) e a exposição ambiental. Por exemplo, a microbiota intestinal de um lactente apresenta diferenças relativamente à microbiota intestinal de um bebé alimentado com formulações infantis, diferenças essas que se mantêm na microbiota intestinal na vida adulta.⁶⁵

A amamentação corresponde a uma fonte única de vários elementos metabolicamente ativos, capazes de promover o desenvolvimento intestinal, o metabolismo sistémico e o sistema imunitário do neonato. Os oligossacáridos, presentes em grandes quantidades no leite materno, não são mais que prebióticos naturais que apoiam seletivamente o crescimento de espécies bacterianas protetoras, ao mesmo tempo que inibem a proliferação de espécies indesejáveis.⁶⁶ A amamentação confere, então, ao lactente proteção contra infeções do trato respiratório e gastrintestinal, ao mesmo tempo que reduz o risco de doenças crónicas, como diabetes, obesidade e doença inflamatória intestinal.⁶⁷

Sabendo que o leite materno contém na sua composição comunidades bacterianas e que a pele é também colonizada por bactérias, colocou-se em questão se os benefícios da amamentação verificados poderiam, também, derivar do contributo das comunidades

bacterianas ingeridas pelo lactente no desenvolvimento da microbiota intestinal infantil. Numa tentativa de apoiar esta hipótese, foi realizado um estudo em que foram analisadas as comunidades bacterianas presentes no leite materno, na pele areolar da mãe e nas fezes do neonato em vários pares mãe-filho, verificando-se que estas comunidades variam tanto em diversidade como em composição: o leite materno era dominado pelo filo Proteobacteria, do qual se destacam as famílias *Moraxellaceae*, *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonadaceae*; a pele areolar pelo filo Firmicutes, destacando-se as famílias *Staphylococcaceae* e *Streptococcaceae*; e a comunidade bacteriana das fezes da criança era composta em mais de 50% pelos filios Proteobacteria e Actinobacteria, destacando-se, respetivamente, as famílias *Enterobacteriaceae* e *Bifidobacteriaceae*.⁶⁵ No entanto, neste mesmo estudo, verificou-se uma partilha significativa dos géneros *Streptococcus* spp., *Veillonella* spp. e *Rothia* spp. entre a microbiota das fezes da criança e a microbiota das amostras da sua respetiva mãe. Estes resultados foram obtidos a partir da comparação das linhagens bacterianas presentes no intestino da criança com as linhagens bacterianas da sua mãe e das outras mães do estudo, verificando-se uma maior similaridade nas linhagens dos pares mãe-filho verdadeiros. Assim, favorece-se a hipótese de que existe uma grande transferência de bactérias da mãe para o filho durante a amamentação, sendo as bactérias do leite materno e as bactérias da pele areolar responsáveis, respetivamente, por 27,7% e 10,4% da microbiota intestinal do lactente, alimentado exclusivamente por leite materno, durante os seus primeiros 30 dias de vida.⁶⁵

O leite materno constitui, então, uma fonte primária de bactérias e nutrientes, introduzida no intestino do neonato poucas horas após o seu nascimento. Desta forma, as bactérias presentes no leite materno, como *Veillonella* spp. e *Rothia* spp., colonizam o intestino do lactente, influenciando e selecionando a sua microbiota inicial, deixando, ainda, um rasto passível de identificação até à idade adulta.^{65,68} Pode estar, então, explicada a razão da diferença da composição da microbiota intestinal em adultos que, enquanto bebés, não foram alimentados da mesma forma.

Por outro lado, dada a existência da comunicação bidirecional do eixo cérebro-intestino, através do sistema nervoso entérico, a otimização da composição da microbiota intestinal, garantida pelas excelentes funções de metabolismo energético e fornecimento de aminoácidos pelas bactérias do leite materno,⁶⁵ assegura a adequada disponibilidade de nutrientes essenciais ao desenvolvimento neurológico. Assim, o rápido estabelecimento deste eixo é fundamental, tendo o potencial de afetar a cognição infantil, o seu humor e o comportamento social, com repercussões para toda a vida.⁶⁹

A partilha, em termos de microbiota, mãe-bebé diminui à medida que o bebé cresce: as bactérias do leite materno são detetáveis nas fezes da criança, pelo menos até aos 6 meses

de idade, sendo que, a partir dessa altura, começam a verificar-se algumas divergências. Esta altura coincide com a introdução de outros alimentos, deixando a amamentação de ser a fonte nutricional exclusiva do bebé, o que pode, em parte, explicar este acontecimento. Isto porque, podendo esta introdução ser tanto de formulações infantis, como de alimentos sólidos, ambos alteram a microbiota intestinal infantil: estudos sugerem que, mesmo em pequenas quantidades, a introdução de formulações infantis altera a microbiota intestinal de um padrão de amamentação para um de fórmula infantil, mais próximo da microbiota adulta;^{70, 71} ao passo que a introdução de alimentos sólidos antes dos 6 meses de idade leva a uma maturação precoce da microbiota intestinal do bebé, possivelmente agravada pela diminuição do aporte de leite materno que normalmente acompanha a introdução desta fonte alimentar.⁶⁵

Por outro lado, a amamentação continuada, mesmo após a introdução de sólidos, suprime a diversificação e o enriquecimento da microbiota tipicamente associada a estes alimentos,⁶⁵ fortalecendo, assim as recomendações da OMS e da Academia Americana de Pediatria (AAP) de uma nutrição exclusivamente à base de leite materno durante os primeiros 6 meses de vida, com amamentação continuada, pelo menos, até aos 12 meses.⁶⁷

Por fim, a amamentação tem evidenciado, ainda, uma forte proteção contra a obesidade⁷²: crianças cujo aporte nutricional principal não corresponde ao leite materno apresentam uma elevada abundância de *Bacteroidaceae*, família que tem sido associada a obesidade por vários estudos pediátricos.^{65, 73} Além disso, a amamentação continuada como principal fonte de aporte de leite, após a introdução dos alimentos sólidos, não só diminui os efeitos desta introdução na microbiota intestinal, como parece suprimir o aumento de múltiplas famílias do filo Firmicutes, produtoras de butirato. Este metabolito, apesar dos benefícios referidos anteriormente como probiótico, pode servir como substrato energético ou molécula sinalizadora, contribuindo para a síntese lipídica, estando associado à obesidade.⁷³

São, então, vários os benefícios da amamentação em detrimento da utilização de outras fontes nutricionais no início de vida de um bebé. Conscientes destes benefícios, durante o período de pós-parto, mais de 85% das mulheres tenciona amamentar exclusivamente, ou seja, tenciona que o leite materno seja a única fonte alimentar do neonato. No entanto, apenas 32% das mulheres consegue atingir esse objetivo.⁷⁰

Uma das principais razões para o abandono da amamentação diz respeito às mastites. A mastite consiste numa inflamação das glândulas mamárias, ou do tecido mamário, ocorrendo em 3 a 33% das mulheres a amamentar e, principalmente, no início da lactação.⁷⁴ A mastite infecciosa é de origem bacteriana, possivelmente resultante da proliferação de estirpes patogénicas de *Staphylococcus* spp. e SGB na glândula mamária, devido à existência de mamilos gretados.⁷¹ Desta forma, a mastite, tanto a infecciosa, como a não infecciosa, é uma causa comum

para o abandono da amamentação, devido à dor e ao mal-estar geral da mulher. No caso da mastite infecciosa, para além da dor e do mal-estar, a febre, bem como a crença de que uma possível transmissão da infeção ao lactente durante a amamentação possa ocorrer, leva a que muitas mulheres deixem de amamentar, privando os seus filhos dos benefícios da amamentação.⁷¹

A antibioterapia consiste na primeira linha de tratamento da mastite infecciosa,⁷¹ havendo, aqui sim, um risco de transmissão de quantidades residuais de antibiótico ao lactente.¹⁷ Assim, durante o tratamento com antibióticos, a mulher não deve amamentar. Contudo, deve continuar a fazer a extração do leite produzido, uma vez que a produção de leite está diretamente relacionada com a estimulação da sucção. A extração do leite deve, inclusive, ser uma prática rotineira após cada mamada, de forma a evitar a formação de mastites não infecciosas, em que ocorre o bloqueio dos ductos do leite, levando a uma inflamação, mas também como forma de aproveitar o leite materno produzido anteriormente e devidamente conservado no congelador para alimentar o lactente em situações em que a mãe não pode amamentar, como é o caso da antibioterapia. Além do impedimento de amamentar, a antibioterapia levanta outro inconveniente cada vez mais comum nos dias de hoje: as resistências aos antibióticos, que conduzem a uma ineficácia do tratamento da mastite.

Desta forma, é importante recorrer a alternativas para o tratamento das mastites, como o uso de probióticos. Estes tanto podem ser usados como: adjuvantes da antibioterapia, auxiliando no restauro do equilíbrio dos microrganismos comensais normalmente encontrados no leite materno, quebrado pelo uso de antibióticos;⁷⁵ ou como prevenção da ocorrência das mastites, prevenindo a proliferação de espécies patogénicas causadoras desta condição.⁷⁶ Além do uso de probióticos, também técnicas adequadas de amamentação devem ser adotadas, como a extração de leite, o tratamento de mamilos gretados, ou o uso de mamilos de silicone, de forma a evitar a ocorrência de mastites e, conseqüentemente, evitar a cessação da amamentação, tão benéfica ao lactente.

6. CONCLUSÕES

A microbiota do trato urogenital feminino tem um elevado impacto na saúde da mulher, impacto esse também sentido no período gestacional.

Desde a colonização da cavidade amniótica, da placenta e do próprio bebé por espécies comensais maternas, à colonização por agentes patogénicos causadores de infeção, a microbiota exerce um papel fundamental no decorrer da gravidez, bem como no próprio desfecho da mesma, e no período que a sucede.

Deste modo, várias bactérias pertencentes ao género *Lactobacillus* parecem assumir um papel protetor do trato reprodutor feminino, sendo comumente associadas às gravidezes sem grandes complicações que culminam num parto a termo. Já outras bactérias, como *Fusobacterium nucleatum* ou as pertencentes ao género *Prevotella*, estão associadas a situações de infeção, podendo levar a complicações na gravidez, como a RAMF, ou mesmo desencadear prematuramente o parto, acarretando consequências, tanto para a mãe, como para o bebé, que se fazem sentir após o nascimento, e até mesmo a longo prazo.

A microbiota materna parece assumir um papel de elevada importância na formação da microbiota do novo ser humano, nomeadamente a intestinal, cuja influência é visível até à sua vida adulta. A transmissão da microbiota materna à descendência inicia-se ainda *in-utero*, continuando no parto, sendo esta mais pronunciada nos ditos partos normais, em que o neonato é colonizado pelas bactérias vaginais, ao passar o canal vaginal. Além disso, o lactente pode, ainda, adquirir bactérias fundamentais à construção inicial da sua microbiota intestinal através do leite materno, sendo a amamentação, portanto, de elevada importância no desenvolvimento do lactente.

Por fim, a microbiota feminina pode, ainda, ser impactada por comportamentos adotados pela mulher, durante a gravidez, ou fora dela. A antibioterapia, muito usada na gestão da gravidez e talvez, até, em demasia, tem a capacidade de impactar a microbiota da mulher, uma vez que, além de suprimir as bactérias patogénicas, provoca a supressão das bactérias comensais e protetoras que constituem a microbiota feminina. Surge, então, a hipótese do uso de probióticos como tentativa de restaurar os danos causados pela antibioterapia, sendo que a utilização desta alternativa, os benefícios e o impacto que lhes estão associados carecem, ainda, de mais estudos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Making a childbirth a positive experience** [Acedido a 3 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/intrapartum-care/en/>
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **10 facts on Maternal Health: fact 1** [Acedido a 3 de agosto de 2019]. Disponível em: https://www.who.int/features/factfiles/maternal_health/maternal_health_facts/en/
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **10 facts on Maternal Health: fact 6** [Acedido a 3 de agosto de 2019]. Disponível em: https://www.who.int/features/factfiles/maternal_health/maternal_health_facts/en/index5.html
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **10 facts on Maternal Health** [Acedido a 3 de agosto de 2019]. Disponível em: https://www.who.int/features/factfiles/maternal_health/en/
5. FRANASIAK, J. M., SCOTT JR, R. T. – **Introduction: Microbiome in human reproduction.** *Fertil Steril* 104 (2015) 1341-1343.
6. CÔTÉ, N., PASQUIER, J. C. – **La prématurité spontanée et le microbiote maternel.** *Med Sci (Paris)*. 34 (2018) 799-805.
7. MORENO, I., SIMON, C. – **Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction.** *Reprod Med Biol* 18 (2019) 40-50.
8. SOLT, I. – **The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 29 (2015) 165-175.
9. AAGAARD, K., MA, J., ANTONY, K. M., GANU, R., PETROSINO, J., VERSALOVIC, J. – **The placenta harbors a unique microbiome.** *Sci Transl Med.* 6 (2014) 237-265. (2014).
10. CHEN, C., SONG, X., WEI, W., ZHONG, H., DAI, J., LAN, Z., LI, F., YU, X., FENG, Q., WANG, Z., XIE, H., CHEN, X., ZENG, C., WEN, B., ZENG, L., DU, H., TANG, H., XU, C., XIA, Y., XIA, H., YANG, H., WANG, J., WANG, J., MADSEN, L., BRIX, S., KRISTIANSEN, K., XU, X., LI, J., WU, R., JIA, H. – **The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases.** *Nat Commun.* 8 (2017) 875.
11. MAKAROVA, K., SLESAREV, A., WOLF, Y., SOROKIN, A., MIRKIN, B., KOONIN, E., PAVLOV, A., PAVLOVA, N., KARAMYCHEV, V., POLOUCHINE, N., SHAKHOVA, V.,

- GRIGORIEV, I., LOU, Y., ROHKSAR, D., LUCAS, S., HUANG, K., GOODSTEIN, D. M., HAWKINS, T., PLENGVIDHYA, V., WELKER, D., HUGHES, J., GOH, Y., BENSON, A., BALDWIN, K., LEE, J. H., DIAZ-MUNIZ, I., DOSTI, B., SMEIANOV, V., WECHTER, W., BARABOTE, R., LORCA, G., ALTERMANN, E., BARRANGOU, R., GANESAN, B., XIE, Y., RAWSTHORNE, H., TAMIR, D., PARKER, C., BREIDT, F., BROADBENT, J., HUTKINS, R., O'SULLIVAN, D., STEELE, J., UNLU, G., SAIER, M., KLAENHAMMER, T., RICHARDSON, P., KOZYAVKIN, S., WEIMER, B., MILLS, D. – **Comparative genomics of the lactic acid bacteria.** *Proc Natl Acad Sci USA.* 103 (2006) 15611-15616.
12. MACINTYRE, D. A., CHANDIRAMANI, M., LEE, Y. S., KINDINGER, L., SMITH, A., ANGELOPOULOS, N., LEHNE, B., ARULKUMARAN, S., BROWN, R., TEOH, T. G., HOLMES, E., NICOHOLSON, J. K., MARCHESI, J. R., BENNETT, P. R. – **The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population.** *Sci Rep.* 5 (2015) 8988.
13. PELZER, E., GOMEZ-ARANGO, L. F., BARRETT, H. L., NITERT, M. D. – **Review: Maternal health and the placental microbiome.** *Placenta.* 54 (2017) 30-37.
14. GOLDENBERG, R. L., CULHANE, J. F., IAMS, J. D., ROMERO, R. – **Epidemiology and causes of preterm birth.** *Lancet.* 371 (2008) 75-84.
15. BORGDORFF, H., GAUTAM, R., ARMSTRONG, S. D., XIA, D., NDAYISABA, G. F., VAN TEIJLINGEN, N. H., GEIJTENBEEK, T. B., WASTLING, J. M., VAN DE WIJGERT, J. H. – **Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier.** *Mucosal Immunol.* 9 (2016) 621-633.
16. KUPERMAN, A. A., KOREN, O. – **Antibiotic use during pregnancy: how bad is it?** *BMC Med.* 14 (2016) 91.
17. BLASER, M. J., DOMINGUEZ-BELLO, M. G. – **The Human Microbiome before Birth.** *Cell Host Microbe.* 20 (2016) 558-560.
18. SWARTWOUT, B., LUO, X. M. – **Implications of Probiotics on the Maternal-Neonatal Interface: Gut Microbiota, Immunomodulation, and Autoimmunity.** *Front Immunol.* 9 (2018) 2840.
19. AGHAEPOUR, N., GANIO, E. A., MCILWAIN, D., TSAI, A. S., TINGLE, M., VAN GASSEN, S., GAUDILLIERE, D. K., BACA, Q., MCNEIL, L., OKADA, R., GHAEMI, M. S.,

- FURMAN, D., WONG, R. J., WINN, V. D., DRUZIN, M. L., EL-SAYED, Y. Y., QUAINANCE, C., GIBBS, R., DARMSTADT, G. L., SHAW, G. M., STEVENSON, D. K., TIBSHIRANI, R., NOLAN, G. P., LEWIS, D. B., ANGST, M. S., GAUDILLIERE, B. – **An immune clock of human pregnancy.** *Sci. Immunol.* 2 (2017).
20. ROMERO, R., HASSAN, S. S., GAJER, P., TARCA, A. L., FADROSH, D. W., NIKITA, L., GALUPPI, M., LAMONT, R. F., CHAEMSAITHONG, P., MIRANDA, J., CHAIWORAPONGSA, T., RAVEL, J. – **The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women.** *Microbiome.* 2 (2014) 4.
21. FETTWEIS, J. M., BROOKS, J. P., SERRANO, M. G., SHETH, N. U., GIRERD, P. H., EDWARDS, D. J., STRAUSS, J. F., THE VAGINAL MICROBIOME, CONSORTIUM, JEFFERSON, K. K., BUCK, G. A. – **Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry.** *Microbiology.* 160 (2014) 2272-2282.
22. BROWN, R. G., MARCHESI, J. R., LEE, Y. S., SMITH, A., LEHNE, B., KINDINGER, L. M., TERZIDOU, V., HOLMES, E., NICHOLSON, J. K., BENNETT, P. R., MACINTYRE, D. A. – **Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin.** *BMC Med.* 16 (2018) 9.
23. JIMÉNEZ, E., FERNANDEZ, L., MARIN, M. L., MARTIN, R., ODRIOZOLA, J. M., NUENO-PALOP, C., NARBAD, A., OLIVARES, M., XAUS, J., RODRIGUEZ, J. M. – **Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section.** *Curr Microbiol.* 51 (2005) 270-274.
24. DE LA COCHETIÈRE, M. F., DURAND, T., LEPAGE, P., BOURREILLE, A., GALMICHE, J. P., DORE, J. – **Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge.** *J Clin Microbiol.* 43 (2005) 5588-5592.
25. KENYON, S., PIKE, K., JONES, D. R., BROCKLEHURST, P., MARLOW, N., SALT, A., TAYLOR, D. J. – **Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial.** *Lancet.* 372 (2008) 1319-1327.
26. MEERAUS, W. H., PETERSEN, I., GILBERT, R. – **Association between antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term:**

- a cohort study using the health improvement network. *PLoS One* 10 (2015) e0122034.
27. KORPELA, K., SALONEN, A., VIRTA, L. J., KEKKONEN, R. A., FORSLUND, K., BORK, P., DE VOS, W. M. – **Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children.** *Nat Commun.* 7 (2016) 10410.
28. **WHO recommendations on maternal health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee.** Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/MCA/17.10). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
29. KURIYAMA, T., WILLIAMS, D. W., YANAGISAWA, M., IWAHARA, K., SHIMIZU, C., NAKAGAWA, K., YAMAMOTO, E. KARASAWA, T. – **Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics.** *Oral Microbiol Immunol.* 22 (2007) 285-288.
30. SALMINEN, M. K., RAUTELIN, H., TYNKKYNEN, S., POUSSA, T., SAXELIN, M., VALTONEN, V., JARVINEN, A. – **Lactobacillus bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates.** *Clin Infect Dis* 42 (2006) e35-44.
31. FLENADY, V., HAWLEY, G., STOCK, O. M., KENYON, S., BADAWI, N. – **Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes.** *Cochrane Database Syst Rev.* (2013) CD000246
32. BHAGAVATA SRINIVASAN, S. P., RAIPURIA, M., BAHARI, H., KAAKOUSH, N. O., MORRIS, M. J. – **Impacts of Diet and Exercise on Maternal Gut Microbiota Are Transferred to Offspring.** *Front Endocrinol (Lausanne).* 9 (2018) 716.
33. KAZEMI, A. F., HAJIAN, S. – **Experiences related to health promotion behaviors in overweight pregnant women: a qualitative study.** *Reprod Health.* 15 (2018) 219.
34. GASPAR, C., DONDEERS, G. G., PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R., QUEIROZ, J. A., TOMAZ, C., MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J., PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A. – **Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400.** *AMB Express* 8 (2018) 153.
35. YE, J., LV, L., WU, W., LI, Y., SHI, D., FANG, D., GUO, F., JIANG, H., YAN, R., YE, W., LI, L. – **Butyrate Protects Mice Against Methionine-Choline-Deficient Diet-Induced Non-alcoholic Steatohepatitis by Improving Gut Barrier Function,**

- Attenuating Inflammation and Reducing Endotoxin Levels.** *Front Microbiol.* 9 (2018) 1967.
36. MOKKALA, K., PUSSINEN, P., HOUTTU, N., KOIVUNIEMI, E., VAHLBERG, T., LAITINEN, K. – **The impact of probiotics and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on intestinal permeability in pregnancy: a randomised clinical trial.** *Benef Microbes.* 9 (2018) 199-208.
37. JARDE, A., LEWIS-MIKHAEL, A. M., MOAYYEDI, P., STEARNS, J. C., COLLINS, S. M., BEYENE, J., MCDONALD, S. D. – **Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis.** *BMC Pregnancy Childbirth.* 18 (2018) 14.
38. BROWN, R. G., AL-MEMAR, M., MARCHESI, J. R., LEE, Y. S., SMITH, A., CHAN, D., LEWIS, H., KINDINGER, L., TERZIDOU, V., BOURNE, T., BENNETT, P. R., MACINTYRE, D. A. – **Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes.** *Transl Res.* 207 (2019) 30-43.
39. MARTINI, F. H., TALLITSCH R. B., TIMMONS, M. – **Human Anatomy.** 8th Edition. Pearson, 2014. ISBN 978-0-321-90285-6
40. FORTNER, K. B., GROTEGUT, C. A., RANSOM, C. E., BENTLEY, R. C., FENG, L., LAN, L., HEINE, R. P., SEED, P. C., MURTHA, A. P. – **Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes.** *PLoS One.* 9 (2014) e83338.
41. FISCELLA, K. – **Racial disparities in preterm births. The role of urogenital infections.** *Public Health Rep.* 111 (1996) 104-113.
42. HILLIER, S. L., NUGENT, R. P., ESCHENBACH, D. A., KROHN, M. A., GIBBS, R. S., MARTIN, D. H., COTCH, M. F., EDELMAN, R., PASTOREK II, J. G., RAO, A. V., MCNELLIS, D., REGAN, J. A., CAREY, J. C., KLEBANOFF, M. A. THE VAGINAL INFECTIONS AND PREMATURITY STUDY GROUP. – **Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant.** *N Engl J Med,* 333 (1995) 1737-1742.
43. MEIS, P. J., GOLDENBERG, R. L., MERCER, B., MOAWAD, A., DAS, A., MCNELLIS, D., JOHNSON, F., IAMS, J. D., THOM, E., ANDREWS, W. W. NATIONAL INSTITUTE OF

- CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT MATERNAL-FETAL MEDICINE UNITS NETWORK. – **The preterm prediction study: significance of vaginal infections.** *Am J Obstet Gynecol.* 173 (1995) 1231-1235.
44. Smith, G. C., Pell, J. P., Dobbie, R. – **Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study.** *BMJ.* 327 (2003) 313.
45. GOLDENBERG, R. L., ANDREWS, W. W., FAYE-PETERSEN, O., CLIVER, S., GOEPFERT, A. R., HAUTH, J. C. – **The Alabama Preterm Birth Project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth.** *Am J Obstet Gynecol.* 195 (2006) 792-796.
46. NEGGERS, Y., GOLDENBERG, R. L. – **Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome.** *J Nutr.* 133 (2003) 1737S-1740S.
47. SCHOLL, T. O. – **Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant.** *Am J Clin Nutr.* 81 (2005) 1218S-1222S.
48. TAMURA, T., GOLDENBERG, R. L., FREEBERG, L. E., CLIVER, S. P., CUTTER, G. R., HOFFMAN, H. J. – **Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome.** *Am J Clin Nutr.* 56 (1992) 365-370.
49. FARLEY, T. A., MASON, K., RICE, J., HABEL, J. D., SCRIBNER, R., COHEN, D. A. – **The relationship between the neighbourhood environment and adverse birth outcomes.** *Paediatr Perinat Epidemiol.* 20 (2006) 188-200.
50. ZUCKERMAN, B., AMARO, H., BAUCHNER, H., CABRAL, H. – **Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors.** *Am J Obstet Gynecol.* 160 (1989) 1107-1111.
51. ANDRES, R. L., DAY, M. C. – **Perinatal complications associated with maternal tobacco use.** *Semin Neonatol.* 5 (2000) 231-241.
52. BENOWITZ, N. L., DEMPSEY, D. A., GOLDENBERG, R. L., HUGHES, J. R., DOLAN-MULLEN, P., OGBURN, P. L., ONCKEN, C., ORLEANS, C. T., SLOTKIN, T. A., WHITESIDE, H. P., JR. YAFFE, S. – **The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy.** *Tob Control.* 9 (2000) 1191-94.
53. BERMUDEZ, E. A., RIFAI, N., BURING, J. E., MANSON, J. E., RIDKER, P. M. – **Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women.** *Am J Cardiol.* 89 (2002) 1117-1119.

54. IAMS, J. D., GOLDENBERG, R. L., MEIS, P. J., MERCER, B. M., MOAWAD, A., DAS, A., THOM, E., MCNELLIS, D., COPPER, R. L., JOHNSON, F., ROBERTS, J. M. – **The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network.** *N Engl J Med.* 334 (1996) 567-572.
55. LEITICH, H., BRUNBAUER, M., KAIDER, A., EGARTER, C., HUSSLEIN, P. – **Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review.** *Am J Obstet Gynecol.* 181 (1999) 1465-1472.
56. GUAN, S. M., SHU, L., FU, S. M., LIU, B., XU, X. L., WU, J. Z. – ***Prevotella intermedia* upregulates MMP-1 and MMP-8 expression in human periodontal ligament cells.** *FEMS Microbiol Lett.* 299 (2009) 214-222.
57. RAMOS E SILVA, M., MARTINS, N. R., KROUMPOUZOS, G. – **Oral and vulvovaginal changes in pregnancy.** *Clin Dermatol.* 34 (2016) 353-358.
58. NAGASE, H., WOESSNER JR, J. F. – **Matrix metalloproteinases.** *J Biol Chem.* 274 (1999) 21491-21494.
59. PARRY, S., STRAUSS III, J. F. – **Premature rupture of the fetal membranes.** *N Engl J Med.* 338 (1998) 663-670.
60. LIGGINS, G. C., FAIRCLOUGH, R. J., GRIEVES, S. A., FORSTER, C. S., KNOX, B. S. – **Parturition in the sheep.** *Ciba Found Symp.* (1977) 5-30.
61. SFAKIANAKI, A. K., NORWITZ, E. R. – **Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 19 (2006) 763-772.
62. DOMINGUEZ-BELLO, M. G., DE JESUS-LABOY, K. M., SHEN, N., COX, L. M., AMIR, A., GONZALEZ, A., BOKULICH, N. A., SONG, S. J., HOASHI, M., RIVERA-VINAS, J. I., MENDEZ, K., KNIGHT, R., CLEMENTE, J. C. – **Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer.** *Nat Med.* 22 (2016) 250-253.
63. FRENCH, L. M., SMAILL, F. M. – **Antibiotic regimens for endometritis after delivery.** *Cochrane Database Syst Rev.* (2004) CD001067.

64. ROCHA, G., PROENÇA, E., QUINTAS, C., RODRIGUES, T., GUIMARÃES, H. – **Corioamniotite e Morbilidade Neonatal.** *Acta Med Port.* 19 (2006) 207-212.
65. PANNARAJ, P. S., LI, F., CERINI, C., BENDER, J. M., YANG, S., ROLLIE, A., ADISETIYO, H., ZABIH, S., LINCEZ, P. J., BITTINGER, K., BAILEY, A., BUSHMAN, F. D., SLEASMAN, J. W., ALDROVANDI, G. M. – **Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome.** *JAMA Pediatr.* 171 (2017) 647-654.
66. O'SULLIVAN, A., FARVER, M., SMILOWITZ, J. T. – **The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants.** *Nutr Metab Insights.* 8 (2015) 1-9.
67. SECTION ON, B. – **Breastfeeding and the use of human milk.** *Pediatrics.* 129 (2012) e827-841.
68. DING, T., SCHLOSS, P. D. – **Dynamics and associations of microbial community types across the human body.** *Nature.* 509 (2014) 357-360.
69. YANG, I., CORWIN, E. J., BRENNAN, P. A., JORDAN, S., MURPHY, J. R., DUNLOP, A. – **The infant microbiome: implications for infant health and neurocognitive development.** *Nurs Res.* 65 (2016) 76-88.
70. MACKIE, R. I., SGHIR, A., GASKINS, H. R. – **Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract.** *Am J Clin Nutr.* 69 (1999) 1035S-1045S.
71. MUTIC, A. D., JORDAN, S., EDWARDS, S. M., FERRANTI, E. P., THUL, T. A., YANG, I. – **The postpartum maternal and newborn microbiomes.** *MCN Am J Matern Child Nurs.* 42 (2017) 326-331.
72. HARDER, T., BERGMANN, R., KALLISCHNIGG, G., PLAGEMANN, A. – **Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis.** *Am J Epidemiol.* 162 (2005) 397-403.
73. TURNBAUGH, P. J., LEY, R. E., MAHOWALD, M. A., MAGRINI, V., MARDIS, E. R., GORDON, J. I. – **An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest.** *Nature.* 444 (2006) 1027-1031.
74. ARROYO, R., MARTIN, V., MALDONADO, A., JIMENEZ, E., FERNANDEZ, L., RODRIGUEZ, J. M. – **Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics**

versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin Infect Dis.* 50 (2010) 1551-1558.

75. JEURINK, P. V., VAN BERGENHENEGOUWEN, J., JIMENEZ, E., KNIPPELS, L. M., FERNANDEZ, L., GARSSEN, J., KNOL, J., RODRIGUEZ, J. M., MARTIN, R. – **Human milk: a source of more life than we imagine.** *Benef Microbes.* 4 (2013) 17-30.
76. KLAENHAMMER, T. R., KLEEREBEZEM, M., KOPP, M. V., RESCIGNO, M. – **The impact of probiotics and prebiotics on the immune system.** *Nat Rev Immunol.* 12 (2012) 728-734.