



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eunice Maria Marques do Rego

Relatórios de Estágio orientado pela Dra. Ana Pimentel e pela Professora Doutora Ana Miguel Matos e Monografia intitulada “Modulação da microbiota urinária como alternativa no combate a Infecções Recorrentes” orientada pela Professora Doutora Eduarda Silveira referente à Unidade Curricular “Estágio” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eunice Maria Marques do Rego

Relatórios de Estágio orientado pela Dra. Ana Pimentel e pela Professora Doutora Ana Miguel Matos e Monografia intitulada “Modulação da microbiota urinária como alternativa no combate a Infeções Recorrentes” orientada pela Professora Doutora Eduarda Silveira referente à Unidade Curricular “Estágio” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro 2023

Eu, Eunice Maria Marques do Rego, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016233280, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Modulação da microbiota urinária como alternativa no combate de Infeções Recorrente” apresentado 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, 2 de fevereiro 2023.

Eunice Maria Marques do Rego

(Eunice Maria Marques do Rego)

## **Agradecimentos**

À FFUC e a todos os docentes que me acompanharam neste percurso, pela formação de excelência que me proporcionaram, em especial à Professora Doutora Eduarda Silveira, pela orientação e apoio imprescindível para a elaboração desta monografia.

À equipa da Farmácia São Sebastião e do LACUC, por todo o acompanhamento e ensinamentos que partilharam comigo durante a realização dos estágios, que me permitiram crescer e tornar uma profissional mais completa.

À Dra. Carolina e toda a equipa da Farmácia Medeiros, pelo companheirismo, compreensão e apoio nesta reta final.

Aos meus pais, apoio incondicional durante todo este percurso. Por me guiarem e nunca me deixarem desistir. Por sempre se orgulharem de mim, até mesmo quando as coisas não corriam pelo melhor. Sem vocês nada disto teria sido possível.

Aos meus irmãos, os Big 3, por serem casa, por me compreenderem como ninguém e terem capacidade de suportar o meu (muito) mau feitio.

À Titi, por representares de forma ímpar o que é a família, e por, mesmo longe, seres sempre um porto de abrigo. Gosto muito de vocês.

Ao João, por nunca me deixares duvidar das minhas capacidades, por todo o amor e compreensão e por seres a calma que muitas vezes me faltou. Foste um pilar durante todo este ano e fundamental para enfrentar este desafio. Por mais aventuras ao teu lado.

À Carolina, amiga desde (quase) sempre, por todos os sorrisos que já partilhámos, pelas palavras de carinho e conforto nos dias mais difíceis e essencialmente por esta bonita amizade que sei que levo para a vida.

Ao Costa, à minha eterna gémea Janeiro e ao Mariano, os melhores amiguinhos que podia ter escolhido para me acompanharem nesta caminhada. Por torcerem pelo meu sucesso e celebrarem comigo cada uma das minhas vitórias. Palavras nunca serão suficientes para descrever tudo aquilo que já vivemos. Que a vida nos traga infinitas primeiras vezes os 4 juntos.

À Paz, por todas as partilhas e vivências, e por me fazeres sempre acreditar em mim.

À Catarina, exemplo de força e perseverança. Apesar dos nossos altos e baixos nunca deixaste de estar presente nos meus baixos.

À avó Milú.

A Coimbra, aquela que se tornou a minha segunda casa, e que terá sempre um lugar especial no meu coração.

A todos que se cruzaram comigo neste percurso e que de uma forma ou outra permitiram que tudo isto fosse possível, o meu mais sincero

Obrigada!

## Índice

### Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	9
1. Introdução.....	10
2. Análise SWOT .....	11
2.1 Pontos Fortes .....	11
2.1.1 Plano de Estágio e Diversidade de atividades realizadas .....	11
2.1.2 Manipulados.....	11
2.1.3 Interação e Fidelização dos utentes .....	12
2.2 Pontos Fracos .....	13
2.2.1 Dificuldade no aconselhamento e comunicação com o utente .....	13
2.2.2 Uso simultâneo de duas versões do Sifarma.....	14
2.2.3 Erros de stock.....	14
2.3 Oportunidades .....	15
2.3.1 Intervenção na Saúde Pública.....	15
2.3.2 Formações.....	16
2.3.3 Medicamentos Hospitalares .....	17
2.4 Ameaças.....	17
2.4.1 Pandemia de COVID-19 .....	17
2.4.2 Receitas manuais e subsistemas de saúde.....	18
2.4.3 Medicamentos rateados e produtos esgotados.....	19
3. Casos Práticos.....	19
4. Conclusão.....	22
5. Referências Bibliográficas .....	23

### Parte II – Relatório de Estágio em Análises Clínicas

Lista de Abreviaturas .....	27
1. Introdução.....	28
2. Análise SWOT .....	29
2.1 Pontos Fortes .....	29
2.1.1 Planificação do período de estágio .....	29
2.1.2 Automação laboratorial .....	30
2.1.3 Dinamismo e integração na equipa.....	31
2.1.4 Contacto com várias áreas.....	31
2.2 Pontos Fracos .....	32
2.2.1 Impossibilidade de realizar todas as análises no LACUC.....	32
2.2.2 Pouca divulgação do LACUC .....	32
2.3 Oportunidades .....	33
2.3.1 Localização e Parcerias.....	33
2.3.2 Pluralidade de formações académicas.....	33
2.4 Ameaças.....	34
2.4.1 Pandemia de COVID-19 .....	34

2.4.2 Duração do estágio.....	34
3. Conclusão .....	34
4. Referências Bibliográficas.....	35
Resumo .....	38
Abstract .....	39
<b>Parte III – Monografia - "Modulação da microbiota urinária como alternativa no combate a Infecções Recorrentes"</b>	
Lista de Abreviaturas .....	40
1. Introdução.....	41
2. Infecções Urinárias Recorrentes.....	42
2.1 Etiologia e Epidemiologia.....	42
2.2 Patofisiologia.....	42
2.3 Fatores de Risco.....	44
2.4 Mecanismos de Defesa.....	46
2.5 Sintomas e Diagnóstico.....	46
3. Antibioterapia nas ITU e Resistência aos antimicrobianos .....	47
3.1 Terapêutica convencional nas ITU.....	47
3.2 A antibioterapia como profilaxia nas IUr.....	48
3.3 Resistência aos antimicrobianos mediada por <i>E. coli</i> .....	49
3.3.1 Trimetoprim em associação com Sulfametoxazol .....	49
3.3.2 Fluoroquinolonas.....	49
3.3.3 $\beta$ -lactâmicos.....	50
3.3.4 Fosfomicina e Nitrofurantoína .....	50
3.4 A importância da escolha do antimicrobiano <i>versus</i> resistência aos antimicrobianos.....	50
3.5 Fatores de risco para a seleção de bactérias multirresistentes .....	51
4. Microbioma e Microbiota urinária.....	51
4.1 Definição.....	51
4.2 Desafios e contributos do estudo da Microbiota e Microbioma urinário .....	51
4.2.1 Culturas de urina e Técnicas de sequenciação de DNA.....	52
4.2.2 Método de colheita de amostra.....	52
4.3 Caracterização da Microbiota.....	53
4.3.1 Microbiota feminina .....	53
4.3.2 Microbiota Masculina.....	55
4.4 Influência do microbioma urinário na IUr.....	55
5. Novas abordagens na terapêutica de IUr.....	57
5.1 Probióticos .....	57
5.2 Vacinação.....	58
5.2.1 Uro-Vaxom® (OM-89) .....	59

5.2.2 Urovac® .....	59
5.2.3 ExPEC4V.....	60
5.2.4 Uromune® (MVI40) .....	60
5.4 Extrato de Arando vermelho.....	61
5.5. D-Manose .....	61
5.6. Estrogénio.....	62
6. Alternativas disponíveis no mercado .....	62
7. Conclusão.....	63
8. Referências Bibliográficas.....	65

### Índice de Figuras – Parte I I I

Figura 1 – Mecanismo pelo qual ocorre uma ITU. ....	44
Figura 2 – Interações entre uropatogénico e <i>Lactobacillus</i> que podem contribuir para a prevenção de ITU. ....	54
Figura 3 – Ativação das comunidades bacterianas intracelulares de <i>E.coli</i> pela <i>G. vaginalis</i> . ....	56



# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São Sebastião



Sob orientação da Dra. Ana Pimentel

## **Lista de Abreviaturas**

DCI – Denominação Comum Internacional

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PVF – Preço de Venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

SINAVE – Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

TRAg – Testes Rápidos de Antígeno

## I. Introdução

Ao longo de todo o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) recebemos uma formação que nos dota de conhecimentos científicos fundamentais para o exercício da nossa profissão, sem descuidar a atualidade desta formação, que nos ajuda a adaptarmo-nos aos novos desafios do mercado farmacêutico.

O estágio curricular é o culminar do MICF e é a oportunidade de integrar a aprendizagem teórica recebida durante estes 5 anos com a realidade observada no mercado de trabalho, e de desenvolver competências essenciais para um exercício mais completo da profissão farmacêutica.

A Farmácia comunitária é de extrema importância para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), contribuindo para “a acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos” <sup>(1)</sup>. Muitas vezes a Farmácia é a única estrutura de saúde disponível, e mesmo não o sendo, é frequentemente o primeiro local procurado pelos utentes para os ajudar nas mais diversas necessidades, não apenas farmacêuticas, promovendo assim a saúde e bem-estar da população.

O Farmacêutico é o especialista no medicamento, no entanto as funções do Farmacêutico comunitário vão muito para além da dispensa de medicamentos. Este deve oferecer um variado leque de serviços à população, que vão desde a vertente terapêutica (como a preparação, controlo, administração, aconselhamento e garantia de uma boa adesão à terapêutica) à vertente preventiva (através da determinação de parâmetros, identificação de pessoas de risco, literacia em saúde e deteção precoce de diversas patologias) <sup>(1)</sup>.

O meu estágio teve lugar na Farmácia São Sebastião, em Coimbra, durante o período de 13 de setembro de 2021 a 31 de janeiro de 2022, sob orientação da Dra. Ana Pimentel. Durante o estágio pude contar também com a colaboração da restante equipa técnica, nomeadamente da Dra. Cidália Roxo, do Dr. João Pinto e da Dra. Mariana Ribeiro que estiveram sempre ao meu dispor em qualquer dúvida que tivesse.

Este Relatório irá ser apresentado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths* = Pontos Fortes, *Weaknesses* = Pontos Fracos, *Opportunities* = Oportunidades e *Threats* = Ameaças) relativamente às atividades realizadas e aos conhecimentos adquiridos durante o estágio na Farmácia São Sebastião. Por fim farei a análise de alguns casos práticos com os quais me deparei durante este período.

## **2. Análise SWOT**

### **2.1 Pontos Fortes**

#### **2.1.1 Plano de Estágio e Diversidade de atividades realizadas**

Ao longo do estágio tive oportunidade de realizar as mais variadas tarefas que me foram apresentadas de forma faseada, primeiramente de *backoffice* e logística e gradualmente fui sendo mais ativa no atendimento. Isto permitiu-me perceber todo o funcionamento da farmácia e criar bases que se mostraram essenciais para o trabalho que vim a realizar posteriormente.

No *backoffice* comecei por fazer a receção de encomendas. A entrada destes produtos é realizada no sistema informático, o Sifarma, enquanto se faz a verificação dos seus prazos de validade, preços (preço de venda ao público (PVP), preço de venda à farmácia (PVF) e preço líquido), o estado em que as embalagens se encontram e se efetivamente os produtos recebidos coincidem com os produtos encomendados. No caso de incongruência nalgum destes aspetos (prazo de validade curto, embalagens danificadas, erro no pedido), procedemos à sua imediata devolução.

Finda a receção, procede-se ao acondicionamento de todos os produtos nos locais indicados, tendo sempre presente o conceito *first expired, first out*. No *backoffice* eram arrumados os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), organizados por forma farmacêutica em gavetas, e os xaropes em prateleiras, ambos ordenados por ordem alfabética. Os restantes produtos são colocados em prateleiras, gavetas atrás dos balcões e expositores na área destinada ao atendimento ao público.

Fui assistindo ativamente a atendimentos e outras atividades realizadas pelos meus colegas. Gradualmente comecei o contacto com o público, no início através da medição de alguns parâmetros bioquímicos como a glicémia e pressão arterial, e ao fim do 1º mês comecei no atendimento ao público.

#### **2.1.2 Manipulados**

A Farmácia São Sebastião dispõe de um laboratório que se destina, essencialmente, à preparação de medicamentos manipulados, com as condições de iluminação, ventilação, temperatura e humidade controladas e adequadas ao efeito.

Os medicamentos manipulados são necessários quando a indústria não consegue dar resposta às necessidades dos utentes, seja por ausência de dosagem adequada à indicação ou ao utente,

associações de substâncias ativas que não existam no mercado ou pela necessidade de adaptar a formulação de forma a aumentar a adesão à terapêutica.

Considero que ter estagiado numa farmácia especializada e reconhecida pela produção de medicamentos manipulados como é a Farmácia São Sebastião foi uma enorme oportunidade de me familiarizar com esta prática e me enriquecer enquanto profissional.

Num *dossier* eram arquivados todos os boletins analíticos relativos às matérias-primas utilizadas, os seus dados de segurança e o registo dos seus movimentos, assim como todas as fichas dos manipulados produzidos, relativas aos procedimentos de preparação destes medicamentos.

No sistema informático da farmácia encontravam-se os documentos que permitiam o cálculo do preço do medicamento segundo os critérios estabelecidos na Portaria n.º769/2004 de 1 de julho tendo em conta o valor dos honorários da preparação, das matérias-primas e dos materiais de embalagem <sup>(2)</sup>. Para além destes, encontravam-se também pré-preenchidos os rótulos e as fichas dos manipulados, que posteriormente seriam assinadas pelo farmacêutico responsável e pelo farmacêutico que elaborou o manipulado <sup>(3)</sup>.

De forma a rastrear todos os medicamentos manipulados, estes eram identificados através de um número de lote, que consistia na data em que tinham sido realizados seguido da letra do abecedário consoante a ordem em que foram preparados <sup>(3)</sup>.

Alguns exemplos de medicamentos manipulados preparados com regularidade na farmácia são as cápsulas de Permetrina e a Pomada de Enxofre, ambas com indicação no tratamento da escabiose.

### **2.1.3 Interação e Fidelização dos utentes**

Cada vez mais a atividade do farmacêutico comunitário se centra no cidadão, atuando em várias vertentes da saúde e promoção do bem-estar da comunidade, através de serviços farmacêuticos, mas não se limitando apenas a estes. A Farmácia São Sebastião oferecia uma variada gama de serviços que contribuía para esta promoção da saúde e ao mesmo tempo permitia uma maior fidelização dos utentes que a visitavam.

Dentro destes serviços destaco as Consultas de Nutrição, tendo como objetivo corrigir erros alimentares, controlar a hipertensão e ajudar no emagrecimento e controlo do peso, serviço de Pedicure clínica e a medição de alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente da glicémia, pressão arterial, colesterol total e triglicéridos e cálculo do Índice de Massa Corporal, contribuindo para o despiste e manutenção de doenças crónicas.

Para além destes a farmácia oferecia ainda um Serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Por definição, a PIM é o “serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia descrita” <sup>(4)</sup>. Esta era acondicionada num sistema do tipo *blister*, selado de forma estanque, indicando o dia e a hora da toma, sendo depois descartado. Este serviço destina-se principalmente a utentes que tenham dificuldades no correto uso de medicamento ou doentes crónicos que tenham regimes terapêuticos complexos. Isto permite combater a não adesão à terapêutica não intencional e assim contribuir para uma “correta, segura e efetiva” utilização do medicamento <sup>(4)</sup>.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.1 Dificuldade no aconselhamento e comunicação com o utente**

Durante todo o nosso percurso académico recebemos uma formação muito direcionada para as substâncias ativas. Chegada a fase do estágio curricular estamos muito mais familiarizados com a Denominação Comum Internacional (DCI) dos medicamentos do que propriamente com os seus nomes comerciais. Quando nos deparamos com o contexto real, rapidamente nos apercebemos que o nome comercial é de uma elevada importância. É a partir destes que a grande maioria dos utentes reconhece os seus medicamentos.

Aquando do atendimento isto pode refletir-se até nos atendimentos que à partida seriam simples. Muitas vezes os utentes chegavam à farmácia a solicitar um determinado medicamento, mas, uma vez que não estava familiarizada com o nome comercial, tinha dificuldade em perceber de que medicamento se tratava. Para além disso, caso tentasse introduzir um medicamento genérico a um utente, este mostrava-se relutante, tornava-se difícil que estes entendessem que se tratava do mesmo medicamento, uma vez que não tinham a mesma designação. Apesar desta dificuldade, pude sempre recorrer aos meus colegas para me ajudarem tanto nestas situações como no aconselhamento propriamente dito. No entanto, muitas vezes isto implicava interromper momentaneamente o atendimento do utente, o que poderia provocar algum descontentamento da parte do mesmo.

O facto de o espaço destinado ao atendimento ao público ser um pouco reduzido, com os balcões próximos uns dos outros, juntamente com o uso de máscara e acrílicos, tornava-se frequentemente também um entrave à comunicação com o utente. Estes fatores contribuíam para a acumulação de ruído na farmácia que impossibilitava a compreensão entre ambas as partes, particularmente relevante quando se encontravam os 3 balcões ocupados. Para além disso a privacidade que alguns atendimentos exigiam era muitas vezes escassa.

### **2.2.2 Uso simultâneo de duas versões do Sifarma**

A Farmácia São Sebastião possui o *software* Sifarma que é a “ferramenta de gestão de atendimento e acompanhamento do utente” <sup>(5)</sup>. Em constante evolução, encontra-se dividido em 3 módulos (atendimento, encomendas e Sifarma clínico).

Na farmácia utiliza-se a nova versão do Sifarma, no entanto existem muitas funções que ainda não foram transpostas para a mesma. Por esta razão somos diariamente obrigados a recorrer à versão antiga, o Sifarma 2000<sup>®</sup>. Apesar disto, por serem situações específicas e pontuais, o meu estágio não foi suficiente para sentir que dominava esta versão.

Isto refletiu-se negativamente numa situação específica, em que o *software* falhou e durante uma tarde inteira todos os atendimentos tiveram de ser feitos no sistema antigo. Apesar de conseguir fazer os passos básicos, não tinha autonomia para os finalizar sozinha, tendo de pedir constantemente auxílio aos meus colegas para o fazer.

Para além desta situação, tendo em conta que o Novo Sifarma é, na minha opinião, muito mais intuitivo, muitas das vezes que era obrigada a utilizar o Sifarma 2000<sup>®</sup> não tinha confiança para o fazer, sentido necessidade de confirmar com os meus colegas se o estava a fazer corretamente.

### **2.2.3 Erros de stock**

O *stock* corresponde à quantidade de medicamentos e produtos disponíveis na farmácia. Estes dependem de variados fatores, como a procura e a oferta, o meio onde a farmácia se insere, ou, por exemplo, o espaço disponível para o seu armazenamento<sup>(6)</sup>. É através destas condicionantes que se define o *stock* mínimo e máximo, que devem estar em constante atualização. Para um correto funcionamento da atividade na farmácia é fundamental que exista uma boa gestão de *stock*, assim como uma verificação regular das existências, de forma a ser possível satisfazer as necessidades dos utentes que a visitam, contribuindo assim para a sua fidelização.

Durante o estágio, foram várias as situações em que erros no *stock* de produtos provocaram constrangimentos durante os atendimentos. Os utentes eram obrigados a aguardar enquanto se tentava localizar o produto, o que muitas vezes acabava por não ser possível por se tratar de um erro de *stock*, não se encontrando efetivamente o produto disponível na farmácia.

Estes lapsos podem ter várias causas, desde erros na receção de encomendas (provocados pela não verificação de todos os produtos), erros na finalização dos atendimentos (cedência

de um número de embalagens superior ao pretendido) ou a simples falhas na arrumação dos produtos.

Grande parte destas falhas era evitável se fossem seguidos com rigor os passos de verificação em todos estes processos. Para além disso, a implementação de um robô seria uma ferramenta eficaz na diminuição do tempo gasto e dos erros que acontecem nesta etapa da arrumação.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Intervenção na Saúde Pública**

O farmacêutico comunitário é fundamental na promoção da Saúde Pública da comunidade. As farmácias comunitárias participam e desenvolvem uma série de programas e atividades que contribuem para o reconhecimento da importância da profissão e ao mesmo tempo aumentam a confiança que os utentes depositam no farmacêutico.

Um desses programas é o Programa Troca de Seringas. Teve início em 1993 e tem como lema: “Diz não a uma Seringa em 2ª mão”, sob a alçada da Direção-Geral da Saúde (DGS) e do Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA <sup>(7)</sup>. Tem como objetivos a prevenção da transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana e outras infeções transmitidas por via sanguínea (Hepatite B e C), evitar a partilha de materiais de consumo, o abandono de seringas e agulhas usadas na via pública e promover comportamentos sexuais seguros <sup>(8)</sup>. Cada *kit* contém duas seringas e agulhas estéreis, dois filtros, dois toalhetes desinfetantes, dois recipientes (carica), ácido cítrico, água bidestilada e um preservativo masculino. Este *kit* deve ser trocado por duas seringas e agulhas usadas, que devem ser colocadas, pelo utente, num contentor próprio. Posteriormente este será recolhido pelas estruturas que participam no programa <sup>(9)</sup>. Tendo em conta que, nas proximidades da farmácia se localiza uma instituição que proporciona apoio a pessoas com diferentes níveis de dependências, diariamente éramos procurados devido a este programa.

Para além deste, a farmácia aderiu ao programa de reciclagem de medicamentos, a Valormed. Com o cuidado de sensibilizar os seus utentes acerca do destino que deve ser dado às embalagens vazias e medicamentos fora de uso ou de prazo de validade, a farmácia consegue ter um papel fundamental na preservação do ambiente e da saúde pública. A Farmácia São Sebastião tem instalado à entrada um contentor, disponibilizado pela Valormed, com a finalidade de receber este tipo de resíduos. Estes contentores são posteriormente selados e entregues aos distribuidores de medicamentos que os transportam para os locais indicados onde vão sofrer reciclagem ou incineração <sup>(10)</sup>.



Relativamente à Vacinação contra a gripe, a Farmácia São Sebastião teve um papel ativo neste programa. A Vacinação contra a Gripe mostrou-se especialmente importante no ano de 2022 uma vez que, dada a situação pandémica, nomeadamente aos confinamentos e o uso de máscara, a maior parte da população não teve contacto com o vírus *influenza*, não tendo sido estimulada a sua imunidade, apresentando assim um maior risco de desenvolver doença grave <sup>(11)</sup>. Apesar da administração da vacina ser gratuita nos centros de saúde, grande parte da população opta por recorrer às farmácias comunitárias para este fim, uma vez que frequentemente existe uma maior proximidade com os seus farmacêuticos e o tempo de espera acaba por ser menor. As minhas funções passaram pela marcação das vacinas, o seu registo no Boletim de Vacinas eletrónico e pelo aconselhamento ao utente. Esta campanha de vacinação contra a gripe decorreu ao mesmo tempo que se iniciou a administração das doses de reforço da vacina contra a COVID-19 nos grupos prioritários, havendo normas para a administração das duas vacinas, que estavam em constante atualização. Esta situação poderia ser confusa para os utentes que muitas vezes se dirigiam à farmácia para esclarecer as suas dúvidas.

Para além das vacinas, era comum a administração de uma variada gama de outros injetáveis, tornando esta ação mais cómoda para o utente, que deixa de necessitar de se deslocar ao hospital propositadamente para este efeito.

No que diz respeito à Testagem à COVID-19, a Farmácia São Sebastião foi uma das farmácias que aderiu à realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) de uso profissional, gratuitos (tirando as exceções previstas). Esta ação reforçou a testagem a nível nacional, tendo como objetivo o controlo e combate à pandemia de COVID-19. Durante o estágio tive, então, oportunidade de me envolver nesta ação efetuando a marcação dos testes (com especial atenção para que houvesse, entre os testes, intervalo de tempo suficiente para garantir a desinfeção da sala de testagem), comunicando os resultados aos utentes e ao SINAVE e dando informações aos mesmos acerca dos procedimentos a seguir perante o resultado. Numa altura em que, devido à sobrecarga do sistema, era muito difícil o contacto com o SNS24, era às farmácias que os utentes recorriam para receberem orientação e verem as suas questões esclarecidas.

### **2.3.2 Formações**

Durante o período em que realizei o estágio, tive oportunidade de participar em diversas formações que me permitiram aprofundar conhecimentos em áreas que durante o meu percurso académico não foram tão exploradas. Para além disso é uma forma de tomar

conhecimento de novas descobertas científicas e novos produtos a serem lançados no mercado.

São exemplos destas formações:

- Webinar – Farmácia, nutrição e suplementos alimentares – Desafios e oportunidades
- Webinar – Gestão da saúde da Mulher na Farmácia: Contraceção & infeções vaginais
- Webinar – Intervenção da Farmácia na Cessação Tabágica
- Curso *online* de Insuficiência Cardíaca
- Formação Caudalie®: Linha Vinergetic C<sup>+</sup>

Com o estágio tomei conhecimento de diversas plataformas *online*, que disponibilizam regularmente este tipo de formações, permitindo-me continuar a complementar a minha formação tornando-me cada vez mais capaz de cumprir com sucesso as minhas funções enquanto farmacêutica.

### **2.3.3 Medicamentos Hospitalares**

Num contexto de pandemia por COVID-19, em que é fundamental restringir os contactos entre as pessoas e as suas deslocações, o Ministério da Saúde passou a permitir que as farmácias, com “carácter excecional e temporário”, fornecessem medicamentos hospitalares aos doentes em regime de ambulatório <sup>(12, 13)</sup>.

Apesar de durante o estágio não ter tido oportunidade de fazer a dispensa deste tipo de medicamentos, que apenas poderia ser realizada por um farmacêutico, foi uma oportunidade de contactar com medicamentos que de outra maneira não seria possível.

Na Farmácia São Sebastião, a quantidade de utentes que solicitava a entrega dos seus medicamentos hospitalares na farmácia não era muito significativa, no entanto creio que é algo que cada vez será mais expressivo, pois é uma prática que torna todo o processo mais cómodo para o utente.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Pandemia de COVID-19**

O período de realização do meu estágio coincidiu com a fase de maior incidência de COVID-19 verificado em Portugal, com recordes sucessivos de novos casos diários.

O farmacêutico está, diariamente, em contacto com um número significativo de utentes, tendo um elevado risco de contrair a infeção. Com o início da realização dos TRAg na Farmácia São Sebastião, este risco aumentou. Assim, foi necessário reforçar ainda mais as medidas de proteção individuais e coletivas na farmácia.

O uso de máscara e de acrílicos dificultavam imenso a comunicação com o utente, tornando os atendimentos e a transmissão da mensagem uma tarefa complicada.

Para além disto, muitos utentes evitavam deslocar-se à farmácia na tentativa de reduzir os seus contactos de risco. Parte destes utentes beneficiariam imenso de um acompanhamento regular da parte de um profissional de saúde, de forma a monitorizar os seus problemas de saúde. Apesar dos esforços para manter um normal funcionamento dos serviços, a própria realização de rastreios foi afetada. Os rastreios são uma importante forma de acompanhar e prevenir certas patologias.

#### **2.4.2 Receitas manuais e subsistemas de saúde**

A prescrição através de receitas manuais é um método que está a entrar em desuso. No entanto estas ainda são uma regularidade no dia-a-dia da farmácia.

Estas receitas exigem do farmacêutico uma atenção redobrada. É necessário verificar o nome e número de SNS do utente, o seu plano de comparticipação, a justificação para a sua utilização ao invés da prescrição eletrónica, a vinheta e assinatura do médico prescriptor e ainda se se encontra dentro da validade (30 dias após a prescrição). Estas seguem também regras específicas, só podendo ser prescritos um máximo 4 medicamentos distintos, não excedendo 2 embalagens de cada (fora as exceções previstas). Só assim podemos garantir a sua comparticipação na farmácia <sup>(14)</sup>.

Com este tipo de prescrição, o farmacêutico tem de introduzir manualmente os medicamentos prescritos, que não são fáceis de interpretar devido à caligrafia muitas vezes elegível.

Todas estas particularidades originam facilmente erros na dispensa dos medicamentos e problemas na sua comparticipação, que seriam evitáveis se fossem substituídas pela receita eletrónica.

Para além disto a variedade de subsistemas de saúde que existem é considerável. É fundamental que haja um conhecimento aprofundado destes de forma a evitar constrangimentos aquando do atendimento.

### 2.4.3 Medicamentos rateados e produtos esgotados

Regularmente se verificam problemas na disponibilidade de certos medicamentos. Foram então desenvolvidas várias estratégias para mitigar esta indisponibilidade. Apesar destes esforços, durante o estágio fui constantemente confrontada com problemas de medicamentos esgotados ou rateados. Alguns destes problemas eram facilmente solucionáveis através da simples troca por outro laboratório ou até mesmo por um medicamento genérico ao invés do original. No entanto o utente nem sempre estava disposto a esta troca e em certas situações nem era possível realizá-la sem contactar o médico prescritor.

Estas situações acabavam por afetar tanto a farmácia como os seus utentes, que não têm os seus pedidos satisfeitos, podendo mesmo chegar a afetar a sua terapêutica habitual.

## 3. Casos Práticos

### Caso Prático n.º I

E.R., utente do sexo masculino, 45 anos, após ter recuperado de infeção por SARS-CoV-2 dirige-se à farmácia à procura de um medicamento que o ajude a aliviar a tosse persistente que tem sentido. Comecei por perguntar se a tosse que sentia era uma tosse seca ou se notava que se tratava de uma tosse produtiva, com expetoração. O utente afirmou que sentia alguma expetoração, mas tinha dificuldade em expulsá-la. Após confirmar que não se encontrava a tomar nenhuma medicação, sugeri a toma de Fluimucil<sup>®</sup>, comprimidos efervescentes que contém 600 mg de Acetilcisteína.

A Acetilcisteína tem uma ação mucolítica, fluidifica as secreções, facilitando assim a sua excreção. Deve ser tomado um comprimido efervescente, dissolvido em meio copo de água, de preferência à noite. Aconselhei a reforçar o consumo de água pois também contribui para a fluidificação das secreções. Se ao fim de 7 dias não notasse qualquer melhoria, aconselhei o utente a consultar um médico <sup>(15)</sup>.

Para além disto, durante o atendimento, o utente confessou que mesmo após ter recuperado da infeção, tem sentido um cansaço extremo e dificuldade de concentração e de memória, que tem afetado o seu desempenho no trabalho. Perante isto aconselhei ao utente a toma do multivitamínico “Centrum Plus Ginseng & Gingko”, que tem na sua composição extratos de Ginseng e Ginkgo Biloba, que, juntamente com o elevado teor em vitaminas do complexo B (nomeadamente vitamina B5), vão ajudar a manter o desempenho mental normal assim como contribuir para o normal metabolismo produtor de energia. É aconselhada a toma diária de 1 comprimido, ao pequeno-almoço preferencialmente <sup>(16)</sup>.

## **Caso Prático n.º 2**

F.J., utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia com queixa de congestão nasal, sensação de pressão no rosto que lhe chegava a provocar alguma dor de cabeça. Referiu ainda que chegou a suspeitar de infeção por SARS-CoV-2, no entanto já tinha realizado teste e o resultado tinha sido negativo.

Perante esta situação percebi tratar-se de uma crise de sinusite. Desta forma aconselhei a toma de Sinutab II<sup>®</sup>, que é constituído por 500 mg de paracetamol e 30 mg de cloridrato de pseudoefedrina. O Paracetamol, pela sua ação analgésica vai atuar no alívio da dor de cabeça. A Pseudoefedrina, por ser um fármaco simpaticomimético vai provocar vasoconstrição nasal, diminuindo tanto a congestão nasal como a produção de muco <sup>(17)</sup>. Informei a utente de que poderia tomar 1 comprimido de 4 em 4 horas ou, se não se sentisse aliviada, poderia tomar 2 mas teria de aumentar o intervalo entre as tomas para 6 horas <sup>(17)</sup>. Aconselhei ainda a lavagem regular da mucosa nasal com água do mar hipertónica, conforme sentisse necessidade, uma vez que tem também uma ação descongestionante.

## **Caso Prático n.º 3**

C.R., utente do sexo feminino, 32 anos, solicita um suplemento alimentar que ajudasse na prevenção de infeção urinária. Refere que tem vontade constante de urinar e, quando o faz tem uma sensação de desconforto e ardor. É comum para ela ter infeções urinárias por isso sabia identificar os sintomas. Queria algum produto que evitasse a evolução da infeção e a consequente toma de antibiótico.

Sugeri então a toma de Lactoflora<sup>®</sup> Uro. Este suplemento possui probióticos, que inibem a proliferação de bactérias patogénicas, extrato de arando vermelho, que impede a adesão das mesmas ao trato urinário e vitamina C que ao acidificar a urinar contribui também para este efeito. Deve ser tomada 1 cápsula após o pequeno-almoço, durante pelo menos 15 dias <sup>(18)</sup>.

Para além disso alertei para a importância de ingerir bastante água ao longo do dia de forma a ajudar na eliminação das bactérias patogénicas.

Se a utente, ao fim de 15 dias, não notasse melhorias, aconselhei-a a consultar um médico pois seria necessário recorrer ao antibiótico.

## **Caso Prático n.º 4**

C.F., utente do sexo feminino, idade entre os 20 e os 30 anos, dirige-se à farmácia solicitando a pílula do dia seguinte.

Questionei a utente se utilizou algum método contraceptivo. Esta respondeu que toma a pílula, no entanto encontrava-se na semana de pausa e esqueceu-se de retomar a toma. Durante a relação não utilizou preservativo. Afirmou ainda que a relação tinha ocorrido há menos de 24 horas.

Tendo em conta a avaliação que fiz do caso constatei que havia risco de gravidez. Assim, depois de me assegurar que a utente não tinha problemas de saúde nem se encontrava a tomar nenhuma medicação, aconselhei a toma de Navela<sup>®</sup>, comprimido que contém 1,5 mg de Levonorgestrel<sup>(19)</sup>. Expliquei que este atuava por bloqueio da ovulação<sup>(20)</sup> e, por isso, no caso de já ter ocorrido gravidez, o comprimido não a ia interromper. Alertei para os possíveis efeitos secundários, como cefaleias, perturbações na hemorragia de privação e vômitos. No caso deste último ocorrer num período de 3h, a utente teria de repetir a toma<sup>(20)</sup>.

Aconselhei a utente a retomar imediatamente a toma da pílula e durante 7 dias utilizar adicionalmente o preservativo. Apesar das irregularidades na hemorragia de privação serem comuns após a toma da Contraceção de Emergência Hormonal, aconselhei ainda a utente a realizar um teste de gravidez no caso de esta atrasar mais de 5 dias<sup>(19)</sup>.

### **Caso prático n.º 5**

J.A., utente de 40 anos, dirige-se à farmácia afirmando que na escola do filho, de 10 anos, havia um surto de pediculose. O filho já há uns dias que apresentava bastante prurido no couro cabeludo e depois de ter feito a inspeção desta zona verificou que efetivamente existiam tanto piolhos como lêndeas.

Desta forma sugeri fazer tratamento com o creme Nix<sup>®</sup>, que contém permetrina a 1% p/p. Este creme deve ser aplicado após lavagem do cabelo e deixado atuar. Após 10 minutos deve-se enxaguar bem o cabelo e, com a ajuda de um pente apropriado, pentear o cabelo ainda húmido para remover os parasitas e lêndeas mortas<sup>(21)</sup>. Este tratamento deve ser repetido após 14 dias para garantir que todos os piolhos são mortos<sup>(21)</sup>. Durante estes dias sugeri que o cabelo da criança fosse penteado regularmente sobre uma toalha branca (mais fácil para detetar os parasitas), de forma a garantir que o tratamento tinha sido eficaz<sup>(22)</sup>.

Aconselhei ainda a lavar todo o vestuário utilizado a 60°C e substituir a roupa da cama da criança para evitar possíveis contágios<sup>(22)</sup>.

#### **4. Conclusão**

Este estágio foi bastante importante para perceber a complexidade de uma Farmácia Comunitária e o importante papel que o Farmacêutico Comunitário tem na população. A variedade de tarefas que são realizadas na farmácia vão muito para além daquilo que é perceptível pelo utente, e, apesar de sermos preparados para estas durante o nosso percurso académica, só com esta vertente prática é que conseguimos entender realmente o seu funcionamento.

A Farmácia Comunitária sempre foi, e cada vez mais é um local onde os utentes depositam imensa confiança. Assim, nós, como Farmacêuticos Comunitários, temos obrigação de estarmos em constante formação de forma a podermos garantir à população um aconselhamento e atendimento de qualidade. Com este estágio consegui perceber a verdadeira importância de um Farmacêutico Comunitário, que não se deve limitar apenas à cedência do medicamento, este tem um papel crucial na saúde e bem-estar do utente e da comunidade em geral.

Finalmente agradecer a toda a equipa da Farmácia São Sebastião, pelos ensinamentos que me transmitiram e pela forma como me acolheram. Acabo este estágio com a certeza que tive, não só, um crescimento profissional como também pessoal, tendo adquirido várias competências que serão essenciais para o futuro exercício da profissão.

## 5. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos – A Farmácia Comunitária [Acedido a 11 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Ministérios da Economia e da Saúde – Portaria n.º769/2004, de 1 de julho. Lisboa: Diário da República n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01, páginas 4016-4017. [Acedido a 23 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://data.dre.pt/eli/port/769/2004/07/01/p/dre/pt/html>
3. Ordem dos Farmacêuticos – Norma específica sobre manipulação de medicamentos [Acedido a 23 de março de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c\\_n006\\_00\\_norma\\_especifica\\_sobre\\_manipulacyay\\_o\\_de\\_medicamentos\\_20991760195afd9cafc3f20.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyay_o_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf)
4. Ordem dos Farmacêuticos – Norma Geral sobre Preparação Individualizada da Medicação (PIM) [Acedido a 28 de março de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_01\\_0\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_01_0_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
5. Glintt – Software [Acedido a 28 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/mercados/Pharma/software/Paginas/Software.aspx>
6. AGUIAR, António Hipólito – **A Gestão da Farmácia – Ultrapassar os Novos Desafios**. 2ª Edição. Lisboa: Hollyfar – Marcas e Comunicação, Lda., 2009. ISBN 978-989-96318-0-9.
7. Serviço Nacional de Saúde – Programa de Troca de Seringas [Acedido a 19 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>
8. Serviço Nacional de Saúde – DGS | Programa Troca de Seringas [Acedido a 19 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/12/05/programa-troca-de-seringas-2/>
9. Programa de Troca de Seringas – Manual de Procedimentos [Acedido a 19 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/programatrocaseringas/manual-de-procedimentos-pts/manual-de-procedimentos-do-programa-de-troca-de-seringas1.aspx>



10. VALORMED – Processo [Acedido a 20 de março de 2022]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
11. Ordem dos Farmacêuticos – Campanha de vacinação contra a gripe sazonal 2021/2022 [Acedido a 18 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/campanha-de-vacinacao-contr-a-gripe-sazonal-2021-2022/>
12. Saúde – Gabinete da Ministra. Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril. Lisboa: Diário da República n.º 69/2020, 3º Suplemento, Série II de 2020-04-07, páginas 2-3. [Acedido a 25 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/4270-c-2020-131246680>
13. Ordem dos Farmacêuticos – Saúde regula dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias. [Acedido a 25 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/saude-regula-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-nas-farmacias-comunitarias/>
14. INFARMED – Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde [Acedido a 22 de março de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=)
15. INFARMED, I.P – Resumo das Características do Medicamento – Fluimucil®, [Acedido a 3 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
16. Centrum – Centrum Plus Ginseng & Gingko [Acedido a 3 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.centrumvitaminas.com.pt/produtos/multivitaminicos/centrum-gingseng-gingko/>
17. INFARMED, I.P – Resumo das Características do Medicamento – Sinutab II®, [Acedido a 4 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
18. Lactoflora – Lactoflora® Uro [Acedido a 3 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.lactoflora.pt/sobre/item/24-lactoflora%C2%AE-uro.html>
19. Ordem dos Farmacêuticos – Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência [Acedido a 1 de abril de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_especifica\\_sobre\\_a\\_intervencao\\_farmaceutica\\_na\\_contracecao\\_de\\_emergencia\\_7929677925ab147ce85c39.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf)

20. INFARMED, I.P – Resumo das Características do Medicamento – Navela<sup>®</sup>, [Acedido a 1 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
21. INFARMED, I.P – Resumo das Características do Medicamento – Nix<sup>®</sup>, [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
22. SNS 24 – Piolhos [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível na Internet <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-da-pele/piolhos/#sec-6>

## **Parte II**

### **Relatório de Estágio em Análises Clínicas**

Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra



Sob orientação da Professora Doutora Ana Miguel Matos

## **Lista de Abreviaturas**

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

LACUC – Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

UC – Universidade de Coimbra

## I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), proporciona-nos uma sólida formação teórica nas mais diversas áreas da saúde e do medicamento, que se reflete no variado leque de saídas profissionais que este curso apresenta.

Apesar da forte componente laboratorial característica do MICF na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), a realização de estágio curricular no último ano é uma oportunidade de melhor consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos, num contexto de maior proximidade ao mercado de trabalho.

Para além do estágio em Farmácia Comunitária, graças aos diversos protocolos que a FFUC possui com as mais variadas entidades, os alunos têm oportunidade de realizar estágio noutra área podendo explorar outras vertentes daquela que é a profissão farmacêutica.

Optei por realizar estágio na área das Análises Clínicas, no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC).

Muitas vezes o farmacêutico é associado apenas ao medicamento e tratamento, ficando esquecido o papel que ele poderá ter, previamente, no diagnóstico e monitorização de patologias. Esta minha escolha incidiu, então, na vontade de explorar outras vertentes do domínio farmacêutico e compreender a importância que o farmacêutico tem no funcionamento de um laboratório de análises clínicas.

O LACUC foi criado em outubro de 1983, tendo estado durante muitos anos localizado na FFUC, no pólo III. Atualmente todo o laboratório foi transferido para o Edifício da Faculdade de Medicina no pólo I, onde já possuía um Posto de Colheitas <sup>(1)</sup>.

Os seus serviços são destinados à comunidade em geral. Para além do importante papel que tiveram, e continuam a ter, na testagem à COVID-19, têm serviços na área do diagnóstico laboratorial, e em vários domínios da investigação científica, nomeadamente nas áreas de Imunologia, Hematologia, Microbiologia, Endocrinologia e Bioquímica <sup>(1)</sup>.

O estágio no LACUC decorreu entre os meses de maio e julho de 2022, tendo tido a duração de 420h, sob orientação da Professora Doutora Ana Miguel Matos. No decorrer do estágio contei com a colaboração de toda a restante equipa técnica, que foi incansável na integração na equipa e na transmissão de conhecimentos.

Neste relatório irei apresentar uma análise SWOT (*Strenghts* = Pontos Fortes, *Weaknesses* = Pontos Fracos, *Opportunities* = Oportunidades e *Threats* = Ameaças) relativamente ao estágio decorrido no LACUC, tendo em conta o seu funcionamento e atividades realizadas.

## **2. Análise SWOT**

### **2.1 Pontos Fortes**

#### **2.1.1 Planificação do período de estágio**

O processo das análises clínicas pode ser dividido em 3 fases: Fase Pré-analítica, Fase Analítica e Fase Pós-analítica <sup>(2)</sup>. O estágio foi estruturado de maneira a acompanhar este processo, e a própria amostra, de forma lógica.

Nas primeiras semanas estive envolvida, essencialmente, na Fase Pré-analítica, correspondente a todas as etapas anteriores à análise da amostra. Estão incluídas nesta fase o pedido do exame pelo médico, a preparação do paciente já no laboratório, a colheita da amostra e o seu transporte e triagem <sup>(2)</sup>.

Inicialmente fomos colocados na receção do laboratório para fazer a receção do utente e o seu registo no sistema Apollo. Neste momento é importante informar o utente dos cuidados que deverá ter na altura da colheita (necessidade de estar em jejum ou não, particularidades relativamente à prática de exercício físico, entre outros cuidados mais específicos. É aqui que são impressas as etiquetas que vão acompanhar as amostras biológicas. Estas etiquetas contêm o nome completo do utente e um código de barras único, composto por letras e números, que dão indicação do tipo de exame que é requerido. É essencial garantir que a correspondência entre a identificação utente e o exame está correta.

O utente segue então para a sala de colheita. Nesta sala o técnico que vai recolher a amostra faz confirmação da correspondência do utente com a etiqueta. Depois de identificado o exame requerido, tem de se garantir que se seguem os protocolos específicos do respetivo exame e que é feita a correta identificação dos tubos e outros contentores de amostras biológicas necessários. Aqui tive a oportunidade de realizar colheita de amostras de exsudato nasofaríngeo para a realização de testes PCR para pesquisa de genoma de SARS-CoV-2 e testes rápidos de pesquisa de Ag de SARS-CoV-2. No caso das colheitas de sangue, apesar de não ter realizado, pude observar a sua complexa técnica e especificidade.

Depois de recolhida a amostra, esta é então adequadamente acondicionada e segue para o laboratório para ser preparada para análise.

Numa segunda fase do estágio fomos participando cada vez mais ativamente nas Fases Analítica e Pós-Analítica.

Das primeiras tarefas que nos foi inculcida foi a realização dos testes rápidos de pesquisa de Ag de SARS-CoV-2 e introdução dos respetivos resultados no sistema. Estes sairiam mais tarde no boletim de análises que o utente receberia por *e-mail*.

As manutenções diárias e semanais dos vários equipamentos existentes no laboratório, assim como verificações dos reagentes, calibrações e controlos necessários ao seu correto funcionamento, são tarefas de extrema importância e nas quais fomos envolvidos também desde muito cedo.

Com o tempo fomos tendo um papel cada vez mais ativo na programação dos equipamentos e “na iniciação das análises”, assim como em algumas das técnicas manuais.

No fim de ter os resultados, é necessário validá-los, avaliar a necessidade de repetição e inserir no sistema, que posteriormente seria confirmado pela Professora Doutora Ana Miguel Matos ou pela Dra. Patrícia Madaleno.

### **2.1.2 Automação laboratorial**

O LACUC está munido de equipamentos analíticos inovadores, possuindo um nível de automação bastante elevado, que traz benefício à atividade do laboratório.

A adoção deste nível de tecnologia representa um notável ganho de produtividade, havendo possibilidade de analisar várias amostras em simultâneo, até mesmo vários testes em simultâneo, o que permite uma redução dos custos e uma maior rapidez na obtenção dos resultados <sup>(3)</sup>. Para além disso, há uma redução das técnicas manuais, o que pode refletir-se numa diminuição dos erros do operador. A redução do manuseamento das amostras traduz-se numa maior segurança dos resultados obtidos, refletindo-se assim numa maior qualidade para o laboratório <sup>(3)</sup>.

Falando agora um pouco de alguns dos equipamentos mais utilizados:

- O Architect – Abbott, é um aparelho composto por 2 módulos, que permitia, no mesmo aparelho, realizar análises bioquímicas e imunológicas. Possui um *software* bastante intuitivo, que nos avisa em tempo real de problemas que possa haver com a amostra ou os reagentes (falta de volume, bolhas...). Realiza as análises através de

fotometria, potenciometria, turbidimetria<sup>(4)</sup>. Depois de realizadas as calibrações, controlos e da amostra preparada, o aparelho é capaz de ler o código de barras da amostra e automaticamente saber que análises são pretendidas.

- Au480<sup>®</sup> – Beckman Coulter, aparelho para análise de alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente glucose, colesterol total, HDL, triglicédeos, GOT, GPT, GGT, ALP, bilirrubina, UA. Este aparelho funciona por fotometria <sup>(5)</sup>.
- Vidas<sup>®</sup> – Biomérieux, onde se realizavam os testes imunoenzimáticos, segundo o princípio ELFA (Teste Imunoenzimático por Fluorescência) <sup>(6)</sup>.
- DxH 500 – Beckman Coulter, destinado à realização de hemogramas <sup>(7)</sup>. A contagem e avaliação do tamanho de partícula é feita com recurso ao Princípio de Coulter <sup>(8)</sup>. O aparelho emite alarmes quando deteta alguma anormalidade nas células e cabe aos colaboradores avaliar a necessidade de repetição e de realização de esfregaço sanguíneo.
- Allinity m – Abbott – permite, através da realização de testes RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction), detetar a presença de SARS-CoV-2 em amostras de exsudato nasofaríngeo e de saliva <sup>(9)</sup>. É possível obter resultados em 115 min <sup>(10)</sup>.

### **2.1.3 Dinamismo e integração na equipa**

O LACUC é composto por uma equipa jovem, dinâmica, capazes de criar um ambiente bastante descontraído, o que facilitou a minha integração e me deixou à vontade para colocar todas as dúvidas que me surgissem.

Pude contar, desde o início, com o auxílio de todos os elementos da equipa, que se mostraram sempre disponíveis para me acompanhar e partilhar comigo os seus conhecimentos.

A coesão da equipa reflete um espírito de aprendizagem constante que me motivou ao longo de todo o estágio.

### **2.1.4 Contacto com várias áreas**

As Análises Clínicas contactam com diversas vertentes do nosso plano de estudos, o que me permitiu aprofundar conhecimentos nestas áreas. Posso destacar as áreas de microbiologia e de hematologia, que envolviam, essencialmente, técnicas manuais.

No caso da hematologia, o exame mais frequentemente realizado era o hemograma. O hemograma consiste na contagem e avaliação das células sanguíneas, utilizando como amostra



o sangue total. Determinam-se parâmetros como a concentração da hemoglobina, hematócrito, a contagem dos glóbulos vermelhos, leucócitos e plaquetas. Depois de colhido o sangue para tubo de EDTA, e de ser homogeneizado, prossegue-se à realização do hemograma no aparelho DxH 500.

No caso de os valores se mostrarem alterados, é efetuada uma lâmina de esfregaço sanguíneo, que posteriormente será corada, para observar ao microscópio ótico de forma a confirmar estes resultados do hemograma. Nos esfregaços observávamos essencialmente o tamanho dos glóbulos vermelhos e plaquetas, a morfologia dos glóbulos vermelhos, e a quantidade e tipologia de leucócitos.

Dentro do ramo da Microbiologia, das análises mais requeridas e nas quais tínhamos a maior autonomia, era a análise sumária da urina. Idealmente é utilizada a 1<sup>a</sup> urina da manhã, para um frasco destinado à colheita. Primeiramente realizava-se a análise sumária da urina, em que se utiliza uma tira de reagentes própria para urina, composta por diversas áreas que contém diferentes reagentes, que em contacto com a urina modificam a sua coloração. São determinados alguns parâmetros como a densidade, pH, Hemoglobina, Glicose, Proteínas e Nitritos. Após a realização da tira de teste, a amostra de urina é centrifugada e é descartada a maioria do sobrenadante. Depois de suspender o precipitado, é observado ao microscópio para contagem dos eritrócitos, leucócitos, células epiteliais e quaisquer artefactos que possam existir <sup>(11)</sup>.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.1 Impossibilidade de realizar todas as análises no LACUC**

Algumas análises, por serem raras no contexto em que se insere o LACUC, não justificavam a aquisição de certos equipamentos ou reagentes pelo laboratório. Isto implicava que algumas amostras tivessem de ser enviadas a outros laboratórios para a sua análise.

Para além de representar uma despesa acrescida ao laboratório, o envio do boletim de análises ao utente tornava-se mais tardio. No que diz respeito à nossa experiência enquanto estagiários, não tínhamos oportunidade de observar a realização destas análises, o que seria uma mais-valia para a nossa experiência.

### **2.2.2 Pouca divulgação do LACUC**

Tendo em conta a situação pandémica, que veio alterar o funcionamento do laboratório, e a recente mudança de localização do LACUC, não foi possível uma divulgação assertiva das suas atividades e retoma do normal funcionamento das instalações.

Durante a maior parte do período de realização do estágio, a procura por parte dos utentes era escassa, o que se refletia na carga de trabalho. Isto resultou em menos oportunidades de observar a realização de análises.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Localização e Parcerias**

O LACUC está localizado no polo I da Universidade de Coimbra (UC), na Faculdade de Medicina, junto aos consultórios médicos dos Serviços de Saúde e Segurança no Trabalho da UC. Esta proximidade aos clínicos prescritores permite que haja um encaminhamento direto dos utentes para o LACUC para realização das suas análises e um fácil esclarecimento de algumas situações ou interpretação de resultados.

Para além disso, tem uma forte relação com a UC, participando em várias atividades da comunidade escolar. Teve um papel fundamental na criação do Centro de Testagem COVID-19 da UC para realização de testes em massa à comunidade UC. Outro exemplo é o protocolo feito entre a UC e a Federação Portuguesa de Judo, participando na testagem de diagnóstico da Covid-19 aos seus atletas, treinadores e restantes participantes<sup>(12)</sup>.

O LACUC é, ainda, laboratório parceiro do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, participando em vários estudos, nomeadamente na identificação e monitorização de variantes do SARS-CoV-2.

### **2.3.2 Pluralidade de formações académicas**

As análises clínicas são uma área de uma complexidade extrema, tornando-se um ambiente bastante diversificado no que diz respeito às formações académicas dos seus colaboradores.

O LACUC nomeadamente, tinha profissionais técnicos de análises clínicas, da área das ciências bioanalíticas, biologia e ciências farmacêuticas.

O contacto com esta diversidade de profissionais pode ser uma oportunidade de aprendizagem mútua e partilha de conhecimentos entre os colaboradores. Para além disso, por ser uma área bastante concorrida por outros profissionais que não os farmacêuticos, pode ser um incentivo à nossa especialização e qualificação.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Pandemia de COVID-19**

A pandemia veio alterar o normal funcionamento do laboratório. O diagnóstico desta doença passou a ser prioritário, e todas as outras análises foram interrompidas por tempo indeterminado.

O início do nosso estágio coincidiu com o período em que as outras atividades começaram a ser retomadas no LACUC, estando a própria equipa ainda a adaptar-se ao retomar da normalidade.

### **2.4.2 Duração do estágio**

As análises clínicas são uma área bastante complexa, que implica conhecimentos em diversas áreas da saúde e do medicamento.

O estágio em Análises Clínicas teve a duração de 3 meses. Apesar de me ter permitido relembrar vários conceitos e a adquirir bastante conhecimento nesta área, senti que foi insuficiente para ganhar autonomia dentro deste ambiente.

## **3. Conclusão**

Com a oportunidade que a FFUC dá aos seus alunos de explorarem outras vertentes do setor farmacêutico, é possível criar profissionais cada vez mais competentes e preparados para ingressar no mercado de trabalho.

Muitas vezes esquece-se o papel que o farmacêutico pode ter na área das Análises Clínicas.

A realização de estágio nesta área é, na minha opinião, um fator diferenciador, que me permitiu ter uma visão mais abrangente do papel do farmacêutico na sociedade e que, certamente, veio enriquecer-me como futura profissional.

Faço um balanço positivo deste estágio, penso que consegui complementar e sustentar vários conceitos e conhecimentos que adquiri ao longo do MICEF, sempre num contexto prático e real.

Para terminar, quero agradecer a toda a equipa do LACUC, que tiveram um papel fundamental no sucesso desta minha primeira experiência na área das Análises Clínicas.

#### 4. Referências Bibliográficas

1. FFUC Faculdade de Farmácia – Laboratório de Análises Clínicas [Acedido a 24 de setembro de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.uc.pt/ffuc/laboratorios\\_e\\_servicos/lab\\_analises\\_clinicas](https://www.uc.pt/ffuc/laboratorios_e_servicos/lab_analises_clinicas)
2. FAISCA, M. – **Desafios da Acreditação do Laboratório Clínico**. In: CONGRESSO DE CONTROLO DA QUALIDADE LABORATORIAL PARA PAÍSES DE LÍNGUA PORTUGUESA, 2, 2017
3. NewsLab – Os Benefícios da Automação na medicina laboratorial [Acedido a 3 de outubro de 2022]. Disponível na Internet: <https://newslab.com.br/os-beneficios-da-automacao-na-medicina-laboratorial/>
4. ARCHITECT – ARCHITECT *ci* System Specifications [Acedido a 20 de outubro de 2022]. Disponível na Internet: <https://cdn.pepperapps.io/diagnostics-cms/public/5fc549120>
5. Beckman Coulter – AU480 Chemistry Analyzer [Acedido a 20 de outubro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.beckmancoulter.com/products/chemistry/au480>
6. Biomérieux – VIDAS® [Acedido a 20 de outubro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.biomerieux.pt/produto/vidasr>
7. Beckman Coulter – DxH 500 Hematology Analyzer [Acedido a 21 de outubro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.beckmancoulter.com/products/hematology/dxh-500>
8. Beckman Coulter – O Princípio de Coulter [Acedido a 21 de dezembro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.beckman.pt/resources/technologies/flow-cytometry/history/coulter-principle>
9. Abbott – ALINITY m SARS-CoV-2 ASSAY [Acedido a 21 de outubro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.molecular.abbott/int/en/alinity-m-sars-cov-2-assay>
10. Abbott molecular – Alinity m [Acedido a 21 de outubro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/alinity-m-product-overview>
11. TAVARES, C. – **Avaliação sumária da urina**. In: Curso de Nefrologia Pediátrica, Guimarães. A criança com doença nefro-urológica. 2017.
12. Notícias UC – Covid-19: Laboratório de Análises Clínicas da UC testa participantes no Campeonato da Europa de Judo [Acedido a 23 de outubro de 2022]. Disponível na

Internet: <https://noticias.uc.pt/artigos/covid-19-laboratorio-de-analises-clinicas-da-uc-testa-participantes-no-campeonato-da-europa-de-judo/>

## **Parte III**

### **Monografia**

“Modulação da Microbiota urinária como alternativa  
no combate a Infecções Recorrentes”

Sob orientação da Professora Doutora Eduarda Silveira

## Resumo

As infecções do trato urinário são consideradas uma das infecções mais comuns na comunidade, afetando milhões de pessoas anualmente em todo o mundo.

A maioria deste tipo de infecções afeta sobretudo o trato urinário inferior, manifestando-se com sintomas leves. Os agentes etiológicos responsáveis pelas infecções do trato urinário podem, no entanto, ascender ao trato urinário superior e entrar na corrente sanguínea causando sepsis.

As Infecções Urinárias Recorrentes afetam, maioritariamente, as mulheres, e têm como principal agente etiológico *Escherichia coli*. Um fator importante para a sua patogenicidade é a capacidade de formarem comunidades bacterianas intracelulares, e originarem biofilmes, o que compromete a eficácia da terapêutica.

A primeira abordagem na prevenção de Infecções Urinárias Recorrentes, deverá ser o aconselhamento ao doente, no que diz respeito aos fatores de risco e à adoção de medidas não antimicrobianas. No entanto, na maioria dos casos não é suficiente, sendo necessário recorrer à profilaxia com antimicrobianos a longo prazo. Este método, apesar de ser o mais utilizado atualmente, tem associados diversos inconvenientes, dos quais se pode destacar a promoção da resistência aos antimicrobianos. É, por isso, urgente o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para prevenção e tratamento deste tipo de infecções.

Recentemente, como alternativa à terapêutica convencional tem sido sugerido que a modulação da microbiota urinária constitui uma nova abordagem promissora para debelar as infecções urinárias recorrentes. Atualmente, encontra-se documentado que o equilíbrio da microbiota urinária residente tem um importante impacto na saúde urológica e na homeostase do trato urinário. Assim, a sua modulação surge como alternativa aos tratamentos convencionais, nomeadamente através da utilização de probióticos. Também a vacinação ou formulações de extrato de arando vermelho, D-Manose e estrogénio demonstraram eficácia no tratamento de infecções urinárias recorrentes.

Esta monografia tem por objetivo, recorrendo a uma revisão bibliográfica da literatura científica disponível, elucidar sobre a perspetiva atual quanto à influência da Microbiota urinária no desenvolvimento de infecções do trato urinário recorrentes e a eficácia e segurança de abordagens terapêuticas, que incluem a sua modulação.

**Palavras-chave:** Infecção Urinária Recorrente, Trato Urinário, Biofilme, Microbioma, Urobioma, Resistência aos antibióticos, Lactobacilos.

## **Abstract**

Urinary tract Infections are considered one of the most common infections in the community, annually affecting millions of people around the world.

Most of these types of infections mainly affect the lower urinary tract, manifesting themselves with mild symptoms. The etiological agents responsible for urinary tract infections can, however, ascend to the upper urinary tract and enter the blood stream causing sepsis.

Recurrent Urinary Infections mostly affects women, and have *Escherichia coli* as the main etiological agent. An important factor for their pathogenicity is their ability to form intracellular bacterial communities, and originate biofilms, which compromises the effectiveness of the therapy.

The first approach in the prevention of Recurrent Urinary Tract Infections should be counseling the patient about risk factors and the adoption of non-antimicrobial measures. However, in most cases, this is not enough, requiring long-term antimicrobial prophylaxis. Despite being nowadays the most commonly used method, it has several disadvantages, one of which being the promotion of resistance to antimicrobials. It is therefore urgent to develop new therapeutic options for the prevention and treatment of this type of infection.

Recently, as an alternative to conventional therapy, it has been suggested that the modulation of the urinary microbiota is a promising new approach to combat recurrent urinary tract infections. It is currently documented that the balance of the resident urinary microbiota has an important impact on urological health and urinary tract homeostasis. Thus, its modulation appears as an alternative to conventional treatments, namely through the use of probiotics. Vaccination or formulations of cranberry extract, D-Mannose and estrogen have also been shown to be effective in the treatment of recurrent urinary infections.

This monograph aims, using a bibliographic review of the available scientific literature, to elucidate the current perspective regarding the influence of the urinary microbiota in the development of recurrent urinary tract infections and the efficacy and safety of therapeutic approaches, which include its modulation.

**Keywords:** Recurrent Urinary Infection, Urinary Tract, Biofilm, Microbiome, Urobiome, Antibiotic Resistance, Lactobacili.



## **Lista de Abreviaturas**

e.g – *exempli gratia*

EAU – *European Association of Urology* (Associação Europeia de Urologia)

ESBL –  $\beta$ -lactamases de espectro alargado

HLyA – Alfa-hemolisina

ITU – Infecções do Trato Urinário

IUr – Infecções Urinárias Recorrentes

NK – Natural Killers

RAM – Resistência aos antimicrobianos

SXT – Sulfametoxazol + Trimetoprim

TGU – Trato Genitourinário

TU – Trato Urinário

UPEC – Uropathogenic *Escherichia Coli*

## I. Introdução

Entre as infecções mais comuns encontram-se reportadas as infecções do trato urinário (ITU) <sup>(1,2)</sup>, atingindo cerca de 150 milhões de pessoas anualmente em todo o mundo <sup>(3)</sup>. As ITUs ocorrem mais frequentemente no gênero feminino, que no masculino, devido a diferenças anatômicas, observando-se um aumento da sua incidência com a idade ou atividade sexual <sup>(1,2)</sup>. Entre as várias espécies bacterianas responsáveis para o desenvolvimento das ITU, são de destacar *Escherichia coli*, responsável pela maioria das ITUs não complicadas e complicadas (75%), entre outras como *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* <sup>(2,4,5)</sup>.

Adicionalmente, a persistência silenciosa de comunidades bacterianas intracelulares, ou de reservatórios quiescentes nas células do epitélio urogenital pode contribuir para o desenvolvimento de Infecções Urinárias Recorrentes (IUr) <sup>(6,7)</sup>.

As IUr caracterizam-se pela ocorrência de mais de 2 episódios em 6 meses ou 3 episódios em 12 meses <sup>(5)</sup>.

Recentemente, foi proposta uma explicação para a causa das IUr, que se prende com a alteração permanente do uroepitélio que ocorre durante uma infecção crônica e se mantém após antibioterapia, resultando na expressão de centenas de genes e proteínas, que antes não existiam <sup>(6)</sup>.

Atualmente, a forma mais comum de prevenir as IUr é através da profilaxia com antibióticos <sup>(5)</sup>. Contudo, acarreta consequências graves como o contributo para o aumento da resistência aos antimicrobianos (RAM) <sup>(1,5)</sup>. E, por esta razão, é de extrema importância o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para prevenção e tratamento deste tipo de infecções (e.g. vacinas, imunomoduladores, nutracêuticos, probióticos e bacteriófagos) <sup>(5)</sup>.

Também a descoberta da composição da microbiota urinária e compreensão do seu papel protetor, contribui para novas abordagens terapêuticas, pois é cada vez mais claro, que a sua modulação pode ser uma importante alternativa à utilização de antibióticos no tratamento e prevenção de IUr <sup>(8)</sup>.

Neste contexto é objetivo desta monografia rever a bibliografia científica, atualmente disponível, sobre a Modulação da microbiota urinária como alternativa terapêutica eficaz aos antimicrobianos no tratamento da IUr.

## 2. Infecções Urinárias Recorrentes

### 2.1 Etiologia e Epidemiologia

O Trato Urinário (TU) tem como função captar, transportar, armazenar e excretar produtos do metabolismo e resíduos. É constituído pelos rins, ureteres, bexiga e uretra, que têm como função manter a homeostase. O TU divide-se em TU superior (rins e ureteres) e inferior (bexiga e uretra). A maioria das ITU manifestam-se no TU inferior podendo ocorrer uretrite ou cistite. Contudo, quando ocorre migração ascendente do agente etiológico para o TU superior resulta em pielonefrite e uma vez alojado nos rins pode entrar na corrente sanguínea e causar sepsis <sup>(1,4,6,9)</sup>.

As IUr têm uma elevada incidência e são classificadas como Infecções do trato urinário complicadas <sup>(9)</sup>. Afetam sobretudo o género feminino, que apresenta uma suscetibilidade 14 vezes superior ao masculino <sup>(10)</sup>. Cerca de 26% das mulheres apresentaram recorrência da infeção durante os 6 meses após episódio inicial de infeção urinária <sup>(1)</sup>.

Estima-se que o pico de incidência de ITU inferior ocorra em mulheres com idade entre os 18 e os 39 anos, sendo que as que são mediadas por *Escherichia coli* apresentam um maior risco de recorrência nos seis meses seguintes à infeção primária <sup>(11)</sup>. Também se encontra descrito na literatura científica, que a maioria das estirpes de *E. coli* responsáveis pelas ITUr pertencem à *E.coli* Uropatogénica (UPEC) <sup>(6)</sup>. O que conduz a uma elevada prescrição e consumo de antimicrobianos por longos períodos de tempo, promovendo não só alterações do microbioma normal urogenital e gastrointestinal como a seleção de bactérias resistentes aos antimicrobianos e, por essa razão, é de extrema importância a existência de novas abordagens terapêuticas para o tratamento das IUr <sup>(10)</sup>.

### 2.2 Patofisiologia

A ITU inferior, desenvolve-se quando ocorre colonização da uretra por uropatogénicos <sup>(7)</sup>, que migram até à mucosa da bexiga <sup>(4,7)</sup> e aí provocam uma reação inflamatória designada por cistite <sup>(4)</sup>. Associada à patogenidade destas bactérias destacam-se os fatores de virulência de que são portadoras e, que facilitam a colonização e subsequente desenvolvimento de infeção <sup>(12)</sup>.

As bactérias responsáveis por estas infeções, normalmente têm à sua superfície adesinas <sup>(4)</sup>, presentes nas extremidades das pili <sup>(12)</sup>, que são responsáveis pela sua virulência <sup>(4)</sup>. Estas reconhecem e ligam-se a recetores específicos no uroepitélio mediando a sua adesão e posterior colonização <sup>(7)</sup>. Podem apresentar uma especificidade distinta para recetores do TU

superior e inferior, permitindo que as bactérias ascendam aos rins e até mesmo, que atravessem a barreira epitelial tubular, alcançando a corrente sanguínea <sup>(7)</sup>.

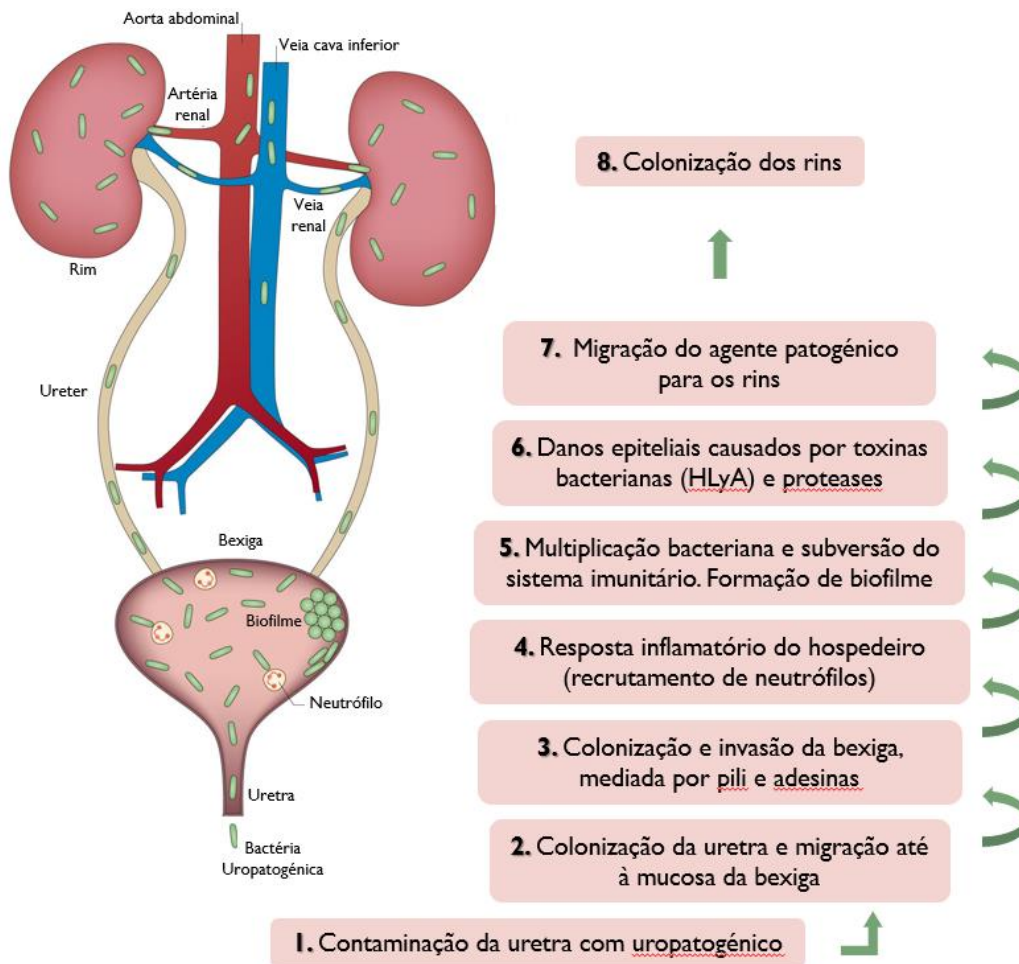
Após a colonização do epitélio, estas bactérias produzem toxinas, que têm um papel importante na sua sobrevivência. No caso da UPEC, podemos destacar a alfa-hemolisina (HlyA), que promove a lise das células hospedeiras, através da formação de poros, permitindo o aproveitamento dos seus nutrientes para uso da bactéria. A exfoliação epitelial, mecanismo de disseminação da UPEC, é também da responsabilidade desta toxina. Para além de permitir a exposição de camadas mais profundas do uroepitélio, possibilitando o acesso a reservatórios intracelulares quiescentes (conjunto de bactérias não replicantes, que podem permanecer viáveis por meses), a HlyA permite que haja disseminação de UPEC para outros hospedeiros através da urina excretada (Figura 1) <sup>(7)</sup>.

Relativamente às adesinas da UPEC, podem-se destacar:

- tipo I: permite a colonização do TU inferior e liga-se às células do uroepitélio, induz rearranjo da actina e a consequente internalização bacteriana <sup>(5,7)</sup>;
- tipo P: A colonização dos rins depende da sua expressão <sup>(7)</sup>. Facilita que *E. coli* atravesse a barreira epitelial e entre na corrente sanguínea. Leva à formação de comunidades bacterianas dentro do lúmen tubular, causando hemaglutinação dos eritrócitos e, consequente diminuição da taxa de filtração glomerular. Este conjunto de processos vai modificar o peristaltismo e está associado a pielonefrite <sup>(5)</sup>;
- tipo UpaB: facilita a adesão das bactérias às proteínas da matriz extracelular <sup>(5)</sup>.

Nos doentes que têm tendência a desenvolver IUr, verificou-se que a adesão das bactérias às células uroepiteliais encontra-se aumentada <sup>(5)</sup>.

Outro mecanismo proposto para as IUr está relacionado com a capacidade destas bactérias invadirem as células da bexiga, onde se replicam e formam comunidades bacterianas intracelulares <sup>(5,13)</sup> originando a formação de biofilme <sup>(13,14)</sup>. A capacidade das pili promoverem interações entre as próprias bactérias é importante para este mecanismo <sup>(7)</sup>. Desta forma, os uropatogénicos ficam protegidos contra os mecanismos de defesa imunológicos, são promovidas mutações <sup>(14)</sup> e alterações morfológicas (adoção de morfologia filamentosa em vez da sua forma bacilar), tornando-se resistentes ao ataque dos neutrófilos e assim contribuindo para a recorrência de ITU mediadas por UPEC (Figura 1) <sup>(5,7)</sup>.



**Figura I** – Mecanismo pelo qual ocorre uma ITU. (Imagem adaptada <sup>(7)</sup>)

### 2.3 Fatores de Risco

Entre os diferentes fatores de risco para o desenvolvimento de ITU e persistência de IU podem ser enumerados o histórico de ITU, vida sexual ativa, idade, género, imunidade, predisposição genética, alterações/defeitos anatómicos, cateterismo uretral, higiene e exposição a antimicrobianos <sup>(1,4,6,7,15)</sup>.

#### ITU prévia

É um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de IUr <sup>(1,15,16)</sup>.

#### Género:

O género feminino mostra uma maior suscetibilidade, principalmente devido à sua anatomia (possui uretras mais curtas) <sup>(4)</sup>. Também a gravidez, particularmente se existe histórico de ITU, fator adicional de risco para a evolução de pielonefrite, ou a menopausa, devido à menor ou ausência de produção de estrogénio, ou a presença de infeção vaginal <sup>(1,15,16)</sup>.

## **Vida sexual ativa**

Utilização de espermicidas que podem contribuir para desequilíbrios da flora vaginal, ou a existência de vários parceiros <sup>(1,4,15)</sup>. Também a utilização de diafragma pode comprometer o volume de fluxo urinário <sup>(16)</sup>.

## **Imunidade**

Doentes imunocomprometidos também são mais suscetíveis a desenvolverem ITU como é o caso de diabéticos, doentes com transplante renal ou outras situações clínicas em que sejam administrados imunossupressores <sup>(16)</sup>.

## **Predisposição genética**

Predisposição genética para o desenvolvimento de IUr, geralmente relacionados com a suscetibilidade das células epiteliais do hospedeiro à adesão bacteriana <sup>(1,17)</sup>.

## **Alterações/defeitos anatômicos**

Defeitos anatômicos ou funcionais como bexiga hiperativa ou incontinência urinária, ou reconstrução do aparelho urogenital, podem contribuir para estase, obstrução e refluxo urinário <sup>(1,7,16)</sup>.

## **Cateterismo uretral**

A colocação de cateter uretral, promove a deslocação da flora bacteriana para a bexiga permitindo a invasão bacteriana. Também pode provocar danos nos tecidos, expondo locais de ligação para as adesinas <sup>(5,15,16)</sup>. Adicionalmente, ocorre indução da resposta imunológica do indivíduo, levando à acumulação de fibrinogênio no cateter, promovendo a fixação de uropatogénicos <sup>(7)</sup>. Esta é uma das infeções com maior incidência adquiridas em ambiente hospitalar <sup>(6,7)</sup>.

## **Higiene**

A má higiene, ou higiene incorreta são um fator de risco, que pode contribuir para o desenvolvimento de ITU e IUr, tal como a utilização de produtos não adequados para a higienização íntima <sup>(1)</sup>.

## **Exposição a antimicrobianos**

Observa-se, a nível mundial, que os antimicrobianos cada vez mais apresentam decréscimo da sua eficácia na terapêutica das ITU, devido ao surgimento de estirpes multirresistentes, que se têm disseminado através da transferência horizontal de genes, constituindo uma preocupação global de saúde pública <sup>(7)</sup>.

## 2.4 Mecanismos de Defesa

A urina tem características físico-químicas que a protegem de bactérias patogénicas. São elas: a osmolaridade, quando associada a pH baixo (inferior a 5), a presença de ácidos orgânicos e o elevado nível de ureia <sup>(4,5,18)</sup>.

É aconselhado aos utentes uma elevada ingestão de água, cerca de 1,5 Litro por dia e um esvaziamento frequente da bexiga, pois a própria micção e um elevado fluxo de urina são um mecanismo de defesa uma vez que eliminam, eficazmente, a maioria da população bacteriana <sup>(4,5,11)</sup>.

De forma a impedir a invasão da mucosa, existem à superfície das células epiteliais inibidores de adesão de bactérias, nomeadamente mucopolissacarídeos da proteína *Tamm-Horsfall* <sup>(5)</sup>. Esta proteína é produzida pelos nefrónios e secretada na urina. Tem a capacidade de se ligar às adesinas do tipo I de *E. coli*, provocar a sua agregação e, assim, impedir que estas se liguem às células uroepiteliais. Consegue ainda ligar-se aos neutrófilos e aumentar a função fagocítica <sup>(18)</sup>.

O processo de exfoliação das células infetadas, abordado anteriormente, é também um mecanismo de defesa <sup>(5)</sup>. Este processo, mediado pela HLyA, permite a expulsão, através da urina, das células infetadas e por sua vez do uropatógeno presente nessas células <sup>(7)</sup>.

## 2.5 Sintomas e Diagnóstico

Os sintomas característicos de uma IU inferior são disúria, aumento na frequência de urinar, dificuldade em iniciar o fluxo da urina e hematuria. Quando a infeção evolui e ascende ao TU superior, podem ser verificados sintomas como febre, arrepios, náuseas, vómitos e até mesmo dores nas costas <sup>(4)</sup>.

O diagnóstico deve ser feito com base nos sintomas clínicos e nos resultados do exame à urina através de uma tira reativa <sup>(3, 15)</sup>. Normalmente estes são suficientes para estabelecer um diagnóstico <sup>(1)</sup>, com exceção das mulheres idosas, uma vez que estes sintomas podem não estar relacionados com cistite <sup>(15)</sup>.

A realização de urocultura está recomendada em pacientes com sintomas atípicos ou que não tenham respondido a tratamento prévio. Para além disso, há certas situações que também o exigem, como no caso de grávidas e crianças, ou situações em que há um elevado risco de RAM, como em infeções complicadas, pielonefrites, ou infeções recidivantes na mulher <sup>(1,15,19)</sup>.

Para a análise da urina é necessária uma amostra limpa, com poucas células epiteliais uma vez que a presença destas é sinal de que a amostra não veio diretamente da uretra. Isto pode ser

conseguido através do “desperdício” do início do fluxo da urina. A amostra deve ser enviada imediatamente para o laboratório ou refrigerada em condições adequadas de forma a evitar o crescimento das bactérias <sup>(4)</sup>.

No teste com tira reativa são avaliados vários parâmetros. Um dos parâmetros é o pH. Este deve encontrar-se entre 4,5 e 8, valores acima destes podem indicar presença de bactérias portadoras da enzima urease, que se traduz num aumento do pH urinário. É determinado também o nível de nitritos, que confirma diretamente a presença de bactérias portadoras da enzima nitratase (responsáveis por reduzir nitratos em nitritos). Para além destes é quantificada a esterase leucocitária, libertada pelos leucócitos, no entanto estes podem estar presentes devido a outras desordens. Pode ser também avaliada a presença de sangue, sendo útil para distinguir uma IU de outros problemas, que não causem hematúria <sup>(4)</sup>.

Em casos específicos pode ser necessário recorrer a técnicas de imagem, nomeadamente em casos de hematúria persistente, historial de pedras nos rins <sup>(1)</sup>, ou até mesmo em pacientes, que não respondam à antibioterapia nas primeiras 72h <sup>(3)</sup>.

### **3. Antibioterapia nas ITU e Resistência aos antimicrobianos**

#### **3.1 Terapêutica convencional nas ITU**

Mesmo sem tratamento, a maioria das ITU são auto-limitadas, especialmente com o aumento do consumo de água <sup>(4)</sup>.

É crucial incentivar o uso correto de antimicrobianos, não só para diminuir o risco de resistência aos mesmos, como também para diminuir os seus efeitos adversos como por exemplo: gastrointestinais (náuseas e diarreia), urticária ou erupção cutânea <sup>(20,21,22)</sup>.

A grande maioria dos médicos em Portugal optam por terapias curtas ou tratamentos de dose única, uma vez que têm uma eficácia igual ou até mesmo superior, comparativamente, aos tratamentos prolongados. Para além disso, há uma melhor adesão do doente à terapêutica, facilitando, assim, o seu cumprimento e reduzindo a possibilidade de promover o desenvolvimento de resistências <sup>(11)</sup>.

Atualmente, a primeira linha de tratamento é a Fosfomicina com uma concentração de 3 g em dose única, pivmecilinam 400 mg 3 vezes ao dia durante 3-5 dias, ou nitrofurantoína 100 mg 2 vezes ao dia durante 5 dias <sup>(15)</sup>. A nitrofurantoína deve ser usada com precaução em idosos e não deverá ser prescrita quando o pH da urina se apresentar superior a 7, característico de infeções causadas por *Proteus spp*, <sup>(19,21)</sup>.



Como alternativa, é aconselhada a combinação entre Sulfametoxazol com Trimetoprim (SXT), também conhecido como cotrimoxazol, 800/160 mg duas vezes ao dia durante 3 dias <sup>(15)</sup>.

Outras opções, como associação de amoxicilina com ácido clavulânico, cefalosporinas e quinolonas, só devem ser utilizados em casos específicos, que impeçam a utilização das opções referidas <sup>(15,19)</sup>.

Em caso de recidiva, a terapêutica deve ser alterada para um antibiótico de outra classe havendo avaliação prévia da suscetibilidade do agente etiológico <sup>(19)</sup>.

### **3.2 A antibioterapia como profilaxia nas IUr**

A primeira abordagem junto dos doentes com histórico de IUr, deve ser, o aconselhamento, relativamente aos fatores de risco e à importância da adoção de medidas não anti-microbianas. Quando tal não é suficiente, pode ser necessário recorrer à profilaxia com antibióticos a longo prazo. A profilaxia com antimicrobianos tem-se mostrado ser a mais eficaz nestas situações, sendo capaz de diminuir a recorrência destes episódios em cerca de 85% quando comparado com doentes submetidos a terapêutica com placebos <sup>(5,15)</sup>.

A Associação Europeia de Urologia (EAU), defende duas abordagens distintas, igualmente eficazes, para a realização de profilaxia com antimicrobianos nestas situações <sup>(15)</sup>: a profilaxia pós-coito <sup>(15)</sup>, indicada em mulheres com episódios frequentes de ITU associados à atividade sexual <sup>(1)</sup>, que consiste na toma de antibiótico antes ou após a atividade sexual <sup>(20)</sup>; ou a profilaxia contínua de baixa dose por longos períodos <sup>(15)</sup>, que consiste na toma contínua de antimicrobianos em doses mais baixas do que as usadas no tratamento de infeções agudas <sup>(1)</sup>. Este tratamento pode ter uma duração entre 3 a 12 meses <sup>(15)</sup> e é recomendado que haja uma avaliação e monitorização durante todo este período <sup>(20)</sup>.

Também a seleção do antimicrobiano deve ser feita com base nos padrões de resistência local <sup>(15)</sup>.

É ainda referido na literatura científica que o agente antimicrobiano mais utilizado é a nitrofurantoína <sup>(9)</sup> (50-100 mg diariamente), ou Trimetoprim (100 mg diariamente) <sup>(1,15)</sup>.

Apesar da eficácia demonstrada por esta abordagem terapêutica, muitos indivíduos voltam a ter uma recidiva quando o tratamento é descontinuado <sup>(1,15)</sup> especialmente quando é habitual terem pelo menos 3 episódios de ITU por ano <sup>(15)</sup>.

A profilaxia com antibióticos está, inevitavelmente, associada a diversos efeitos secundários e vários inconvenientes que devem ser discutidos com os pacientes antes de iniciarem o

tratamento: representa um custo elevado, obriga à toma de medicação adicional, existe risco de possíveis alergias e reações cruzadas com outros medicamentos, aumenta a probabilidade de superinfecção por leveduras e de crescimento excessivo de *clostridioides* gastrointestinal, pode levar a alterações do microbioma normal vaginal e do trato gastrointestinal e, por fim, pode promover a emergência de patógenos urinários resistentes a antimicrobianos, aumentando os custos dos cuidados de saúde e colocando em risco a saúde e segurança do doente (1,5,10,20).

### **3.3 Resistência aos antimicrobianos mediada por *E. coli***

Nos últimos 20 anos a RAM por uropatógenos aumentou significativamente (20), culminando em ITUs cada vez mais graves e de difícil resolução (23). Tal contribuiu para uma elevada taxa de resistência, que levou a que vários antibióticos começassem a ser evitados no tratamento empírico, como as fluoroquinolonas e SXT (23). Encontra-se documentado que *E. coli* tem manifestado um aumento gradual e sustentado da sua resistência a alguns dos antibióticos de maior uso na comunidade (11). O padrão de resistências pode variar entre regiões geográficas, e em Portugal são, com frequência, superiores às dos países nórdicos e da comunidade europeia em geral (11,24,25).

#### **3.3.1 Trimetoprim em associação com Sulfametoxazol**

Durante mais de 20 anos o trimetoprim associado ao sulfametoxazol foi a 1ª linha de tratamento de ITU. Nos últimos anos tem apresentado uma taxa de resistência, que ronda os 15% na região mediterrânica e europeia. Foi então aconselhada a sua substituição por outros antibióticos, o que resultou num decréscimo da sua resistência em vários países, no entanto não é ainda suficiente para se retomar a sua normal prescrição (26). Em Portugal deve ser evitado pois *E. coli* apresenta uma taxa de resistência superior a 20% (11).

O mecanismo responsável pela resistência ao SXT envolve principalmente a expressão de bombas de efluxo, degradação enzimática e alteração do local alvo. Estas alterações podem ocorrer quer por via de mutação cromossómica quer através de plasmídeos (26).

#### **3.3.2 Fluoroquinolonas**

A suscetibilidade às fluoroquinolonas verificou-se ser igual ou superior a 80% nos países da Europa central e do Norte, contrariamente a outras regiões, nomeadamente a região mediterrânica, onde ronda os 60% (26). Em Portugal, no ano de 2021, verificou-se que *E.coli* apresentava uma resistência às fluoroquinolonas de cerca de 22,5% (24).

Tal como no SXT, a aquisição de resistência às fluoroquinolonas pode ser tanto cromossômica, em que ocorre diminuição da absorção do fármaco e a expressão de bombas de efluxo, como plasmídica, através da codificação de proteínas associadas à resistência a fluoroquinolonas, como é o caso da Qnr, Aac (6')-Ib-cr, e bombas de efluxo, nomeadamente a QepA1 e a QepA2 <sup>(26)</sup>.

### 3.3.3 $\beta$ -lactâmicos

Um dos mecanismos de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos expressos pelas enterobactérias é a produção de  $\beta$ -lactamases (ESBL), enzima responsável pela perda de atividade dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, e são dos patogêneos encontrados com maior frequência <sup>(23)</sup>. Dentro das  $\beta$ -lactamases existem várias classes, classificados molecularmente, de A a D, e funcionalmente, tendo em conta a sua atividade contra os inibidores de  $\beta$ -lactamases <sup>(26)</sup>. Em Portugal, a resistência de *E.coli* a estes antimicrobianos é bastante elevada, principalmente no que diz respeito às aminopenicilinas, que no ano de 2021 era cerca de 52%. No caso das cefalosporinas, a resistência também começa a ser considerável, rondando os 13% <sup>(24)</sup>.

### 3.3.4 Fosfomicina e Nitrofurantoína

A Fosfomicina tem sido dos antibióticos preferenciais no tratamento de ITU precisamente por ter atividade contra patogênicos multirresistentes. A sua suscetibilidade é atualmente superior a 90%, incluindo *E.coli* produtoras de ESBL <sup>(26)</sup>. Nos casos em que há desenvolvimento de resistência, esta resulta essencialmente da mutação de enzimas bacterianas, incluindo a UDP GlcNAc enopiruvil transferase e a FosA <sup>(26)</sup>. A Nitrofurantoína apresenta uma taxa de resistência bastante baixa, variando entre 0 e 5%. Esta é mediada por bombas de efluxo OqxAB e genes *nfsA* e *nfsB*, que codificam nitrorredutases e são transferidos através de plasmídeos <sup>(26)</sup>.

## 3.4 A importância da escolha do antimicrobiano versus resistência aos antimicrobianos

A escolha do agente antimicrobiano deve basear-se nos dados de suscetibilidade local e/ou regional <sup>(27)</sup>. Os antibióticos de amplo espectro devem ser evitados e privilegiar os de espectro estreito assim como adaptar o tratamento necessário para a duração efetiva mais curta <sup>(20,27)</sup>. No caso de pacientes com IUr, como já referido anteriormente, é essencial a realização de cultura de urina e teste de suscetibilidade antimicrobiana devido à diversidade de potenciais patogênicos, tentando diminuir o risco de resistência microbiana e as complicações a si associadas <sup>(27)</sup>.

### **3.5 Fatores de risco para a seleção de bactérias multirresistentes**

Existem vários fatores que potenciam a multirresistência aos antimicrobianos nas ITU <sup>(23)</sup>. A exposição a antibióticos é o fator mais importante para a seleção destas resistências <sup>(26)</sup>. Dentro destes fatores podemos incluir hospitalizações, o uso prévio de antibióticos, cateterização uretral e a estadia em lares e residências séniores <sup>(23)</sup>. Os viajantes de áreas endémicas assim como os trabalhadores e cuidadores de pacientes, que se encontram em ambiente hospitalar, apresentam um maior risco de colonização por bactérias multirresistentes <sup>(26)</sup>.

Uma outra via de transmissão destas bactérias, que deve ser considerada são os ecossistemas. Estudos demonstraram que a ingestão de produtos de origem animal e vegetal pode levar à disseminação de genes de RAM, quer seja através do consumo de resíduos de antibióticos como das próprias bactérias portadoras de genes resistência a estes compostos <sup>(26)</sup>.

As infeções por bactérias multirresistentes estão a tornar-se cada vez mais uma importante fonte de mortalidade e morbilidade <sup>(9)</sup>. Tendo em conta que o uso abusivo de antibióticos está por detrás deste crescimento da resistência aos antibióticos <sup>(10)</sup>, é urgente o desenvolvimento de novas opções terapêuticas de forma a prevenir e tratar IU <sup>(5)</sup>.

## **4. Microbioma e Microbiota urinária**

### **4.1 Definição**

Ao longo das últimas décadas o termo Microbioma tem sofrido inúmeras alterações <sup>(28)</sup>, existindo atualmente variadíssimas definições <sup>(29)</sup>. As mais recentes incluem todas as moléculas produzidas pela comunidade de microorganismos existentes num determinado ambiente <sup>(8, 30)</sup>, agregando elementos estruturais, metabolitos, moléculas produzidas por hospedeiros coexistentes e até mesmo os seus elementos genéticos <sup>(28)</sup>. Estes grupos são dinâmicos e mudam em resposta aos mais diversos fatores ambientais <sup>(8)</sup>.

A Microbiota compreende todos os organismos vivos, que formam o microbioma <sup>(28)</sup> (bactérias, vírus e fungos) <sup>(31)</sup>. A Microbiota pode ser estudada isoladamente. O mesmo não acontece com o Microbioma, uma vez que todos os seus membros estão em constante interação <sup>(28)</sup>.

### **4.2 Desafios e contributos do estudo da Microbiota e Microbioma urinário**

O estudo do microbioma teve início com o projeto Human Microbiome (HMP) <sup>(13)</sup>, que teve como objetivo caracterizar os microbiomas do corpo humano em indivíduos saudáveis <sup>(14)</sup>.

Durante muitos anos, em condições normais <sup>(32)</sup>, a urina era considerada um fluido estéril <sup>(33, 34)</sup>, não sendo, por isso, incluída nos estudos do HMP <sup>(13,30)</sup>. Isto deve-se ao facto de as técnicas de cultura de urina utilizadas, consideradas *standard* <sup>(33)</sup>, apresentarem limitações na deteção de espécies bacterianas urinárias <sup>(34)</sup>.

Como resultado, o microbioma do Trato Urinário (TU) é dos menos estudados quando comparado com outros ecossistemas do nosso organismo <sup>(33)</sup>, o que torna difícil definir com precisão a sua composição <sup>(30)</sup>.

#### **4.2.1 Culturas de urina e Técnicas de sequenciação de DNA**

As culturas de urina *standard* apenas detetavam bactérias aeróbicas e de crescimento rápido <sup>(13, 32)</sup>. Com a evolução das técnicas de sequenciação de DNA <sup>(30)</sup> passou a ser possível detetar bactérias de crescimento lento <sup>(33)</sup>, e a esterilidade do TU, particularmente da bexiga, começou a ser contestada <sup>(8)</sup>.

A sequenciação do gene 16S rRNA <sup>(33)</sup>, método cultura-independente, é o principal procedimento utilizado para a deteção imparcial de DNA microbiano residente <sup>(8)</sup>. Tem no entanto a desvantagem de não diferenciar bactérias viáveis de não viáveis <sup>(29, 34)</sup>.

Por esta razão, é aconselhada a utilização conjunta de Expanded Quantitative Urine Culture (EQUC), método cultura-dependente <sup>(29)</sup>, que, para além de confirmar a viabilidade dos microorganismos <sup>(35, 36)</sup>, é capaz de detetar microorganismos anaeróbios de crescimento lento, ou que requeiram diferentes meios de cultura e condições de incubação <sup>(32)</sup>. Assim, é possível obter isolados e caracterizá-los posteriormente <sup>(36)</sup>.

#### **4.2.2 Método de colheita de amostra**

A escolha da técnica apropriada para colheita das amostras é crítica no estudo do microbioma <sup>(30)</sup>, pois vai influenciar diretamente os resultados obtidos <sup>(29,32)</sup>. A microbiota urinária, dependendo do método utilizado, pode consistir em espécies, que residem na bexiga, no TU ou no Trato genitourinário (TGU) <sup>(8)</sup>.

A maioria dos estudos que investigam o microbioma urinário baseiam-se na colheita de urina de jato médio para um recipiente estéril, ou no uso de um cateter transuretral <sup>(33)</sup>. No primeiro caso, apesar de ser uma técnica bastante conveniente e menos invasiva <sup>(29)</sup>, há um elevado risco de contaminação microbiana. Este é maior nas mulheres e tem origem nos tecidos vulvovaginais. Nos homens, o risco de contaminação é mais baixo e tem como fonte os tecidos próximos, como a uretra <sup>(30)</sup>. O uso de cateter contribui para a diminuição deste risco, sendo considerada, no entanto, uma técnica mais invasiva <sup>(30)</sup>. Pode ainda recorrer-se à aspiração

suprapúbica, por ser encarada como uma técnica, que garante uma maior esterilidade, apesar do seu carácter bastante invasivo e de os resultados serem muito semelhantes aos obtidos por cateterização <sup>(29)</sup>.

Perante o exposto, o método de recolha de amostras mais consensualmente recomendado nos estudos de investigação do microbioma é a cateterização transuretral <sup>(29,32)</sup>.

### 4.3 Caracterização da Microbiota

Quando comparada com outros nichos microbianos do nosso corpo, como o intestino, a microbiota urinária é menos abundante e diversa <sup>(30)</sup>, albergando entre 100 a 10<sup>5</sup> UFC/mL de urina <sup>(8)</sup>.

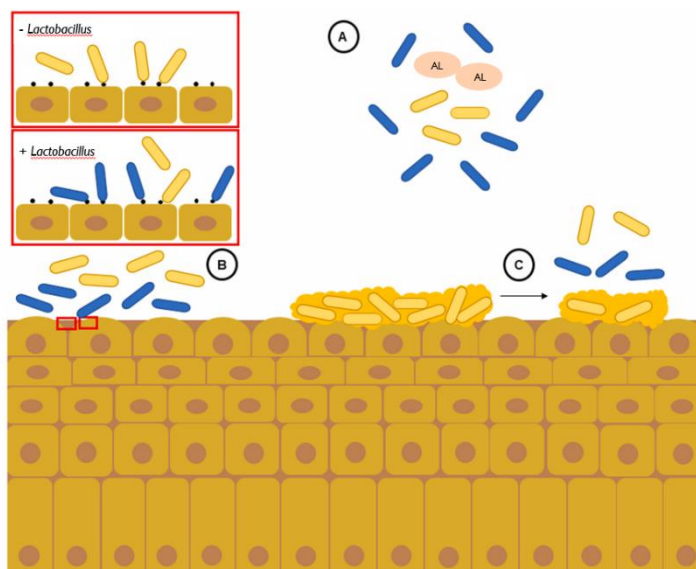
Entre indivíduos, foi observada uma elevada heterogeneidade <sup>(8,36)</sup>, tanto na abundância como na diversidade, que impede de definir uma comunidade microbiana genérica <sup>(8)</sup>. Isto pode justificar-se com a variedade de metabolitos urinários, os diferentes hábitos de micção e de higiene, ou até mesmo com o género do indivíduo, devido às diferenças nas estruturas anatómicas e na composição de hormonas e nos seus níveis <sup>(34)</sup>. A idade também é um fator a ter em conta pois, apesar de ser mais estável na idade adulta, a microbiota urinária está em constante evolução <sup>(32)</sup>.

Foi possível, todavia, tirar algumas conclusões relativamente a alguns géneros de bactérias predominantes, onde podemos incluir *Lactobacillus*, *Prevotella* <sup>(8,33)</sup>, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* <sup>(8)</sup> e *Gardnerella* <sup>(30,33)</sup>.

#### 4.3.1 Microbiota feminina

Como referido anteriormente, há indícios de que as microbiotas femininas e masculinas apresentam algumas diferenças entre si, principalmente no que diz respeito à predominância de alguns géneros de bactérias <sup>(30)</sup>. Alguns mostraram ser exclusivos de mulheres saudáveis <sup>(30)</sup>, nomeadamente *Lactobacillus*, *Gardnerella* e *Streptococcus* <sup>(36)</sup>. A maioria dos estudos relata *Lactobacillus* como o género predominante <sup>(30,34)</sup>. Relativamente à diversidade deste género, foram identificadas as espécies *L. mulieris*, *L. jensenni*, e *L. crispatus* <sup>(36)</sup>. Dentro destas, a maior comunidade corresponde a *L. crispatus* <sup>(36)</sup>, que se encontra diretamente relacionado com o estado de saúde do indivíduo <sup>(30)</sup>. Os Lactobacilos, graças aos seus produtos do metabolismo (ácido láctico e peróxido de hidrogénio) <sup>(13)</sup>, têm uma ação protetora contra a colonização de uropatogénicos <sup>(8)</sup>, interferindo com a sua adesão, crescimento e colonização <sup>(37)</sup>. Atualmente, encontram-se descritos 4 mecanismos deste efeito protetor <sup>(38)</sup>: modulação do ambiente químico local <sup>(8)</sup>, através da libertação de substâncias como o ácido láctico <sup>(8,38)</sup> que diminuem o

pH do TU criando um ambiente hostil para o desenvolvimento da maioria das bactérias patogênicas <sup>(12,39)</sup>; inibição da adesão de *E.coli* às células epiteliais através de competição pelos mesmos locais de ligação <sup>(38,40)</sup>; modulação dos fatores de virulência de UPEC (e.g. a formação de biofilme) <sup>(40)</sup> e a ativação do sistema imunitário inato <sup>(38)</sup>. Na Figura 2 encontram-se descritos os 3 primeiros mecanismos.



**Figura 2** – Interações entre uropatogênico e *Lactobacillus* que podem contribuir para a prevenção de ITU. (A) Efeito antimicrobiano através da produção de substâncias como ácido láctico (AL). (B) Inibição de ligação de bactérias às células epiteliais. (C) Limitação da formação de biofilme. (Imagem adaptada <sup>(40)</sup>)

*L. crispatus* está frequentemente associado à presença de algumas estirpes de *Gardnerella vaginalis* <sup>(36)</sup>. Contudo, *Gardnerella vaginalis* contém algumas estirpes patogênicas capazes de causar infecção, principalmente na mulher <sup>(30)</sup>.

Com menor frequência, em mulheres saudáveis, foi identificado *Atopobium vaginae* <sup>(30)</sup> e o gênero *Streptococcus* <sup>(35)</sup>, com destaque para *S. anginosus* <sup>(36)</sup>.

Como já referido, a microbiota é dinâmica. Verificou-se que, associado ao coito vaginal, há um aumento da frequência e abundância de *Streptococcus* e *Staphylococcus* <sup>(36,41)</sup>. O gênero *Streptococcus* pode estar associado a sexo oral, uma vez que é um componente comum da flora bucal, mas o coito vaginal é aquele que mais está associado a variabilidade da microbiota <sup>(41)</sup>.

Durante a menstruação, verificou-se um aumento de *Corynebacterium* <sup>(36,41)</sup>, *Actinomyces* <sup>(36)</sup> e *Staphylococcus*, membros da flora da pele, possivelmente explicados pela utilização de produtos de higiene feminina <sup>(41)</sup>.

As espécies *Finegolsia magna* e *Streptococcus anginosus* estão associadas à presença e severidade

dos sintomas urinários. Para além disso, podem ser associados a mulheres fumadoras <sup>(36)</sup>.

Apesar da constante evolução da microbiota, os géneros que se mostram mais estáveis ao longo do tempo são: *Lactobacillus*, *Gardnerella* e *Streptococcus*, por esta ordem. No caso do género *Lactobacillus*, este mostrou-se constante mesmo após as mulheres serem sujeitas a antibioterapia na ITU <sup>(36)</sup>.

Existe uma semelhança entre o urobioma feminino e o microbioma vaginal <sup>(13)</sup>, o que sugere que possam estar interligados <sup>(8)</sup>. A vagina poderá ser a principal fonte do urobioma, tendo em conta a proximidade anatómica entre esta e o trato urinário <sup>(30)</sup>.

É de referir que a maioria dos estudos são realizados em mulheres em idade fértil, sendo escassos os dados relativos a mulheres em pós-menopausa <sup>(42)</sup>.

No entanto, encontra-se documentado que, durante a menopausa, há uma redução na produção de estrogénio, o que leva a uma diminuição de glicogénio no epitélio vaginal, fonte de nutrição para os *Lactobacillus*. Isto reflete-se no decréscimo da abundância deste género nas mulheres pós-menopausa <sup>(14,42)</sup>. Para além deste, verifica-se um decréscimo na diversidade microbiana em geral <sup>(14)</sup>, o que já acontece noutros microbiomas <sup>(43)</sup>. Por outro lado observaram-se, em alguns casos, níveis mais significantes de *Mobiluncus* <sup>(14,43)</sup>.

#### **4.3.2 Microbiota Masculina**

No caso da microbiota masculina, é descrita como sendo um ambiente menos complexo <sup>(13)</sup>. É caracterizada pela predominância do género *Corynebacterium* <sup>(30,34)</sup>, *Streptococcus* e *Staphylococcus haemolyticus*. Também se identificaram *Lactobacillus* mas em menor proporção quando comparados com a Microbiota feminina <sup>(30)</sup>.

Em pacientes com mais de 70 anos, um estudo sugere que ocorre alteração da microbiota, tendo identificado *Proteiniphilum*, *Saccharofermentans* e *Parvimonas*, que não são frequente em indivíduos mais jovens <sup>(14)</sup>.

Os microorganismos presentes no urobioma masculino parecem assemelhar-se aos presentes no microbioma da pele <sup>(13)</sup>.

#### **4.4 Influência do microbioma urinário na IUr**

A contribuição do microbioma do TU nas IU e ITUr ainda não é totalmente compreendida e ainda não é claro como sofre alterações durante e após a infeção <sup>(8)</sup>.

Desequilíbrios na microbiota urinária podem ter impacto na saúde urológica em geral e na homeostase do TU <sup>(33)</sup>, associando-se a um risco aumentado de ITU <sup>(32)</sup>.

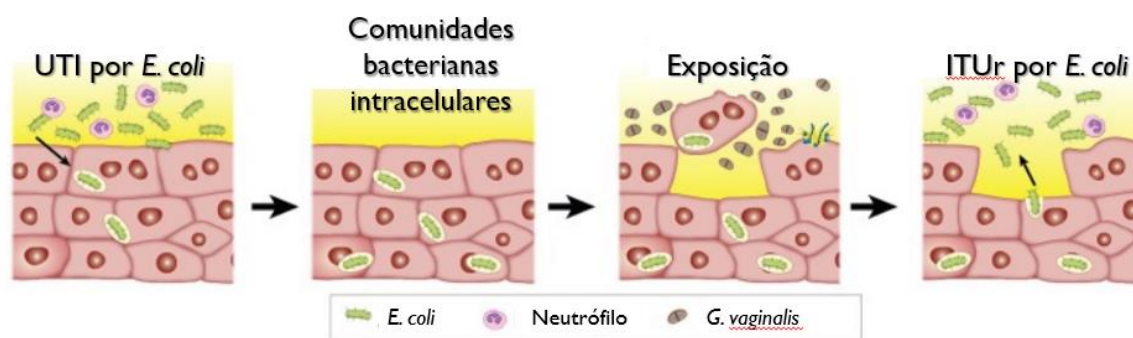


Quando realizados estudos comparativos entre pacientes com ITU e controlos saudáveis, foi possível tirar algumas conclusões:

Price *et al.*, (2016) concluíram que o grupo com ITU tinha uma microbiota enriquecida em espécies como *K. pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Aerococcus urinae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus anginosus* <sup>(44)</sup>;

Em 2018, Moustafa *et al.*, identificaram uma assinatura microbiana, que associaram à ITU, que inclui uropatogénicos como UPEC, Géneros *Klebsiella*, *Pseudomonas* e *Enterobacter* <sup>(45)</sup>.

Em mulheres portadoras de vaginose bacteriana, observou-se a presença de *Gardnerella vaginalis*, tendo sido estabelecida uma relação com uma maior probabilidade de sofrerem ITUr <sup>(13,30)</sup>. Mesmo que temporárias, exposições a este microorganismo são capazes de causar apoptose e exfoliação uroepitelial <sup>(46)</sup>, desencadeando ativação das comunidades bacterianas intracelulares de *E.coli*, que se encontram dormentes na bexiga, promovendo assim o desenvolvimento de ITUr (Figura 3) <sup>(30,46)</sup>. Adicionalmente, consegue provocar lesão renal mediada por recetores de interleucina-1, que persiste mesmo após a eliminação de *G. vaginalis* do trato urinário, sendo também associada a manifestações mais severas de ITUr e desenvolvimento de pielonefrites <sup>(46)</sup>. Terapias que reduzam a colonização de *G. vaginalis* podem proteger contra ITUr de *E.coli* <sup>(46)</sup>.



**Figura 3** – Ativação das comunidades bacterianas intracelulares de *E.coli* pela *G. vaginalis*. (Imagem adaptada<sup>(46)</sup>)

Relativamente ao género *Lactobacillus*, foi referido anteriormente que uma diminuição da sua abundância tem sido associada a estados patológicos <sup>(30)</sup>, uma vez que conferem um nível de proteção contra ITUs, impedindo a colonização de uropatogénicos <sup>(8)</sup>. O seu decréscimo é notório em mulheres na pós-menopausa, o que pode relacionar-se com a sua aparente predisposição para desenvolver ITUr <sup>(13)</sup>.

Por outro lado, algumas espécies de *Lactobacillus* podem ser patogênicas para o ser humano, como é o caso da *L. gasseri* <sup>(30)</sup>, estando presente com mais frequência em casos de incontinência urinária <sup>(47)</sup>.

## 5. Novas abordagens na terapêutica de IUr

### 5.1 Probióticos

A EAU sugere, como terapêutica não anti-microbiana na prevenção de IUr, a modulação do urobioma através de profilaxia com probióticos constituídos por *Lactobacillus* <sup>(15)</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, probióticos são todos os “microorganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem um efeito benéfico à saúde do hospedeiro” <sup>(48)</sup>.

De facto, as intervenções probióticas parecem mostrar segurança e eficácia no tratamento e prevenção de infeções urogenitais, quer seja quando utilizadas como alternativa aos antimicrobianos ou como coadjuvante da terapêutica <sup>(33,34)</sup>.

Nos casos em que estes são utilizados como coadjuvantes da terapêutica, deve haver uma separação de 2 a 4 horas entre os dois, de forma a evitar a destruição dos microorganismos comensais do TGI pelos agentes antimicrobianos <sup>(33)</sup>.

As possíveis vias de administração são a via oral, vaginal ou por instilação vesical. Nesta última o probiótico é administrado diretamente na bexiga, tornando-se mais vantajosa pois permite uma colonização direta do urobioma <sup>(30)</sup>.

Quando administrados por via oral, têm de ter a capacidade de resistir aos ácidos gástrico e biliar de forma a atingir o alvo e produzir os efeitos benéficos desejados <sup>(49)</sup>. Outra das vantagens do probióticos com *Lactobacillus* é a de terem a capacidade de resistir a níveis baixos de pH <sup>(50)</sup>.

A via de administração intravaginal garante uma viabilidade e colonização microbiana mais eficaz <sup>(51)</sup>. A problemática desta via passa pela necessidade, devido a restrições regulamentares na Europa, de registo dos probióticos como medicamentos ou produtos bioterapêuticos vivos, o que exige mais ensaios clínicos e testes mais dispendiosos <sup>(52)</sup>.

As recomendações relativamente ao uso dos probióticos ainda são limitadas, devido à necessidade de evidências robustas <sup>(33)</sup>. São necessários mais estudos de forma a tirar conclusões acerca da dose ótima a utilizar e da duração adequada de tratamento <sup>(15,49)</sup>.

Embora nem todas as estirpes mostrem ser capazes de restaurar a flora vaginal e prevenir a recorrência de infecções, foi demonstrada uma especial eficácia das estirpes *L. rhamnosus* GR-I, *L. reuteri* B-54, *L. reuteri* RC-14, *L. casei shirota*, *L. crispatus* CTV-05<sup>(15)</sup>, e *L. plantarum*<sup>(53)</sup>.

Relativamente aos óvulos vaginais, são uma nova abordagem promissora na administração de probióticos<sup>(38)</sup>. Foram realizados estudos com óvulos contendo *L. crispatus* CTV05<sup>(38,49)</sup>, *L. rhamnosus* GR-I<sup>(38,49,52)</sup>, e *L. reuteri* RC14<sup>(38,49)</sup> que, para além de se mostrarem bastante eficazes na prevenção de ITUr, apresentaram uma boa tolerância, sem grandes efeitos secundários, conseguindo diminuir os efeitos secundários do uso de antibióticos a longo prazo, como vaginites<sup>(38)</sup>, assim como a RAM<sup>(49)</sup>. Alguns pacientes foram capazes de manter uma resposta supressiva de cistite até 1 ano após a última administração de óvulos<sup>(37)</sup>.

A utilização de óvulos compostos por combinações de *L. crispatus* CTV-05 ou *L. rhamnosus* GR-I e *L. fermentum* B-54 foram das opções mais efetivas na prevenção de ITU em mulheres<sup>(49)</sup>.

Há uma imensidão de variáveis que precisam de ser tidas em conta nos estudos de forma a poderem ser incluídas recomendações nas diretrizes clínicas<sup>(33)</sup>. Desenhar estudos clínicos com coortes maiores<sup>(33)</sup>, ter em conta a variabilidade que pode existir entre as estirpes, na dosagem, possíveis erros na própria identificação da estirpe e a variabilidade entre os microbiomas dos indivíduos, que podem influenciar o resultado final<sup>(51)</sup>. É necessário avaliar isoladamente cada estirpe, avaliar os seus pontos fortes e limitações para tirar conclusões mais realistas<sup>(52)</sup>.

Nas opções comerciais, nomeadamente em Portugal, é comum a associação de probióticos com outras substâncias favoráveis na prevenção de ITUr<sup>(30)</sup>.

## 5.2 Vacinação

O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra uropatogénicos é de extrema importância na redução da taxa de mortalidade e morbidade assim como na redução de custos<sup>(54)</sup>.

O desenvolvimento de uma vacina apresenta bastantes dificuldades, entre elas: a larga heterogeneidade entre as estirpes de UPEC<sup>(32,54)</sup>; a falta de compreensão total dos mecanismos de imunidade do hospedeiro<sup>(32)</sup>; o risco de provocar efeitos secundários na flora intestinal normal; a complexidade e variedade de fatores de virulência de UPEC<sup>(54)</sup>.

Têm sido estudadas diversas possibilidades de vacinas: vacina inativada inteira (agente bacteriano inativado), vivas atenuadas e vacina inativada com subunidades do agente bacteriano (antígeno de superfície)<sup>(54)</sup>, com o objetivo, não de matar o agente infeccioso, mas sim de gerar

anticorpos e estimular o sistema imunitário contra o uropatogénico <sup>(5,32)</sup> sempre que este alcance o TU <sup>(55)</sup>.

A sua utilização tem mostrado conseguir reduzir as recorrências até 12 meses após a última toma. No entanto, falta avaliar outros fatores, como anormalidades urogenitais, a sua utilização em crianças e homens, assim como a sua eficácia a longo prazo <sup>(56)</sup>.

Atualmente existem 4 vacinas com resultados significativos <sup>(5)</sup>.

### **5.2.1 Uro-Vaxom® (OM-89)**

É uma das sugestões da EAU, pela sua segurança e eficácia, de prevenção antes de recorrer à profilaxia com antibióticos <sup>(15)</sup>.

Consiste numa cápsula oral, composta por 6 mg de bactéria liofilizada <sup>(56)</sup>, incluindo proteínas membranares de 18 estirpes de UPEC <sup>(32)</sup>. Estimula, de forma não específica, as células do sistema imunitário inato, induzindo uma resposta de defesa imunológica na bexiga <sup>(5)</sup>.

Esta estimulação passa pela ativação dos linfócitos B e das células *Natural Killers* (NK), dos macrófagos peritoneais e estimulação da fagocitose, juntamente com aumento de IgA nas secreções intestinais <sup>(57)</sup>.

Desta forma consegue aumentar a resistência ao desenvolvimento de ITU, evitando o uso de antimicrobianos e de anti-sépticos <sup>(57)</sup>. Nos casos em que não foi possível evitar a ITU, a sintomatologia mostrou-se diminuída <sup>(55)</sup>.

A posologia referida no Infomed indica 1 cápsula por dia, durante 3 meses consecutivos, tomada de manhã em jejum <sup>(57)</sup>. Tendo sido demonstrada eficácia a curto prazo <sup>(56)</sup>. Há estudos que defendem a realização de reforço entre 6 e 9 meses, durante os primeiros 10 dias de cada mês <sup>(56)</sup>.

Os efeitos adversos mais frequentes incluem cefaleias, diarreia, dispepsia e náuseas. Entre os menos frequentes verificaram-se reações de hipersensibilidade, dor abdominal, erupção cutânea, prurido e pirexia <sup>(57)</sup>.

### **5.2.2 Urovac®**

Apesar de ainda não ter entrado no ensaio clínico de fase III <sup>(55)</sup>, já é referenciada pela EAU como promissora na redução significativa do risco de ITUr quando comparada com placebo <sup>(15)</sup>.

Trata-se de uma vacina vaginal <sup>(32)</sup>, sob a forma de óvulo, contendo 10 estirpes de bactérias uropatogênicas inativadas pelo calor <sup>(5,15)</sup>. Estão incluídas seis estirpes de *E.coli*, e uma de *P. mirabilis*, *Morganella morganii*, *E.faecalis* e *K.pneumoniae*, *ex aequo* <sup>(32,56)</sup>.

A criação desta vacina polimicrobiana tem como objetivo oferecer uma proteção mais ampla, que não está limitada à UPEC, ao contrário da Uro-Vaxom <sup>(5)</sup>.

Relativamente à sua posologia, está indicada a toma de um óvulo semanal durante 3 semanas <sup>(56)</sup>. O efeito protetor, no entanto, mostra-se potenciado quando há um reforço da vacina <sup>(5,15)</sup>, que poderá ser feito mensalmente durante 3 meses <sup>(56)</sup>.

Os efeitos secundários relatados até agora incluem dor, sangramento, náusea e prurido vaginal <sup>(54)</sup>.

Existe ainda uma versão desta vacina mas de administração intramuscular, a **Strovac**<sup>®</sup> <sup>(32)</sup> que se encontra na mesma fase de ensaio clínico <sup>(55)</sup>.

### 5.2.3 ExPEC4V

Esta vacina deverá ter como alvo os fatores de virulência críticos para a colonização pelo uropatogénico. O antigénio O pode ser, então, utilizado como estratégia para ativação do sistema imunitário, tanto inato como adaptativo <sup>(5)</sup>.

Esta nova vacina foi desenvolvida com esse objetivo. Trata-se de uma injeção única intramuscular de 0,5mL <sup>(56)</sup>, tetravalente bioconjugada <sup>(55)</sup>, que tem na sua constituição quatro antigénios O de *E.coli* (O1A, O2, O6A e O25B) <sup>(5)</sup> conjugados com exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa* <sup>(32,56)</sup>.

Encontra-se ainda em ensaios clínicos, mas tem demonstrado uma eficácia promissora e com bastante segurança, sem efeitos secundários graves associados <sup>(55)</sup>.

### 5.2.4 Uromune<sup>®</sup> (MVI40)

Refere-se a uma vacina sublingual, polimicrobiana inativa, composta por *E. Coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris* e *E. faecalis* <sup>(5,32)</sup>.

Em estudos que se encontram em curso e embora considerados escassos e de amostragem limitada, mostrou uma redução de até 90% das recorrências <sup>(5)</sup>, podendo ter uma eficácia superior à profilaxia com antibioterapia <sup>(55)</sup>. No entanto, a escassez de estudos dificulta a sua recomendação para uso clínico <sup>(5)</sup>. A posologia considerada consiste em 2 doses, diariamente, durante 3 meses <sup>(56)</sup>.

#### 5.4 Extrato de Arando vermelho

A EAU considera as evidências clínicas que comprovam a sua eficácia fracas, admitindo, no entanto, a possibilidade da sua recomendação <sup>(15)</sup>. O Arando vermelho, *Vaccinium macrocarpon*, tem na sua composição glucose, frutose, antocianinas, flavonoides, terpenoides, catequinas, e ácidos orgânicos como ácido cítrico, ácido maleico e ácido quínico <sup>(58)</sup>. O ácido quínico, em particular, é responsável pela excreção de grandes quantidades de ácido hipúrico na urina, conhecido agente antibacteriano. Para além disso, em conjunto com os outros ácidos, tem a capacidade de acidificar a urina <sup>(58)</sup>, tornando o ambiente hostil para UPEC.

O extrato de Arando vermelho tem a capacidade de inibir as adesinas da UPEC <sup>(30)</sup>, através do impedimento da adesão das fímbrias uropatogénicas do tipo I e P ao uroepitélio, enfraquecendo a sua colonização e consequente patogenicidade <sup>(58,59)</sup>. Esta capacidade pode dever-se aos seus compostos como antocianidina/proantocianidina, descritos frequentemente como potentes antiadesivos <sup>(58)</sup> e antibacterianos de elevada relevância clínica <sup>(32)</sup>.

Para além da sua capacidade de anti-adesão, o Arando vermelho consegue estimular a defesa imunitária inata no rim, através da diminuição da secreção de proteína de Tamm-Horsfall. Consegue também suprimir a cascata inflamatória, podendo diminuir os sintomas relacionados com a infeção <sup>(59)</sup>.

Um outro mecanismo a ter em conta é a interação dos flavonoides com a microbiota intestinal, reservatório da maioria dos uropatogénicos. Esta interação pode levar à diminuição da colonização intestinal de UPEC, diminuindo assim a probabilidade de contrair ITU <sup>(59)</sup>.

A sua toma oral é segura, contudo, elevadas quantidades podem provocar diarreia. Deve ser utilizado com precaução em pessoas com nefrolitíase <sup>(32)</sup>.

O extrato de Arando vermelho conseguiu reduzir até 35% as recorrências de ITU. No entanto, mais uma vez, estes dados referem-se a mulheres jovens, não estando claro o seu efeito noutras populações <sup>(58)</sup>. Mantzorou e Giaginis (2018) concluíram que terá pouca eficácia em populações com elevado risco de desenvolver ITU <sup>(60)</sup>.

#### 5.5. D-Manose

A EAU reconhece o efeito benéfico da D-manose na prevenção de ITU, considerando a sua eficácia comparável à profilaxia com antibióticos, não havendo, no entanto, estudos suficientes que o confirmem <sup>(15)</sup>.

A D-manose é um açúcar metabolizado e excretado na urina <sup>(61)</sup> e um inibidor competitivo das fímbrias do tipo I das bactérias uropatogénicas <sup>(62)</sup>, saturando-as <sup>(63)</sup> e impedindo a sua adesão

ao uroepitélio <sup>(61,62)</sup>. Trata-se de uma alternativa aos antibióticos bastante segura, com poucos efeitos adversos descritos <sup>(62)</sup>. Há, no entanto, uma pequena percentagem de pacientes que relataram episódios de diarreia ou desconforto intestinal <sup>(63)</sup>.

Apesar destes resultados favoráveis, os estudos realizados até agora não abrangem uma população muito diversa, correndo o risco de apenas representarem mulheres jovens, em fase pré-menopausa <sup>(62)</sup>.

## 5.6. Estrogénio

A capacidade de prevenção de ITUr através da aplicação de creme vaginal de estriol (hormona feminina idêntica à produzida naturalmente) ou de anéis de silicone contendo estrogénio <sup>(62)</sup>, foi reconhecida pela EAU <sup>(15)</sup>.

Como já abordado, o estrogénio é de extrema importância no microbioma vaginal, já que a sua diminuição está associada a uma redução na abundância de Lactobacilos, que têm um efeito protetor do sistema urinário <sup>(62)</sup>.

O esquema terapêutico do creme deverá consistir na sua aplicação à noite nas primeiras duas semanas, seguida de uma redução para 2 aplicações semanais, num total de 8 semanas <sup>(62)</sup>.

Relativamente ao anel, efetua uma libertação contínua de estradiol por um período de 36 semanas, tendo mostrado uma eficácia superior ao creme <sup>(62)</sup>.

O estrogénio tem a vantagem de não ter efeitos adversos sistémicos, no entanto pode causar irritação local ou sangramentos mínimos <sup>(15)</sup>. Deve ter-se especial precaução em mulheres com histórico de tromboembolismo venoso, ou sobreviventes de cancro da mama <sup>(62)</sup>.

## 6. Alternativas disponíveis no mercado

Os suplementos que se encontram atualmente comercializados, apostam na combinação de várias das estratégias abordadas anteriormente. Expondo-se, de seguida, alguns exemplos, disponíveis em Portugal:

**Symbiosys® Cystalia** – constituído pelos probióticos *L. rhamnosus* e *L. plantarum* em conjunto com arando vermelho, que previnem a adesão de uropatogénicos à bexiga <sup>(64)</sup>.

**Lactoflora® Uro** – constituído por estirpes de *L. plantarum*, arando vermelho e vitamina C que, ao reagir com os nitratos presentes na urina, conduz à formação de

óxido de nitrogénio, que diminui o pH da urina e contribui para a eliminação de uropatogénicos <sup>(65)</sup>.

**Cistiless<sup>®</sup>** – combinação de D-manose e *Lactobacillus fermentum*, que previnem as recorrências de ITU, mantendo simultaneamente o equilíbrio do urobioma e do pH do TU <sup>(66)</sup>.

**Manocytis<sup>®</sup>** – tem na sua composição D-manose, extratos de Arando vermelho, Equinácea, vitamina C e *L. rhamnosus*, que previnem a adesão bacteriana, apresentando-se como uma alternativa não antibiótica para ITU <sup>(67)</sup>.

## 7. Conclusão

As IUr são responsáveis pela perda de qualidade de vida dos pacientes e estão associadas a uma elevada prescrição de antibióticos.

Nos últimos anos, tem sido observado um aumento alarmante da resistência de uropatogénicos aos antimicrobianos. Esta problemática, para além de sobrecarregar o sistema de saúde, representa um elevado impacto na vida social e económica do indivíduo. Deste modo, é imperativo criar alternativas aos métodos tradicionais.

A descoberta da existência de microbiota no TU, que até então considerava-se estéril, permitiu a exploração de novos alvos terapêuticos para tratamento e prevenção de IUr.

Apesar de promissoras, nenhuma das alternativas apresentadas ao longo deste trabalho, mostraram ter uma eficácia tal, que permitisse a total substituição dos antimicrobianos na terapêutica. Para além disso, as evidências existentes até agora são inconsistentes, dificultando a sua utilização na prática clínica.

No que diz respeito aos estudos do microbioma e microbiota urinária, é necessário otimizar a metodologia utilizada, nomeadamente, no que diz respeito ao método de recolha de amostra. Para além disso, a amostragem dos estudos não é representativa, sendo escassos os realizados em homens, crianças, idosos, assim como em indivíduos com certas patologias. Relativamente, às alternativas apresentadas aos antibióticos, os dados relativos à dosagem e duração de tratamento são insuficientes, assim como possíveis interações com outros compostos.



Só tendo em conta todos estes fatores se podem tirar conclusões consistentes e válidas a longo-prazo.

Em conjunto com a intervenção farmacológica, é importante que o paciente tenha um acompanhamento e seja educado a evitar certos fatores de risco, nomeadamente alterando comportamentos do dia-a-dia, diminuindo, assim, o risco de desenvolver ITU.

## 8. Referências Bibliográficas

1. AGGARWAL, Nishant; LOTFOLLAHZADEH, Saran - **Recurrent Urinary Tract Infections**. Treasure Island (FL). In: StatPearls, 2022. PMID 32491422. [Acedido a 3 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557479/>
2. KSIEZAREK, Magdalena; NOVAIS, Ângela; PEIXE, Luísa - The Darkest Place Is under the Candlestick-Healthy Urogenital Tract as a Source of Worldwide Disseminated Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Lineages. **Microorganisms**. ISSN 2076-2607. 10:1 (2021) 27. doi: 10.3390/microorganisms10010027.
3. AGANOVIC, Lejla; COHAN, Richard H. - Renal Tumors. Springer. In: Hodler J; Kubik-Huch RA; von Schultess GK - **Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021: Diagnostic Imaging** - IDKD Book [Internet]. Cham (CH): Spinger; 2018. Chapter 1. doi:10.1007/978-3-319-75019-4\_1
4. BONO, MICHAEL J.; REYGAERT, Wanda C. - **Urinary Tract Infection**. Treasure Island (FL). In: StatPearls, 2022. [Acedido a 15 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261874/>
5. LOUBET, Paul *et al.* - Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664-302X. 11:2020). doi: 10.3389/fmicb.2020.01509
6. TAMADONFAR, Kevin O. *et al.* - Reaching the End of the Line. Em **Bacteria and Intracellularity**. Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc., 2019 ISBN 9781683672791. p. 83–99.
7. FLORES-MIRELES, Ana L. *et al.* - Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401534. 13:5 (2015) 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
8. NEUGENT, Michael L. *et al.* - Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. **mBio**. ISSN 2161-2129. 11:2 (2020). doi: 10.1128/mBio.00218-20.
9. SABIH, Ayan; LESLIE, Stephen W. - **Complicated Urinary Tract Infections**. Treasure Island (FL). In: StatPearls, 2022. [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>.
10. WAWRYSIUK, Sara *et al.* - Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches a

systemic review. 2019). doi: 0.1007/s00404-019-05256-z.

11. ROLO, Francisco; PARADA, Belmiro; MOREIRA, Pedro - Guia de prática clínica: cistite não complicada na mulher. **Associação Portuguesa de Urologia**. 2008) 1–32.
12. JAWETZ; MELNICK; ADELBERG - **Medical Microbiology**. 26th. ed. ISBN 978-0-07-181578-9.
13. KENNEALLY, Ciara *et al.* - The urinary microbiome and biological therapeutics: Novel therapies for urinary tract infections. **Microbiological Research**. ISSN 09445013. 259:2022). doi: 10.1016/j.micres.2022.127010.
14. SHOEMAKER, Rachel; KIM, Jayoung - Urobiome: An outlook on the metagenome of urological diseases. **Investigative and Clinical Urology**. ISSN 2466054X. 62:6 (2021) 611–622. doi: 10.4111/icu.20210312.
15. BONKAT, Gernot *et al.* - EAU Guidelines on Urological Infections. **European Association of Urology 2021**. March (2021) 18–20.
16. FOXMAN, Betsy - Urinary Tract Infection Syndromes. **Infectious Disease Clinics of North America**. ISSN 08915520. 28:1 (2014) 1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
17. PFAU, Alphonse; SACKS, Theodore - The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. (1980). doi: 0022-5347/81/1265-0630\$02.00/0.
18. ZINNER, Stephen H. - Pathogenesis of Urinary Tract Infection. **New Trends in Urinary Tract Infections**. 2015) 9–18. doi: 10.1016/S08891-5520(05)70372-X.
19. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Norma n.º 015/2011 - Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade)**. [Acedido a 12 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/terapeutica-de-infeco-es-do-aparelho-urinario-comunidade.pdf>
20. ANGER, Jennifer *et al.* - Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. **Journal of Urology**. ISSN 0022-5347. 202:2 (2019) 282–289. doi: 10.1097/JU.0000000000000296.
21. INFARMED, I.P - Resumo das Características do Medicamento - Nitrofurantoína, [Acedido a 20 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
22. INFARMED, I.P - Resumo das Características do Medicamento - Fosfomicina. [Acedido

a 22 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

23. MOUSSA, Mohamad *et al.* - Pharmacotherapeutic advances for recurrent urinary tract infections in women. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. ISSN 1465-6566. 21:16 (2020) 2011–2026. doi: 10.1080/14656566.2020.1795128.
24. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - **Surveillance Atlas of Infectious Diseases**. [Acedido a 15 novembro de 2022] Disponível na Internet: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
25. CONTROL, European Centre For Disease Prevention And - Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). **The Veterinary record**. ISSN 20427670. 174:14 (2022) 341. doi: 10.1136/vr.g2500.
26. LEE, Dong Sup; LEE, Seung-Ju; CHOE, Hyun-Sop - Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. **BioMed Research International**. ISSN 2314-6133. 2018:2018) 1–14. doi: 10.1155/2018/7656752.
27. BADER, Mazen S. *et al.* - Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. **Postgraduate Medicine**. ISSN 0032-5481. 132:3 (2020) 234–250. doi: 10.1080/00325481.2019.1680052.
28. BERG, Gabriele *et al.* - Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. **Microbiome**. ISSN 2049-2618. 8:1 (2020) 103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0.
29. LI, Joseph K. M.; CHIU, Peter K. F.; NG, Chi-Fai - The impact of microbiome in urological diseases: a systematic review. **International Urology and Nephrology**. ISSN 0301-1623. 51:10 (2019) 1677–1697. doi: 10.1007/s11255-019-02225-y.
30. PEREZ-CARRASCO, Virginia *et al.* - Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. ISSN 2235-2988. 11:2021). doi: 10.3389/fcimb.2021.617002.
31. NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE - **Microbiome**, [Acedido a 2 de agosto de 2022 ]. Disponível na Internet: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Microbiome>
32. KAWALEC, Anna; ZWOLIŃSKA, Danuta - Emerging Role of Microbiome in the Prevention of Urinary Tract Infections in Children. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 23:2 (2022). doi: 10.3390/ijms23020870.
33. HIERGEIST, Andreas; GESSNER, André - Clinical implications of the microbiome in

urinary tract diseases. **Current Opinion in Urology**. ISSN 0963-0643. 27:2 (2017) 93–98. doi: 10.1097/MOU.0000000000000367.

34. ARAGÓN, Isabel M. *et al.* - The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. **European Urology Focus**. ISSN 24054569. 4:1 (2018) 128–138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.

35. WOLFE, Alan J.; BRUBAKER, Linda - Urobiome updates: advances in urinary microbiome research. **Nature Reviews Urology**. ISSN 17594820. 16:2 (2019) 73–74. doi: 10.1038/s41585-018-0127-5.

36. KSIEZAREK, Magdalena *et al.* - Long-term stability of the urogenital microbiota of asymptomatic European women. **BMC Microbiology**. ISSN 14712180. 21:1 (2021) 1–11. doi: 10.1186/s12866-021-02123-3.

37. SADAHIRA, Takuya *et al.* - Clinical Investigation Efficacy of Lactobacillus vaginal suppositories for the prevention of recurrent cystitis : A phase II clinical trial. (2021) 1–6. doi: 10.1111/iju.14636.

38. NG, Qin Xiang *et al.* - Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. **Medical Hypotheses**. ISSN 03069877. 114:2018) 49–54. doi: 10.1016/j.mehy.2018.03.001.

39. BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE - **A microbiota urinária**, [Acedido a 2 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pt/microbiota-urinaria>

40. VAGIOS, Stylianos; HESHAM, Helai; MITCHELL, Caroline - Understanding the potential of lactobacilli in recurrent UTI prevention. **Microbial Pathogenesis**. ISSN 08824010. 148:2020) 104544. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104544.

41. PRICE, Travis K. *et al.* - Temporal Dynamics of the Adult Female Lower Urinary Tract Microbiota. **mBio**. ISSN 2161-2129. 11:2 (2020) 1–14. doi: 10.1128/mBio.00475-20.

42. AMMITZBØLL, Nadia *et al.* - Pre- and postmenopausal women have different core urinary microbiota. **Scientific Reports**. ISSN 2045-2322. 11:1 (2021) 2212. doi: 10.1038/s41598-021-81790-8.

43. CURTISS, Natasha *et al.* - Age, menopausal status and the bladder microbiome. (2018). doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.011.

44. PRICE, Travis K. *et al.* - The clinical urine culture: Enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms. **Journal of Clinical Microbiology**. ISSN 1098660X.

- 54:5 (2016) 1216–1222. doi: 10.1128/JCM.00044-16.
45. MOUSTAFA, Ahmed *et al.* - Microbial metagenome of urinary tract infection. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 8:1 (2018) 1–12. doi: 10.1038/s41598-018-22660-8.
46. GILBERT, Nicole M.; O'BRIEN, Valerie P.; LEWIS, Amanda L. - Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease. **PLOS Pathogens**. ISSN 1553-7374. 13:3 (2017) e1006238. doi: 10.1371/journal.ppat.1006238.
47. PEARCE, Meghan M. *et al.* - The Female Urinary Microbiome : a Comparison of Women with and without Urgency Urinary Incontinence. 4 (2014) 1–12. doi: 10.1128/mBio.01283-14.Editor.
48. INTERNATIONAL PROBIOTICS ASSOCIATION - **About Probiotics**, [Acedido a 15 de setembro de 2022]. Disponível na Internet: <https://internationalprobiotics.org/resources/about-probiotics/>
49. AKGÜL, Turgay; KARAKAN, Tolga - The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. **Turkish Journal of Urology**. ISSN 21493057. 44:5 (2018) 377–383. doi: 10.5152/tud.2018.48742.
50. GHANE, Maryam; BABAEKHO, Laleh; KETABI, Seyedeh Sepideh - Antibiofilm Activity of Kefir Probiotic Lactobacilli Against Uropathogenic *Escherichia coli* ( UPEC ). 12:4 (2020) 221–229.
51. ABDULLATIF, Victor A. *et al.* - Efficacy of Probiotics as Prophylaxis for Urinary Tract Infections in Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cureus**. ISSN 2168-8184. 13:10 (2021). doi: 10.7759/cureus.18843.
52. PETROVA, Mariya I.; REID, Gregor; HAAR, Jessica A. TER - Lacticaseibacillus rhamnosus GR-1, a.k.a. Lactobacillus rhamnosus GR-1: Past and Future Perspectives. **Trends in Microbiology**. ISSN 0966842X. 29:8 (2021) 747–761. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.010.
53. CARVALHO, Fábio M. *et al.* - Effect of Lactobacillus plantarum Biofilms on the Adhesion of *Escherichia coli* to Urinary Tract Devices. **Antibiotics**. ISSN 2079-6382. 10:8 (2021) 966. doi: 10.3390/antibiotics10080966.
54. ASADI KARAM, Mohammad Reza; HABIBI, Mehri; BOUZARI, Saeid - Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. **Molecular Immunology**. ISSN 18729142. 108:February (2019) 56–67. doi: 10.1016/j.molimm.2019.02.007.

55. MAGISTRO, Giuseppe; STIEF, Christian G. - Vaccine Development for Urinary Tract Infections: Where Do We Stand? **European Urology Focus**. ISSN 24054569. 5:1 (2019) 39–41. doi: 10.1016/j.euf.2018.07.034.
56. PRATTLE, Sarah *et al.* - Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. **European Urology Focus**. ISSN 24054569. 6:3 (2019) 593–604. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.002.
57. INFARMED, I.P - Resumo das Características do Medicamento - Uro-Vaxon® [Acedido a 2 de dezembro de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
58. DAS, Sarita - Natural therapeutics for urinary tract infections—a review. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 2314-7253. 6:1 (2020) 64. doi: 10.1186/s43094-020-00086-2.
59. GONZÁLEZ DE LLANO, Dolores; MORENO-ARRIBAS, M. Victoria; BARTOLOMÉ, Begoña - Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. **Molecules**. ISSN 1420-3049. 25:15 (2018) 3523. doi: 10.3390/molecules25153523.
60. MANTZOROU, Maria; GIAGINIS, Constantinos - Cranberry Consumption Against Urinary Tract Infections: Clinical State-of-the-Art and Future Perspectives. **Current Pharmaceutical Biotechnology**. ISSN 13892010. 19:13 (2019) 1049–1063. doi: 10.2174/1389201020666181206104129.
61. KYRIAKIDES, Rena; JONES, Patrick; SOMANI, Bhaskar K. - Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature. **European Urology Focus**. ISSN 24054569. 7:5 (2020) 1166–1169. doi: 10.1016/j.euf.2020.09.004.
62. GILL, Christian M.; HUGHES, Maria-Stephanie A.; LAPLANTE, Kerry L. - A Review of Nonantibiotic Agents to Prevent Urinary Tract Infections in Older Women. **Journal of the American Medical Directors Association**. ISSN 15258610. 21:1 (2019) 46–54. doi: 10.1016/j.jamda.2019.04.018.
63. LENGGER, SM. *et al.* - D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. ISSN 00029378. 223:2 (2020) 265.e1-265.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.048.

64. SYMBIOSYS - **Symbiosys**® **Cystalia**, [Acedido a 15 de dezembro de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.symbiosys.com/pt-pt/symbiosys-cystalia/?utm\\_source=netfarma&utm\\_medium=referral&utm\\_campaign=pt-symb-con-referral-2021-11-ao-branded\\_content\\_cystalia\\_banner](https://www.symbiosys.com/pt-pt/symbiosys-cystalia/?utm_source=netfarma&utm_medium=referral&utm_campaign=pt-symb-con-referral-2021-11-ao-branded_content_cystalia_banner)
65. LACTOFLORA® - **Lactoflora**® **Uro**, [Acedido a 15 de dezembro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.lactoflora.pt/blog/item/39-maneiras-de-dizer-adeus-a-uma-infeção-urinária-sem-antibióticos.html>
66. CANTABRIA LABS PORTUGAL - **Cistiless**®, [Acedido a 16 de dezembro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.cantabrialabs.pt/produtos/ginecologia/cistiless/>
67. VELVET MED - HEALTHCARE SOLUTIONS - **Manocytis**®, [Acedido a 22 de dezembro de 2022]. Disponível na Internet: <https://velvet-med.pt/produto/manocytis/>