



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês dos Santos Costa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções bacterianas na gravidez: impacto pré- e pós-natal”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Paula Pedroso Soares, Dra. Stella Matilda Antunes Gonçalves e Professora Doutora Sara Margarida dos Santos 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 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês dos Santos Costa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções bacterianas na gravidez: impacto pré- e pós-natal”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Paula Pedroso Soares, Dra. Stella Matilda Antunes Gonçalves e Professora Doutora Sara Margarida dos Santos 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 2021

Eu, Inês dos Santos Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016242597, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções bacterianas na gravidez: impacto pré- e pós-natal” 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, 9 de setembro de 2021.

Inês dos Santos Costa

(Inês dos Santos Costa)

AGRADECIMENTOS

Finalizado este percurso, resta-me agradecer a todos aqueles que me acompanharam e que, de certa forma, contribuíram para o alcance dos meus objetivos.

Aos meus pais, avós e irmã, que são o meu grande pilar e que permitiram que este sonho se tornasse realidade. Nunca vos conseguirei agradecer o suficiente por todo o esforço, confiança, presença e apoio incondicional.

Ao Augusto, que sempre acreditou em mim. Obrigada por todo o carinho, dedicação, paciência e companheirismo. Sem ti não teria sido possível!

Aos meus amigos de longa data, por todos os momentos vividos e por acompanharem a conquista de mais uma etapa. Em especial, à Filipa, por estar sempre presente e pela motivação e apoio que me deu.

A todos os colegas e amigos que Coimbra me trouxe, por tornarem este percurso inesquecível. Em especial, à Laura, por toda a partilha, carinho e companheirismo. É uma amizade para a vida!

À Professora Doutora Sara Domingues, por ter aceite orientar-me e por toda a disponibilidade, dedicação e ajuda prestadas ao longo da realização da presente monografia.

A toda a equipa da Farmácia Monteiro, pela experiência que me proporcionaram e por todos os conhecimentos transmitidos. Obrigada por toda a simpatia, dedicação, carinho e amizade! Enriqueceram o meu percurso e a minha formação profissional.

Aos colaboradores dos Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A., em especial à Dra. Stella Gonçalves e à Márcia Aguiar, pelo apoio, disponibilidade e conhecimentos transmitidos durante o estágio.

A Coimbra e a todos vós que tornaram esta experiência inesquecível e gratificante.

Obrigada!

ÍNDICE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. ANÁLISE SWOT	9
2.1. PONTOS FORTES.....	9
2.1.1. Integração na equipa técnica e farmacêutica	9
2.1.2. Plano de estágio	10
2.1.3. Serviços disponibilizados.....	11
2.1.4. Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento	12
2.1.5. Robô e caixa automática.....	12
2.2. PONTOS FRACOS	13
2.2.1. Associação entre o nome comercial e o princípio ativo.....	13
2.2.2. Preparação e conhecimentos em determinadas áreas.....	13
2.2.3. Medicamentos manipulados	14
2.3. OPORTUNIDADES	14
2.3.1. Formações.....	14
2.3.2. Fidelização dos utentes	15
2.4. AMEAÇAS	15
2.4.1. Pandemia COVID-19.....	15
2.4.2. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	16
2.4.3. Hesitação perante um estagiário.....	16
3. CASOS CLÍNICOS.....	17
4. CONCLUSÃO.....	17
BIBLIOGRAFIA	18
ANEXOS	20
ANEXO I - FICHA DE PEPARAÇÃO MEDICAMENTO MANIPULADO	20
ANEXO II - CASOS CLÍNICOS	27

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

LISTA DE ABREVIATURAS	31
1. INTRODUÇÃO	32
2. ANÁLISE SWOT	33
2.1. PONTOS FORTES.....	33
2.1.1. Laboratórios Basi: uma empresa de renome	33
2.1.2. Integração na equipa técnica.....	34
2.1.3. Diversidade de tarefas desenvolvidas	34
2.1.4. Melhoria das capacidades informáticas.....	36
2.1.5. Aplicação de conhecimentos adquiridos durante o MICF	37
2.2. PONTOS FRACOS	37
2.2.1. Plano de estágio	37
2.2.2. Rotatividade limitada dentro do departamento	38
2.3. OPORTUNIDADES	38
2.3.1. Contacto com a Indústria Farmacêutica	38
2.3.2. Pressão e prazos a cumprir.....	38

2.4. AMEAÇAS	39
2.4.1. Pandemia COVID-19	39
2.4.2. Ausência de farmacêuticos no Departamento de Controlo de Qualidade.....	39
3. CONCLUSÃO.....	40
BIBLIOGRAFIA	41

MONOGRAFIA "INFEÇÕES BACTERIANAS NA GRAVIDEZ: IMPACTO PRÉ- E PÓS-NATAL"

LISTA DE ABREVIATURAS	43
RESUMO.....	45
ABSTRACT	46
1. INTRODUÇÃO	47
2. ALTERAÇÕES ANATÓMICAS, FISIOLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS NA GRAVIDEZ ...	47
3. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO	51
3.1. Fisiopatologia.....	51
3.2. Classificação	51
3.3. Complicações associadas.....	53
3.4. Diagnóstico.....	54
3.5. Tratamento.....	55
4. VAGINOSE BACTERIANA.....	56
4.1. Fisiopatologia.....	56
4.2. Complicações associadas.....	57
4.3. Diagnóstico.....	58
4.4. Tratamento.....	59
5. LISTERIOSE	61
5.1. Fisiopatologia.....	62
5.2. Complicações associadas.....	64
5.3. Diagnóstico.....	65
5.4. Tratamento.....	66
6. SÍFILIS.....	67
6.1. Fisiopatologia.....	68
6.2. Classificação e complicações associadas	68
6.3. Diagnóstico.....	71
6.4. Tratamento.....	74
7. PROFILAXIA DE INFEÇÕES BACTERIANAS NA GRAVIDEZ	75
8. CONCLUSÃO.....	77
BIBLIOGRAFIA	78

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Monteiro

Sob orientação da Dra. Ana Paula Pedroso Soares



LISTA DE ABREVIATURAS

AOBP	Medição Automatizada da Pressão Arterial Sem Assistência, do inglês <i>Automated Office Blood Pressure</i>
MAPA	Medição Ambulatória da Pressão Arterial
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
PA	Pressão Arterial
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus 2</i>
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra culmina com a unidade curricular “Estágio Curricular”, na qual os estudantes realizam, pelo menos, estágio em farmácia comunitária, necessário para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.¹ O objetivo desta unidade prática do curso consiste em aplicar a situações reais os inúmeros conceitos teóricos, adquiridos ao longo dos cinco anos de formação académica.

O farmacêutico comunitário é um agente de saúde pública, especialista do medicamento. A sua atividade é centrada no cidadão, tendo como missão a promoção da saúde e a prevenção da doença, através da prestação de cuidados de saúde e do incentivo do uso racional de medicamentos.^{2,3}

Normalmente, perante um problema de saúde, os cidadãos deslocam-se às farmácias, sendo o farmacêutico o primeiro profissional com que contactam. Este tem a responsabilidade de avaliar a situação e, caso se trate de um transtorno de saúde menor, deve realizar um aconselhamento não farmacológico e farmacológico, baseado em produtos de saúde e em medicamentos não sujeitos a receita médica.^{2,4} Para além da indicação farmacêutica, contribui ainda, para a determinação de parâmetros bioquímicos, administração de medicamentos e deteção de doenças, entre outros.⁴

O meu estágio em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Monteiro, durante o período de 12 de abril a 3 de agosto de 2021, sob orientação da diretora técnica, Dra. Ana Paula Soares. A Farmácia Monteiro localiza-se em Santa Comba Dão, no centro da cidade, e a sua abertura ocorreu em julho de 2003, depois de se transferir do Bairro da Estação do Vimieiro.⁵

O presente relatório encontra-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) e tem como objetivo analisar este estágio curricular, identificando os pontos fortes, os pontos fracos, assim como as oportunidades e as ameaças desta aprendizagem.

2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT corresponde a um método de análise utilizado para avaliar uma determinada atividade. É realizada a duas dimensões: interna e externa. Os fatores internos incluem os pontos fortes e os pontos fracos, ao passo que os fatores externos constituem as oportunidades e as ameaças. Ambos poderão afetar, de forma positiva ou negativa, o desempenho da atividade.^{6,7}

Tabela I. Análise SWOT do estágio na Farmácia Monteiro.

Pontos Fortes 	Pontos Fracos 
<ul style="list-style-type: none">• Integração na equipa técnica e farmacêutica• Plano de estágio• Serviços disponibilizados• Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento• Robô e caixa automática	<ul style="list-style-type: none">• Associação entre o nome comercial e o princípio ativo• Preparação e conhecimentos em determinadas áreas• Medicamentos manipulados
Oportunidades 	Ameaças 
<ul style="list-style-type: none">• Formações• Fidelização dos utentes	<ul style="list-style-type: none">• Pandemia COVID-19• Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica• Hesitação perante um estagiário

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1 Integração na equipa técnica e farmacêutica

A equipa técnica e farmacêutica da Farmácia Monteiro é constituída por quatro farmacêuticos, três técnicos auxiliares de farmácia, um técnico de farmácia e uma funcionária responsável pela limpeza. Trata-se de uma equipa unida, humilde e simpática, que realiza todo o seu trabalho em prol da saúde e bem-estar do utente.

Desde o primeiro dia, acolheram-me como se fosse um elemento da equipa, o que facilitou, sem dúvida, a minha integração e aprendizagem. Para além disso, mostraram-se sempre disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas e para partilhar conhecimentos e sugestões essenciais para a realização de um trabalho de qualidade.

O auxílio e a empatia demonstrada por toda a equipa, bem como a confiança em mim depositada, foram cruciais no meu desempenho e na autonomia que fui adquirindo ao longo do estágio.

2.1.2. Plano de estágio

Inicialmente, foi-me concedida a tarefa de rececionar e armazenar os medicamentos e produtos de saúde provenientes dos armazenistas que fornecem habitualmente a farmácia (Plural + Udifar, Cooprofar Farmácia, OCP Portugal e Alliance Healthcare). Nesta fase, tive oportunidade de conhecer os produtos disponíveis e de me familiarizar com os nomes comerciais e respetivas substâncias ativas de diversos medicamentos. Adicionalmente, a arrumação dos mesmos no robô, nas gavetas e nas prateleiras ajudou a perceber a organização da farmácia e facilitou, posteriormente, o atendimento. É de notar que a disposição dos produtos é efetuada de acordo com o princípio de “*first expired, first out*”, de modo a ceder em primeiro lugar os produtos com prazo de validade mais curto.

De seguida, contactei com a gestão de prazos de validade e com a gestão e regularização de devoluções. Todos os meses, os produtos de saúde com prazos de validade a terminar nos três meses seguintes são retirados e devolvidos. Periodicamente, também é realizada uma contagem física dos medicamentos que se encontram no robô e no armazém, de modo a verificar o número de unidades e o prazo de validade registado informaticamente. Estas rotinas permitem à farmácia controlar os *stocks*, garantir a rentabilidade da farmácia e a qualidade do produto disponibilizado ao utente. Para além disso, realizei a verificação do receituário, onde me foi atribuída a responsabilidade de confirmar se todas as receitas continham dados do utente, validade aceitável e assinatura do farmacêutico/técnico. Nas receitas manuais tinha também que verificar se os produtos cedidos correspondiam aos produtos mencionados na receita. Posteriormente, separei-as por organismos de comparticipação e por número de lote. Esta tarefa, realizada no final de todos os meses, garante o reembolso das comparticipações à farmácia pelo estado e restantes organismos de comparticipação e permitiu-me perceber, desde logo, a importância da validação das receitas no atendimento.

Antes de iniciar o atendimento ao público de forma autónoma, assisti a vários atendimentos realizados pelos diversos membros da equipa, o que ajudou a contactar com o Sifarma e a conhecer os utentes, bem como algumas situações que os levam à farmácia. Após esta fase de observação, iniciei atendimentos sob supervisão, onde apliquei sugestões indicadas pela equipa da farmácia e inúmeros conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares que incorporam o curso. Aos poucos fui ganhando confiança e segurança que me tornaram mais independente e autónoma, sendo que sempre que tinha uma dúvida recorria a algum técnico ou farmacêutico. Após esta experiência concluo que o atendimento ao público é uma tarefa gratificante, enriquecedora e desafiante.

A organização do estágio por etapas sequenciais e a oportunidade que me deram de intervir em todas as tarefas realizadas na farmácia, constituem, na minha opinião, pontos bastante relevantes para a minha aprendizagem e evolução, visto que possibilitaram a aquisição de inúmeros conhecimentos de forma gradual.

2.1.3. Serviços disponibilizados

A Farmácia Monteiro, focada no utente, disponibiliza uma vasta gama de serviços à população, nomeadamente a administração de injetáveis e a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (colesterol total, triglicéridos, glicémia, pressão arterial (PA)).⁸ A administração de injetáveis é realizada apenas por farmacêuticos qualificados e permite uma menor sobrecarga do Serviço Nacional de Saúde.⁸ Ambos os serviços são realizados no Gabinete do Utente de modo a oferecer privacidade e conforto ao mesmo. Durante o meu estágio, realizei várias medições de PA, de colesterol total e de glicémia e observei a administração de alguns injetáveis.

Esta farmácia tem uma Unidade de Apoio ao Hipertenso, que possibilita a medição da PA dos utentes eliminando o efeito da bata branca. Para tal, dispõe de três serviços: automedicação da PA, realizada após confirmação do diagnóstico de hipertensão, através de dispositivos semi-automáticos vendidos pela farmácia e tem como objetivo avaliar periodicamente a PA em casa; medição ambulatória da PA, também conhecida como MAPA de 48 horas, que permite confirmar o diagnóstico de hipertensão verdadeira, verificar o risco de sofrer um acidente cardiovascular nos próximos cinco anos e monitorizar o efeito da terapêutica medicamentosa; medição automatizada da PA sem assistência (AOBP), realizada com um equipamento automático, na ausência de um profissional e de acordo com um protocolo. A AOBP permite ajudar a diagnosticar hipertensão verdadeira e são realizadas três medições com um minuto de intervalo, após cinco minutos de repouso no gabinete. Durante o meu estágio tive oportunidade de encaminhar utentes para a AOBP e de analisar um relatório de um MAPA de 48 horas, que posteriormente foi enviado para o médico.

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) consiste no reacondicionamento das formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com o esquema posológico estabelecido.⁹ A Farmácia Monteiro possui acordos contratuais com três lares do concelho (Lar da Santa Casa da Misericórdia, Lar de São Joaquinho e Resivida – Residências Gerontológicas) sendo responsável pela preparação semanal da medicação para os idosos. Além do mais, realiza a PIM para utentes habituais da farmácia que apresentam dificuldades físicas ou cognitivas ou que apresentam esquemas terapêuticos complexos. Deste modo, consegue-se um uso racional do medicamento e uma maior adesão à terapêutica. Ao longo

do estágio realizei a PIM, que considero uma experiência enriquecedora uma vez que permite, por exemplo, perceber posologias, alertar para terapêuticas demasiado longas e para duplicação de terapêuticas.

Desde o início da pandemia COVID-19, a farmácia disponibiliza aos seus clientes o serviço de entregas ao domicílio de modo a permitir que os utentes mais debilitados e com comorbilidades se mantenham protegidos e não coloquem a sua saúde em risco. Recentemente, tornou-se um dos estabelecimentos habilitados para a realização de testes rápidos de antigénio. Com estes serviços, tive a oportunidade de preparar as entregas ao domicílio, contactando com os medicamentos, e de observar a realização de um teste.

Para além disso, a farmácia dispõe de consultas de nutrição e de rastreios auditivos, realizados por profissionais externos, que contribuem para a qualidade de vida dos utentes.

Esta variedade de serviços disponíveis, de certa forma, realça a importância da profissão farmacêutica, pois o farmacêutico, através destes serviços, consegue contribuir de forma significativa para a saúde, bem-estar e qualidade de vida de cada utente.

2.1.4. Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento

O Sifarma é a ferramenta de gestão e de atendimento de 2477 farmácias comunitárias portuguesas.¹⁰ A Farmácia Monteiro trabalha com o Sifarma 2000® há vários anos e no decorrer do meu estágio ocorreu a instalação do Sifarma Módulo de Atendimento. Assim, tive a oportunidade de explorar e conhecer ambas as versões do Sifarma, o que considero vantajoso, uma vez que adquiri um vasto leque de conhecimentos que me facilita trabalhar, posteriormente, em ambos os sistemas.

O Sifarma 2000® é mais utilizado na realização e receção de encomendas, gestão de *stocks*, de validades e de devoluções, nas questões financeiras e de contabilidade e para aceder ao histórico do utente. Por outro lado, o Sifarma Módulo de Atendimento é bastante usado no atendimento, pois é mais simples, intuitivo e moderno. Contudo, existem lacunas por resolver, nomeadamente a impossibilidade de aceder ao histórico do utente. Os doentes com medicação crónica não sabem, muitas vezes, o laboratório que utilizam, pelo que é necessário aceder ao histórico. Desta forma, durante um atendimento no Sifarma Módulo de Atendimento necessitamos de consultar também o Sifarma 2000®.

2.1.5. Robô e caixa automática

O robô Rowa Smart™ System e a caixa CashGuard melhoram a qualidade e a eficiência do trabalho realizado na farmácia. Por um lado, o robô contribui para um armazenamento célere, rentabiliza o espaço físico da farmácia e agiliza a dispensa de medicamentos, uma vez que

minimiza possíveis erros, como por exemplo, a troca de medicamentos e/ou dosagens. Por outro lado, a caixa automática elimina falhas na entrega do troco ao utente. Deste modo, estas tecnologias auxiliaram a minha prestação, nesta fase que é repleta de novidade e de receio de errar.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Associação entre o nome comercial e o princípio ativo

Ao longo do MICF contactamos, essencialmente, com a denominação comum internacional dos medicamentos. No entanto, a maioria dos utentes conhece os seus medicamentos habituais pelo nome comercial, utilizando-o para se dirigir a qualquer colaborador da farmácia. Assim, nos atendimentos ao público, senti necessidade de consultar o Sifarma, com o intuito de verificar os princípios ativos, antes de responder ou ceder o medicamento ao utente. Esta situação, para além de tornar o atendimento moroso, descredibilizou a minha imagem porque, ao hesitar e ao demorar na resposta, transmiti, de certa forma, alguma insegurança. Contudo, com o decorrer do estágio, esta fragilidade foi sendo colmatada através dos diversos atendimentos realizados e da receção de encomendas e respetiva arrumação.

2.2.2. Preparação e conhecimentos em determinadas áreas

O plano de estudos do MICF é bastante completo e diversificado. No entanto, em determinadas áreas do saber, a preparação e os conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica não foram suficientes para realizar aconselhamentos com qualidade e eficácia.

Uma das áreas em que senti grande desconforto e insegurança foi na de Dermofarmácia e Cosmética. A unidade curricular incorporada no plano de estudos, fornece-nos bases essenciais referentes às formulações indicadas para as situações mais comuns. Todavia, a vasta diversidade de marcas, gamas e produtos e a necessidade de resposta imediata, impossibilitaram a análise de cada produto e exigiram auxílio por parte de um colaborador da farmácia.

O aconselhamento de medicamentos e de produtos veterinários, assim como o esclarecimento da sua adequada utilização constituíram outro grande desafio do meu estágio. A meu ver, ao longo do curso, não contactamos com as situações que levam frequentemente os donos dos animais de estimação à farmácia, como a desparasitação interna e externa e a dermatite alérgica à picada de ectoparasitas.

A disponibilidade de toda a equipa em auxiliar-me, a observação com atenção de todos os aconselhamentos realizados nestes domínios e as formações disponíveis foram cruciais na aquisição de competências e de conhecimentos que permitiram minimizar estas dificuldades.

2.2.3. Medicamentos manipulados

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril, um medicamento manipulado corresponde a “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. O farmacêutico é responsável por garantir a qualidade e a segurança da preparação. Para tal, deve assegurar o cumprimento das boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados, verificar as doses das substâncias ativas e averiguar a existência de interações medicamentosas.¹¹

Com a evolução da indústria farmacêutica, a preparação de medicamentos manipulados diminuiu significativamente, entrando em desuso em muitas farmácias comunitárias. A Farmácia Monteiro mantém esta produção, embora em pequena quantidade.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de auxiliar na preparação de uma pomada de ácido salicílico a 2%. Esta pomada é constituída por ácido salicílico e por vaselina branca e é utilizada na psoríase devido às propriedades queratolíticas do ácido salicílico. O ácido salicílico promove a dissolução das formações queratínicas, sendo bastante eficaz no utente em questão, uma vez que este apresenta hiperqueratose acentuada. Ao longo da manipulação deste medicamento, fui preenchendo, com auxílio de um farmacêutico, a ficha de preparação (Anexo I) onde se encontram informações relativas às matérias-primas, aos procedimentos, ao prazo de utilização, às condições de conservação, à rotulagem e ao preço. É importante salientar que para o cálculo do preço recorre-se à Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho.¹²

Apesar de realizada ocasionalmente, esta tarefa permitiu-me consolidar conhecimentos adquiridos em unidades curriculares, como Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Formações

Face à constante evolução científica, o farmacêutico deve manter-se atualizado e em aprendizagem contínua, de modo a conhecer as inovações e a realizar aconselhamentos e serviços com qualidade. Para tal, salientam-se as formações realizadas por delegados de informação médica.

No decurso do estágio assisti a diversas formações *online* e presenciais. Nomeadamente, participei numa formação *online* realizada por um delegado de informação médica da Bayer, na

qual foram apresentados alguns produtos inovadores (Claritine[®], Canesten Unidia[®] e Canescare[®]), indicação terapêutica e modo de utilização. Presencialmente, tive oportunidade de acompanhar algumas formações, como por exemplo uma concretizada pela delegada de informação médica da Oral B[®], onde foram apresentadas as diferentes escovas de dentes elétricas, com o intuito de melhorar o conhecimento dos colaboradores da farmácia neste domínio. Para além disso, uma delegada da L'Oréal, numa visita à farmácia, inscreveu-me na plataforma *online* Cosmética Activa, o que me permitiu realizar formações e *webinars* relativos a algumas marcas de dermofarmácia e cosmética (Vichy[®], La Roche-Posay[®], CeraVe[®] e SkinCeuticals[®]) bastante vendidas na Farmácia Monteiro.

Na minha opinião, as formações foram cruciais para o meu desempenho porque possibilitaram o conhecimento dos produtos e, conseqüentemente, contribuíram para uma maior autonomia e segurança na cedência e aconselhamento dos mesmos.

2.3.2. Fidelização dos utentes

A população que frequenta a Farmácia Monteiro é diversificada, variando desde jovens a idosos. Dado o serviço de excelência que a farmácia presta, os seus utentes são, na sua maioria, fidelizados, permitindo que se crie uma boa relação entre o colaborador da farmácia e o utente. Este fator deu-me a oportunidade de progredir não só do ponto de vista social, mas também na autonomia do atendimento, uma vez que comecei a conhecer e a criar ligações com os utentes, que me tornaram mais confiante e segura.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Pandemia COVID-19

COVID-19 é a designação atribuída à doença infecciosa provocada pelo vírus Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) que se disseminou por todo o mundo. Os sintomas mais comuns da doença incluem febre, tosse seca, dificuldade respiratória, perda de olfato e de paladar, entre outros. A infeção por SARS-CoV-2 pode provocar infeção respiratória grave, como a pneumonia, principalmente em idosos e naqueles com comorbilidades subjacentes.^{13,14,15}

Face à atual pandemia, as farmácias comunitárias viram-se obrigadas a modificar o seu quotidiano, protegendo o utente e a sua equipa técnica e farmacêutica. Desta forma, adotaram um conjunto de medidas preventivas, nomeadamente o uso de máscara obrigatório e a aplicação de acrílicos nos balcões de atendimento. Estes dificultaram a interação e a comunicação com os utentes, principalmente com os idosos. Foi, ainda, imposta uma lotação

máxima no interior da farmácia, com o intuito de cumprir o distanciamento social e de evitar aglomerados populacionais. Conseqüentemente, esta medida obrigou a abertura de apenas três dos seis balcões de atendimento, aumentando o tempo de espera dos utentes. Para além disso, prejudicou também a minha evolução inicial, pois perante uma fila de pessoas, não podia ser eu, inexperiente, a assegurar atendimentos céleres e eficazes. Todavia, esta ameaça à minha progressão foi apenas temporária, uma vez que, gradualmente, fui realizando mais atendimentos, nos quais aprendi e evolui de forma significativa, permitindo um desempenho mais eficaz perante o utente.

2.4.2. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

A venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) fora das farmácias, permitida desde 2005, pelo Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, constitui uma ameaça para todas as farmácias comunitárias.¹⁶

Os locais de venda de MNSRM, devido ao seu maior poder de compra, adquirem os medicamentos a um preço inferior, oferecendo preços mais acessíveis à população, o que tem um impacto significativo na sustentabilidade das farmácias. Por exemplo, a Farmácia Monteiro optou por não aderir aos auto-testes COVID-19 e um dos motivos para esta escolha foi o facto dos locais de venda de MNSRM conseguirem oferecer preços que não são compatíveis com os da farmácia, não sendo rentável a sua venda.

Esta situação fez-se sentir no meu estágio pois, no decorrer de certos atendimentos, não foi possível dispensar determinados produtos, como os leites em pó para lactentes, uma vez que estes possuem um preço mais acessível noutros estabelecimentos comerciais autorizados à sua venda.

Perante a ameaça supracitada, torna-se imprescindível os farmacêuticos proporcionarem ao utente um atendimento personalizado e esclarecedor, em que forneçam toda a informação necessária para a utilização correta dos medicamentos e produtos de saúde. Desta forma, o farmacêutico distingue-se pela diferença fidelizando o utente.

2.4.3. Hesitação perante um estagiário

A equipa técnica e farmacêutica da Farmácia Monteiro mantém-se praticamente constante ao longo dos anos, pelo que alguns utentes demonstraram uma grande hesitação em ser atendidos por mim. Uns mostraram preferência por outro colaborador, outros desconfiaram dos meus aconselhamentos, pedindo opinião a outro colega de equipa. Apesar de compreender a situação, admito que foi desencorajador. No entanto, e com o objetivo de ultrapassar esta questão, tentei ser cuidadosa e persuasiva ao longo dos atendimentos. Com

o decorrer do estágio, senti que, em algumas situações, esta desconfiança se foi perdendo e os utentes revelaram confiança e agrado no meu aconselhamento.

3. CASOS CLÍNICOS

Nos diversos atendimentos ao público, realizados ao longo do estágio, foi possível aplicar inúmeros conhecimentos de variadíssimas unidades curriculares do MICF, como Farmacologia, Farmacoterapia e Indicação Farmacêutica. A título de exemplo, seguem, no Anexo II, algumas situações reais com as quais contactei no decorrer do estágio.

4. CONCLUSÃO

Findo o estágio em farmácia comunitária, concluo que foi uma experiência deveras enriquecedora e gratificante quer a nível profissional como pessoal. Sem dúvida que, após cinco anos de intensa formação teórica, é essencial aplicar, em contexto real, toda a bagagem técnica e científica adquirida.

O estágio permitiu-me comprovar a importância do farmacêutico na comunidade. Este profissional de saúde, através de todo o seu conhecimento e da diversidade de serviços que dispõe, contribui, de forma significativa, para a promoção da saúde e prevenção da doença da população. Senti um orgulho e uma satisfação inexplicáveis ao verificar que consegui auxiliar os utentes na resolução dos seus problemas e a melhorar a sua qualidade de vida.

Além do mais, é importante referir que o carinho e o auxílio prestados por toda a equipa da farmácia foram cruciais na minha aprendizagem e no meu futuro como farmacêutica.

Em conclusão, é com enorme satisfação que revejo estes meses de estágio, em que tive oportunidade de aprofundar as minhas habilidades e aptidões, essenciais para a minha vida profissional.

BIBLIOGRAFIA

1. Diretiva n.º 2013/55/EU de 20 de novembro do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. Jornal Oficial da União Europeia: Série L, nº55 (2013). [Acedido a 31 de julho 2021] Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Valor do Farmacêutico** [Acedido a 30 julho 2021]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** [Acedido a 30 julho 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Acedido a 31 julho 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
5. **Farmácia Monteiro** [Acedido a 1 agosto 2021]. Disponível em: <http://www.farmaciamonteiro.com/farmacia>
6. TEOLI, D.; SANVICTORES, T.; AN, J. - **SWOT Analysis**, atualizado em setembro 2020. Em: StatPearls [Internet], *StatPearls Publishing*. Treasure Island, Florida.
7. GÜREL, E.; TAT, M. - **SWOT ANALYSIS: A THEORETICAL REVIEW**. The Journal of International Social Research. ISSN 1307-9581. 10:51 (2017) 994–1006.
8. SANTOS, H. J.; CUNHA, I.N.; COELHO, P.V.; CRUZ, P.; BOTELHO, R.; FARIA, G.; MARQUES, C.; GOMES, A. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. Conselho Nacional de Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. 3ª edição (2009).
9. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação** [Acedido a 5 agosto 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
10. GLINTT - **SIFARMA** [Acedido a 1 agosto 2021]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>

11. Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-A, n.º 95 (2004). [Acedido a 6 de agosto 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/223251>
12. Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho do Ministério da Economia e da Saúde. Diário da República: Série I-B, n.º153 (2004). [Acedido a 6 agosto 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>
13. ALSHARIF, W.; QURASHI, A. - **Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review**. Radiography. ISSN 15322831. 27:2 (2021) 682–687.
14. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **COVID-19** [Acedido a 7 agosto 2021]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/>
15. Direção Geral de Saúde; Infarmed, I.P. - **Norma 003/2020 de 16 de março de 2020**. [Acedido a 8 agosto 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0032020-de-19032020-pdf.aspx>
16. Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-A, n.º 156 (2005). [Acedido a 8 agosto 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/243692>
17. **Resumo das características do medicamento - Strepsils® mentol e eucalipto**. [Acedido a 9 agosto 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
18. TILMAN – **Imunoresist** [Acedido a 9 agosto 2021]. Disponível em: <https://tilmanportugal.com.pt/imunoresist/>
19. **Resumo das características do medicamento - Microlax®** [Acedido a 10 agosto 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
20. DULCOLAX – **Dulcosoft** [Acedido a 10 agosto 2021]. Disponível em: <https://www.dulcolax.pt/dulcosoft>
21. TILMAN – **Systemelle** [Acedido a 10 agosto 2021]. Disponível em: <https://tilmanportugal.com.pt/systemelle/>

ANEXOS

ANEXO I - FICHA DE PREPARAÇÃO MEDICAMENTO MANIPULADO

FARMÁCIA MONTEIRO
 Dir. Tec. Ana Paula Pedrosa Soares
 Av. Gen. Humberto Delgado, 12
 3440-325 Santa Comba Dão
 Tel. 232 891 238
 (Comunidade de Fátima)

Medicamentos usados em Dermatologia		
A.	I.	I.

Ficha de Preparação

Pomadas de Ácido Salicílico a 1%, 2%, 5%, 10% ou 20% (FGP A.I.I.)

Forma farmacêutica: pomada propriamente dita (pomada hidrófoba) Data de preparação: 10/05/2021

Número do lote: 14/21 Quantidade a preparar: 100g

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Ácido salicílico (pó fino)	RA5200 6600			2g	2g	2,00g	10/05/21 [assinatura]	
Vaselina líquida								
Vaselina branca	15-07400	LABCHEM		98g	98g	98,00g	10/05/21 [assinatura]	
Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.1.)								

Preparação

a) a partir da Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.1.)

Técnica A (manual)

Rubrica do operador

1. Limpar a placa de espatulação com álcool a 70 %.	
2. No caso de dispor de uma placa de espatulação termostática, regular o respectivo termostato para a temperatura de 35°C e deixar estabilizar.	
3. Após pesagem das matérias-primas, incorporar, aos poucos, por espatulação, a Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.1.) na vaselina branca.	
4. Espatular até à obtenção de uma pomada com aspecto homogéneo ou laminar a pomada, no caso de dispor de um laminador.	
5. Lavar a placa de espatulação e os restantes utensílios utilizados.	
6. Secar o material.	

Rubrica do Director Técnico: [assinatura] Data: 10/05/21

Técnica B (mecânica)

Rubrica do operador

1. Limpar a hélice do agitador mecânico I com água destilada, secando-a, em seguida, com papel absorvente.	
2. Verificar o estado de limpeza do recipiente de mistura do agitador mecânico I.	
3. Pesar a Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.1.) directamente no recipiente do agitador mecânico I.	
4. Pesar a vaselina branca no recipiente do agitador mecânico I e misturar. Tempo de mistura: _____ Velocidade: _____	
5. Abrir ligeiramente a tampa do recipiente e elevá-lo, de modo a que a hélice empurre o seu fundo móvel totalmente para baixo.	
6. Fechar a tampa do recipiente e baixá-lo totalmente, de modo a que hélice fique localizada na sua parte superior.	
7. Accionar o agitador durante alguns segundos, de modo a provocar o destacamento da pomada aderida à hélice.	
8. Retirar o recipiente do agitador e fechá-lo convenientemente.	
9. Limpar a hélice com papel absorvente.	
10. Lavar a hélice com água corrente quente, e, em seguida, com água destilada.	
11. Secar a hélice com papel absorvente.	

Rubrica do Director Técnico

Data

b) a partir dos componentes individuais

Técnica A (manual)

Rubrica do operador

1. Limpar a placa de espatulação com álcool a 70 %.	
2. No caso de dispor de uma placa de espatulação termostatada, regular o respectivo termostato para a temperatura de 35°C e deixar estabilizar.	
3. Após pesagem das matérias-primas, incorporar aos poucos, por espatulação, o ácido salicílico na vaselina líquida.	
4. Incorporar, por espatulação, a mistura preparada em 3. em pequenas quantidades de vaselina branca.	
5. Espatular até à obtenção de uma pomada com aspecto homogéneo ou laminar a pomada, no caso de dispor de um laminador.	
6. Lavar a placa de espatulação e os restantes utensílios utilizados.	
7. Secar o material.	

Técnica B (mecânica)

Rubrica do operador

1. Limpar a hélice do agitador mecânico I com água destilada, secando-a, em seguida, com papel absorvente.	IC
2. Verificar o estado de limpeza do recipiente de mistura do agitador mecânico I.	IC
3. Pesar a vaselina líquida directamente para o recipiente do agitador mecânico I.	
4. Após pesagem das restantes matérias-primas, adicionar o ácido salicílico à vaselina líquida e misturar. Tempo de mistura: _____ Velocidade: _____	
5. Adicionar a vaselina branca à mistura preparada em 4. e misturar. Tempo de mistura: <u>5</u> Velocidade: <u>3</u>	IC

Rubrica do Director Técnico 	Data 10/5/21
---	-----------------

6. Abrir ligeiramente a tampa do recipiente e elevá-lo, de modo a que a hélice empurre o seu fundo móvel totalmente para baixo.	IC
7. Fechar a tampa do recipiente e baixá-lo totalmente, de modo a que hélice fique localizada na sua parte superior.	IC
8. Accionar o agitador durante alguns segundos, de modo a provocar o destacamento da pomada aderida à hélice.	IC
9. Retirar o recipiente do agitador e fechá-lo convenientemente.	IC
10. Limpar a hélice com papel absorvente.	IC
11. Lavar a hélice com água corrente quente, e, em seguida, com água destilada.	IC
12. Secar a hélice com papel absorvente.	IC

Nota às técnicas de preparação

Caso se pretenda preparar as pomadas de ácido salicílico a 1%, a 2% e a 5%, por incorporação directa do ácido salicílico na vaselina branca, quer pela Técnica A, quer pela Técnica B, deverá-se proceder conforme descrito na "Preparação a partir da Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.1.)", substituindo a expressão "Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.1.)" por "ácido salicílico".

A adopção da alternativa mencionada deverá ser devidamente assinalada nas anotações.

Embalagem

1. Embalar a pomada em recipiente opaco. Caso a pomada seja preparada pela Técnica B o próprio recipiente de preparação pode ser usado como material de embalagem.

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
unguento Recip 100/140ml		Plural

Capacidade do recipiente: 100 ml

Operador: IC

Rubrica do Director Técnico

Data

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente
POMADA DE ÁCIDO SALICÍLICO A 1%, 2%, 5%, 10% ou 20% (FGP A.I.1.)	
100 g de pomada contém 1, 2, 5, 10 ou 20 g de ácido salicílico (Quantidade dispensada) Contém vaselina branca e vaselina líquida Medicamento para aplicação cutânea Cáustico - Não manusear directamente com as mãos (só para as pomadas a 10 e a 20%) Uso externo	(Data da preparação) (Prazo de utilização) Conservar à temperatura ambiente na embalagem bem fechada (Nº do lote) Manter fora do alcance das crianças

Operador: IC

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS				
1.1. Cor Verificar conformidade com a especificação	Pomada de cor branca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>IC</u>
1.2. Odor Verificar conformidade com a especificação	Pomada inodora	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.3. Aspecto Verificar conformidade com a especificação	Pomada com aspecto homogéneo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA "PREPARAÇÕES SEMI-SÓLIDAS PARA APLICAÇÃO LOCAL" DA FPVI	Texto "Preparações Semi-sólidas para Aplicação Local" (PGP, Parte I, Cap. 1. 1.3 Formas Farmacéuticas)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Rubrica do Director Técnico <u>António</u>	Data 10/5/21
---	-----------------

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
A QUANTIDADE Tancar previamente o recipiente de dispensa e, em seguida, pesar o recipiente com o respectivo conteúdo	$100,00 \pm 0,1$ g ($\pm 5\%$) (quantidade a preparar)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IC
Aprovado <input checked="" type="checkbox"/> Rejeitado <input type="checkbox"/>				
Supervisor _____ / /				

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Rubrica do Director Técnico

Data

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Ácido salicílico	100g	1,34€	1g	0,0134	x 2	x 2,2	= 0,05896
Vaselina líquida					x	x	=
Vaselina branca	500g	4,09€	1g	0,00818	x 98	x 2,2	= 0,9788
Pom. Ác. Salicílico a 50% (FGP B.1)					x	x	=
subtotal A							1,04€

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

forma farmacéutica preparada	quantidade	valor
Pomada propriamente dita	100g	15,09€
subtotal B		15,09€

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
Anguatox	1,15€	1	1,15€
subtotal C			1,38€

rótulo	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
—	—	—	—
subtotal D			—

dispositivos auxiliares de administração	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
—	—	—	—
subtotal E			—

subtotal F (C + D + E) 1,38€

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO: (A + B + F)	22,763
+ 13% IVA	1,366
TOTAL	24,13€

Operator IC Supervisor _____

Rubrica do Director Técnico	Data
<i>António</i>	10/5/20

ANEXO II - CASOS CLÍNICOS

Caso Clínico I

Uma senhora, com cerca de 30 anos deslocou-se à farmácia solicitando ajuda para uma irritação na garganta. Quando questionada se sentia dor ao engolir e se apresentava outros sintomas referiu que não tinha dor, mas que tinha alguma tosse seca devido à irritação. Desta forma, optei por aconselhar Strepils[®] Tosse, pastilhas para a garganta constituídas por álcool 2,4-diclorobenzílico, amilmetacresol, mentol e eucalipto. O amilmetacresol possui propriedades antissépticas, antifúngicas, antivíricas e antibacterianas. O álcool 2,4-diclorobenzílico, para além das propriedades do amilmetacresol, possui uma ação anestésica local.¹⁷ O mentol e o eucalipto são relevantes no alívio sintomático da tosse. A minha escolha recaiu em Strepils[®] porque se a utente não possui dor ao engolir não há necessidade de utilizar pastilhas com anti-inflamatórios na composição. Dentro das opções disponíveis optei por Strepils[®] Tosse, uma vez que a senhora se queixou de alguma tosse seca. Sugeri a dissolução lenta de uma pastilha de duas em duas horas. Adicionalmente, recomendei a adoção de medidas não farmacológicas, como o aumento da ingestão de mel, devido à sua ação demulcente, e de líquidos, de modo a hidratar as vias respiratórias. É de notar que antes de propor a adoção destas medidas certifiquei-me que a utente não era diabética.

Em conversa, a senhora mencionou ser habitual as suas gripes e constipações iniciarem com estes sintomas, mostrando-se disponível e receptiva para levar algum medicamento ou produto de saúde que evitasse o surgimento de tais infeções. Assim, aconselhei ImunoResist[®] de modo a fortalecer o sistema imune e, conseqüentemente, prevenir gripes e constipações. ImunoResist[®] é constituído por *Echinacea purpúrea* que se destaca pela sua ação antiviral sobre o vírus herpes simplex e Influenza; ação antiinflamatória e ação imunomoduladora, pois estimula a atividade dos macrófagos e células *natural killer*.¹⁸ Sugeri a administração de um comprimido por dia, em jejum, durante dez dias.

Caso Clínico II

Um senhor, com 80 anos, dirigiu-se à farmácia e referiu estar com prisão de ventre. Solicitou um medicamento para aliviar esta situação “porque já não ia à casa de banho há uma semana, apesar de ter vontade”. Após averiguar a presença de outros sintomas simultâneos, aconselhei Microlax[®], de modo a conseguir um alívio imediato. Microlax[®], cujo princípio ativo é o citrato de sódio e o laurilsulfoacetato de sódio, é um laxante de contacto que atua através da peptização das matérias fecais, amolecendo as fezes.¹⁹ Sugeri a administração de uma bisnaga no reto assim que chegasse a casa.

De modo a auxiliar no restabelecimento do funcionamento do intestino, optei por dispensar também DulcoSolft[®], constituído por macrogol. DulcoSolft[®] é um laxante osmótico, que atua amolecendo as fezes através da retenção de água no cólon.²⁰ Sugeri a dissolução de uma saqueta por dia, preferencialmente de manhã, num copo de água ou sumo, durante dez dias.²⁰ Uma vez que este dispositivo médico não tem efeito imediato, pois demora entre 24 a 72 horas, manti a dispensa do Microlax[®], cujo efeito se verifica em 5 a 20 minutos.

Para além disso, realcei a importância de ingerir muitos líquidos, de realizar caminhadas e de consumir alimentos ricos em fibra, como o kiwi e o pão integral. Alertei, ainda, para se deslocar ao médico caso a situação se prolongasse.

Em suma, Microlax[®] permite um alívio imediato dos sintomas e DulcoSolft[®] promove uma evacuação suave ao longo do tempo.

Caso Clínico III

Uma jovem de 25 anos, deslocou-se à farmácia, queixando-se de “desconforto no baixo abdómen e de disúria, desde o início da manhã”. Perante os sintomas apresentados e tratando-se de uma situação pontual, aconselhei Systelle®. Systelle® é um suplemento alimentar composto por extrato seco de Uva-ursina. Esta planta possui propriedades antibacterianas e diuréticas, principalmente devido à arbutina. A arbutina é hidrolisada em hidroquinona que destabiliza as membranas e provoca destruição da parede bacteriana.²¹ Sugeri a administração de dois comprimidos, após as três refeições principais, durante sete dias.²¹ Alertei para se deslocar ao médico caso os sintomas agravassem ou não melhorassem no prazo de três dias. Além do mais, recomendei a adoção de medidas não farmacológicas, como aumentar o consumo de água e de alimentos ricos em vitamina C (mamão, laranja, abacaxi, couve), com o intuito de acidificar a urina e diminuir a adesão das bactérias.

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica S.A.

Sob orientação da Dra. Stella Matilda Antunes Gonçalves



LISTA DE ABREVIATURAS

CQ Controlo de Qualidade

eCTD Documento Técnico Comum eletrónico, do inglês *electronic Common Technical Document*

FFUC Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OA Ordem de Análise

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

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico, como profissional de saúde especialista do medicamento, está envolvido em todas as etapas do seu circuito desde a investigação, ao desenvolvimento, produção, controlo, distribuição e dispensa.¹ Desta forma, é um agente de saúde pública indispensável para a promoção da saúde e do bem-estar da sociedade.

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) culmina com a unidade curricular designada de “Estágio Curricular”, na qual os estudantes aplicam, em contexto real, os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de formação teórica. Para além do estágio obrigatório em farmácia comunitária, podem realizar estágio noutra área do medicamento, como a indústria farmacêutica ou a farmácia hospitalar. Face ao meu interesse e curiosidade, que me acompanharam desde que ingressei no MICF, optei por realizar estágio curricular também em indústria farmacêutica. Assim, escolhi o Departamento de Controlo de Qualidade dos Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica S.A., posteriormente denominados por Laboratórios Basi, para vivenciar a minha experiência neste setor do medicamento. O estágio decorreu de 11 de janeiro a 9 de abril, sob a orientação da Dra. Stella Gonçalves.

O presente relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), cujo objetivo é retratar a minha experiência nos Laboratórios Basi, explorando os pontos fortes, os pontos fracos, assim como as oportunidades e as ameaças da mesma.

2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma estratégia que tem como principal objetivo analisar uma atividade. Este processo envolve a avaliação de quatro componentes: pontos fortes e pontos fracos internos e oportunidades e ameaças externas.²

Tabela I. Análise SWOT do estágio nos Laboratórios Basi.

Pontos Fortes 	Pontos Fracos 
<ul style="list-style-type: none">• Laboratórios Basi: uma empresa de renome• Integração na equipa técnica• Diversidade de tarefas desenvolvidas• Melhoria das capacidades informáticas• Aplicação de conhecimentos adquiridos no MICF	<ul style="list-style-type: none">• Plano de estágio• Rotatividade limitada dentro do departamento
Oportunidades 	Ameaças 
<ul style="list-style-type: none">• Contacto com a Indústria Farmacêutica• Pressão e prazos a cumprir	<ul style="list-style-type: none">• Pandemia COVID-19• Ausência de farmacêuticos no Departamento de Controlo de Qualidade

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. Laboratórios Basi: uma empresa de renome

Os Laboratórios Basi, atualmente sediados na zona industrial de Mortágua, distrito de Viseu, iniciaram a sua atividade em 1956. Esta empresa portuguesa dedica-se ao desenvolvimento, fabrico, distribuição e comercialização de mais de 240 produtos farmacêuticos, desde medicamentos, dispositivos médicos, suplementos a dermocosméticos, em mais de 60 países.^{3,4}

O vasto leque de produtos farmacêuticos é produzido nas duas unidades fabris dos Laboratórios Basi e ainda por fabrico por contrato. Uma das unidades é responsável pela produção de injetáveis de pequeno e de grande volume, ao passo que a segunda se dedica ao fabrico de líquidos (xaropes, soluções orais e soluções cutâneas) e de semi-sólidos (cremes, pomadas e enemas). Os sólidos (cápsulas, comprimidos, pós e supositórios) são obtidos através de fabrico por contrato, ou seja, são produzidos noutras indústrias farmacêuticas, mas considerados produtos Basi.³

O grupo FHC, de capitais privados, do qual fazem parte os Laboratórios Basi, é composto por diversas empresas, que garantem uma presença transversal no mercado farmacêutico. Na área industrial destacam-se os Laboratórios Basi; na distribuição e logística salientam-se a Overpharma, a FHC Farmacêutica, a Empifarma e a Laphysan; por último, como empresas de consultoria, tecnologias de informação e serviços evidenciam-se a Zeone Informática e a Phagecon.⁵ A integração no grupo farmacêutico levou a um crescimento económico significativo e a um alargamento a mercados externos.⁴

Face ao exposto anteriormente, verifica-se que se trata de uma empresa de referência, pelo que considero bastante vantajoso ter estagiado nesta indústria farmacêutica.

2.1.2. Integração na equipa técnica

No primeiro dia de estágio fui recebida por um membro dos recursos humanos que me apresentou, com enorme simpatia, alguns pontos de interesse das instalações, como a cantina e a receção. Após uma breve apresentação, levou-me ao Departamento de Controlo de Qualidade onde realizei o meu estágio. Aí, fui recebida pela Diretora do Controlo de Qualidade, Dra. Stella Gonçalves, que me apresentou o funcionamento do departamento, as instalações e a restante equipa. Todos demonstraram, desde logo, um enorme carinho e simpatia. Adicionalmente, incluíram-me nas suas rotinas diárias, como se fosse um membro da equipa, nomeadamente convidavam-me para o almoço e para as pausas da manhã e da tarde.

Este esforço e carinho demonstrado pelos colaboradores, foi, sem dúvida, essencial para a minha integração e, conseqüentemente, para a minha aprendizagem e desempenho, pois fui-me sentindo mais confortável, confiante e motivada. Para além disso, considero ser crucial um bom ambiente entre a equipa, uma vez que auxilia na comunicação e na rentabilidade do tempo disponível para cada tarefa, permitindo alcançar um maior sucesso empresarial.

2.1.3. Diversidade de tarefas desenvolvidas

Iniciei o meu estágio na Receção de Amostras, onde tive a oportunidade de permanecer durante duas semanas. A Receção de Amostras é considerada um passo intermediário entre a produção e o controlo de qualidade (CQ) propriamente dito. Com efeito, a esta secção chegam todos os produtos que são produzidos nas instalações dos Laboratórios Basi e produtos terceiros, isto é, artigos fabricados noutras indústrias farmacêuticas. Estes são inseridos no *software* interno e, de seguida, são etiquetados com tipo de amostra, lote, quantidade e data, entre outros. Posteriormente, são entregues aos Laboratórios de Controlo de Qualidade (Laboratório Físico-químico e Laboratório de Microbiologia), acompanhados de uma ordem de análise (OA). A OA é um documento que contém os ensaios a realizar em

laboratório, a sua especificação e os resultados, posteriormente, preenchidos pelo analista. Algumas amostras são enviadas para Farmacoteca, onde ficam em retenção de modo a ser possível realizar análises completas caso se venha a detetar situações indesejáveis com o produto, como por exemplo, ser notificado um efeito adverso desconhecido.

À posteriori, fui inserida no Suporte Técnico onde permaneci o restante período de estágio. O CQ, para além dos laboratórios e da Receção de Amostras, é constituído por um Suporte Técnico que se dedica, essencialmente, à elaboração de toda a documentação necessária para a realização de análises nos laboratórios.

Inicialmente, foi-me concedida a tarefa de elaborar documentação, como instruções técnicas de análise e especificações de produto acabado e de matéria-prima. A instrução técnica de análise, elaborada a partir da farmacopeia e do certificado do fabricante, corresponde a um documento que contém a descrição do método analítico a seguir, pelos analistas, na realização de um determinado ensaio. Uma vez que se realizam análises tanto de produtos acabados como de matérias-primas e de material de acondicionamento, elaboram-se instruções técnicas de análise para matérias-primas, material de acondicionamento e produtos acabados. As especificações, por sua vez, são documentos que apresentam as variações máximas aceitáveis para os resultados laboratoriais dos diversos ensaios a serem realizados a uma determinada amostra. O objetivo é o analista ter conhecimento da especificação de cada ensaio, de modo a verificar se o produto que está a analisar cumpre ou não o requisito. Existem especificações de matérias-primas, realizadas através da farmacopeia europeia e do certificado do fabricante e, especificações de produto acabado, obtidas recorrendo à farmacopeia britânica, à farmacopeia dos Estados Unidos da América e ao Documento Técnico Comum eletrónico (eCTD). É de notar que também existem especificações dos ensaios realizados em material de acondicionamento, no entanto não surgiu ocasião e necessidade de as concretizar.

Para além disso, elaborei *templates* num *software* interno, com o intuito de lançar OAs. As OAs fazem-se através de *templates*, de modo a ficarem em formato digital no *software* da empresa, permitindo aos analistas reportar os resultados das análises *online* e a todos os colaboradores ter acesso aos resultados. Preparam-se *templates* para as matérias-primas, material de acondicionamento e produto acabado.

Quando as amostras chegam ao CQ, toda a documentação referida anteriormente tem que estar preparada e devidamente elaborada. Deste modo, é necessário fazer periodicamente um levantamento do que vai ser produzido nas unidades fabris dos Laboratórios Basi e do que vai chegar do exterior às instalações. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar o levantamento da produção interna, dos produtos terceiros, do material de acondicionamento

e das matérias-primas. Executei este levantamento semanalmente uma vez que surgiam constantemente alterações.

Assim, é possível realizar análises a todos os produtos garantindo a máxima qualidade dos mesmos que, futuramente, são dispensados ao utente.

Por fim, foi-me atribuída a responsabilidade de analisar material de acondicionamento, nomeadamente tampas de frascos de soro fisiológico com dois discos de borracha e com apenas um disco de borracha (Figura I). O objetivo foi verificar se as tampas continham defeitos que pudessem afetar a qualidade do produto final. De seguida, elaborei um relatório, para enviar ao fabricante, com a descrição e discussão dos mesmos, no qual atribuí, recorrendo a uma lista de avaliação de defeitos, um nível de gravidade para cada um. É importante realçar que a cada defeito está associado um nível de qualidade aceitável.

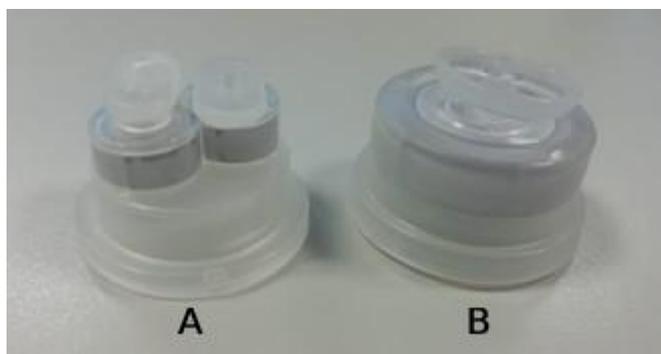


Figura I. **A** - Tapa com dois discos de borracha. **B** - Tapa com um disco de borracha.

2.1.4. Melhoria das capacidades informáticas

Na realização das diversas tarefas que me foram solicitadas, contactei com programas informáticos, como o Microsoft Word e o Microsoft Excel. Apesar dos conhecimentos e do contacto prévio com estas ferramentas, admito que neste estágio curricular aprofundei, significativamente, as minhas habilidades e adquiri inúmeras técnicas essenciais, por exemplo, para a criação de tabelas e de gráficos que envolvam uma quantia elevada de dados.

Além do mais, trabalhei com três *softwares* internos da empresa, que permitem otimizar a organização da mesma. De um modo geral, o primeiro apresenta toda a documentação interna passível de ser consultada pela equipa; o segundo dispõe informações relativas a cada produto; e o terceiro auxilia na gestão de *templates*. Aprender a funcionar com estas plataformas foi desafiante e bastante enriquecedor, uma vez que desenvolvi novas capacidades informáticas. É com enorme satisfação que revejo a minha evolução ao longo do período de estágio, pois no início desconhecia estas ferramentas e na fase final já trabalhava com uma autonomia considerável.

Em suma, com estes programas adquiri competências e habilidades que acredito que poderão vir a ser deveras proveitosas no meu futuro como farmacêutica.

2.1.5. Aplicação de conhecimentos adquiridos durante o MICF

Para a realização das tarefas que me foram propostas no decorrer do estágio, utilizei diversos conhecimentos adquiridos em unidades curriculares do MICF, como Tecnologia Farmacêutica, Microbiologia e Assuntos Regulamentares. Por exemplo, a capacidade de consultar uma farmacopeia e o eCTD; o conhecer determinados ensaios e métodos; e o saber o significado de siglas, como UFC, que significa unidades formadoras de colónias e IPC, que indica “*in process control*”, auxiliaram na elaboração de documentação. Com efeito, estas capacidades e hábitos simples alcançados no curso facilitaram a compreensão e, conseqüentemente, a concretização de determinadas tarefas com celeridade.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Plano de estágio

Quando fui integrada no Suporte Técnico, determinaram como minha orientadora a Dra. Joana Ramos. No entanto, face à situação pandémica vivida na altura e perante uma gravidez, a Dra. Joana passou a exercer as suas funções em regime de teletrabalho. De certa forma, fiquei desorientada pois, apesar de todos os colaboradores serem prestáveis comigo, não tinham a responsabilidade de me ensinarem e atribuírem tarefas. Admito que esta fase inicial foi um pouco desmotivadora. Face à elevada quantidade de trabalho na indústria, todo o período laboral é necessário e indispensável, tornando-se natural a falta de disponibilidade para transmitir conhecimentos e realizar um acompanhamento adequado. Contudo, com o decorrer do tempo, a Dra. Stella Gonçalves assumiu a função de minha orientadora e, juntamente com a Márcia Aguiar, delegou-me funções permitindo que eu contribuísse para o sucesso da empresa.

Na minha opinião, para melhor proveito quer do estagiário, quer da indústria, os estágios deveriam ser previamente planeados.

Apesar desta situação, acabei por conseguir adquirir inúmeros conhecimentos e aprender bastante ao longo do estágio.

2.2.2. Rotatividade limitada dentro do departamento

O CQ é constituído pelas equipas da Receção de Amostras, do Laboratório Físico-Químico, do Laboratório de Microbiologia e do Suporte Técnico. Tal como supramencionado, estive inserida, sobretudo, nesta última, onde tive a oportunidade de adquirir uma visão geral sobre o funcionamento do CQ.

A meu ver, era importante ter integrado as diferentes secções e equipas do departamento, nomeadamente os laboratórios, uma vez que observar e contactar com todo o processo que decorre nesta fase crucial da indústria farmacêutica seria bastante enriquecedor. Todavia, o período de estágio relativamente curto impossibilitou esta rotatividade e, conseqüentemente, dificultou a obtenção de uma visão mais aprofundada do departamento.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Contacto com a Indústria Farmacêutica

O plano curricular do MICF proporciona uma formação versátil e abrangente que confere, aos seus alunos, competências técnicas e científicas para enveredar em qualquer área inerente ao setor farmacêutico. Particularmente oferece a possibilidade de realizar estágio curricular em áreas diversas, para além da farmácia comunitária, como por exemplo, indústria farmacêutica, farmácia hospitalar, investigação e distribuição grossista.

No decurso do meu estágio, tive o privilégio de entender o funcionamento da indústria farmacêutica, bem como das diversas áreas que a constituem. Paralelamente partilhei conhecimentos com profissionais com outras formações académicas, como Química, Engenharia Química e Bioquímica, crescendo não só a nível profissional, mas também a nível pessoal. Além do mais, permitiu-me obter uma visão alargada sobre o mercado farmacêutico e perceber se, no futuro, gostaria de enveredar por esta área.

Assim, considero uma grande vantagem para a minha formação académica e para o meu futuro profissional ter realizado estágio curricular nos Laboratórios Basi.

2.3.2. Pressão e prazos a cumprir

As exigências dos clientes e do mercado farmacêutico, assim como a presença de uma quantia elevada de trabalho criam uma pressão considerável que implica uma gestão e organização excelente do período laboral por parte da equipa técnica. Aprender a lidar com pressão e prazos curtos a cumprir foi uma oportunidade de enfrentar novas exigências profissionais e de aperfeiçoar a capacidade de organização, que será essencial no meu futuro.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Pandemia COVID-19

SARS-CoV-2 corresponde ao novo coronavírus, detetado pela primeira vez, em humanos, na cidade chinesa de Wuhan, no final de 2019. Este novo coronavírus é o agente etiológico da doença COVID-19, que se disseminou rapidamente por todo o mundo. Grande parte das pessoas infetadas apresenta sintomas ligeiros a moderados, sem necessidade de hospitalização, no entanto, a restante percentagem desenvolve infeção respiratória grave, como a pneumonia.^{6,7}

Quando iniciei o meu estágio nos Laboratórios Basi, Portugal atravessava a terceira vaga da COVID-19. Consequentemente, vários colaboradores da empresa permaneceram em casa em quarentena, isolamento ou teletrabalho, pelo que os membros da equipa presentes tinham que assegurar a realização de todas as tarefas com qualidade, de modo a não afetar a rentabilidade e o sucesso empresarial. Esta situação, de certa forma, perturbou a minha aprendizagem e desempenho iniciais, pois a equipa não conseguia despende de tempo para me ensinar e acompanhar. Para além disso, inicialmente, dificultou a criação de laços, não só pela falta de tempo, mas também pelo receio associado à pandemia.

Contudo, é importante considerar que devido à pandemia COVID-19 tive a possibilidade de conhecer e de permanecer parte do meu estágio na Receção de Amostras. De facto, quando ingressei no Departamento de Controlo de Qualidade informaram-me que iria realizar o estágio no Suporte Técnico, mas uma colega da Receção de Amostras ficou de quarentena, pelo que fui convidada a reforçar esta equipa por duas semanas. Assim, apesar de ter dificultado de forma considerável a minha evolução inicial, também permitiu enriquecer a minha experiência. Todavia, ao rever os meses de estágio, considero que o impacto negativo originado pela pandemia superou significativamente a oportunidade oferecida.

2.4.2. Ausência de farmacêuticos no Departamento de Controlo de Qualidade

Quando escolhi o Departamento de Controlo de Qualidade para realizar o meu estágio em indústria, pensava que iria encontrar e cruzar-me com uma quantidade considerável de farmacêuticos. Todavia, quando ingressei nos Laboratórios Basi apercebi-me que no CQ não existiam farmacêuticos, o que me surpreendeu. Dada a relevância do CQ no circuito do medicamento e sendo este profissional o especialista do medicamento, fazia todo o sentido a sua presença neste setor. De facto, os membros das equipas do departamento possuem diversas formações académicas, que variam desde cursos profissionais do ensino secundário a cursos superiores, dispondo de habilidades e competências para exercer as tarefas com rigor

e qualidade. No entanto, esta situação constitui uma ameaça à empregabilidade do farmacêutico na indústria e, de certa forma, à maximização do proveito do meu estágio, pois, a meu ver, o acompanhamento por profissionais com a mesma formação académica permitia obter uma ideia mais realista das suas funções e responsabilidades nesta área.

3. CONCLUSÃO

Finalizado o estágio no Departamento de Controlo de Qualidade dos Laboratórios Basi, concluo que foi uma experiência deveras enriquecedora e gratificante. Considero uma grande vantagem a FFUC dar a oportunidade aos seus alunos de realizar estágio curricular em áreas da saúde de natureza diferente à farmácia comunitária, pois, muitas vezes, ao longo do MICF apenas adquirimos uma ideia geral das diversas áreas em que o farmacêutico pode intervir. Com este estágio, conheci uma realidade completamente diferente, onde apliquei, aprofundei e adquiri uma vasta gama de conhecimentos. Adicionalmente, apercebi-me da importância do CQ no ciclo do medicamento. A indústria farmacêutica possui como missão a inovação, o desenvolvimento, a produção e a distribuição de terapêuticas com qualidade que respondam às necessidades da população, o que apenas é possível com um CQ adequado.

É importante considerar que o carinho, o auxílio e a dedicação prestados por toda a equipa do departamento contribuíram de forma significativa para a minha aprendizagem e evolução, tornando esta experiência francamente positiva e proveitosa.

Em suma, estes três meses de estágio enriqueceram a minha bagagem técnica e científica, sendo uma grande mais-valia para a minha formação académica e para o meu futuro como farmacêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Valor do Farmacêutico** [Acedido a 14 agosto 2021].
Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com/>
2. TEOLI, D.; SANVICTORES, T.; AN, J. - **SWOT Analysis**, atualizado em setembro 2020.
Em: StatPearls [Internet], StatPearls Publishing. Treasure Island, Florida.
3. LABORATÓRIOS BASI - INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A. [Acedido a 14 agosto 2021].
Disponível em: <https://www.basi.pt/>
4. LABORATÓRIOS BASI - INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A. - **Relatório & Contas 20**
[Acedido a 15 agosto 2021]. Disponível em: <https://www.basi.pt/wpcontent/uploads/2021/02/2020.pdf>
5. FHC | FARMACÊUTICA, S.A. - **Áreas de atividade** [Acedido a 14 agosto 2021].
Disponível em: <https://www.fhc.pt/a-nossa-atividade/>
6. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Perguntas Frequentes** [Acedido a 22 agosto 2021].
Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/category/perguntas-frequentes/>
7. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **COVID-19** [Acedido a 22 agosto 2021]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/>

PARTE III

Monografia

“Infeções bacterianas na gravidez: impacto pré- e pós-natal”

Sob orientação da Professora Doutora Sara Margarida dos Santos Domingues

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG	Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas, do inglês <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças, do inglês <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIA	Imunoensaio por Quimioluminescência, do inglês <i>Chemiluminescence Immunoassay</i>
Ecad	E-caderina
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, do inglês <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FTA-ABS	Absorção de Anticorpos Treponémicos Fluorescentes, do inglês <i>Fluorescent Treponemal Antibody Absorption</i>
GBS	Estreptococos do Grupo B, do inglês <i>Group B Streptococcus</i>
GV	Glóbulo Vermelho
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana, do inglês <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HPV	Vírus do Papiloma Humano, do inglês <i>Human Papilloma Virus</i>
IDSA	Sociedade Americana de Doenças Infeciosas, do inglês <i>Infectious Diseases Society of America</i>
InIA	Internalina A
InIB	Internalina B
IST	Infeção Sexualmente Transmissível
ITU	Infeção do Trato Urinário
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RPR	Reagina Plasmática Rápida, do inglês <i>Rapid Plasma Reagin</i>
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SMX/TMP	Sulfametoxazol/Trimetoprim
SNC	Sistema Nervoso Central
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

Th1	Células T Auxiliares do Tipo 1, do inglês <i>Type 1 Helper T-cell</i>
Th2	Células T Auxiliares do Tipo 2, do inglês <i>Type 2 Helper T-cell</i>
TP-PA	Aglutinação Passiva de Partículas para <i>Treponema pallidum</i> , do inglês <i>Treponema pallidum Particle Agglutination Assay</i>
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
VB	Vaginose Bacteriana
VDRL	Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas, do inglês <i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

RESUMO

O desenvolvimento e o crescimento do embrião e do feto no organismo materno originam alterações anatómicas, fisiológicas e imunológicas que tornam a mulher mais vulnerável a doenças infecciosas.

As infecções do trato urinário, a vaginose bacteriana, a listeriose e a sífilis constituem exemplos de infecções bacterianas possíveis de adquirir durante a gravidez. Para além de poderem causar problemas a nível materno, podem ser transmitidas ao feto e levar a resultados graves e indesejáveis na gravidez e no recém-nascido, como parto prematuro, baixo peso ao nascer e infeção no bebé.

Deste modo, o diagnóstico precoce, o tratamento adequado e a adoção de medidas e comportamentos de prevenção são essenciais para minimizar e evitar as complicações indesejadas e conseguir alcançar uma gravidez saudável.

Palavras-chave: Gravidez; Infecções do trato urinário; Vaginose bacteriana; Listeriose; Sífilis.

ABSTRACT

The development and the growth of the embryo and fetus in mother's body give origin to anatomic, physiological and immunological changes which render the woman more vulnerable to infectious diseases.

The urinary tract infections, bacterial vaginosis, listeriosis and syphilis are examples of bacterial infections that can be acquired during pregnancy. Beyond being possible to cause problems to the mother, they can be transmitted to the fetus and lead to serious and undesirable outcomes in pregnancy and in the newborn, like premature childbirth, low weight on birth and infection in the baby.

Therefore, the early diagnosis, the suitable treatment and the adoption of preventive measures and behaviors, are essential to minimize and avoid the undesirable complications and provide a healthy pregnancy.

Keywords: Pregnancy; Urinary tract infection; Bacterial vaginosis; Listeriosis; Syphilis.

I. INTRODUÇÃO

A gravidez corresponde a um momento único na vida de qualquer mulher. Desde o início da gestação, ocorre um conjunto de alterações anatômicas, fisiológicas e imunológicas na grávida com o objetivo de acomodar e nutrir o feto em desenvolvimento e preparar o trabalho de parto.^{1,2} Todavia, estas mudanças afetam significativamente a suscetibilidade da mulher grávida a doenças infecciosas e a gravidade das mesmas.^{2,3,4} Num estudo da Organização Mundial de Saúde, por cada 1000 nados-vivos, cerca de 70 mulheres manifestaram uma infecção durante a gravidez com necessidade de tratamento hospitalar e aproximadamente 11 grávidas desenvolveram uma infecção que levou a um desfecho grave, em que morreram ou quase morreram.⁵

As doenças infecciosas são provocadas por microrganismos como bactérias, vírus, parasitas ou fungos. Considerando as infecções bacterianas destacam-se, na gravidez, as infecções do trato urinário (ITUs), a vaginose bacteriana (VB), os estreptococos do grupo B (GBS), a listeriose, a sífilis, a gonorreia e a clamídia. Associadas a estas doenças existem complicações não só na mulher como também no feto e no recém-nascido, sendo o aborto espontâneo, o parto prematuro, o baixo peso ao nascer, a septicemia e a meningite exemplos de consequências indesejáveis.^{4,6,7,8}

Na presente monografia são enumeradas as principais alterações anatômicas, fisiológicas e imunológicas que ocorrem na gravidez e, posteriormente, são apresentadas quatro infecções bacterianas comuns: ITUs, VB, listeriose e sífilis. A escolha foi realizada com o objetivo de serem abordadas infecções representativas e diversificadas, isto é, com características e formas de transmissão distintas. Destas doenças são expostos alguns pontos relevantes como a fisiopatologia, os métodos de detecção, as opções terapêuticas e as morbidades associadas. Por fim, são indicadas algumas estratégias para prevenir as doenças infecciosas bacterianas e respectivas consequências. O principal objetivo desta monografia é alertar para os potenciais perigos das infecções no grupo populacional das mulheres grávidas e evidenciar algumas formas de enfrentar este problema.

2. ALTERAÇÕES ANATÔMICAS, FISIOLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS NA GRAVIDEZ

Após a fecundação, verificam-se mudanças hormonais que estimulam as inúmeras alterações necessárias para uma gravidez saudável.^{2,9}

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é produzida pelo trofoblasto, constituinte da placenta, após a implantação do óvulo fertilizado. Esta hormona estimula a produção de

progesterona e de estrogénio pelo corpo lúteo, nas primeiras semanas de gestação. Posteriormente, esta produção é garantida pela placenta. Geralmente, concentrações baixas de estrogénio estimulam respostas de células T auxiliares do tipo 1 (Th1) e imunidade mediada por células ao passo que elevadas concentrações de estrogénio promovem repostas de células T auxiliares do tipo 2 (Th2) e imunidade humoral. A progesterona, por sua vez, possui a capacidade de suprimir a resposta imune materna e modificar o equilíbrio entre as respostas Th1 e as respostas Th2.^{9,10}

As alterações anatómicas e fisiológicas envolvem a maioria dos sistemas de órgãos, o que torna complicado interpretar sinais, sintomas e resultados laboratoriais, assim como a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, pois podem ser alteradas.^{11,12}

Desde o início da gravidez verificam-se alterações no sistema cardiovascular. Inicialmente ocorre uma redução da resistência vascular sistémica devido à vasodilatação periférica mediada pela progesterona e pelo óxido nítrico. A produção de óxido nítrico no endotélio vascular é regulada positivamente pelo estradiol.^{1,12} Esta redução da resistência vascular sistémica resulta numa maior facilidade de ejeção do sangue pelo coração (menor pós-carga) e estimula o sistema nervoso simpático levando ao aumento da frequência cardíaca. Para além disso, o volume sanguíneo aumenta, regressando uma maior quantidade de sangue ao coração (maior pré-carga). Assim, o volume sistólico aumenta, pois a pré-carga e a pós-carga são fatores que afetam o volume sistólico. Como resultado das alterações supracitadas, o débito cardíaco, volume de sangue bombeado pelo coração por minuto, calculado através do produto entre o volume sistólico e a frequência cardíaca, aumenta durante a gravidez.^{1,11,12} A anatomia do coração também é alterada, nomeadamente verifica-se o seu deslocamento para a parte superior esquerda do tórax devido ao diafragma estar sucessivamente mais elevado, como consequência do crescimento do útero. A parede muscular do ventrículo esquerdo é também alargada com o objetivo de suportar o aumento do volume sanguíneo.^{11,12}

No que diz respeito ao sistema respiratório, diversas mudanças estão presentes. A elevação do diafragma resulta numa diminuição da capacidade residual funcional, isto é, diminuição do volume de ar que permanece no pulmão após uma expiração normal. As grávidas possuem menores reservas de oxigénio e maior suscetibilidade de hipóxia, devido à menor capacidade residual funcional e ao aumento do consumo de oxigénio. Na gravidez, o volume corrente encontra-se aumentado e a frequência respiratória permanece a mesma, pelo que a ventilação por minuto, ar inspirado ou expirado por minuto, calculada através do produto entre o volume corrente e a frequência respiratória, aumenta. Perante a elevação da ventilação por minuto, a pressão parcial de oxigénio aumenta na circulação materna, facilitando a transferência de oxigénio para o feto, e a pressão parcial de dióxido de carbono diminui, permitindo que o

dióxido de carbono seja transferido do feto para a mãe. Assim, ocorre um estado de alcalose respiratória, sendo necessária uma excreção aumentada de bicarbonato de sódio de modo a manter o pH materno no intervalo fisiológico (7,40 a 7,45).^{1,11,12}

O trato urinário sofre uma variedade de alterações anatômicas e funcionais. O aumento do volume plasmático origina uma diminuição da pressão oncótica ao nível dos glomérulos. Adicionalmente, a relaxina, hormona produzida pelo corpo lúteo, placenta e decídua, estimula a libertação de endotelina que, por sua vez, leva à síntese de óxido nítrico e consequente vasodilatação das artérias renais. Como consequência, o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular (TFG) aumentam. A frequência e a urgência urinária, comuns na gravidez, devem-se à elevação da TFG e do fluxo plasmático renal, sendo que, numa fase avançada da gestação, a compressão física da bexiga pelo útero também contribui para estas condições. Anatomicamente, as dimensões dos rins aumentam cerca de um centímetro, como resultado do aumento da vasculatura e do volume intersticial. O sistema coletor renal, incluindo os cálices renais, pelve e ureteres, encontra-se dilatado devido aos efeitos da progesterona e à compressão dos ureteres pelo útero. Esta dilatação favorece a estase urinária no sistema coletor, que se traduz clinicamente por um risco aumentado de ITU.^{1,11,12,13,14}

À medida que a gravidez avança também ocorrem mudanças no trato digestivo. O útero em crescimento desloca os órgãos do sistema gastrointestinal, nomeadamente o estômago e os intestinos. Para além disso, os níveis elevados de progesterona levam ao relaxamento das células musculares lisas, contribuindo para a diminuição do tónus do esfíncter esofágico inferior. Por outro lado, a placenta produz gastrina o que origina uma diminuição do pH da secreção gástrica. A acidez gástrica e a redução do tónus do esfíncter esofágico aumentam o risco de sintomas de azia, de náuseas e de vômitos nas grávidas.^{1,11,12}

Alterações hematológicas estão igualmente presentes na gestação. Tal como referido anteriormente, o volume plasmático nas mulheres grávidas é mais elevado que nas mulheres não grávidas. Este mecanismo adaptativo é imprescindível para acompanhar a elevação do fluxo sanguíneo para os órgãos e para auxiliar a perda de sangue que ocorre durante o parto. Os glóbulos vermelhos (GV) também se encontram aumentados devido a uma maior secreção de eritropoetina pelos rins. Contudo, o acréscimo na quantidade de GV é desproporcional ao aumento do volume plasmático originando anemia dilucional, também conhecida como anemia da gravidez. As alterações no sistema de coagulação, nomeadamente a regulação positiva de fatores de procoagulação, como o fibrinogénio, e a diminuição de proteínas responsáveis pela anticoagulação, como a proteína S, geram um estado fisiológico hipercoagulável. Este estado hipercoagulável é importante para reduzir a perda de sangue durante o parto e pós-parto, mas predispõe a mulher a tromboembolismo venoso.^{1,11,12}

Por fim, mas não menos importante, destacam-se as alterações ao nível do sistema endócrino. Na gravidez, verifica-se uma maior secreção de insulina decorrente da hiperplasia das células beta do pâncreas. Todavia, a secreção de hormonas diabetogénicas, como o lactogénio da placenta humana, contribuem para um estado de resistência periférica à insulina. Os órgãos produtores de hormonas também sofrem mudanças significativas.^{1,11,12}

Até há pouco tempo, a gravidez era considerada um estado de imunossupressão, no entanto, a maioria dos estudos recentes apoia a existência de um sistema imunológico modulado. De acordo com a fase do desenvolvimento fetal, as necessidades imunológicas são distintas e específicas.^{9,15,16} Inicialmente, durante a implantação e a formação da placenta é necessário um estado pró-inflamatório, pois na implantação o blastocisto danifica o revestimento epitelial do útero e na formação da placenta ocorre a invasão de trofoblastos no tecido. Assim, um ambiente inflamatório é essencial para apoiar a angiogénese, a remodelação adequada do tecido e o recrutamento de macrófagos para remoção de resíduos celulares.^{15,17} A fase seguinte da gravidez corresponde à etapa mais longa e é caracterizada por um rápido crescimento e desenvolvimento fetal, onde predomina um ambiente anti-inflamatório.^{9,15,17} Por último, quando o feto completa o seu desenvolvimento verifica-se novamente uma mudança para um ambiente pró-inflamatório, uma vez que este é essencial para o trabalho de parto, pois promove a contração do útero e a expulsão do bebé e da placenta.^{15,17}

Deste modo, considera-se, atualmente, que a implantação, a formação da placenta e o trabalho de parto requerem um estado inflamatório, acompanhado por uma resposta imune do tipo Th1, na qual são produzidas citocinas como o interferão gama. Por outro lado, a maior parte da gravidez necessita de um ambiente anti-inflamatório, pelo que há uma mudança para uma resposta do tipo Th2, onde se destacam citocinas como a interleucina-4 e a interleucina-10. As células Th2 estimulam a produção de anticorpos e suprimem a resposta dos linfócitos T citotóxicos, comprometendo a eficácia da imunidade mediada por células.^{9,10}

Na Figura 1 encontra-se uma representação esquemática das alterações hormonais e consequentes alterações imunológicas, abordadas anteriormente.

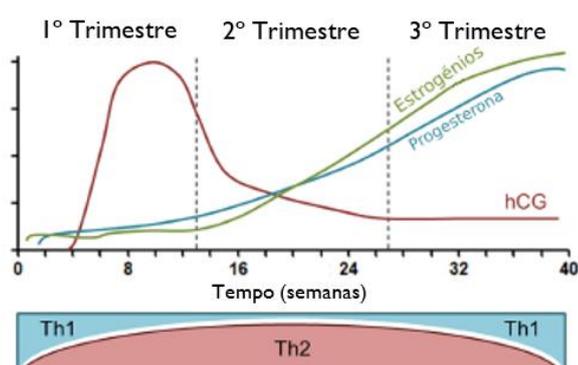


Figura 1. Alterações hormonais e imunológicas durante a gravidez. (Adaptado de ⁹)

Perante as alterações anatómicas, fisiológicas e imunológicas supracitadas, compreende-se que as mulheres grávidas apresentem maior suscetibilidade a doenças infecciosas e que sejam mais gravemente afetadas. É importante salientar que todas as alterações abordadas previamente são exemplos de mudanças que se destacam na gravidez, podendo existir outras igualmente relevantes.

3. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO

As ITUs correspondem às infecções bacterianas mais comuns na gravidez, podendo ocorrer nos rins, ureteres, bexiga ou uretra.¹⁸

As mulheres apresentam uma maior vulnerabilidade a ITUs devido às diferenças anatómicas do trato geniturinário masculino e feminino, isto é, as mulheres possuem uma uretra mais curta e uma distância menor entre o ânus e a abertura uretral, o que possibilita uma entrada facilitada dos agentes prejudiciais pois têm uma menor distância a percorrer. Para além disso, na gravidez ocorrem, tal como mencionado anteriormente, alterações fisiológicas que aumentam ainda mais a suscetibilidade a ITUs.¹⁸

Estas infecções aumentam o risco de morbidade e mortalidade materna e neonatal, no entanto, se forem devidamente tratadas, raramente resultam morbidades significativas.¹⁹

3.1. Fisiopatologia

Os microrganismos que causam ITU na gravidez são os mesmos que causam ITU na população não grávida. *Escherichia coli* é o patógeno mais comum, sendo responsável por 70% a 80% de todas as ITUs em grávidas. Outros agentes etiológicos incluem *Klebsiella pneumoniae*; *Staphylococcus*; *Streptococcus*, como os GBS; *Proteus* e *Enterococcus*.^{19,20}

Estes uropatógenos possuem proteínas na superfície das suas células, denominadas por adesinas, que se dividem em proteínas monoméricas e fibras poliméricas. As proteínas monoméricas encontram-se ancoradas à superfície bacteriana, como a proteína Curli, e as fibras poliméricas estendem-se da superfície celular, como as pili P. Estas proteínas aumentam a adesão bacteriana às células do hospedeiro e contribuem para uma maior virulência.^{19,20,21}

3.2. Classificação

As ITUs na gravidez são classificadas em assintomáticas e sintomáticas.

A bacteriúria assintomática corresponde à presença de bacteriúria significativa, na ausência de sinais e sintomas de infeção aguda do trato urinário. É definida, pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), como duas amostras consecutivas de urina excretada com contagens quantitativas iguais ou superiores a 10^5 unidades formadoras de colónias por

militro de urina (UFC/mL) de uma estirpe bacteriana ou uma única amostra de urina cateterizada com 10^2 UFC/mL ou mais de uma determinada bactéria.^{18,20}

As infecções sintomáticas encontram-se divididas em infecções do trato inferior (cistite aguda) ou superior (pielonefrite aguda). A cistite é definida como bacteriúria significativa com invasão da mucosa da bexiga, sendo acompanhada por disúria, urgência urinária, frequência urinária e sensibilidade ou dor suprapúbica.^{18,19} Por outro lado, a pielonefrite é definida como bacteriúria significativa com inflamação do parênquima renal, cálices e pelve. Os sintomas característicos incluem febre, dor lombar, náuseas e vômitos.^{18,19,22}

A ocorrência de infecção assintomática na gravidez está relacionada com a presença de alguns fatores de risco, destacando-se a ITU prévia, a baixa condição socioeconômica e a multiparidade (Tabela I).^{18,19,23}

Tabela I. Fatores de risco associados à bacteriúria na gravidez. (Adaptado de ¹⁸)

Fatores de Risco
- ITU prévia
- Anormalidades anatômicas do trato urinário
- Anormalidades funcionais do trato urinário
- Diabetes <i>mellitus</i>
- Baixo nível socioeconômico
- Multiparidade
- Anemia falciforme
- Maior frequência de atividade sexual

Quando a bacteriúria assintomática não é tratada, uma percentagem considerável de casos evolui para ITU aguda, como pielonefrite, que está associada a complicações maternas e fetais. Considera-se que um dos maiores fatores de risco para a infecção sintomática é a bacteriúria assintomática. Deste modo, torna-se importante que todas as mulheres grávidas sejam rastreadas na primeira consulta pré-natal.^{18,19,22,23}

É de salientar que a pielonefrite se verifica com maior frequência no segundo e terceiro trimestres de gestação, pois é quando a estase urinária é mais evidente. Apenas 10% a 20% das pielonefrites ocorrem no primeiro trimestre.^{19,20}

3.3. Complicações associadas

Para além da bacteriúria assintomática estar associada ao desenvolvimento de pielonefrite, alguns estudos também a relacionam ao parto prematuro e ao baixo peso ao nascer. Contudo, outras investigações não comprovam esta associação, tratando-se, atualmente, de uma ligação controversa.^{20,23}

A complicação materna mais comum, que ocorre aproximadamente em 25% das grávidas com pielonefrite, é a anemia. Normalmente, esta resolve-se espontaneamente após o tratamento e na sua génese pode estar a libertação de endotoxinas.^{19,24,25}

Destacam-se ainda outras complicações maternas, como: lesão renal aguda, septicémia, insuficiência pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda e pré-eclampsia.^{20,23,24}

Cerca de 15% a 20% das grávidas com pielonefrite apresentam bacteriémia e as bactérias de Gram-negativo possuem endotoxinas que, ao serem libertadas na circulação, podem originar uma resposta em cascata de citocinas, histamina e bradicinina. Desta resposta, resulta dano endotelial capilar, alterações no débito cardíaco e resistência vascular diminuída que podem causar complicações como: choque séptico, coagulação intravascular disseminada, insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória aguda.^{24,25}

A pré-eclampsia corresponde a um síndrome caracterizado por hipertensão e proteinúria, que geralmente ocorre após a 20ª semana de gestação. A etiologia da pré-eclampsia permanece desconhecida, mas tem-se vindo a considerar como causa a existência de uma resposta inflamatória generalizada.^{18,19,26}

Como complicações fetais enfatiza-se o parto prematuro, o baixo peso ao nascer, a restrição do crescimento intrauterino e a mortalidade perinatal.^{18,19,24}

A associação entre a pielonefrite e o parto prematuro está relacionada com a libertação de endotoxinas para a corrente sanguínea materna, pois esta libertação pode causar contrações uterinas que, por sua vez, são responsáveis pelo parto prematuro.¹⁹

A restrição do crescimento intrauterino diz respeito a uma situação na qual o feto não consegue atingir o tamanho determinado geneticamente, possivelmente devido ao dano endotelial e/ou agravamento das respostas inflamatórias maternas, provenientes da libertação de endotoxinas.¹⁸

Alguns estudos estabeleceram uma associação entre as ITUs na gravidez e o atraso do desenvolvimento mental, epilepsia infantil, défice de atenção ou hiperatividade, tratando-se estas de outras possíveis complicações.¹⁸

É de realçar que são necessários mais estudos para estabelecer uma verdadeira associação entre uma ITU e uma determinada complicação materna ou fetal, pois nos estudos que

atualmente existem há uma série de fatores, por exemplo problemas renais subjacentes, que podem atuar como fatores de confusão ou viés.²⁴

3.4. Diagnóstico

A urocultura corresponde ao método padrão para diagnosticar as ITUs na gravidez, permitindo detetar bactérias numa amostra de urina através do crescimento destas em placas com meio nutritivo.^{18,20}

A urinálise e a tira de teste de urina são métodos específicos, mas não sensíveis para a bacteriúria pelo que o seu uso resulta em diversos resultados falso negativos.²⁰

Dipslide corresponde a um método que usa uma pá de plástico revestida com agar fixada a um frasco de plástico (Figura 2). A pá, de um dos lados, é revestida com agar de MacConkey que permite o crescimento de microrganismos de Gram-negativo e, do outro lado, possui agar cistina lactose deficiente em eletrólitos que deteta o crescimento de todas as bactérias causadoras de ITUs. As lâminas revestidas são mergulhadas na amostra de urina e incubadas por 24 horas a 37°C. Um teste é considerado positivo quando se verificam contagens quantitativas iguais ou superiores a 10^5 UFC/mL de um único microrganismo ou quando estão presentes duas colónias diferentes, em que uma apresenta 10^5 UFC/mL ou mais, e é considerado negativo quando a concentração de UFC é inferior a 10^5 UFC/mL. Trata-se de um método sensível e específico para bacteriúria na gravidez pelo que pode ser bastante útil em países com recursos limitados. Salienta-se que é necessária uma validação adicional.^{20,27,28}

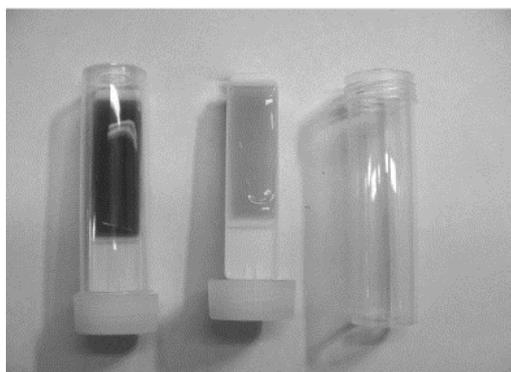


Figura 2. Ilustração do método dipslide.²⁷

Assim, apesar da urocultura ser um método dispendioso, que exige experiência laboratorial e em que os resultados demoram entre 24 a 48 horas a estarem disponíveis, continua a ser o método padrão de diagnóstico pois nenhuma alternativa barata, rápida, sensível e específica foi aprovada.^{20,22}

Na colheita de amostras de urina devem-se ter em conta algumas considerações: as grávidas bem hidratadas podem eliminar urina diluída, o que torna alguns parâmetros menos precisos; as amostras recolhidas durante o trabalho de parto ou no pós-parto podem revelar hematúria

que pode ser interpretada como resultado de contaminação; a urina pode conter pequenas quantidades de proteínas como consequência da reduzida reabsorção ou contaminação com a secreção mucosa.¹⁹

3.5. Tratamento

O tratamento das ITUs na gravidez é feito recorrendo a antibióticos, independentemente de se tratar de uma infecção sintomática ou assintomática, uma vez que o tratamento da bacteriúria assintomática resolve a bacteriúria e reduz significativamente o risco de pielonefrite. A escolha dos antimicrobianos tem que ter em conta não só a segurança da mãe, mas também a do feto.^{20,29}

Até à data, para a bacteriúria assintomática, não há evidências suficientes para recomendar um antibiótico em detrimento de outro e a duração ideal do tratamento também permanece questionável, sendo que a IDSA recomenda um período de três a sete dias. Os antibióticos mais comuns correspondem à amoxicilina, ampicilina, fosfomicina, cefalosporinas, nitrofurantoína e sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP). Cerca de 20% a 40% das infeções com *E. coli* apresentam resistência à ampicilina e à amoxicilina sendo a fosfomicina uma boa alternativa. Uma dose única de fosfomicina permite manter elevadas concentrações na urina durante três dias após o tratamento.^{18,19,20}

No primeiro trimestre de gravidez, deve-se evitar utilizar a nitrofurantoína devido à existência de evidências que sugerem uma associação entre este medicamento e deficiências congénitas. Além do mais, grávidas com deficiência na glucose-6-fosfato desidrogenase não devem receber nitrofurantoína uma vez que esta pode levar a hemólise.¹⁹

Os dados de segurança fetal com SMX/TMP sugerem um risco aumentado de defeitos congénitos, como malformações cardíacas e neurais, principalmente no primeiro trimestre. Provavelmente, este risco aumentado de anomalias fetais ocorre devido à atividade antifolato do trimetoprim, pelo que a suplementação com 1 mg/dia de ácido fólico é recomendada quando o antibiótico é necessário no primeiro trimestre. Por outro lado, SMX/TMP também deve ser evitado no final da gravidez devido ao risco de kernicterus. O sulfametoxazol compete com a bilirrubina na ligação à albumina plasmática, o que pode agravar a hiperbilirrubinémia neonatal e consequentemente levar a kernicterus.

Para além disso, as fluoroquinolonas não são recomendadas devido ao risco de teratogenicidade.^{19,23}

No caso da cistite, o tratamento é semelhante ao da bacteriúria assintomática. As mulheres grávidas com bacteriúria assintomática e com cistite devem ser acompanhadas ao longo da gestação e a terapia antimicrobiana profilática deve ser considerada.²⁰

A pielonefrite geralmente requer hospitalização e é tratada com antibióticos intravenosos por 48 horas juntamente com antipiréticos, até que a grávida fique afebril. Antes da alta hospitalar, é feita a conversão para o tratamento oral que deve ser continuado por 10 a 14 dias. As opções terapêuticas mais comuns incluem a ampicilina associada à gentamicina ou uma cefalosporina. Tal como na bacteriúria assintomática e cistite, as mulheres com pielonefrite devem ser acompanhadas ao longo da gravidez e a terapia antimicrobiana profilática deve ser considerada, de modo a reduzir o risco de pielonefrite recorrente.^{18,19,20}

Quando não se obtém uma resposta com os tratamentos referidos anteriormente, é necessário considerar outros diagnósticos, com o intuito de descartar a hipótese de abscesso, nefrolitíase ou outra anormalidade estrutural.²⁰

4. VAGINOSE BACTERIANA

A VB corresponde a um desequilíbrio da microbiota vaginal em que as espécies típicas e dominantes de *Lactobacillus* são substituídas essencialmente por bactérias anaeróbias.^{30,31,32}

A maioria das mulheres com VB são assintomáticas. No entanto, cerca de 20% são sintomáticas apresentando um corrimento vaginal esbranquiçado, homogêneo e fino e um odor vaginal fétido, conhecido como “cheiro de peixe”. Este odor característico resulta de aminas, como a putrescina, a cadaverina e a trimetilamina, produzidas por microrganismos anaeróbios presentes na microbiota alterada.^{30,31}

A prevalência da VB é mais elevada em mulheres de etnia afro-americana, fumadoras, sexualmente ativas e utilizadoras de duchas vaginais. Ou seja, os principais fatores de risco para esta infeção incluem: a etnia, o tabagismo, a atividade sexual, a contraceção e a prática de duche vaginal. É de salientar que as mulheres que usam um contraceptivo oral apresentam taxas mais baixas de VB, possivelmente devido ao estrogénio presente no contraceptivo, pois parece que este tem um efeito nutritivo para os lactobacilos vaginais.^{30,33,34,35}

4.1. Fisiopatologia

A microbiota vaginal normal, constituída essencialmente por lactobacilos, é extremamente importante na prevenção de infeções vaginais, como a VB. Os lactobacilos produzem ácido láctico, mantendo o pH vaginal abaixo de 4,5, prejudicial para as bactérias patogénicas. Com efeito, o estrogénio auxilia na libertação de glicogénio no ambiente vaginal e os lactobacilos usam os hidratos de carbono, glicose e maltose, resultantes da decomposição do glicogénio, para a produção do ácido láctico por fermentação. Consegue-se uma proteção adicional através da produção, pelos lactobacilos, de bacteriocina, uma proteína antibacteriana.^{30,36}

Durante a gravidez, a microbiota também parece ser dominada por lactobacilos. No entanto, devido aos níveis elevados de estrogénios, ocorre um corrimento vaginal que, à medida que a gravidez avança, se apresenta em maior quantidade e com mais muco cervical, predispondo as mulheres a infeções. Para além disso, outras mudanças fisiológicas, como alterações nos valores de pH, contribuem igualmente para o crescimento de bactérias anaeróbias e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de VB.^{35,37}

Na VB, tal como referido, ocorre uma diminuição das espécies de lactobacilos e um aumento de bactérias patogénicas, como *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Mycoplasma* spp., *Peptostreptococcus* spp., entre outros. *G. vaginalis* encontra-se quase sempre presente em infeções sintomáticas e em até 50% das mulheres assintomáticas.^{30,31} Estes microrganismos patogénicos estão relacionados com o aumento da transudação vaginal e esfoliação de células epiteliais escamosas, que servem como células-pista para o diagnóstico.³¹

Na Figura 3, encontra-se uma representação de dois estados clínicos: saudável e com VB, permitindo observar as diferenças ao nível da microbiota vaginal.

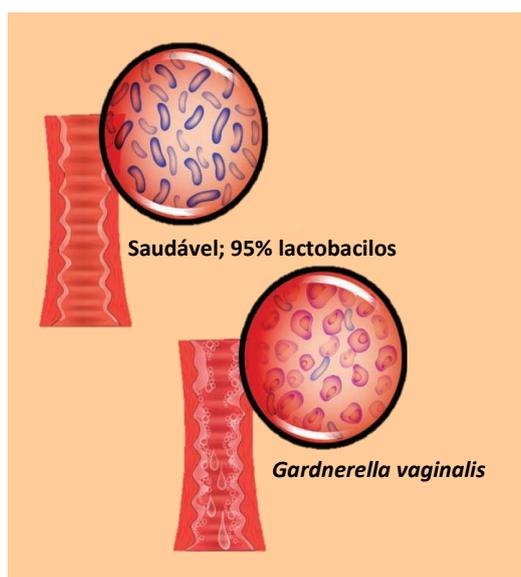


Figura 3. Microbiota predominante numa mulher saudável vs. com VB. (Adaptado de ³³)

4.2. Complicações associadas

A VB na gravidez está associada a complicações ginecológicas e obstétricas, que comprometem a saúde materna e fetal. Estas complicações incluem: trabalho de parto prematuro, parto prematuro, aborto espontâneo, baixo peso ao nascer, corioamnionite, rutura prematura das membranas, endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica.^{30,31,34,35}

Mulheres com infeção em que a microbiota vaginal é essencialmente constituída por *Bacteroides* spp. e *Mycoplasma hominis* apresentam um maior risco de parto prematuro de

bebés com baixo peso ao nascer. Um mecanismo que parece justificar a ocorrência de parto prematuro corresponde ao avanço da inflamação vaginal até às membranas fetais, levando a corioamnionite e a rutura das membranas que, por sua vez, causam parto prematuro.^{30,35}

A corioamnionite, complicação frequente, pode ser diagnosticada histologicamente, sendo que os microrganismos comumente isolados das membranas são *Ureaplasma urealyticum* e *G. vaginalis*.³⁰

Outro problema associado a esta infecção bacteriana, diz respeito à endometrite pós-parto, e por isso, em situações pós-parto em que há suspeita de endometrite, deve-se realizar uma triagem de VB, de modo a minimizar a morbidade relacionada com a infecção pós-parto.³⁰

Para além disso, a VB aumenta a suscetibilidade das grávidas a infeções sexualmente transmissíveis (ISTs), como infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, vírus herpes simplex tipo 2 e vírus da imunodeficiência humana (VIH).^{30,31,33} As bactérias associadas a esta infecção regulam diretamente a replicação do VIH através do fator indutor de VIH termoestável, pelo que, a libertação vaginal do vírus é maior na presença da infecção bacteriana. Assim, considera-se que a VB é um cofator para o VIH.³⁵

Recentemente, um estudo demonstrou uma relação entre a VB e a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Todavia, mais investigações são necessárias de modo a perceber se a infecção bacteriana aumenta o risco de aquisição de HPV e, conseqüentemente de displasia cervical.^{31,33}

Apesar disto, a VB não é considerada uma IST clássica, pois não se desenvolve apenas por fatores de origem sexual. Deste modo, considera-se que esta infecção é sexualmente associada ao invés de sexualmente transmissível.^{30, 31, 35}

4.3. Diagnóstico

O método padrão de diagnóstico corresponde à coloração de Gram e aos critérios de Nugent. Este método envolve a identificação e a quantificação de bactérias no esfregaço vaginal, nomeadamente de lactobacilos e *G. vaginalis*, entre outros. Cada morfotipo é quantificado, resultando uma pontuação final indicadora de gravidade. Assim, uma pontuação de zero a três é considerada normal; de quatro a seis é intermédia e de sete a dez é indicadora de VB. É de notar que um número mais elevado de morfotipos de lactobacilos origina uma pontuação mais baixa, ao passo que um número elevado de, por exemplo, morfotipos de *G. vaginalis* ocasiona uma pontuação mais alta. Contudo, este método não é prático no ambiente clínico, pois requer mais recursos, tempo e experiência. Deste modo, os profissionais de saúde usam frequentemente os critérios de Amsel.^{30,31,33}

A VB é diagnosticada clinicamente se se verificarem três dos quatro critérios de Amsel: pH vaginal acima de 4,5; corrimento vaginal fino e homogêneo; odor forte, conhecido como “cheiro de peixe”, após mistura das secreções vaginais com solução de hidróxido de potássio a 10%; e detecção de células-pista, isto é, células epiteliais vaginais revestidas com bactérias, em solução salina húmida.^{30,31,33} Apesar destes critérios serem amplamente utilizados na rotina diária, à exceção do pH, são subjetivos e exigentes do ponto de vista técnico.³⁶

Para além dos métodos clínicos (critérios de Amsel) e laboratoriais (critérios de Nugent) usados para diagnóstico, surgiram, recentemente, métodos de diagnóstico molecular. Tratam-se de ensaios quantitativos baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) que quantificam as bactérias associadas à VB. Apesar da boa sensibilidade e especificidade, estes métodos são bastante dispendiosos.³⁰

Testes comerciais encontram-se também disponíveis para diagnóstico de VB. O teste BVBlue deteta a atividade da enzima sialidase gerada por bactérias como, *Gardnerella*, *Prevotella* e *Mobiluncus*. Este teste usa a tecnologia de mudança de cor e ocorre em 10 minutos. O teste BD Affirm VPIII recorre à tecnologia de DNA e pode identificar e diferenciar *G. vaginalis*, espécies de *Candida* e *T. vaginalis*. O método BD Max Vaginal Panel corresponde a um ensaio de PCR baseado no microbioma e pode detetar VB para além da candidíase vulvovaginal e da tricomoníase.^{31,33,37} Estes testes comerciais têm um papel significativo nomeadamente em laboratórios sem microscopia, mas, devido à sua baixa sensibilidade e especificidade, precisam de ser utilizados com outros métodos de diagnóstico.³¹

Por fim, é de realçar que a *Task-Force* de Serviços Preventivos dos Estados Unidos da América, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) e o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) não recomendam a triagem de rotina para VB em caso de grávidas de baixo risco, pois vários estudos demonstram que não há benefício significativo. No entanto, em mulheres com elevado risco de complicações, ou seja, com história de parto prematuro, de baixo peso ao nascer, de aborto espontâneo, infeção pélvica no presente ou no passado e etnia afro-americana, a triagem pode ser benéfica. Para além disso, é importante reter que a colheita de amostras não é invasiva e a triagem é económica.^{30,34,35}

4.4. Tratamento

Para erradicação eficaz da VB destaca-se o tratamento com antibióticos, como o metronidazol e a clindamicina, ambos seguros na gravidez.³⁰ Contudo, é relevante considerar que, em cerca de metade das mulheres grávidas, a infeção resolve-se espontaneamente.³⁴

Quando uma mulher é diagnosticada com esta infecção, uma de três situações é possível: ser sintomática, ser assintomática com baixo risco de parto prematuro, ou ser assintomática com elevado risco de parto prematuro.

Uma grávida sintomática deve ser sujeita a tratamento durante a gravidez, em que as opções terapêuticas disponíveis e seguras são praticamente as mesmas que em mulheres não grávidas. O objetivo consiste em reduzir os sintomas e melhorar os resultados obstétricos.^{30,33,34}

No caso de mulheres assintomáticas com baixo risco de parto prematuro o tratamento não é recomendado pois, não revelou benefícios na maioria dos estudos realizados, isto é, não demonstrou redução do risco de parto prematuro.^{30,32,33}

As evidências disponíveis até à data, consideram razoável e benéfico a triagem e o tratamento de grávidas assintomáticas com elevado risco de parto prematuro. Todavia, são necessários mais estudos para recomendações definitivas.^{30,33}

Assim como mencionado, o metronidazol e a clindamicina correspondem ao protótipo de tratamento para a VB na gravidez, independentemente de serem administrados por via oral ou intravaginal, pois as eficácias são semelhantes. O tinidazol não foi estudado na gravidez pelo que não é recomendado e deve ser evitado.^{30,33,34}

Inicialmente, o uso de metronidazol no primeiro trimestre de gestação gerou preocupações devido ao seu potencial de teratogenicidade. Contudo, os diversos estudos realizados e analisados não demonstraram risco de teratogenicidade, sendo considerado seguro. Reações adversas do trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos e um gosto metálico, são consideradas comuns.^{30,33,35}

Os principais regimes posológicos disponíveis correspondem a: metronidazol oral 500 mg, duas vezes ao dia durante sete dias; metronidazol intravaginal a 0,75%, um aplicador cheio à noite ao longo de cinco dias; clindamicina intravaginal a 2%, um aplicador cheio à noite durante sete dias; e clindamicina oral 300 mg, duas vezes ao dia no decorrer de sete dias.^{30,34}

Grande parte das mulheres devidamente tratadas sofre infecção recorrente passado algum tempo. Sabe-se que as taxas de recorrência podem atingir os 59%. A disbiose que caracteriza a recorrência necessita de estudos adicionais, no entanto, diversos ensaios propuseram que a falha do tratamento ocorre fundamentalmente como resultado de uma insuficiente restauração dos lactobacilos. Uma vez que o tratamento de uma recorrência com os mesmos medicamentos origina taxas de cura mais elevadas, descarta-se a resistência antimicrobiana como uma das principais causas de reinfeção.^{31,34,35}

Não há universalidade e consenso no que diz respeito às opções terapêuticas para tratamento das recorrências. Normalmente, recorre-se aos mesmos medicamentos usados na infecção pioneira. Um regime terapêutico possível corresponde a metronidazol oral 500 mg

durante 10 a 14 dias. No caso de episódios muito recorrentes e frequentes, um tratamento supressor com metronidazol gel a 0,75% duas vezes por semana, ao longo de quatro a seis meses, deve ser considerado. Para além disso, estudos recentes têm verificado que o uso de probióticos ajuda a reduzir e a evitar recorrências, visto que auxilia no restabelecimento dos lactobacilos na microbiota vaginal.^{30,33}

A Figura 4 ilustra um algoritmo simples para auxiliar na decisão de diagnóstico e tratamento de VB na gravidez. De certa forma, trata-se de um resumo do processo a seguir em caso de suspeita de infeção.

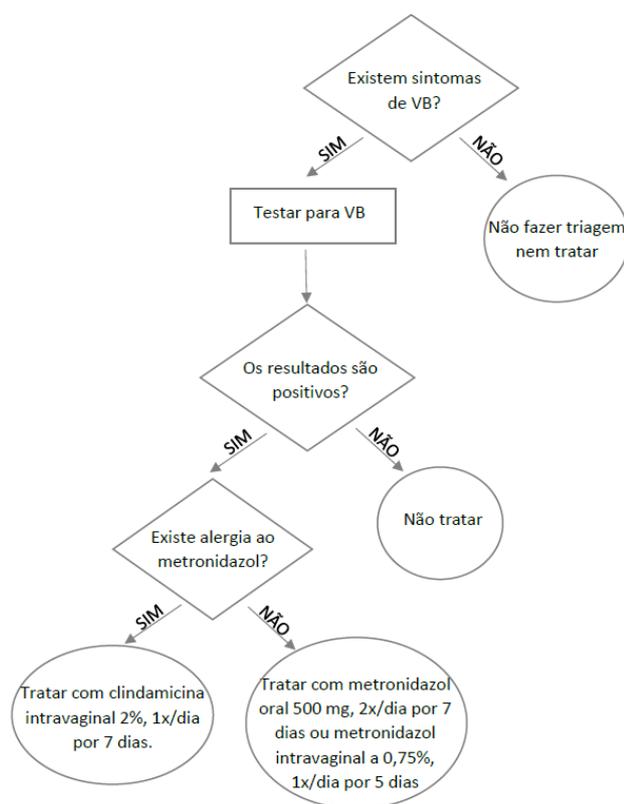


Figura 4. Processo de diagnóstico e tratamento da VB na gravidez. (Adaptado de ³⁴)

5. LISTERIOSE

A listeriose é uma infeção rara, de origem alimentar, provocada por *Listeria monocytogenes*. Em Portugal, desde 2014, é uma doença de notificação, clínica e laboratorial, obrigatória, através da rede de informação e comunicação instituída pelo Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE). Deste modo, perante um caso possível, provável ou confirmado de listeriose é aplicado um inquérito, no qual são abordados os alimentos consumidos pela pessoa, com o objetivo de identificar as possíveis fontes de infeção e, conseqüentemente, travar o desenvolvimento de surtos.^{38,39,40}

As grávidas apresentam um risco de infecção cerca de 18 vezes superior à população em geral. Esta diferença deve-se à diminuição fisiológica da imunidade mediada por células e à afinidade da bactéria aos recetores presentes em células da placenta.^{41,42,43,44}

Durante a gravidez, se as mulheres consumirem alimentos contaminados com *L. monocytogenes*, como por exemplo vegetais crus não lavados, leite e produtos láteos não pasteurizados e produtos de carne ou peixe processados, podem adquirir infecção e passá-la ao feto, por transmissão vertical. Esta transmissão corresponde à passagem do microrganismo diretamente da mãe para o feto pela placenta, pela colonização do útero ou pela vagina durante o parto. Para além disso, é ainda de realçar que o feto pode adquirir a infecção por transmissão nosocomial. Porém, esta é rara e consiste na aquisição de uma infecção no hospital que é a causa da listeriose neonatal.^{42,43,44,47}

A maioria dos casos de infecção materna são notificados durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez. Contudo, é importante considerar que grande parte dos casos que ocorrem no primeiro trimestre possivelmente não são reportados, pois as perdas fetais precoces normalmente não são associadas a *L. monocytogenes* e, portanto, não é feito o diagnóstico e conseqüente notificação.^{45,47,48}

Diversos estudos demonstraram que a incidência de listeriose varia de acordo com a etnia, a condição socioeconómica e o local de residência, uma vez que estes fatores influenciam os hábitos alimentares, o acesso a cuidados de saúde e o conhecimento sobre medidas preventivas. Assim, incidências mais elevadas verificaram-se em grávidas hispânicas nos Estados Unidos da América, mulheres africanas em França, grávidas de minorias étnicas no Reino Unido e mulheres com baixa condição socioeconómica.^{41,42,44,45}

5.1. Fisiopatologia

L. monocytogenes é uma bactéria de Gram-positivo intracelular facultativa, em forma de bastonete e não formadora de esporos.^{45,48} Dos 13 serotipos identificados para este microrganismo apenas os serotipos 1/2a, 1/2b e 4b estão predominantemente envolvidos nos casos relatados de listeriose humana.^{42,43}

Esta bactéria possui a capacidade de crescer e sobreviver em condições ambientais adversas, nomeadamente em concentrações salinas elevadas (cloreto de sódio a 10%), numa ampla gama de pH (4,1 a 9,6) e de temperatura (4°C a 45°C) e perante uma disponibilidade de nutrientes reduzida, o que representa uma grande preocupação para a saúde pública.^{43,47,49}

Após ingestão do alimento contaminado, *L. monocytogenes* atinge o intestino delgado, primeiro local de invasão, sem afetar a integridade da membrana. De seguida, invade os

nódulos linfáticos mesentéricos disseminando-se para o baço e fígado e, daí pode atingir o cérebro ou a placenta.^{41,42,43}

A invasão da bactéria nas células do hospedeiro é feita através do processo de fagocitose. Em células não fagocíticas, proteínas da superfície bacteriana, como a internalina A (InIA) e a internalina B (InIB) estão criticamente envolvidas. A InIA interage com a proteína transmembranar E-caderina (Ecad) humana. Por outro lado, a InIB interage com o recetor c-Met do fator de crescimento de hepatócitos humanos. Estas interações ocorrem de forma interdependente e conjugada pois, apesar de InIA mediar a ligação do microrganismo a células com o recetor Ecad, é necessária a ativação da via PI3-K para suceder a internalização, o que só se verifica com a interação da InIB ao recetor c-Met.^{45,50}

Na Figura 5, apresenta-se o mecanismo de invasão do sinciciotrofoblasto, camada de células proveniente do citotrofoblasto, por *L. monocytogenes*. É através do mecanismo referido anteriormente que a bactéria atravessa a barreira placentária, atingindo o feto, visto que o sinciciotrofoblasto expressa Ecad na superfície. É de salientar que o sinciciotrofoblasto corresponde a uma monocamada de células epiteliais especializadas que se encontra em contacto com o sangue materno. O citotrofoblasto, por sua vez, consiste numa camada mais interna de células que se diferencia continuamente em sinciciotrofoblasto. Estas duas camadas originam o trofoblasto, constituinte da placenta.^{45,51}

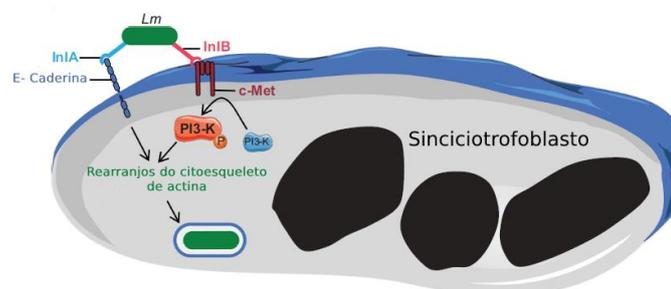


Figura 5. Invasão da placenta por *L. monocytogenes*. (Adaptado de ⁴⁵)

No fagossoma, a bactéria secreta listeriolisina O (fator de virulência específico de *Listeria*), fosfolipases e metaloproteinases que medeiam a fuga do vacúolo para o citoplasma. Uma vez no citoplasma, *L. monocytogenes* multiplica-se e induz a formação de filamentos de actina, através da proteína polimerizadora de actina. Estes filamentos permitem ao microrganismo movimentar-se no citoplasma e intercelularmente.^{42,43,45,46}

Assim, este microrganismo consegue replicar-se e disseminar-se sem exposição a anticorpos, neutrófilos ou antibióticos, tal como representado na Figura 6.^{42,46}

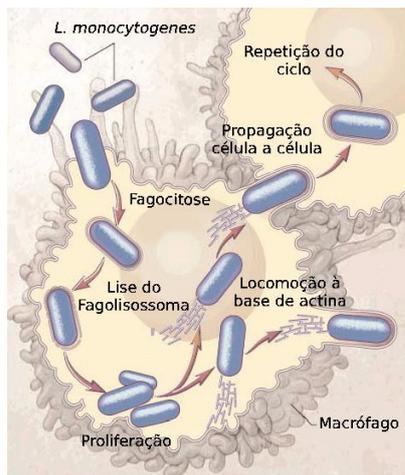


Figura 6. Ciclo intracelular de *L. monocytogenes*. (Adaptado de ⁴⁶)

5.2. Complicações associadas

A infecção por *L. monocytogenes* durante a gravidez pode resultar em desfechos maternos, fetais e neonatais indesejáveis, como aborto espontâneo, morte fetal, parto prematuro, febre materna, meningite e septicemia neonatal, entre outros.^{41,43,45}

A listeriose materna geralmente apresenta-se como uma doença leve, que pode ser assintomática ou acompanhada por sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, dor nas costas e na cabeça, vômitos, diarreia, dores musculares ou dor de garganta. Ou seja, correspondem a sintomas clínicos comuns a várias patologias, o que atrasa o diagnóstico. Apesar disto, a mortalidade materna e as infecções graves, como meningoencefalite, são raras. De facto, existem casos de morte materna e de envolvimento do sistema nervoso central (SNC), no entanto estas situações verificam-se apenas em mulheres grávidas com comorbilidades imunossupressoras e não em grávidas saudáveis.^{41,42,45,48}

Em contraste com a infecção materna benigna, a listeriose fetal e no recém-nascido é significativa, grave e, muitas vezes, fatal.^{41,44}

A idade gestacional no momento da infecção tem um impacto relevante no prognóstico fetal. As infecções adquiridas no início da gravidez estão associadas a taxas elevadas de aborto espontâneo e morte fetal. Por outro lado, se o feto sobreviver à infecção no primeiro trimestre ou se a infecção ocorrer numa fase avançada da gestação o risco de perda fetal é muito menor.^{41,42,43} Para além disso, é ainda importante salientar que a morte fetal é mais comum do que a perda neonatal.^{41,48}

De acordo com o início do desenvolvimento dos sintomas após o parto, as infecções neonatais são classificadas em listeriose de início precoce, onde os sintomas surgem na primeira semana de vida, e em listeriose de início tardio, em que os sintomas se desenvolvem após os primeiros sete dias de vida.⁴²

A listeriose de início precoce é, geralmente, precedida por uma infecção materna sintomática e pode-se manifestar com septicemia, representando a maioria dos casos, dificuldade respiratória, meningite e granulomatose infantiséptica. Esta última corresponde ao desenvolvimento de abscessos e granulomas em vários órgãos, que se manifestam através do aparecimento de nódulos na pele (Figura 7).^{42,43,47}



Figura 7. Granulomatose infantiséptica: manifestação clínica rara, mas característica da listeriose neonatal.⁴⁷

A listeriose de início tardio ocorre tipicamente em recém-nascidos de mães infetadas assintomáticas. Estes recém-nascidos têm partos a termo e saudáveis, no entanto, passado uns dias começam a manifestar sintomas como meningite, septicemia, febre ou irritabilidade, sendo a meningite a principal complicação desta listeriose. Ao contrário da infecção precoce, a listeriose tardia apresenta um prognóstico melhor e uma taxa de mortalidade mais baixa. Apesar disso, grande parte dos bebês sobreviventes desenvolve complicações graves como cegueira, atraso mental e problemas no crescimento.^{41,42,43,47}

5.3. Diagnóstico

Quando se adquire listeriose na gravidez, os sintomas não são específicos pelo que, para realizar o diagnóstico da patologia, é necessário identificar o microrganismo em fluidos corporais. Deste modo, recorre-se a testes microbiológicos sendo a deteção por cultura o mais utilizado. Normalmente, realiza-se hemocultura ou cultura placentária, no entanto outros fluidos podem ser utilizados como o líquido cefalorraquidiano e o líquido amniótico.^{43,46,47,48}

Testes alternativos, como o teste sorológico de anticorpos, o PCR, a cultura de fezes e a cultura vaginal não são considerados úteis no diagnóstico de listeriose. O PCR é utilizado na indústria de alimentos em caso de surtos, contudo este método não foi otimizado para fluidos corporais. O teste sorológico de anticorpos e a cultura de fezes não são úteis para diagnóstico, uma vez que anticorpos para *L. monocytogenes* e culturas de fezes com o microrganismo encontram-se em grávidas saudáveis. Por outro lado, *L. monocytogenes* foi encontrada em

culturas vaginais de mulheres grávidas e de mulheres não grávidas, pelo que este método também não é viável para diagnóstico.^{41,46,47}

A indisponibilidade de testes de confirmação rápidos leva a diagnósticos tardios de infecção materna e, conseqüentemente, a resultados indesejáveis para a saúde.⁴¹

Segundo o ACOG, as mulheres grávidas expostas a alimentos possivelmente contaminados, dividem-se em três grupos: mulheres assintomáticas, mulheres levemente sintomáticas mas afebris e mulheres febris com ou sem outros sintomas de listeriose. As grávidas que pertencem ao primeiro e segundo grupos não são sujeitas a nenhum teste ou tratamento. Apenas devem monitorizar os sintomas até dois meses após o consumo do alimento contaminado. Quando a suspeita de listeriose é elevada ou quando existem problemas fetais, como frequência cardíaca anormal, pode-se considerar a realização de testes de diagnóstico para avaliar a presença de *L. monocytogenes*. Por fim, as grávidas sintomáticas febris necessitam de teste de diagnóstico e de tratamento simultâneo.^{41,42,52} Assim, em qualquer mulher grávida que apresente febre, acompanhada ou não de outros sintomas, deve ser considerada a realização de hemoculturas. É de notar que uma percentagem considerável de mulheres infetadas não apresenta sintomas, o que torna o diagnóstico de listeriose na gravidez desafiante. Muitas vezes, a identificação da infecção materna apenas se obtém de forma indireta através da deteção do microrganismo no recém-nascido.^{41,43,46,47}

No futuro, serão necessários mais estudos e investigações de modo a conseguir um diagnóstico precoce da infecção. O desenvolvimento de biomarcadores preditivos e adequados poderá ser um dos caminhos a seguir.⁴⁸

5.4. Tratamento

Quando realizado de forma adequada, o tratamento da listeriose minimiza o impacto da infecção ao nível do feto e do recém-nascido, pelo que é de extrema importância uma atuação precoce.^{42,43}

Desta forma, perante um diagnóstico positivo ou em caso de mulheres sintomáticas febris deve-se proceder ao tratamento.^{41,42} Um antibiótico é eficaz contra *L. monocytogenes*, microrganismo intracelular, se entrar dentro das células do hospedeiro e manter uma concentração alta e eficaz no seu interior e se atravessar a barreira placentária. Deste modo, a ampicilina e a amoxicilina, antibióticos β -lactâmicos, são amplamente utilizados, sendo a ampicilina o fármaco de eleição.^{41,42,46}

Normalmente, administram-se doses elevadas de ampicilina ou amoxicilina, durante 14 dias ou até ao parto. Um regime terapêutico comum corresponde a seis gramas ou mais de ampicilina intravenosa por dia, sendo administradas duas gramas a cada seis a oito horas. Esta

terapêutica permite que quantidades adequadas de fármaco atravessem a placenta e atinjam o interior das células.^{41,42,44,46}

Alguns especialistas recomendam a adição de um aminoglicosídeo, como a gentamicina, uma vez que com esta combinação se atinge um efeito bactericida sinérgico *in vitro*. Contudo, outros especialistas, por não haver eficácia comprovada em macrófagos e por os dados disponíveis sobre a segurança fetal serem limitados, questionam a sua adição.^{42,46}

Para grávidas alérgicas a β -lactâmicos, SMX/TMP corresponde ao antibiótico de segunda linha preferido. Antes de iniciar tratamento com este agente antibacteriano, deve ser estabelecida e documentada a verdadeira alergia aos β -lactâmicos, devido aos riscos associados à utilização deste medicamento, nomeadamente defeitos congénitos e kernicterus.^{41,42,46,48}

Outros antibióticos utilizados incluem a eritromicina, a vancomicina, o meropenem, a rifampicina, a linezolida e as fluoroquinolonas. A eritromicina apresenta um perfil de segurança fetal adequado e favorável, no entanto a passagem do medicamento através da barreira placentária é limitada, verificando-se concentrações subterapêuticas no soro fetal e no líquido amniótico. Por outro lado, a experiência com meropenem, vancomicina e linezolida na gravidez é limitada, pelo que não é aconselhado utilizar estes antibióticos.^{41,42,46}

A resistência aos antibióticos ampicilina, amoxicilina e gentamicina em *L. monocytogenes* é rara e sem impacto clínico. Todavia, a resposta insuficiente à terapêutica acontece e não é incomum, o que é atribuído ao diagnóstico difícil e tardio, ao ciclo de vida intracelular do microrganismo e à imunossupressão de vários doentes.⁴⁷

6. SÍFILIS

A sífilis é uma IST causada pela bactéria *Treponema pallidum*.^{53,54,55} Devido à grande diversidade de sintomas e de apresentações clínicas semelhantes a outras doenças infecciosas e não infecciosas, a sífilis também é conhecida como “grande imitador”.^{56,57}

Apesar da maior parte dos casos de sífilis ocorrerem nos países em desenvolvimento, as taxas desta infeção nos países industrializados têm aumentado. No que respeita à gravidez, a infeção não é rara e constitui uma grande ameaça, uma vez que está associada a resultados adversos como parto prematuro, perda fetal, morte neonatal e sífilis congénita. No entanto, o diagnóstico e o tratamento precoces da infeção materna reduzem significativamente o risco de desfechos indesejáveis, nomeadamente de sífilis congénita que constitui uma das principais causas de mortalidade fetal e neonatal a nível mundial.^{54,56,58,59}

A transmissão da sífilis pode ocorrer: através do contacto sexual com uma ferida sifilítica, pois *T. pallidum* consegue atravessar as mucosas intactas ou comprometidas; por transfusão

de sangue ou doação de órgãos (menos comum); e da mãe para o feto durante a gravidez (via transplacentária) ou durante o parto pelo contacto com lesões genitais maternas.^{54,55,56,59,60} A transmissão vertical da infeção pode suceder em qualquer idade gestacional e em qualquer estágio da doença. Contudo, taxas de transmissão mais elevadas verificam-se durante a sífilis materna inicial, pois é quando existe uma maior quantidade de bactérias.^{59,60,61}

Como principais fatores de risco relacionados com a transmissão da infeção na gravidez destacam-se a etnia afro-americana e hispânica, a baixa condição socioeconómica, os cuidados pré-natais inadequados, mais do que um parceiro sexual, o uso de drogas intravenosas, a educação inadequada e a idade reprodutiva (15 a 44 anos).⁶²

6.1. Fisiopatologia

T. pallidum subespécie *pallidum* é uma bactéria espiroqueta, bastante móvel devido à rotação dos seus flagelos, sendo o Homem o seu único hospedeiro natural, não possuindo reservatório animal.^{55,57,62}

Este microrganismo possui a capacidade de escapar à ação do sistema imune do hospedeiro, provocando uma infeção persistente e prolongada. Esta habilidade de *T. pallidum* deve-se à variação antigénica, através da conversão génica, e à falta de alvos imunológicos, uma vez que a membrana externa contém poucas proteínas transmembranares à sua superfície e não contém lipopolissacarídeo.⁵⁷

Após a sequenciação completa do genoma de *T. pallidum*, realizada em 1998, verificou-se que o microrganismo tem um genoma relativamente pequeno, o que sugere que recorre às vias biossintéticas do hospedeiro para satisfazer as suas necessidades metabólicas.^{57,58}

A análise e o estudo da informação genética são essenciais para avanços futuros na sífilis, porque podem facilitar o desenvolvimento de novos antibióticos e de vacinas, gerar novos alvos para diagnóstico e auxiliar na compreensão da patogénese da sífilis.^{57,58}

6.2. Classificação e complicações associadas

A sífilis é conhecida pela grande diversidade de sinais e sintomas, sendo classificada, de acordo com as manifestações clínicas, em sífilis primária, secundária, latente e terciária.^{55,63}

A sífilis primária é caracterizada por uma lesão ulcerativa, indolor e firme que pode ser acompanhada por linfadenopatia localizada. Geralmente, apenas uma única lesão está presente, situada no local de inoculação, como por exemplo na vagina ou no colo do útero, passando despercebida. Esta infeção inicial está associada a uma elevada probabilidade de transmissão, uma vez que as bactérias se replicam no interior das lesões, tornando-as altamente infecciosas. É de realçar que em indivíduos infetados por VIH é comum observar múltiplas lesões sífilíticas.

Neste estágio, as lesões resolvem-se espontaneamente sem tratamento, em cerca de cinco semanas, no entanto ocorre a disseminação sistêmica do microrganismo, levando à sífilis secundária. Ou seja, casos de sífilis primária não tratados progredem para sífilis secundária.^{55,56,59,62,63}

As manifestações características da sífilis secundária incluem a erupção cutânea maculopapular, que envolve frequentemente as palmas das mãos e as plantas dos pés; as lesões mucosas, como o condiloma plano que corresponde a lesões de coloração acinzentada em regiões intertriginosas; a linfadenopatia generalizada e o mal-estar geral, como febre, fadiga, artralgias e mialgias, causado pela resposta imune generalizada.^{55,56,59,62,63} A maior parte das mulheres apresenta os sintomas supracitados, todavia é importante considerar que qualquer órgão pode ser afetado neste estágio de doença, como por exemplo o SNC, o fígado e os rins, entre outros.^{56,62} As lesões sífilíticas sistêmicas e localizadas resolvem-se, espontaneamente, sem tratamento, em aproximadamente um a seis meses. Contudo, a doença pode progredir para a sífilis latente, pois apesar do sistema imune do hospedeiro resolver as lesões da sífilis, não consegue erradicar completamente *T. pallidum*, ocorrendo evolução da infecção.^{59,63}

Assim, surge a sífilis latente caracterizada pela ausência de sinais e sintomas clínicos, mas com sorologia positiva. Esta encontra-se subdividida em infecção latente precoce, quando os indivíduos estão infetados há menos de 12 meses e em infecção latente tardia, quando a doença infecciosa iniciou há mais de 12 meses. Se a resposta imune do hospedeiro for adequada, a infecção pode permanecer latente por longos períodos de tempo. No entanto, se a resposta imune diminuir, a bactéria consegue escapar ao sistema imune e surgem sinais e sintomas tardios da doença, conhecidos como sífilis terciária.^{55,56,59,62,63}

Cerca de um terço dos casos de infecção não tratada evoluem para sífilis terciária, que se desenvolve anos após a infecção inicial. A sífilis terciária caracteriza-se por danos crônicos em diversos órgãos, devido à inflamação das artérias que suplementam os tecidos-alvo e inclui a sífilis cardiovascular, a neurosífilis e a sífilis retratada por lesões denominadas por gomas. Aproximadamente metade dos indivíduos com sífilis terciária apresentam lesões crônicas, não cancerosas e granulomatosas que destroem órgãos como a pele e o osso, as chamadas gomas. Um quarto dos indivíduos possui sífilis cardiovascular, caracterizada pela inflamação da artéria aorta (aortite) que pode levar a aneurisma. Os restantes sofrem de neurosífilis que afeta o SNC e pode-se manifestar como meningite, disfunção cognitiva, demência, paralisia dos nervos cranianos e *tabes dorsalis*, doença degenerativa parenquimatosa de progressão lenta que envolve a coluna dorsal e a raiz dorsal da medula espinhal.^{53,55,56,59,62}

Como referido anteriormente, a infeção materna por sífilis durante a gravidez pode ser transmitida ao feto e levar a perda fetal, a morte neonatal, a parto prematuro, a baixo peso ao nascer e a sífilis congénita. Os casos de perda fetal ocorrem maioritariamente quando a infeção materna é adquirida no início da gravidez, uma vez que no terceiro trimestre o sistema imune fetal possui a capacidade de desenvolver uma resposta adequada minimizando a perda fetal e aumentando a probabilidade de doença assintomática.^{55,56,58,59}

Um em cada três bebés nascidos de mães infetadas tende a ser diagnosticado com sífilis congénita. A maioria dos recém-nascidos não apresentam qualquer sinal ou sintoma de infeção no nascimento, podendo tornar-se sintomáticos semanas ou anos depois. Alguns permanecem assintomáticos durante toda a vida. A sífilis congénita encontra-se dividida em infeção precoce e tardia, de acordo com o início das manifestações clínicas.^{59,63,64}

Na sífilis congénita precoce, os sinais e sintomas surgem nos dois primeiros anos de vida e resultam da infeção ativa e da inflamação. A hepatoesplenomegalia, a erupção cutânea descamativa, a rinite, a osteocondrite, a trombocitopenia, a anemia, a linfadenopatia generalizada, as anormalidades esqueléticas e a pseudoparalisia, limitação dolorosa do movimento de um ou mais membros, correspondem às principais manifestações clínicas desta forma de sífilis.^{53,56,62,63} Na Figura 8, encontram-se representadas duas das apresentações clínicas mencionadas anteriormente: erupção cutânea e osteocondrite.



Figura 8. A - Recém-nascido com lesões cutâneas descamativas. **B** - Bebé com osteocondrite do fémur e tibia.⁶¹

Quando a infeção congénita precoce não é diagnosticada ou tratada adequadamente surge a sífilis congénita tardia, que se manifesta após os dois primeiros anos de vida e resulta das lesões da infeção precoce ou de uma inflamação crónica.^{53,56,62,64} Alguns sinais típicos deste tipo de sífilis incluem as convulsões, a hidrocefalia, as paralisias e o atraso no desenvolvimento, devido ao envolvimento do SNC; o nariz em sela (deformação no meio) e o arqueamento da tibia, resultante da inflamação de longo prazo; e a tríade de Hutchinson constituída pelos dentes de Hutchinson, perda auditiva neurossensorial e ceratite intersticial.^{53,62,63,64}

Tal como a listeriose, a sífilis primária, a secundária, a latente precoce e a congénita são doenças de notificação, clínica e laboratorial, obrigatória, através da rede de informação e

comunicação instituída pelo SINAVE. A sífilis terciária e a latente tardia não são consideradas contagiosas por contacto sexual, pelo que não são de declaração obrigatória.⁴⁰

6.3. Diagnóstico

Muitos dos infetados apresentam-se assintomáticos ou manifestam sintomas leves pelo que não se apercebem da existência da infeção. Deste modo, e tendo em conta as consequências graves da doença, é recomendada a triagem de rotina em todas as mulheres grávidas, na primeira consulta pré-natal.^{54,59,63} No caso de populações de alto risco, o CDC, a Academia Americana de Pediatria e o ACOG recomendam a repetição do teste para sífilis no início do terceiro trimestre e no parto. Considera-se que uma mulher grávida pertence a uma população de alto risco se viver em regiões de elevada prevalência, se estiver infetada com VIH ou adquirir uma IST durante a gravidez e se apresentar comportamentos sexuais de alto risco.^{59,63}

O diagnóstico da infeção é desafiante pois *T. pallidum* é de difícil cultivo em ambiente de laboratório, visto que apresenta necessidades nutricionais e ambientais complexas de reproduzir, nomeadamente requer soro bovino e baixas concentrações de oxigénio, replica lentamente (30 a 33 horas), é de difícil coloração e depende de um hospedeiro mamífero para o seu crescimento.^{57,58,63,65} Deste modo, a deteção é realizada através de testes sorológicos ou da visualização direta da bactéria, juntamente com o exame físico e história clínica da pessoa.^{54,58,62,63}

Os métodos de deteção direta incluem o teste de infecciosidade em coelhos, que consiste na injeção testicular de tecido ou fluido infeccioso em coelhos; a microscopia de campo escuro, que utiliza um condensador de Darkfield e que é especialmente útil nos estádios iniciais da doença onde existem lesões ativas que permitem a observação da bactéria; a imunofluorescência direta, que recorre a um anticorpo marcado com fluorescência específico para um antigénio da bactéria e o PCR de exsudatos de lesões, muito útil em lesões primárias, embora seja muito dispendioso e a sensibilidade e especificidade variem de acordo com o tecido usado.^{53,58,62,63}

Os testes sorológicos correspondem ao principal método de diagnóstico e podem ser classificados em testes não treponémicos e treponémicos.^{53,55,59}

Os testes não treponémicos detetam anticorpos contra a cardiolipina, colesterol e lecitinas que são libertados em caso de dano das células hospedeiras. O teste da reagina plasmática rápida (RPR) e o teste de laboratório de pesquisa de doenças venéreas (VDRL) constituem os principais exemplos deste tipo de testes. Normalmente, são utilizados para triagem e para acompanhamento do tratamento, uma vez que são quantificados como um título que se

relaciona com a atividade da doença, sendo que títulos mais elevados se verificam com a infecção ativa e títulos mais baixos ocorrem com o tratamento. Estes testes estão associados a taxas consideráveis de falsos positivos e de falsos negativos. Os anticorpos detetados não são totalmente específicos para a sífilis, pelo que noutras infeções virais, bacterianas, em doenças autoimunes e na gravidez podem ser detetados e gerar falsos positivos. Na sífilis primária e secundária, podem ocorrer falsos negativos devido a uma reação de pró-zona, isto é, nestes estádios de infecção os níveis de anticorpos não treponémicos podem ser tão elevados em relação ao antigénio do teste que interferem no resultado. É de salientar que, após tratamento adequado, uma percentagem reduzida de pessoas manifesta títulos não treponémicos baixos persistentes por tempo variável, o chamado estado sorofast.^{54,59,62,63}

Os testes treponémicos detetam anticorpos específicos para *T. pallidum*, que surgem como resposta do sistema imune ao microrganismo. Estes testes, em cerca de 85% das pessoas, permanecem positivos por toda a vida, pelo que não distinguem entre infecção ativa e infecção previamente tratada. O teste de absorção de anticorpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) e o ensaio de aglutinação passiva de partículas para *T. pallidum* (TP-PA) correspondem a exemplos de testes treponémicos manuais. Recentemente, surgiram testes automatizados e mais rápidos como o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e imunoenaios por quimioluminescência (CIAs)^{54,56,59,62}

Nos algoritmos de diagnóstico da sífilis é utilizada uma combinação destes dois tipos de testes. O algoritmo tradicional baseia-se na utilização de um teste não treponémico inicial que, se for reativo, é seguido por um teste treponémico confirmatório, de modo a descartar possíveis resultados falsos positivos. Este é o algoritmo recomendado pelo CDC. O algoritmo reverso, mais recente, recorre a um teste treponémico como triagem inicial e, em caso de reatividade, é seguido por um teste não treponémico. Resultados discordantes implicam um segundo teste treponémico, como por exemplo o TP-PA. Normalmente, os testes treponémicos utilizados na triagem inicial são os mais recentes, que são mais económicos e sensíveis que os testes não treponémicos, o que se traduz numa vantagem valiosa para os laboratórios de diagnóstico. No entanto, mais estudos são necessários para compreender o desempenho desta estratégia em populações de risco, como as grávidas.^{58,59,62,63}

Independentemente do tipo de algoritmo utilizado não se consegue distinguir entre sífilis ativa e previamente tratada, uma vez que tanto os testes treponémicos como os não treponémicos podem permanecer reativos após o tratamento. Assim, para diferenciar estes dois estádios da doença, deve-se considerar o tratamento e os títulos não treponémicos anteriores.⁵⁹

Na Figura 9 encontra-se uma representação esquemática dos algoritmos de diagnóstico da sífilis abordados anteriormente.

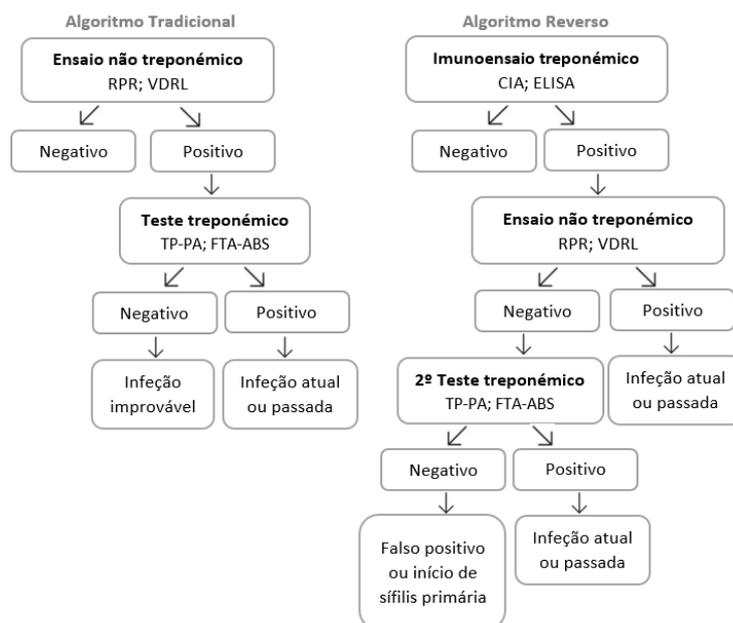


Figura 9. Algoritmos de diagnóstico da sífilis: tradicional e reverso. (Adaptado de ⁵⁹)

O diagnóstico pré-natal da sífilis congênita pode ser feito através de métodos invasivos como a amniocentese e a colheita de sangue umbilical percutânea. No entanto, na prática clínica, tem-se utilizado a ultrassonografia, visto que possui caráter não invasivo. As anormalidades ultrassonográficas características da infecção fetal incluem: hepatomegalia; placentomegalia, que corresponde a um aumento, superior a quatro centímetros, da espessura da placenta; excesso de líquido amniótico, também conhecido por polidrâmnio; anemia fetal, sugerida pela ultrassonografia Doppler com base no pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média fetal; ascite e hidropisia. Estas anormalidades ocorrem devido à resposta inflamatória gerada pelo sistema imune contra *T. pallidum*, sendo que não são detetáveis antes das 20 semanas de gestação como consequência da imaturidade do sistema imune fetal.^{59,62,63,66}

Após o nascimento, o diagnóstico da sífilis congênita precoce baseia-se na avaliação clínica, em testes sorológicos não treponémicos, como o RPR e o VDRL, e na observação da bactéria em fluidos ou tecidos corporais, por exemplo por meio da microscopia de campo escuro. Uma vez que existe transferência passiva de anticorpos imunoglobulina G através da placenta, considera-se que há infecção ativa quando o título de anticorpos neonatais é quatro vezes maior do que o título materno, pois é improvável que esta proporção elevada seja alcançada por transferência pela placenta.^{56,60,61} Em caso de doença clínica ou de suspeita devem-se realizar exames adicionais, nomeadamente hemogramas completos, análise do líquido cefalorraquidiano e testes adequados perante sinais específicos.^{53,56,61} Por outro lado, a sífilis

congénita tardia é diagnosticada com base em testes sorológicos, em sinais físicos característicos e na história clínica.⁵⁶

6.4. Tratamento

A detecção precoce e o tratamento adequado da infecção na gravidez são essenciais na prevenção da transmissão da infecção ao feto e no tratamento da sífilis fetal.^{53,56}

Em todas as mulheres grávidas com diagnóstico positivo para a sífilis, com contacto sexual com uma pessoa infetada com esta IST ou com suspeita de infecção ou reinfeção deve-se proceder ao tratamento. O medicamento de eleição é a penicilina e, durante a gravidez, corresponde ao único tratamento adequado, pois as alternativas existentes ou não atravessam a placenta de forma adequada, como a eritromicina e a azitromicina, ou possuem potencial para efeitos adversos fetais, como a tetraciclina e a doxiciclina.^{58,59,62} Mulheres grávidas com alergia à penicilina devem ser dessensibilizadas e posteriormente tratadas com penicilina. A dessensibilização envolve a titulação lenta de doses diluídas até que se atinja a dose pretendida e ocorre em ambiente hospitalar uma vez que existe risco de anafilaxia.^{56,58,59}

As grávidas devem ser tratadas com um esquema posológico adequado para o seu estágio de infecção, tal como sugere o CDC. Na sífilis primária, secundária e latente precoce é recomendada a administração de penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades, via intramuscular, em dose única. Alguns estudos, para mulheres grávidas, propõem uma dose adicional de penicilina, uma semana após a primeira dose. Na sífilis terciária, latente tardia e latente de duração desconhecida é indicado penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades, via intramuscular, em três doses com intervalos de uma semana. Se alguma dose for esquecida, o tratamento completo deve ser repetido uma vez que a concentração sérica da penicilina diminui para níveis subterapêuticos ao longo de uma semana.^{53,59,62}

Um efeito adverso característico do tratamento da sífilis é a reação de Jarisch-Herxheimer. A destruição das bactérias devido ao tratamento, leva à libertação de endotoxinas e lipoproteínas que, por sua vez, desencadeiam uma resposta inflamatória aguda, com um aumento de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo a interleucina-6. Este é o mecanismo que está na origem da reação de Jarisch-Herxheimer, caracterizada por febre, dor de cabeça, mialgia e agravamento das lesões sifilíticas. Na gravidez, principalmente na segunda metade, pode levar a contrações uterinas prematuras, a trabalho de parto prematuro e a anormalidades na frequência cardíaca fetal, que podem exigir acompanhamento hospitalar e tratamento sintomático. Geralmente, esta reação ocorre nas primeiras 24 horas após o tratamento e é mais comum em indivíduos com sífilis primária e secundária devido às quantidades bacterianas elevadas.^{53,59,62,63}

Os títulos sorológicos de uma grávida infetada devem ser avaliados no início do terceiro trimestre e no parto de modo a avaliar a resposta ao tratamento. Em grávidas com alto risco de reinfeção ou que habitam em áreas geográficas de elevado risco, os títulos devem ser verificados mensalmente para detetar alterações significativas.^{53,59}

Os recém-nascidos em que as mães receberam um tratamento inadequado e os que possuem um diagnóstico comprovado ou altamente provável de sífilis devem ser sujeitos a tratamento com penicilina. Considera-se que o tratamento da sífilis materna é inadequado quando: é realizado quatro semanas ou menos antes do parto; é utilizado um antibiótico sem ser a penicilina; nenhum tratamento está documentado; há evidência de reinfeção materna (aumento superior ou igual a quatro vezes nos títulos) ou há evidência de resposta inadequada à terapêutica. Em caso de exame físico normal do bebé, baixos títulos não treponémicos infantis e títulos maternos sorofast antes do parto, não há necessidade de tratamento.^{59,63,64}

7. PROFILAXIA DE INFEÇÕES BACTERIANAS NA GRAVIDEZ

O tratamento das infeções bacterianas baseia-se na administração de antibióticos seguros na gravidez, o que é difícil devido ao potencial teratogénico de muitos antibióticos. Para além disso, o uso destes medicamentos está associado ao aumento da resistência antimicrobiana, diminuindo o conjunto de opções terapêuticas disponíveis. Assim, a prevenção constitui a principal forma de enfrentar este problema de saúde.^{6,67}

Os profissionais de saúde que acompanham a gravidez desempenham um papel fundamental na educação das mulheres relativamente às estratégias de prevenção de infeções ou reinfeções bacterianas.^{8,31} Os cuidados de higiene correspondem a uma medida preventiva importante. Por um lado, salientam-se os cuidados genitais, como a limpeza da área genital de frente para trás e após a relação sexual, essenciais por exemplo para evitar ITUs. Por outro lado, a higiene das mãos, isto é, lavar as mãos regularmente com água e sabão ou com uma solução hidroalcoólica, eliminando microrganismos prejudiciais presentes nas mãos, constitui a chave para evitar uma série de infeções.⁶⁷ A preparação e a manipulação adequadas dos alimentos reduzem, de forma significativa, a infeção por patógenos de origem alimentar. Por exemplo, lavar todas as superfícies e utensílios que estiveram em contacto com alimentos crus; separar carnes e vegetais crus de cozinhados; lavar todas as frutas e vegetais e manter o frigorífico a 4°C ou menos, correspondem a medidas que auxiliam na profilaxia de infeção por *L. monocytogenes*, por *E. coli*, entre outros.^{41,42,44} Para prevenir as ISTs, como a sífilis, é necessária a privação de contacto físico íntimo com uma pessoa infetada e usar preservativo. No caso de haver uma consulta de pré-conceção, deve-se avaliar o casal quanto à exposição a ISTs,

reconhecendo comportamentos de risco.^{53,56} Outras medidas relevantes, nomeadamente para a prevenção de VB, correspondem à limitação do número de parceiros sexuais e à não utilização de duches vaginais, de modo a não alterar a microbiota vaginal.^{31,35}

8. CONCLUSÃO

As complicações maternas, fetais e no recém-nascido, resultantes de infecções bacterianas na gravidez, podem ser minimizadas e evitadas através de um conjunto de atitudes chave, nomeadamente por meio de um diagnóstico e tratamento precoces. Deste modo, é essencial investir em novos métodos de diagnóstico, que permitam uma deteção rápida e precoce e em opções terapêuticas inovadoras, pois vivemos numa sociedade em que as resistências antimicrobianas estão a aumentar e, a qualquer momento, podem tornar-se relevantes no tratamento de infecções na gravidez, afetando o leque de antibióticos disponíveis. É importante considerar que, atualmente, a seleção do tratamento é realizada com base nos dados de segurança e eficácia e com base na farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco, uma vez que não existem estudos com qualidade considerável que indiquem a opção terapêutica antimicrobiana ideal na gravidez. Para além disso, apostar na prevenção constitui, provavelmente, a principal medida chave, visto que, ao seguir um conjunto de comportamentos de prevenção se evita a infeção e, conseqüentemente, as diversas conseqüências.

O farmacêutico, como profissional de saúde próximo da população, desempenha um papel fulcral na promoção do uso correto dos antibióticos, na prevenção das infeções e na monitorização de sinais e sintomas de infeção que surjam durante a gravidez. Na farmácia comunitária, no momento da dispensa de antibióticos, este agente de saúde pública, deve assegurar-se que a grávida recebe e percebe toda a informação necessária para o cumprimento do regime terapêutico, nomeadamente deve explicar a frequência de tomas, a forma de administração, os potenciais efeitos adversos e os riscos associados à utilização incorreta da medicação. Através de campanhas de sensibilização e durante os atendimentos realizados a mulheres grávidas, o farmacêutico comunitário tem como missão sensibilizar para os perigos das infeções e indicar as medidas e comportamentos que as mulheres devem seguir. Adicionalmente, perante exposição de sinais e sintomas que possam estar relacionados com infeções bacterianas, tem de ficar em alerta e encaminhar a grávida para o seu médico.

Em conclusão, este profissional de saúde, através das diferentes frentes de atuação que dispõe, contribui para o decorrer de uma gravidez saudável.

BIBLIOGRAFIA

1. SOMA-PILLAY, P.; NELSON-PIERCY, C.; TOLPPANEN, H.; MEBAZAA, A. - **Physiological changes in pregnancy**. Cardiovascular Journal of Africa. ISSN 19951892. 27:2 (2016) 89–94.
2. ROBINSON, D. P.; KLEIN, S. L. - **Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis**. Hormones and Behavior. ISSN 0018506X. 62:3 (2012) 263-271.
3. JAMIESON, D. J.; THEILER, R. N.; RASMUSSEN, S. A. - **Emerging Infections and Pregnancy**. Emerging Infectious Diseases. ISSN 10806040. 12:11 (2006).
4. RAC, H.; GOULD, A. P.; EILAND, L. S.; GRIFFIN, B.; MCLAUGHLIN, M.; STOVER, K. R.; BLAND, C. M.; BOOKSTAVEN, P. B. - **Common Bacterial and Viral Infections: Review of Management in the Pregnant Patient**. Annals of Pharmacotherapy. ISSN 15426270. 53:6 (2019) 639–651.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Maternal infections in health facilities**, atualizado em abril 2020. [Acedido a 23 maio 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-maternal-infections-in-health-facilities>
6. SMITH, D. S. - Bacterial infections and pregnancy. [Acedido a 8 maio 2021]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/235054-print>
7. LEEPER, C.; LUTZKANIN III, A. - **Infections During Pregnancy**. Primary Care - Clinics in Office Practice. ISSN 1558299X. 45:3 (2018) 567–586.
8. LEDAN, S. - **Infectious diseases in pregnancy**. U.S. Pharmacist. ISSN 01484818. 45:9 (2020) 22–26.
9. FUHLER, G. M. - **The immune system and microbiome in pregnancy**. Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. ISSN 15321916. (2020) 44–45.
10. KOURTIS, A. P.; READ, J. S.; JAMIESON, D. J. - **Pregnancy and Infection**. The new england journal of medicine. 370:23 (2014) 2211–2218.
11. KAZMA, J. M.; ANKER, J. V. D.; ALLEGAERT, K.; DALLMANN, A.; AHMADZIA, H. K. - **Anatomical and physiological alterations of pregnancy**. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. ISSN 15738744. 47:4 (2020) 271–285.
12. TAN, E. K.; TAN, E. L. - **Alterations in physiology and anatomy during pregnancy**. Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. ISSN 15321932. 27:6

- (2013) 791–802.
13. FITZGERALD, M. P.; GRAZIANO, S. - **Anatomic and Functional Changes of the Lower Urinary Tract During Pregnancy.** Urologic Clinics of North America. ISSN 00940143. 34:1 (2007) 7–12.
 14. JEYABALAN, A.; LAIN, K. Y. - **Anatomic and Functional Changes of the Upper Urinary Tract During Pregnancy.** Urologic Clinics of North America. ISSN 00940143. 34:1 (2007) 1–6.
 15. MOR, G.; ALDO, P.; ALVERO, A. B. - **The unique immunological and microbial aspects of pregnancy.** Nature Reviews Immunology. ISSN 14741741. 17:8 (2017) 469–482.
 16. RACICOT, K.; KWON, J.-Y.; ALDO, P.; SILASI, M.; MOR, G. - **Understanding the complexity of the immune system during pregnancy.** American Journal of Reproductive Immunology. ISSN 16000897. 72:2 (2014) 107–116.
 17. MOR, G.; CARDENAS, I. - **The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity.** American Journal of Reproductive Immunology. ISSN 10467408. 63:6 (2010) 425–433.
 18. KALINDERI, K.; DELKOS, D.; KALINDERIS, M.; ATHANASIADIS, A.; KALOGIANNIDIS, I. - **Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem.** Journal of Obstetrics and Gynaecology. ISSN 13646893. 38:4 (2018) 448–453.
 19. HABAK, P. J.; GRIGGS, R. P. - **Urinary Tract Infection In Pregnancy**, atualizado em novembro 2020. Em: StatPearls [Internet], *StatPearls Publishing*. Treasure Island, Florida.
 20. GLASER, A. P.; SCHAEFFER, A. J. - **Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy.** Urologic Clinics of North America. ISSN 1558318X. 42:4 (2015) 547–560.
 21. CHAHALES, P.; THANASSI, D. G. - **Structure, Function, and Assembly of Adhesive Organelles by Uropathogenic Bacteria.** Microbiology Spectrum. ISSN 2165-0497. 3:5 (2015) 1–39.
 22. SCHNARR, J.; SMAILL, F. - **Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy.** European Journal of Clinical Investigation. ISSN 00142972. 38 (2008) 50–57.
 23. MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA, J.; MAŁYSZKO, J.; WIELICZKO, M. - **Urinary tract infections in pregnancy: Old and new unresolved diagnostic and therapeutic**

- problems.** Archives of Medical Science. ISSN 18969151. 11:1 (2015) 67–77.
24. WING, D. A.; FASSETT, M. J.; GETAHUN, D. - **Acute pyelonephritis in pregnancy: An 18-year retrospective analysis.** American Journal of Obstetrics and Gynecology. ISSN 10976868. 210:3 (2014) 219.e1-219.e6.
25. JOLLEY, J. A.; WING, D. A. - **Pyelonephritis in pregnancy: An update on treatment options for optimal outcomes.** Drugs. ISSN 00126667. 70:13 (2010) 1643–1655.
26. YAN, L.; JIN Y.; HANG, H.; YAN, B. - **The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis.** Medicine (United States). ISSN 15365964. 97:36 (2018) 1–7.
27. MIGNINI, L.; CARROLI, G.; ABALOS, E.; WIDMER, M.; AMIGOT, S.; NARDIN, J. M.; GIORDANO, D.; MERIALDI, M.; HOURQUESCOS, M. C. - **Accuracy of Diagnostic Tests to Detect Asymptomatic Bacteriuria During Pregnancy.** Obstetrics & Gynecology. 113:2 (2009) 346–352.
28. LUMBIGANON, P.; LAOPAIBOON, M.; THINKHAMROP, J. - **Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy.** Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. ISSN 1040872X. 22:2 (2010) 95–99.
29. GHOURI, F.; HOLLYWOOD, A.; RYAN, K. - **Urinary tract infections and antibiotic use in pregnancy-qualitative analysis of online forum content.** BMC Pregnancy and Childbirth. ISSN 14712393. 19:289 (2019) 1–8.
30. JAYARAM, P. M.; MOHAN, M. K.; KONJE, J. - **Bacterial vaginosis in pregnancy – a storm in the cup of tea.** European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. ISSN 18727654. 253 (2020) 220–224.
31. REITER, S.; SPADT, S. K. - **Bacterial vaginosis: a primer for clinicians.** Postgraduate Medicine. ISSN 19419260. 131:1 (2019) 8–18.
32. KLEBANOFF, M. A.; BROTMAN, R. M. - **Treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm birth.** The Lancet. ISSN 1474547X. 392 (2018) 2141–2142.
33. BAGNALL, P.; RIZZOLO, D. - **Bacterial vaginosis: A practical review.** Journal of the American Academy of Physician Assistants. ISSN 08937400. 30:12 (2017) 15–21.
34. CHAPMAN, D. K.; BARTLETT, J.; POWELL, J.; CARTER, N. - **Bacterial Vaginosis Screening and Treatment in Pregnant Women.** Journal of Midwifery and Women's Health. ISSN 15422011. 61:5 (2016) 628–631.

35. REDELINGHUYS, M. J.; EHLERS, M. M.; DREYER, A. W.; KOCK, M. M. - **Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: An overview.** *Critical Reviews in Microbiology.* ISSN 15497828. 42:3 (2016) 352–363.
36. YUDIN, M. H. - **Bacterial vaginosis in pregnancy: Diagnosis, screening, and management.** *Clinics in Perinatology.* ISSN 00955108. 32:3 (2005) 617–627.
37. DESSAI, F.; NYIRENDA, M.; SEBITLOANE, M.; ABBAI, N. - **Diagnostic evaluation of the BD Affirm VP III assay as a point-of-care test for the diagnosis of bacterial vaginosis, trichomoniasis and candidiasis.** *International Journal of STD and AIDS.* ISSN 17581052. 31:4 (2020) 303–311.
38. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Listeriose** [Acedido a 13 março 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/saude-publica/listeriose.aspx>.
39. Despacho n.º 12513-B/2019 de 31 de dezembro da Direção Geral de Saúde. *Diário da República: Serie II, nº251 (2019)* [Acedido a 13 março 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/127659250/details/maximized>.
40. Despacho n.º 1150/2021 de 28 de janeiro da Direção Geral de Saúde. *Diário da República: Serie II, nº19 (2021)* [Acedido a 14 março 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/155575942/details/normal?q=1150%2F2021>.
41. CRAIG, A. M.; DOTTERS-KATZ, S.; KULLER, J. A.; THOMPSON, J. L. - **Listeriosis in Pregnancy: A Review.** *Obstetrical and Gynecological Survey.* ISSN 15339866. 74:6 (2019) 362–368.
42. MADJUNKOV, M.; CHAUDHRY, S.; ITO, S. - **Listeriosis during pregnancy.** *Archives of Gynecology and Obstetrics.* ISSN 14320711. 296:2 (2017) 143–152.
43. MATEUS, T.; SILVA, J.; MAIA, R. L.; TEIXEIRA, P. - **Listeriosis during Pregnancy: A Public Health Concern.** *ISRN Obstetrics and Gynecology.* ISSN 2090-4436. 2013 (2013) 1–6.
44. PFAFF, N. F.; TILLET, J. - **Listeriosis and toxoplasmosis in pregnancy: Essentials for healthcare providers.** *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing.* ISSN 15505073. 30:2 (2016) 131–138.
45. CHARLIER, C.; DISSON, O.; LECUIT, M. - **Maternal-neonatal listeriosis.** *Virulence.* ISSN 21505608. 11:1 (2020) 391–397.
46. JANAKIRAMAN, V. - **Listeriosis in pregnancy: diagnosis, treatment, and prevention.** *Reviews in obstetrics & gynecology.* ISSN 1941-2797. 1:4 (2008) 179–185.

47. ALLERBERGER, F; HUHULESCU, S. - **Pregnancy related listeriosis: Treatment and control.** Expert Review of Anti-Infective Therapy. ISSN 17448336. 13:3 (2015) 395–403.
48. DESAI, R. W.; SMITH, M. A. - **Pregnancy-related listeriosis.** Birth Defects Research. ISSN 24721727. 109:5 (2017) 324–335.
49. CAPITA, R.; FELICES-MERCADO, A.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, C.; ALONSO-CALLEJA, C. - **Characterization of Listeria monocytogenes Originating from the Spanish Meat-Processing Chain.** Foods. 8:542 (2019) 1–15.
50. BONAZZI, M.; LECUIT, M.; COSSART, P. - **Listeria monocytogenes internalin and E-cadherin: From structure to pathogenesis.** Cellular Microbiology. ISSN 14625814. 11:5 (2009) 693–702.
51. WANG, Y.; ZHAO, S. - **Vascular Biology of the Placenta.** 2^a Edition: Morgan & Claypool Publishers, 2010. ISBN 9781615047512.
52. COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE - **Management of Pregnant Women With Presumptive Exposure to Listeria monocytogenes.** Obstetrics & Gynecology. ISSN 00297844. 124:6 (2014) 1241–1244.
53. DE SANTIS, M.; DE LUCA, C.; MAPPA, I.; SPAGNUOLO, T.; LICAMELI, A.; STRAFACE, G.; SCAMBIA, G. - **Syphilis infection during pregnancy: Fetal risks and clinical management.** Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. ISSN 10647449. 2012 (2012) 1–5.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO Guideline on Syphilis screening and treatment for pregnant women.** [Acedido a 22 maio 2021]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259003/9789241550093-eng.pdf;jsessionid=0063B662796A1FD2514AB239ABE111BD?sequence=1>
55. LUM, B.; SERGENT, S. R. - **Rapid Plasma Reagin**, atualizado em maio 2021. Em: StatPearls [Internet], *StatPearls Publishing*. Treasure Island, Florida.
56. BRACCIO, S.; SHARLAND, M.; LADHANI, S. N. - **Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis.** Current Opinion in Infectious Diseases. ISSN 14736527. 29:3 (2016) 268–274.
57. PEELING, R. W.; HOOK, E. W. - **The pathogenesis of syphilis: The Great Mimicker, revisited.** Journal of Pathology. ISSN 00223417. 208:2 (2006) 224–232.
58. MOLINE, H. R.; SMITH, J. F. - **The continuing threat of syphilis in pregnancy.** Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. ISSN 1473656X. 28:2 (2016) 101–104.

59. TSAI, S.; SUN, M.; KULLER, J. A.; RHEE, E. H. J.; DOTTERS-KATZ, S. - **Syphilis in Pregnancy**. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 74:9 (2019) 557–564.
60. HESTON, S.; ARNOLD, S. - **Syphilis in Children**. *Infectious Disease Clinics of North America*. ISSN 15579824. 32:1 (2018) 129–144.
61. COOPER, J. M.; SÁNCHEZ, P. J. - **Congenital syphilis**. *Seminars in Perinatology*. ISSN 1558075X. 42:3 (2018) 176–184.
62. TSIMIS, M. E.; SHEFFIELD, J. S. - **Update on syphilis and pregnancy**. *Birth Defects Research*. ISSN 24721727. 109:5 (2017) 347–352.
63. ADHIKARI, E. H. - **Syphilis in Pregnancy**. *Obstetrics and gynecology*. ISSN 1873233X. 135:5 (2020) 1121–1135.
64. KWAK, J.; LAMPRECHT, C. - **A Review of the Guidelines for the Evaluation and Treatment of Congenital Syphilis**. *Pediatric Annals*. 44:5 (2015) e108–e114.
65. EDMONDSON, D. G.; DELAY, B. D.; KOWIS, L. E.; NORRIS, S. J. - **Parameters affecting continuous in vitro culture of treponema pallidum strains**. *mBio*. ISSN 21507511. 12:1 (2021) 1–21.
66. PREFUMO, F.; FICHERA, A.; FRATELLI, N.; SARTORI, E. - **Fetal anemia: Diagnosis and management**. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. ISSN 15321932. 58 (2019) 2–14.
67. GHOURI, F.; HOLLYWOOD, A.; RYAN, K. - **A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy**. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 18:99 (2018) 1–10.