



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Filipa da Silva Leal

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Propriedades dos Cogumelos na Terapêutica Adjuvante do Câncer: Alvos e Eficácia” referentes a Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Miguel Pereira, da Doutora Cátia Costa e do Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa e apresentados a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Filipa da Silva Leal

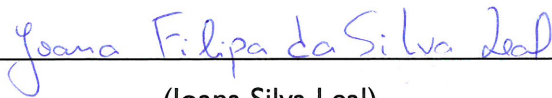
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Propriedades dos Cogumelos na Terapêutica Adjuvante do Cancro: Alvos e Eficácia” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Miguel Pereira, da Doutora Cátia Costa e do Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmaceuticas.

Outubro de 2021

Eu, Joana Silva Leal, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015221604, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Propriedades dos Cogumelos no Tratamento Adjuvante do Cancro: Alvos e Eficácia” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 18 de outubro de 2021.



(Joana Silva Leal)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicional, por todos os valores transmitidos e por toda a compreensão. Obrigada pela presença nos momentos mais importantes da minha vida e por me acompanharem neste percurso desafiante.

Ao meu irmão, por ser um exemplo para mim.

Ao meu avô, por se orgulhar sempre de mim e me dar coragem.

Às minhas amigas, Mara, Ana e Beatriz, pelas confidências, pelo apoio constante, pela amizade que Coimbra me deu e que levo para a vida.

Ao meu namorado, Miguel, por ser paciente e me dar força especialmente nos momentos mais difíceis, pelo apoio incondicional e por me mostrar sempre um sorriso. Obrigada por te teres cruzado no meu caminho e nunca mais teres largado a minha mão.

Ao meu orientador de monografia, Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa, por toda a ajuda e, conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade e orientação na concretização deste trabalho.

Ao meu orientador de estágio, Dr. Miguel Pereira pelos ensinamentos e paciência, e a toda a equipa da Farmácia Saúde de Lavos pela aprendizagem, dedicação, ajuda e prontidão.

À minha orientadora de estágio, Doutora Cátia e, acima de tudo amiga, pelo carinho especial, por me ter acompanhado e auxiliado em todo o decurso, por me incentivar, por me transmitir a melhor aprendizagem possível, por me forçar a crescer e por me mostrar compreensão em circunstâncias de maior apreensão. Obrigada à equipa da Pharmilab pela oportunidade, por me terem aceitado de braços abertos, por confiarem em mim e no trabalho que desenvolvi ao longo do estágio.

À Faculdade de Farmácia, por me ter acolhido, por todos os conhecimentos e competências proporcionados.

A todos, o mais sincero obrigada!

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

ABREVIATURAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. FARMÁCIA SAÚDE LAVOS	12
3. ANÁLISE SWOT.....	12
3.1. PONTOS FORTES	13
3.1.1. Equipa Técnica.....	13
3.1.2. Prestação de Serviços Farmacêuticos.....	14
3.1.3. Dinamismo da farmácia.....	14
3.1.4. Dispensa e aconselhamento farmacêutico	15
3.1.5. Diversidade na oferta de produtos de veterinária.....	15
3.2. PONTOS FRACOS	16
3.2.1. Duração do Estágio Curricular	16
3.2.2. Receio e insegurança	16
3.2.3. Preparação de manipulados.....	17
3.3. OPORTUNIDADES.....	17
3.3.1. Heterogeneidade de utentes.....	17
3.3.2. Formação contínua	17
3.3.3. Elaboração de um projeto	17
3.4. AMEAÇAS	18
3.4.1. Crachá com o nome “Estagiário”	18
3.4.2. Medicamentos genéricos.....	18
3.4.3. Venda de MNSRM, Suplementos alimentares e Produtos Fitoterapêuticos Fora das Farmácias VS Pandemia COVID-19	19
4. CASOS PRÁTICOS	20
5. CONCLUSÃO	22
6. BIBLIOGRAFIA.....	23
7. ANEXOS.....	24
ANEXO I.....	24
ANEXO II.....	24
ANEXO III	25

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

ABREVIATURAS.....	27
RESUMO.....	28
ABSTRACT	28
1. INTRODUÇÃO.....	29
2. PHARMILAB	29
3. ANÁLISE SWOT.....	30
3.1. PONTOS FORTES	31
3.1.1. Equipa multidisciplinar e recetiva	31

3.1.2. Autonomia de trabalho	31
3.1.3. Diversidade de funções/tarefas analíticas realizadas.....	31
3.1.4. Conhecimentos na área de Controlo de Qualidade	34
3.1.5. Utilização da Farmacopeia Portuguesa e Europeia	34
3.1.6. Elevada multiplicidade de produtos.....	34
3.2. PONTOS FRACOS.....	35
3.2.1. Ausência de plano de Estágio	35
3.2.2. Avaliação em Uso Simulado	35
3.2.3. Avaliação da Eficácia	35
3.2.4. Duração do Estágio Curricular	35
3.3. OPORTUNIDADES.....	36
3.3.1. Independência e responsabilidades.....	36
3.3.2. Desenvolvimento de novas competências	36
3.3.3. Farmacêutico como profissional multifacetado.....	37
3.3.4. Área nova e crescimento exponencial.....	37
3.4. AMEAÇAS	38
3.4.1. Volume de produtos VS COVID-19.....	38
3.4.2. Dependência de empresas subcontratadas.....	38
5. CONCLUSÃO	39
6. BIBLIOGRAFIA.....	40
7. ANEXOS.....	41
ANEXO I.....	41
ANEXO II.....	41

PARTE III – PROPRIEDADES DOS COGUMELOS DO TRATAMENTO ADJUVANTE DO CANCRO: ALVOS E EFICÁCIA

ABREVIATURAS.....	44
RESUMO.....	45
ABSTRACT	46
1. INTRODUÇÃO.....	47
2. CANCRO.....	49
2.1. FUNDAMENTOS DO CANCRO	49
2.1.1. Etiologia	49
2.1.2. Classificação e tipos.....	49
2.1.3. Como se desenvolve	51
2.1.4. Fatores de risco que contribuem para o aparecimento do cancro	52
2.2. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE CANCRO NO MUNDO.....	53
2.3. TERAPÊUTICAS EXISTENTES.....	55
2.3.1. Cirurgia.....	56
2.3.2. Radioterapia	56
2.3.3. Imunoterapia.....	57
2.3.4. Terapia Hormonal.....	57
2.3.5. Terapia Direcionada	57
2.3.6. Transplante de células estaminais (indiferenciadas).....	57
2.3.7. Quimioterapia.....	58
2.4. DESVANTAGENS E EFEITOS ADVERSOS DAS TERAPÊUTICAS EXISTENTES	58
3. COGUMELOS MEDICINAIS	60

3.1. HISTÓRIA E MEDICINA TRADICIONAL CHINESA (MTC).....	60
3.2. CORIOLUS VERSICOLOR	62
3.3. GANODERMA LUCIDUM	67
4. PRODUTOS CONTENDO COGUMELOS COMERCIALIZADOS EM PORTUGAL.....	68
5. CONCLUSÃO	69
6 BIBLIOGRAFIA.....	71
7. ANEXOS.....	75
ANEXO I.....	75
ANEXO II.....	76
ANEXO III	74
ANEXO IV.....	77

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Orientado por Dr. Miguel Pereira

ABREVIATURAS

DCI – Denominação Internacional Comum

DSM – Dispensadores Semanais de Medicação

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

RESUMO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra disponibiliza no último ano de formação académica a oportunidade de realizar um estágio curricular, sendo obrigatório a área de Farmácia Comunitária. Esta oportunidade é uma mais-valia para o estudante pois permite o primeiro contacto com a realidade profissional e proporciona a consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos e aprendizagem de novas competências inerentes à profissão do farmacêutico neste setor.

Neste âmbito, ingressei na Farmácia Saúde de Lavos, localizada na Figueira da Foz, onde adquiri conhecimentos acerca do funcionamento da farmácia bem como experienciei o contacto mais próximo do farmacêutico em relação ao utente. O presente relatório será apresentado sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), tendo como finalidade principal, retratar todas as atividades enquanto estagiária com base nos critérios pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças experienciados no decorrer do estágio.

PALAVRAS-CHAVE: Relatório de estágio; Farmácia Comunitária; Farmacêutico; Farmácia Saúde de Lavos; Análise SWOT.

ABSTRACT

The Integrated Master in Pharmaceutical Sciences (MICF) of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra offers the opportunity to undertake a curricular internship in the last year of academic training, with the Community Pharmacy area being mandatory. This opportunity is an asset for the student as it allows the first contact with the professional reality and provides the consolidation of acquired theoretical knowledge and learning of new skills inherent to the profession of pharmacist in this sector.

In this context, I joined the Pharmacy Saúde de Lavos, located in Figueira da Foz, where I acquired knowledge about the functioning of the pharmacy as well as experienced the closest contact between the pharmacist and the user. This report will be presented in the form of a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats), with the main purpose of portraying all activities as an intern based on the criteria strengths, weaknesses, opportunities and threats experienced during the internship.

KEYWORDS: Internship report; Community Pharmacy; Pharmacist; Farmácia Saúde de Lavos; SWOT analysis.

I. INTRODUÇÃO

A concretização do estágio curricular em Farmácia Comunitária é parte integrante e imprescindível do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), lecionado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. O estágio curricular tem especial importância pois permite o primeiro contacto com a realidade profissional e proporciona a consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso e a aprendizagem dos aspetos práticos intrínsecos à profissão do farmacêutico neste setor.

O progresso do conhecimento científico e tecnológico, as mudanças socioeconómicas e políticas, o crescimento demográfico e o desenvolvimento do Serviço Nacional de Saúde, o nascimento da farmácia clínica e do acompanhamento farmacêutico contribuíram para a evolução da profissão farmacêutica.¹

Progressivamente, o papel do farmacêutico começou a centrar-se principalmente no cidadão uma vez que o farmacêutico comunitário é o primeiro ponto de contacto para a maioria dos utentes e, portanto, tem-se vindo a desenvolver serviços de apoio à população providenciados principalmente pela farmácia comunitária.^{1,2}

O farmacêutico comunitário tem uma posição diferenciada na contribuição em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, identificação de pessoas em risco, determinação de parâmetros, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis. Para além destes serviços, a atividade principal do farmacêutico, e aquela na qual a sua formação académica lhe aporta evidentemente maior distinção é a de ser especialista do medicamento. O farmacêutico é altamente competente em farmacoterapia, sendo assim determinante o seu papel na promoção do uso responsável do medicamento, em articulação com os restantes profissionais de saúde. Assim, o farmacêutico comunitário está empenhado em disponibilizar cada vez mais serviços essenciais à saúde do utente, quer na vertente preventiva quer na vertente terapêutica.²

Este relatório, foi elaborado no âmbito da realização do estágio curricular na Farmácia Saúde Lavos, na Figueira da Foz, que decorreu entre 12 de janeiro de 2021 a 30 de abril de 2021, sob a orientação do Dr. Miguel Pereira. Tem como finalidade principal, retratar todas as atividades enquanto estagiária, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Para além disso, serão também reportados alguns casos práticos, que tive oportunidade de experienciar e que considero que contribuíram como uma mais valia, para o começo da minha experiência profissional.

2. FARMÁCIA SAÚDE LAVOS

A Farmácia Saúde Lavos localiza-se na Rua das Flores, Bairro Alto, freguesia de Lavos, Figueira da Foz. Esta encontra-se adjacente a uma superfície comercial (Intermarché) e estando bastante próxima do Centro de Saúde de Lavos proporciona elevada heterogeneidade de atendimentos. A equipa da Farmácia Saúde Lavos é constituída por uma equipa de 8 profissionais que se caracterizam pela sua dedicação e proatividade em todas as funções realizadas. A equipa técnica é integrada pela Diretora Técnica Dra. Paula Miranda, pelos farmacêuticos Dr. Miguel Pereira, Dr. Gil Ramos, Dra. Catarina Rolo, pela Técnica de Farmácia Sara Santos e pelas Técnicas Auxiliares de Farmácia Liliana Conceição, Lara Ramalho e Elísia Gonçalves.

É uma farmácia que apresenta um horário de funcionamento das 9h às 20h de segunda a sexta, das 9h30 às 20h ao sábado e das 9h30 às 13h ao domingo, apresentando serviço de disponibilidade por chamada.

A Farmácia encontra-se registada na Associação Nacional das Farmácias e cumpre as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. Para além da dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica e outros produtos de saúde, dispensa também medicamentos e produtos veterinários. Disponibiliza ainda a prestação de vários serviços farmacêuticos como medição da glicémia capilar, pressão arterial e sessões de nutrição.

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta que permite fazer o diagnóstico estratégico de uma organização. Tem como base quatro critérios: pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). Embora este tipo de análise tenha sido desenvolvida como modelo de gestão empresarial é possível ser aplicada em diversos contextos, devido à sua praticidade e funcionalidade, pelo que pode ser facilmente enquadrada na análise do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária. Assim, ao longo deste relatório serão descritos os quatro critérios com o objetivo de descrever e avaliar de forma crítica o meu Estágio Curricular e a minha experiência em Farmácia Comunitária.

Tabela I – Análise SWOT do Relatório de Estágio.



3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa Técnica

Na Farmácia Saúde Lavos, é de salientar a qualidade presente na equipa de profissionais. Desde o primeiro dia, a equipa que me acompanhou constituiu um grande apoio para o meu estágio curricular.

A integração numa equipa jovem, com espírito de entreajuda, dinamismo e dedicação proporcionou-me uma melhor aprendizagem e permitiu-me a aplicação dos conhecimentos adquiridos na formação académica em contexto real, contribuindo assim para a minha evolução a nível técnico e pessoal. É de destacar que houve muita atenção à aprendizagem, transmissão de conhecimentos e auxílios em todos os parâmetros, ressaltando a necessidade

de alguma autonomia e confiança exigida para a prática eficaz da aprendizagem e da profissão, além de ser fundamental especialmente na fase inicial do estágio.

3.1.2. Prestação de Serviços Farmacêuticos

A farmácia de oficina para além de ser um espaço de promoção da saúde e bem-estar, possui uma diversidade de serviços. A Farmácia Saúde de Lavos disponibiliza serviços farmacêuticos aos utentes como, determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos), determinação da pressão arterial, revisão da terapêutica e preparação individualizada da medicação (PIM). A prestação destes serviços, possibilitou-me a deteção de perfis de risco e situações de não adesão à terapêutica, bem como a consciencialização para a importância da prevenção. Verifica-se que esta multiplicidade de serviços centram num atendimento mais direcionado e personalizado ao utente e permitem uma maior proximidade do farmacêutico com utente, estabelecendo uma relação de confiança e consequentemente adesão à terapêutica mais eficaz bem como a promoção da saúde.

Adicionalmente, a Farmácia Saúde Lavos distingue-se pela disponibilização de consultas de aconselhamento nutricional, prestadas quinzenalmente e mensalmente pelas Nutricionistas Inês Boieiro e Hélia, respetivamente. Para além destas consultas serem um excelente apoio para combater o excesso de peso, também auxiliam na melhora/alteração do estilo de vida do utente com base no plano alimentar.

3.1.3. Dinamismo da farmácia

A Farmácia Saúde Lavos destaca-se pela sua dinâmica interna e externa, uma vez que que ambas são extremamente importantes para o funcionamento da farmácia. A dinâmica interna envolve uma equipa motivada, formada e orientada, o que se traduz num atendimento de excelência e de elevada qualidade. A dinâmica externa é focada na atenção dos consumidores, e envolve ferramentas extremamente úteis, como campanhas promocionais, lineares de produtos, montras e rastreios direcionados para a promoção da saúde. Este dinamismo é extremamente importante, de forma a divulgar os produtos e serviços oferecidos, intensificar a atenção dos utentes e assim conquistar a sua fidelização.

É ainda de referir que a Farmácia Saúde Lavos aposta nas novas tecnologias – possui uma página de *Facebook* e de *Instagram* atualizadas, onde publica regularmente novidades, campanhas e atividades, sorteios exclusivos, dicas de bem-estar e conselhos úteis, com o intuito de sensibilizar a população para a promoção de estilos e vida mais saudáveis. Um exemplo de duas atividades que tive oportunidade de realizar foi para o Dia do Pai e Dia da

Mãe em forma de os homenagear e simultaneamente encorajar a comunidade a fazer uma visita à Farmácia Saúde de Lavos (Anexo I). Desta forma, a criação destas redes sociais são uma ferramenta extremamente útil pois além de proporcionar uma maior aproximação à comunidade, permite dar uma maior visibilidade à farmácia e aos seus produtos/serviços e novidades.

3.1.4. Dispensa e aconselhamento farmacêutico

Ao longo do meu estágio, um dos pontos fortes que se destacou foi a visita quinzenal ao Lar de idosos do Conselho de Moradores da Borda do Campo para a realização de Dispensadores Semanais de Medicação (DSM) (Anexo II). Este serviço consiste no acondicionamento dos medicamentos em compartimentos individualizados e selados que correspondem às tomas diárias do doente para uma semana. Neste caso particular, a preparação do mesmo era assegurada para duas semanas. Este sistema é vantajoso comparativamente às caixas tradicionais de acondicionamento dos medicamentos, uma vez que não são reutilizáveis logo não necessitam de ser lavadas/desinfetadas, para além de evitarem erros na toma da medicação, sendo práticos de usar e simples de transportar. Assim sendo, este serviço permite assim a promoção do uso racional da medicação, simplificando a rotina dos doentes, familiares e cuidadores que muitas vezes têm dificuldades na administração da medicação. Paralelamente, o facto de os DSM serem elaborados por farmacêuticos permite realizar uma revisão de medicação frequente, e assim, detetar e corrigir erros, assim como possíveis interações medicamentosas.

A prestação deste serviço fomentou a minha autonomia e responsabilidade, permitindo maior contacto e familiarização com os princípios ativos dos medicamentos e respetivas posologias.

3.1.5. Diversidade na oferta de produtos de veterinária

Considero uma vantagem para a Farmácia Saúde Lavos a elevada diversidade de produtos de veterinária que dispõe, respondendo à frequente procura desta tipologia de produtos e, fruto de estar inserida numa zona mais rural. Verifiquei que a procura principal dos produtos de veterinária, para além de se destinar a animais domésticos (cães, gatos), também era constante solicitações destes produtos para coelhos, aves (pombos, galinhas), porcos e outros animais de grande porte. Para além da dispensa comum de desparasitantes e pilulas para gatos e cães, a dispensa de leite associado a suplementos nutricionais era frequente devido à rejeição dos cabritos e borregos por parte das progenitoras, não comprometendo assim o seu

crescimento e desenvolvimento. Também constatei que era usual a solicitação de vacinas veterinárias, particularmente para a prevenção febre hemorrágica e da mixomatose em coelhos. Deste modo, a diversidade na oferta de produtos de veterinária proporcionou-me uma maior consolidação dos conhecimentos nesta área.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Duração do Estágio Curricular

A realização do Estágio Curricular na área de Farmácia Comunitária tem a duração obrigatória de 810h, ou 650h no caso de desconto de 140h no estágio de verão. Caso o aluno pretenda efectuar adicionalmente o estágio noutra área como Indústria Farmacêutica, a duração obrigatória do estágio em Farmácia Comunitária revelou-se desmedido. Tal facto deve-se à realização de mais de 8h diárias além, se possível, de fins de semana e feriados de forma a ser possível a concretização do estágio noutra área do medicamento. De referir que a sobrecarga de horário aliada a pandemia COVID-19 em que uma das medidas impostas pela farmácia foi divisão das equipas de trabalho em dois turnos, provoca um cansaço intensificado que culmina na diminuição da eficácia do trabalho e da aprendizagem. Simultaneamente o receio e ansiedade é frequente devido à incerteza na realização da totalidade de horas imposta. Deste modo, embora a duração do estágio forneça o contato com uma grande multiplicidade de casos clínicos, este tem o aspeto menos bom devido à forma de como é aproveitado.

3.2.2. Receio e insegurança

Após a passagem da fase *back-office* para a fase *front-office*, inicialmente devido à inexperiência no processo de atendimento ao público, senti um certo nervosismo e receio. Para além da ausência de conhecimentos consolidados a nível de descontos, protocolos e planos de participação especiais, existe ainda um cuidado acrescido nos momentos de dispensa e aconselhamento por forma a minimizar a ocorrência de erros. O receio e cuidado extra levam ao foco inicial no atendimento em si em detrimento do utente e provocam o surgimento de inúmeras dúvidas que deverão ser esclarecidas previamente à finalização da dispensa, pelo que o atendimento se torna demorado e cansativo levando à impaciência do utente. Com o aumento da experiência e com a ajuda de toda a equipa da Farmácia e especialmente o meu orientador, que sempre se demonstrou prestável auxiliando-me e esclarecendo toda e qualquer dúvida que surgisse, levou a que este nervosismo e apreensão diminuíssem no decorrer do estágio.

3.2.3. Preparação de manipulados

Devido ao investimento a nível financeiro que a preparação de manipulados acarreta a nível de equipamento mínimo e matérias-primas, nem todas as farmácias realizam esta preparação. No caso da Farmácia Saúde de Lavos, aquando da necessidade de um manipulado, recorre maioritariamente à outra Farmácia da Figueira da Foz, que possui capacidade de realizar diversos manipulados. Assim sendo, apenas tive a oportunidade de visualizar o processo de preparação de um antibiótico em xarope, pelo que gostaria de ter tido a oportunidade e curiosidade de explorar mais esta área.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Heterogeneidade de utentes

A Farmácia Saúde Lavos localiza-se junto de uma superfície comercial, perto do Centro de Saúde de Lavos. Esta localização, associada à zona rural em que se situa, proporciona um contacto com o público alvo imensamente diversificado quer a nível etário, como socioeconómico e cultural. Considero esta heterogeneidade de utentes um ponto forte deste estágio, uma vez que possibilita desenvolver capacidades de adaptação, no âmbito da comunicação e da postura, sempre tendo em consideração o tipo de utente. É, sem dúvida uma mais-valia devido à possibilidade de um contacto com situações bastante diferenciadas e, conseqüentemente, maior diversidade no tipo de atendimentos que efetuei, além de tornar o trabalho diário mais exigente e desafiante.

3.3.2. Formação contínua

No decorrer do estágio tive oportunidade de assistir online a formações sobre produtos cosméticos e da área de Dermofarmácia, suplementos alimentares e outros produtos sazonais. Estas formações externas à Farmácia integraram uma mais-valia para o meu estágio, pois tive a possibilidade de conhecer de forma mais aprofundada toda ou parte da gama de produtos de determinados laboratórios, o que me permitiu adquirir conhecimentos necessários para o meu desempenho no aconselhamento destes produtos e/ou de produtos da mesma tipologia.

3.3.3. Elaboração de um projeto

Ao longo do estágio, pude verificar que havia um enorme dinamismo por toda a equipa e, sobretudo por parte da Diretora Técnica Dra. Paula Miranda. Foi proposto um projeto a mim e á minha colega estagiária no âmbito da Higiene Oral às escolas primárias nos arredores de

Lavos (Anexo III). Este projeto bem como outros, já eram decorrentes da dinâmica da Farmácia, no entanto devido à COVID-19 os mesmos foram cancelados. Assim, apesar da permanência da pandemia, foi possível concretizar o projeto que consistia na apresentação da temática “Higiene Oral” às turmas das escolas primárias com o intuito de sensibilizar a importância da higiene oral bem como a função dos diversos produtos para aquando da mesma. Após a finalização da apresentação, o passo seguinte foi a realização de vários jogos efetuados pelas estagiárias com materiais de bricolagem e com o objetivo de as crianças consolidarem os conhecimentos aprendidos na apresentação. Adicionalmente foi distribuído a cada criança um miminho (escova de dentes, pasta de dentes, suporte com ampulheta). Esta confiança e reconhecimento foram gratificantes e proporcionaram-se uma maior consciencialização de que devemos dar o nosso melhor em tudo o que fazemos e devemos deixar sempre um pouco de nós por onde passamos.

3.4. Ameaças

3.4.1. Crachá com o nome “Estagiário”

O Farmacêutico é um profissional de saúde, sendo primordial estabelecer-se uma relação de confiança e empatia com o utente, adaptando o atendimento a cada cliente. Na Farmácia Saúde de Lavos, devido à sua localização e ao meio em que se insere, grande parte dos utentes conhece a equipa de profissionais, estando por isso, mais familiarizados com o seu atendimento, bem como a equipa adaptada ao utente. No princípio do estágio constatei que alguns clientes demonstraram alguma resistência inicial por serem atendidos por um elemento novo na Farmácia, tornando-se poucos recetivos, e muitas vezes comentavam “não conheço esta menina” e outras vezes perguntavam se não estava na farmácia uns dos membros da equipa, pois gostavam de os ver ou que “já conhecem a minha medicação”; outros não se mostravam incomodados, e mostravam-se recetivos e compreensivos.

Conquistar a confiança e criar empatia com os utentes foi um desafio, no entanto no decorrer do estágio o mesmo foi bem superado, e os receios iniciais originaram maior confiança e segurança nas minhas competências.

3.4.2. Medicamentos genéricos

O uso de medicamentos genéricos é uma realidade consolidada internacionalmente, com inquestionável segurança, qualidade e eficácia, podendo desempenhar um papel estruturante na promoção de racionalidade e sustentabilidade do SNS e como poupança a nível económico da população.

No processo de atendimento, deparei-me que ainda existe algum ceticismo em relação aos medicamentos genéricos. Esta desconfiança, partia tanto dos utentes adultos como dos mais idosos que, insistiam que apenas os medicamentos de marca, é que faziam realmente efeito. Para além disso, alguns utentes afirmavam que se os medicamentos de marca eram mais caros era porque realmente faziam efeito.

Cabe ao farmacêutico, clarificar este tipo de situações, desmistificar alguns mitos em relação à eficácia e segurança dos medicamentos genéricos e informar que, com a implementação da prescrição por DCI (Denominação Internacional Comum), o utente tem o direito de escolher entre os medicamentos que cumpram a prescrição médica.

3.4.3. Venda de MNSRM, Suplementos alimentares e Produtos Fitoterapêuticos Fora das Farmácias VS Pandemia COVID-19

Quando as farmácias perderam o exclusivo da venda de MNSRM, com a abertura de variados espaços de venda em grandes superfícies comerciais, o mercado tornou-se mais competitivo a nível de preços e o aconselhamento farmacêutico passou muitas as vezes a ser trocado por uma opção mais económica ou mais acessível, uma vez que estes grandes grupos conseguem praticar preços que não são financeiramente rentáveis para a maioria das farmácias. Adicionalmente com o surgimento da pandemia, houve um aumento exponencial de compras *online* e estes produtos não foram exceção. Por sua vez, alguns dos *sites online* não pertencem às farmácias e não são fidedignos. Estes problemas levam a que o aconselhamento de MNSRM, de suplementos alimentares e de produtos fitoterapêuticos é realizado muitas vezes por funcionários desprovidos de formação especializada ou por completa ausência deste (no caso do *site online*) o que pode levar a situações de automedicação, contraindicações e interações medicamentosas prejudiciais à saúde do utente.

Na minha opinião, esta prática desvaloriza o ato farmacêutico e a dispensa do medicamento e pode ter graves implicações a nível de saúde pública, conduzindo ainda a uma diminuição das vendas nas farmácias e consecutivamente a uma redução de lucro.

4. CASOS PRÁTICOS

Na prática diária da Farmácia Comunitária somos confrontados com os mais variados casos clínicos. Enumero em seguida três situações comuns em farmácia, com as quais contactei diretamente.

Caso Prático 1

Um utente já com alguma idade dirigiu-se à farmácia, queixando-se de que tinha uma zona da gengiva a doer. Primeiramente tentei perceber a localização da dor, há quanto tempo sentia esta dor e qual a causa. O utente não se lembrava da causa da dor, mas mencionou que a mesma persistia já há dois dias e que a gengiva estava muito vermelha e um pouco inchada.

Expliquei então ao utente que o melhor seria aplicar o *Alocclair Plus Gel*[®] que consistia num gel e que formava uma película protetora na cavidade oral, evitando assim as irritações posteriores e reduzindo a dor. Além disso ajudava também no processo natural de cicatrização dos tecidos lesionados. Aconselhei a aplicação de 1 ou 2 gotas de gel para cobrir a totalidade da inflamação. Além disso recomendei para que tivesse melhores resultados, evitar comer ou beber durante pelo menos 1 hora após aplicação; fechar a tampa após cada aplicação; aplicar 3-4 vezes ao dia ou sempre que necessitasse, não excedendo o máximo de vezes.

Adicionalmente recomendei o Colutório *Perio Aid Intensive Care*[®] uma vez que além de ser adequado para controlar a placa bacteriana, é indicado para pessoas suscetíveis a sofrer algum tipo de lesão. Além disso não contém álcool, mas proporciona uma sensação anestésica aliviando assim a dor.

Paralelamente, ao falar com o doente percebi que a higiene oral não era a melhor, então tentei consciencializar o utente de como é importante ter uma higienização cuidada e de como é essencial trocar de escova de dentes de 3 em 3 meses ou quando as cerdas da mesma estão muito desorganizadas.

Caso Prático 2

Um utente do sexo masculino com aproximadamente 40 anos dirigiu-se à farmácia com a queixa de caspa capilar. Primeiramente tentei perceber se era realmente caspa ou psoríase pois por vezes é difícil de distinguir. Após certeza da mesma, tentei auxiliar com o *Champô Dercos Anticaspa*[®], recomendando que massajasse o couro cabeludo e deixasse atuar por alguns minutos e posteriormente enxaguasse. Mencionei que o champô ajuda a reduzir a oleosidade

e/ou eliminar o excesso de células mortas do couro cabeludo. Paralelamente recomendei um Champô *Babe Extra Suave*[®] para intercalar com o champô anti-caspa.

Como medidas não farmacológicas mencionei algumas como:

- Evite a aplicação de produtos que possam ser agressivos para o couro cabeludo.
- Se for uma pessoa ansiosa – esta afeta a saúde de um modo geral, podendo contribuir para desencadear o aparecimento de caspa ou para agravar outras manifestações associadas à mesma.
- Se o couro cabeludo tem tendência para a oleosidade, lavá-lo diariamente (com um champô adequado) pode ajudar a prevenir o aparecimento/agravamento da caspa.
- Deixe o cabelo secar ao natural, evitando o uso de secadores e de outros utensílios que sejam agressivos para o cabelo.

Caso Prático 3

Um utente dirige-se à farmácia e queixa-se que o seu gato doméstico apresenta uma “espécie de crostas nas orelhas e na cabeça perto dos ouvidos”. Tentei perceber se o gato já andava assim há algum tempo e o senhor respondeu afirmamente. Como o gato era um “gato de rua” percebi que poderia ser sarna. Para confirmar a minha constatação, recorri à internet para mostrar ao utente fotos de gatos com sarna nas orelhas e cabeça e o mesmo confirmou que o gato estava nesse estado. Assim recomendei *Oridermyl Pomada Auricular*[®] pois além de tratar infeções auriculares causadas por bactérias e fungos, também atua nas infeções como a sarna que são provocadas por parasitas (ácaros). Expliquei ao utente que antes da aplicação da pomada (1 vez/dia) ao pé dos ouvidos e no interior dos ouvidos com a devida massagem, era necessário fazer a limpeza do local afetado (orelhas e parte exterior do ouvido). O utente mencionou que não tinha nada adequado à limpeza do animal e solicitou auxílio. Para a limpeza e simultaneamente desinfetante recomendei o *Germix Spray Solução Clorhexidina 2%*[®].

Como medidas não farmacológicas recomendei que durante o tratamento, o animal permanecesse o maior tempo possível em casa.

5. CONCLUSÃO

O estágio curricular em Farmácia Comunitária representa o primeiro contacto com os utentes, tornando evidente o papel do farmacêutico na comunidade, revelando-se assim, uma grande oportunidade para o meu crescimento profissional e pessoal.

O papel do farmacêutico como agente de Saúde Pública tem vindo a revelar-se determinante nas últimas duas décadas. O farmacêutico deve focar toda a sua atividade na saúde e bem-estar do utente, de modo a que o tratamento seja conseguido com segurança, qualidade e eficácia. Assim, considero que o meu estágio na Farmácia Saúde de Lavos foi imensamente enriquecedor, pois permitiu-me contactar com uma grande diversidade de utentes e em diferentes situações, dando-me a oportunidade de consolidar e aplicar os meus conhecimentos.

Como futura Farmacêutica foi incentivador e simultaneamente desafiante a aproximação com a realidade profissional e encorajador constatar que a intervenção do Farmacêutico, apesar de muitas das vezes ser subvalorizada, é reconhecida pela comunidade através da confiança e empatia que os utentes depositam no Farmacêutico, esperando sempre o melhor aconselhamento.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Ilardo, M. L., & Speciale, A. (2020). **The community pharmacist: Perceived barriers and patient centered care communication.** International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(2).
2. **Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária.** [Acedido a 6 de setembro de 2021]. Disponível na Internet em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria>

7. ANEXOS

Anexo I

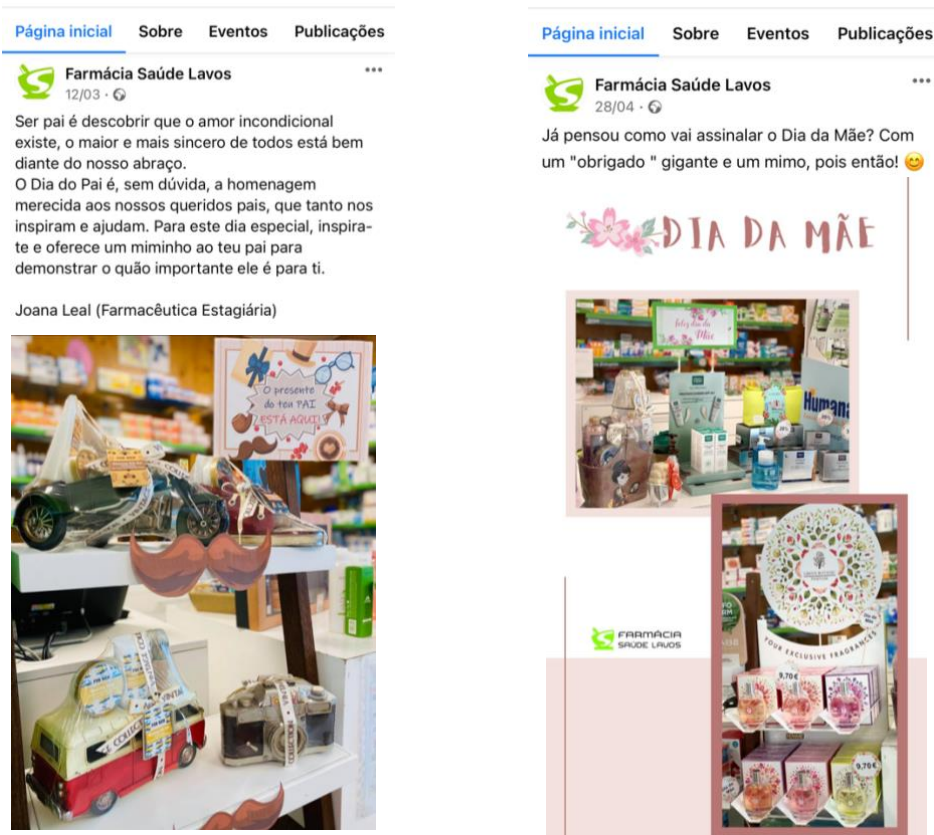


Figura I - Atividade do Dia do Pai e do Dia da Mãe.

Anexo II



Figura 2 - Dispensador Semanal de Medicação (DSM).

Anexo III



Figura 3 - Elaboração do Projeto Higiene Oral.

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA

FARMACÊUTICA

Orientado por Dra. Cátia Costa

ABREVIATURAS

CQ – Controlo da Qualidade

EE – Estudos de Estabilidade

FQ – Físico-químicos

GPH – Pharmilab

IF – Indústria Farmacêutica

IPN – Instituto Pedro Nunes

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PCHC – Produto Cosmético e de Higiene Corporal

PDA – Potato Dextrose Agar

SDA – Sabouraud Dextrose Agar

SDCA – Sabouraud Dextrose Cloranfenicol Agar

SWOT – Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

TSA – Tryptic Soy Agar

UC – Universidade de Coimbra

RESUMO

Como parte integrante do último semestre do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, os estudantes têm que realizar a unidade de “Estágio Curricular”. Para além da habitual área da Farmácia Comunitária, tive a oportunidade de realizar um estágio numa outra área, mais especificamente em Indústria Farmacêutica, o que me permitiu alargar conhecimentos e explorar vertentes alternativas do domínio farmacêutico.

Assim sendo, integrei a equipa da Pharmilab, uma consultora especializada na área dos cosméticos, dispositivos médicos, suplementos alimentares e biocidas, onde incorporei o ambiente laboratorial, com foco no Controlo da Qualidade. O presente relatório será então uma análise desta experiência, apresentada sob a forma de análise SWOT, evidenciando os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidos no decorrer do estágio.

PALAVRAS-CHAVE: Relatório de estágio; Indústria farmacêutica; Pharmilab; Controlo da Qualidade; Cosméticos; Análise SWOT.

ABSTRACT

As an integrating part of the last semester of Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, the students have to undertake the unit “Curricular Internship”. In addition to the usual internship in Community Pharmacy, I had the opportunity to take part in another one in a distinct area, more specifically in Pharmaceutical Industry, which allowed me to expand my knowledge and explore alternative paths of the pharmaceutical domain.

Therefore, I instated Pharmilab's team, a specialized consultant in the areas of cosmetics, medical devices, dietary supplements and biocides, where I was incorporated in a laboratory environment, with a focus on Quality Control. The present report will be an assessment of this experience, presented under the form of a SWOT analysis, highlighting the strengths, weaknesses, opportunities and threats perceived throughout the course of the internship.

KEYWORDS: Internship report; Pharmaceutical industry; Pharmilab; Quality Control; Cosmetics; SWOT analysis.

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) oferece os conhecimentos e competências necessárias ao futuro farmacêutico, no qual pode intervir em diversas áreas do setor farmacêutico.

Neste âmbito, com o objetivo de enriquecer a minha formação académica e simultaneamente contactar com a realidade atual do trabalho, tive a oportunidade de efectuar um estágio em Indústria Farmacêutica (IF) para além do exigido em Farmácia Comunitária. A empresa que escolhi para realizar o estágio curricular designa-se Pharmilab (GPH), uma consultora que atua principalmente na área dos Produtos Cosméticos, sendo a definição legal qualquer substância ou suas misturas utilizadas nas partes externas do organismo com o objetivo de as limpar, perfumar, alterar o aspeto, proteger, manter o bom estado ou corrigir o seu odor.¹

Este relatório, foi elaborado no âmbito da realização do estágio curricular na GPH, em Coimbra, que decorreu entre 3 de maio de 2021 a 31 de julho de 2021, sob a orientação Doutora Cátia Costa, tendo como finalidade principal retratar as competências adquiridas enquanto estagiária na componente laboratorial da área do Controlo de Qualidade (CQ) através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. PHARMILAB

Criada em 2012, a Pharmilab é uma empresa integrada no Instituto Pedro Nunes (IPN), em Coimbra, especializada na consultoria regulamentar e no controlo de qualidade no setor de cosméticos mas também dispositivos médicos, suplementos alimentares, biocidas e químicos.² O IPN corresponde a uma instituição privada sem fins lucrativos criada pela Universidade de Coimbra (UC), promovendo o desenvolvimento científico e tecnológico através da sua incubadora e aceleradora, além da formação especializada e contacto com os mercados nacionais e internacionais.³

A Pharmilab é constituída por 2 áreas: área laboratorial e área regulamentar. Ao contrário desta última, a área laboratorial assenta maioritariamente na realização de diversos ensaios analíticos (físico-químicos e microbiológicos). Quanto à área regulamentar esta última, dedica-se à acompanhar variadas marcas de cosméticos e auxilia-as nas diferentes etapas inseridas na entrada do mercado que vão desde o registo de marcas ou produtos até ao crescimento da logística e distribuição.²

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta que permite fazer o diagnóstico estratégico de uma organização. A referida metodologia tem como base quatro critérios: pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). Embora este tipo de análise tenha sido desenvolvida como modelo de gestão empresarial é possível ser aplicada em diversos contextos, devido à sua praticidade e funcionalidade, pelo que pode ser facilmente enquadrada na análise do Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica. Assim, ao longo deste relatório serão descritos os quatro critérios com o objetivo de descrever e avaliar de forma crítica o meu Estágio Curricular e a minha experiência na empresa Pharmilab.

Tabela 2 – Análise SWOT do Relatório de Estágio.



3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa multidisciplinar e recetiva

A equipa da GPH é constituída por uma diversidade de áreas profissionais que permitem uma maior agilização da empresa com a delegação de funções a nível analítico, regulamentar e comercial. Considero a equipa multidisciplinar uma mais-valia pois viabiliza a abrangência de todas as atividades e serviços que a empresa faculta, bem como auxilia o seu desenvolvimento. Para além disso, a multiplicidade de competências profissionais possibilita responder de forma mais direcionada às diversas dúvidas que surgem ao longo do estágio curricular.

É ainda de destacar a qualidade presente na equipa da GPH que desde o primeiro dia se mostraram recetivos e com um grande espírito de entreatajuda, dinamismo e hospitalidade. Desta forma, foi possível uma melhor aprendizagem e aplicação dos conhecimentos adquiridos na formação académica em contexto real, contribuindo assim para a minha evolução a nível técnico e pessoal.

3.1.2. Autonomia de trabalho

Desde o princípio, o estágio no âmbito laboratorial permitiu-me a realização das tarefas de forma autónoma e posteriormente agilizar as melhores metodologias e processos para atingir essas funções atribuídas. Assim, considero um ponto forte do estágio a independência das atividades realizadas, sendo essencial para o meu desenvolvimento no mundo profissional, principalmente no que diz respeito à responsabilidade, espírito crítico, organização e cumprimento de prazos.

3.1.3. Diversidade de funções/tarefas analíticas realizadas

A elevada multiplicidade de funções analíticas realizadas, destaca-se como um dos pontos fortes do meu estágio curricular. Para além de permitir um contacto mais próximo com a elevada quantidade de diversos ensaios e produtos, também consciencializa o papel e as áreas distintas que o farmacêutico pode intervir no âmbito laboratorial da consultora de PCHC.

- Testes de Performance

Os testes de performance dividem-se em dois tipos: Performance de Rotina e Performance de Lançamento. Na performance de Rotina o produto já se encontra no mercado, estando no mesmo por um período superior a um ano. Desta forma, é realizada uma avaliação de conformidade (com a respetiva ficha técnica e regulamentos aplicáveis) e uma análise comparativa (parâmetros organoléticos, físico-químicos, estudos de eficácia) com

produtos da mesma tipologia que já se encontram no mercado (targets e concorrentes). Na Performance de Lançamento, e tal como o nome indica, pretende-se lançar um novo produto no mercado. Como tal, com exceção da análise de conformidade, são realizados os mesmos ensaios que numa Performance de Rotina, tendo o cuidado de averiguar o seu comportamento e adequabilidade à função pretendida quando comparado a outros produtos da mesma categoria:

- Parâmetros físico-químicos (FQ) – tencionam averiguar a adequabilidade da formulação sendo que para tal se realiza a análise da aparência, cor, pH, viscosidade, densidade, estabilidade térmica (40°C/14 dias) e ainda outros ensaios que se apresentem relevantes para o produto de acordo com a tipologia inserida.
- Parâmetros microbiológicos – permitem avaliar a existência de possíveis contaminações e se os produtos se encontram dentro dos critérios de aceitação estipulados para o produto em questão (presentes em regulamentos e normas ISO) Estas análises passam pela contagem de bactérias mesófilas e de fungos e leveduras após uma incubação de 3-5 dias a 32.5±2.5°C e de 5-7 dias a 22.5±2.5°C, respetivamente.
- Testes de Eficácia – dependendo da função específica do produto (limpar, perfumar, hidratar), o cumprimento da mesma é avaliado através de técnicas e metodologias desenvolvidas para o efeito.
- Avaliação do Uso Simulado – possibilitam a avaliação da embalagem e da eficácia do produto no decorrer da sua utilização através da simulação do seu uso pelo consumidor, pelo que avaliação se divide em três/quatro etapas: funcionalidade da embalagem, aspeto da embalagem/rótulo (no caso da Performance de Rotina) e sensibilidade na aplicação e sensibilidade após aplicação.

- Estudos de Estabilidade

Os Estudos de Estabilidade (EE) podem ser em tempo real e/ou em condições aceleradas, sendo estas últimas as mais utilizadas em produtos cosméticos. Para o referido ensaio são utilizadas condições extremas (temperatura, humidade e luz) num período de cerca de 3 meses. Durante esse período pretende-se avaliar se o produto mantém as suas características físicas, químicas e microbiológicas e restantes propriedades, bem como a sua funcionalidade e características organolépticas quando armazenado sob condições específicas. Para tal, e como já indicado, são realizados os diversos ensaios mensalmente em três condições distintas: 5°C (condições de referência), 25°C e humidade relativa ~60% com ou sem incidência direta de luz (dependendo se a embalagem é ou não opaca) e 40°C com humidade relativa de 75% (Tabela).⁴ Para além dos ensaios anteriormente referidos, realizam-se ainda testes de stress

e ciclos. O teste de *stress* reside na colocação de uma amostra de produto em condições de *stress* extremo, especificamente centrifugação a 3000 rpm por 30 minutos, enquanto os ciclos pretendem avaliar a possível alteração das características organolépticas aquando alterações bruscas e constantes de temperatura pelo que se procede à colocação de uma amostra no congelador 7h/dia durante 5 dias. Consequentemente, será assim possível prever ou avaliar a estabilidade do produto durante o seu tempo de vida útil bem como a compatibilidade entre o mesmo e a sua embalagem.

Após a terminação do EE é executado um certificado que deve conter todas as medições e análises realizadas, uma fotografia das diferentes amostras armazenadas bem como as alterações organolépticas que tenham ocorrido no decorrer do ensaio (Figura 1 e 2) e, caso necessário, recomendação da alteração de formulação/rotulagem ou indicação de várias alegações como por exemplo “manter num local seco e fresco”, “manter refrigerado”, “manter ao abrigo da luz”, “manter à temperatura ambiente”.

- Challenge Teste

O *Challenge Test* é um ensaio que envolve a contaminação intencional do produto de forma a avaliar a eficácia dos conservantes existentes em cosméticos.^{4,5} Globalmente, são retiradas cinco amostras do produto em análise sendo que cada uma é inoculada com uma estirpe diferente (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans* ou *A. brasiliensis*) e posteriormente armazenada a temperatura ambiente na ausência de luz. Durante um mês, em intervalos específicos de tempo (t(0), t(2), t(7), t(14), t(28)), são retiradas alíquotas das amostras que serão neutralizadas e posteriormente alvo de um ensaio microbiológico.

- Ensaio Microbiológicos

No âmbito dos diversos estudos (EE, Performance, *Challenge*) é fundamental verificar, quando aplicável, se os produtos apresentam contaminação microbiológica através da contagem de bactérias mesófilas e de fungos e leveduras em meios nutritivos não seletivos, respetivamente TSA (Tryptic Soy Agar) e SDCA (Sabouraud Dextrose Cloranfenicol Agar) e se, na sua presença, respeitam os limites legalmente estabelecidos. Para os EE, os ensaios microbiológicos são efetuados antes de iniciar o estudo e na última medição, na amostra de 40°C. Para além destes e dos indicados no *Challenge Test*, efetuam-se ainda ensaios microbiológicos específicos para microrganismos convencionados em meios nutritivos seletivos (Cetrimida para *P. aeruginosa*, Baird Parker para *S. aureus*, MacConkey para *E. coli* e SDA para *C. albicans* e *A. brasiliensis*).

3.1.4. Conhecimentos na área de Controlo de Qualidade

Um dos principais serviços fornecidos pela GPH é o Controlo de Qualidade (CQ). Esta área abrange diversos ensaios que englobam conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica. Desta forma, MICEF atribui os conhecimentos e competências necessárias para compreender e realizar este tipo de ensaios, contudo existem tarefas inerentes para as quais o conhecimento não está presente. Durante o estágio foi um ponto forte exercer tarefas não só na análise dos produtos, mas também a nível da elaboração dos respetivos boletins, na gestão/preparação de reagentes, amostras e materiais, pois permitiu maior aprendizagem sobre o funcionamento desta área da IF.

3.1.5. Utilização da Farmacopeia Portuguesa e Europeia

No CQ da GPH, a maioria dos ensaios realizados, essencialmente no âmbito de parâmetros FQ, são descritos na Farmacopeia Europeia. Portanto, aquando da necessidade de elaboração de reagentes ou ensaios com os quais estava menos familiarizada, procedi a uma análise mais ativa da Farmacopeia. Considero a utilização desta ferramenta um ponto forte uma vez que possibilitou aprofundar o meu conhecimento sobre alguns tipos de técnicas e reagentes assim como adquirir maior curiosidade na pesquisa e execução de metodologias e procedimentos laboratoriais.

3.1.6. Elevada multiplicidade de produtos

Sendo uma empresa em crescimento exponencial, a GPH estabelece e continua a criar contratos com diversas empresas de variadas áreas. Verifica-se que enquanto que o *Challenge Test* se aplica apenas a produtos PCHC, os EE são maioritariamente efectuados nesta gama de produtos também em outros similares, enquanto que os Testes de Performance são mais abrangentes e aplicam-se também em produtos da categoria limpeza e lar como, por exemplo, detergentes de limpeza, de lavar a roupa ou a louça.

Considero uma mais-valia esta diversidade de produtos devido ao contacto mais próximo com os ensaios e metodologias experimentais, principalmente nos parâmetros FQ. Adicionalmente, demonstrou-se muito enriquecedora por me dar oportunidade de pesquisar protocolos e formulações para obtivesse conhecimentos não só para executar os referidos ensaios, como ter a capacidade de analisar devidamente os resultados.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Ausência de plano de Estágio

A inexistência de um plano de estágio é, na minha opinião, um dos pontos negativos que considero ter experienciado. Ao longo do estágio, as tarefas foram facultadas consoante as necessidades do momento. Embora seja compreensível a dificuldade em criar um plano prévio que estipule os ensaios a realizar visto estes serem dependentes do pedido dos clientes e do tipo de estudos em questão, creio que a sua preparação teria sido uma mais-valia no sentido de possibilitar uma aprendizagem gradual da realização de certos ensaios e do estabelecimento de prioridades, urgências e de organização.

3.2.2. Avaliação em Uso Simulado

Um dos pontos fracos que experienciei ao longo estágio foi a avaliação em Uso Simulado nos Testes de Performance. Esta avaliação para além de usar um painel muito pequeno dos estudos globais, o resultado dos estudos sensoriais (mais de 30 voluntários com amostras cegas) não é facultado. Para além disso existe uma grande probabilidade de descaracterização das amostras, podendo influenciar a opinião dos indivíduos.

3.2.3. Avaliação da Eficácia

No decorrer do estágio, houve um grande foco nos Testes de Performance em PCHC e produtos químicos da categoria “Limpeza e Lar”. Considero alguns dos estudos correspondentes à avaliação da eficácia demasiado morosos, atrasando assim o trabalho e consequentemente a conclusão do estudo.

3.2.4. Duração do Estágio Curricular

Apesar da duração do estágio possibilitar a consolidação das tarefas laboratoriais assegurando uma aprendizagem eficaz das mesmas, impossibilitou, por outro lado, a realização de certos ensaios que não foram requeridos no período em que estive na GPH ou que foram iniciados ao longo do estágio mas que não tive oportunidade de presenciar a sua finalização como por exemplo nos EE. Além do mais, não permite um contacto efetivo com a realidade da IF visto ser uma área extremamente ampla. Embora tenha adquirido conhecimentos gerais da intervenção farmacêutica na área da consultoria, um estágio com maior duração permitiria a aquisição de competências mais distintas, contactando com um maior número de ensaios assim como com outra área que não a do CQ, como já referido.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Independência e responsabilidades

Considero os conteúdos programáticos do MICF um alicerce extremamente essencial para que conseguisse realizar as tarefas atribuídas uma vez que os ensaios no CQ são imensamente diversificados. A aquisição de competências base a nível analítico auxiliou a que sentisse confiança e segurança nas tarefas que executava e posteriormente que adquirisse maior independência.

No princípio do estágio, as tarefas efetuadas eram supervisionadas por forma a aprender e consolidar os procedimentos executados, mas no decorrer do estágio, foram atribuídas diversas tarefas simultaneamente, sendo estas por mim geridas. Para além disso, algumas das tarefas que eram rotineiras como exemplo o controlo da temperatura e humidade do laboratório ficavam totalmente à minha responsabilidade. Assim, tive a oportunidade de crescer como profissional visto possuir a liberdade e autonomia para gerir o tempo e as tarefas, ressalvando a execução das devidas análises nos prazos estipulados.

3.3.2. Desenvolvimento de novas competências

- Gestão do tempo

Como referido anteriormente, o CQ da GPH é responsável pela realização de uma elevada diversidade de ensaios, sendo que cada um tem os seus prazos de análise. Enquanto os EE requerem o processamento dos parâmetros FQ com uma medição inicial e posteriormente nas 4^a, 8^a e 12^a (medição final) semanas e a análise dos parâmetros microbiológicos no início e final do ensaio durante o decorrer de três meses, o *Challenge Test* possui análises nos dias 0, 2, 7, 14 e 28 durante um mês. Estes ensaios já com datas estipuladas após a receção do produto associados à elevada quantidade de Testes de Performance de Lançamento e de Rotina com uma data final de estudo obrigava à existência de uma calendarização das tarefas a realizar. Apesar da minha responsabilidade se pronunciar mais no encargo dos EE e Testes de Performance, a necessidade de organização e preparação prévia dos ensaios e produtos criou uma grande oportunidade de progresso pessoal a nível de gestão de tempo.

- Conhecimentos base a nível laboratorial

O curso de MICF possui na formação académica uma diversidade de aulas práticas inseridas em várias unidades curriculares. Estas promovem a destreza e independência laboratorial, porém a preparação prévia aos ensaios, especialmente a nível de reagentes e calibração de equipamentos, é comumente realizada pelos auxiliares e/ou professores. Na

GPH teve oportunidade de adquirir diversos conhecimentos base neste sentido, especialmente através da elaboração de diversos reagentes, calibração e utilização de alguns equipamentos, em particular o medidor de pH, viscosímetro, *corneometer*, incubadoras, entre outros. Creio que esta aprendizagem, para além de melhorar as minhas competências profissionais para o futuro, me permitiu realizar um contacto mais aprofundado com a Farmacopeia Portuguesa e Europeia e ainda obter uma maior independência e autonomia a nível laboratorial.

3.3.3. Farmacêutico como profissional multifacetado

O farmacêutico é um profissional de saúde com competências para operar não só na área do medicamento mas também com dispositivos médicos, cosméticos, suplementos alimentares e químicos existindo cada vez mais uma fuga destes profissionais da área de farmácia comunitária com inserção noutras como é o caso da IF. A diversidade de conhecimentos que o farmacêutico possui em variadas áreas (como por exemplo Assuntos Regulamentares, Biologia, Química, Hidrologia, Deontologia) torna-o um profissional capaz de efetuar corretamente a sua atividade numa elevada panóplia de vertentes. Assim, o contacto com uma outra área, para além do medicamento, forneceu-me a oportunidade de perceber a elevada preparação e capacidade de adaptação que o farmacêutico tem, conferindo uma perspetiva mais realista das possibilidades futuras de trabalho.

3.3.4. Área nova e crescimento exponencial

A GPH é considerada uma empresa pioneira visto ser uma das primeiras empresas consultoras de PCHC e dispositivos médicos em Portugal. Para além disso, a GPH foi distinguida pela SCORING com a Certificação “TOP 5% MELHORES PME (Pequenas e Médias Empresas) DE PORTUGAL”, edição 2020. A SCORING certifica que a empresa cumpriu os requisitos de acesso à certificação e obteve um Índice de Desempenho e Solidez Financeira superior a 80%, evidenciando ainda consistência nas vertentes económica e financeira. Em conformidade, obteve Notação SCORING "EXCELENTE" ("NS 5"), o que lhe confere em termos de sustentabilidade económico-financeira, a distinção “TOP 5% / 2020” atrás referida.

Assim, o estágio efetuado nesta empresa foi uma oportunidade de me inserir num mercado de trabalho relativamente recente, em crescimento exponencial e à qual nem sempre temos acesso. Por sua vez, o contacto com profissionais competentes e experientes nesta vertente foi também uma oportunidade de me tornar uma futura profissional mais completa e mais preparada numa área que ainda se encontra em expansão e desenvolvimento a nível nacional.

3.4. Ameaças

3.4.1. Volume de produtos VS COVID-19

Devido à pandemia COVID-19 o volume de produtos no ano passado foi menor, pelo que no início deste ano, o volume aumentou drasticamente. Esta realidade, provocou uma resposta muito lenta na análise dos produtos e consequentemente na interpretação e divulgação dos seus resultados aos clientes. O início do estágio curricular coincidiu com este enorme atraso de resposta, o que provocou uma maior pressão na elaboração dos ensaios e qualidade dos mesmos, bem como uma menor supervisão e auxílio, originando na fase inicial mais insegurança e receio. Considero este ponto uma ameaça uma vez que poderá existir clientes com menor predisposição na espera dos resultados das análises aos produtos e consequentemente deixarem de estar fidelizados à GPH.

3.4.2. Dependência de empresas subcontratadas

Os ensaios realizados aos produtos na maior parte das vezes dependentes do pedido do cliente podendo existir ensaios para os quais a GPH não possui o equipamento necessário, por exemplo a determinação do teor em conservantes ou do teor de álcool. Nestes casos, a empresa procede à subcontratação desse ensaio a uma outra empresa. Sendo que estas por vezes não são nacionais, ocorre uma demora na obtenção de resultados atrasando a finalização da análise e, consequentemente, o envio dos certificados e relatórios ao cliente, o que põe em causa a gestão do trabalho a realizar.

5. CONCLUSÃO

A oportunidade que MICF oferece em permitir a realização do estágio noutra área (para além de Farmácia comunitária) é uma mais-valia não só pela possibilidade e diversidade de competências e experiência mas também na consciencialização das diferentes áreas que o farmacêutico pode atuar.

Estagiar na Pharmilab, uma empresa em crescimento e expansão, permitiu-me o contacto com uma área diferente tendo sido, por isso, uma experiência imensamente enriquecedora. Permitiu-me não só consolidar conhecimentos previamente adquiridos, como também adquirir outros conhecimentos e competências novas, tanto a nível pessoal como profissional.

O estágio em Indústria Farmacêutica na área do Controlo de Qualidade proporcionou a consciencialização do papel do farmacêutico nesta área e para além disso permitiu-me desenvolver uma maior capacidade de adaptação e resposta a novos desafios.

6. BIBLIOGRAFIA

1. **INFARMED – Cosméticos. Infarmed** [Acedido a 4 de setembro de 2021]. Disponível na Internet em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
2. **Pharmilab** [Acedido a 4 de setembro de 2021]. Disponível na Internet em: <http://www.pharmilab.eu/>
3. **Instituto Pedro Nunes** [Acedido a 9 de abril de 2021]. Disponível na Internet em: <https://www.ipn.pt/ipn>
4. **EUROPEAN COMMISSION – SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 9th revision, April 2016. European Comission** [Acedido a 6 de setembro de 2021]. Disponível na Internet em: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf

7. ANEXOS

Anexo I

Tabela I - Esquematização geral dos EE.

Tempo	5°C	25°C	40°C
Dia 1 (Tempo zero)	Ensaio inicial dos parâmetros FQ, teste de stress, ciclos, ensaio microbiológico e características organolépticas		
Dia 28 (4ª semana)	Ensaio inicial dos parâmetros FQ e características organolépticas	Ensaio inicial dos parâmetros FQ e características organolépticas	Ensaio inicial dos parâmetros FQ e características organolépticas
Dia 56 (8ª semana)	Ensaio inicial dos parâmetros FQ e características organolépticas	Ensaio inicial dos parâmetros FQ e características organolépticas	Ensaio inicial dos parâmetros FQ e características organolépticas
Dia 84 (12ª semana)	Ensaio inicial dos parâmetros FQ e características organolépticas	Ensaio inicial dos parâmetros FQ e características organolépticas	Ensaio inicial dos parâmetros FQ, características organolépticas e ensaio microbiológico (embalagem original)

Anexo II

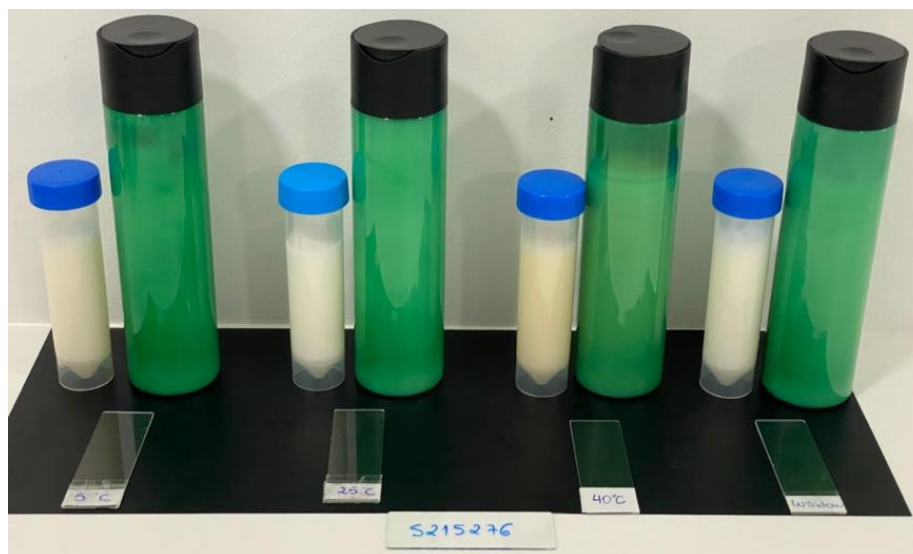


Figura 4- Amostras do EE do produto de ID laboratorial e alterações observadas na aparência.

Alteração da cor de uma amostra de um gel de banho armazenada a 40°C (produto de ID laboratorial S215276).



Figura 5- Amostras do EE do produto de ID laboratorial e alterações observadas na aparência.

Alteração da cor de uma amostra de perfume armazenada em *Window* (produto de ID laboratorial S193150).

PARTE III

PROPRIEDADES DOS COGUMELOS NA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO CANCRO: ALVOS E EFICÁCIA

Orientado por Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa

ABREVIATURAS

Cv – *Coriolus versicolor*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ECM – Matriz extracelular

G. lucidum – *Ganoderma lucidum*

HPV – Vírus do Papiloma Humano

IDH – Índice de desenvolvimento humano

LMICs – Lower Middle-Income Countries

MTC – Medicina Tradicional Chinesa

OMS – Organização Mundial de Saúde

PSK – Polysaccharide-Krestine (Polissacarídeo k)

PSP – Polysaccharide Peptide (Polissacarídeo P)

RE – Recetor de estrogénio

RNA – Ácido ribonucleico

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

RP – Recetores de progesterona

SAFD – Administração Estatal de Alimentos e Medicamentos

TLR – Recetor do tipo Toll

TNF – Fator de Necrose Tumoral

RESUMO

Atualmente, o cancro continua a ser uma ameaça global e é a segunda maior causa de morte, a seguir às doenças cardiovasculares.

As terapêuticas oncológicas existentes constituem diversas consequências para a saúde humana, podendo produzir efeitos nocivos não só nas células cancerígenas, mas também em células saudáveis. Esses efeitos conduzem na maioria das vezes a altas taxas de infeção e à diminuição significativa da qualidade de vida durante e após o tratamento.

Ao longo da evolução, a natureza tem produzido uma grande diversidade de substâncias biologicamente ativas, com enorme potencial terapêutico, inclusivamente no que diz respeito ao tratamento do cancro.

Esta monografia visa abordar de forma geral o cancro, destacando o cancro da mama e o cancro do colo do útero bem como as terapêuticas atualmente existentes e desvantagens destas. Adicionalmente, pretende-se, também, abordar a constituição e composição dos cogumelos, dar ênfase ao seu potencial papel no tratamento adjuvante do cancro, dando realce às suas propriedades antitumorais e imunomoduladoras, bem como realçar os alvos-chave que contribuem para essas características. A abordagem de evidências científicas (*in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos) e a eficácia farmacológica são igualmente discutidas. Por fim, são abordados os produtos comercializados em Portugal.

PALAVRAS-CHAVE: Cancro, Propriedades dos Cogumelos, Alvos-chave, Eficácia farmacológica.

ABSTRACT

Currently, cancer remains a global threat and is the second leading cause of death after cardiovascular disease.

As existing cancer therapies, several consequences for human health, which can produce harmful effects not only on cancer cells, but also on healthy cells. These effects most often lead to high rates of influence and reduced quality of life during and after treatment.

Throughout evolution, nature has produced a great diversity of biologically active substances, with enormous therapeutic potential, including with regard to the treatment of cancer.

This monograph aims to address cancer in general, highlighting breast cancer and cervical cancer as well as current therapies and these disadvantages. In addition, it is also intended to address the composition and composition of mushrooms, emphasize their potential role in the adjuvant treatment of cancer, highlighting their antitumor and immunomodulatory properties, as well as highlighting the key targets that contribute to these characteristics. The approach to scientific evidence (in vitro, in vivo and clinical trials) and pharmacological efficacy are also discussed. Finally, products sold in Portugal are excluded.

KEYWORDS: Cancer, Mushroom Properties, Key targets, Pharmacological efficacy.

I. INTRODUÇÃO

No decorrer dos últimos anos temos assistido a um progresso significativo na compreensão da etiologia do cancro. Esse conhecimento tem-se materializado no abaixamento dos índices de mortalidade devido, principalmente, à prevenção, ao diagnóstico precoce e ao tratamento.

Apesar desses avanços, a incidência de cancro ainda é muito significativa. O aumento da esperança média de vida, a exposição a agentes tóxicos ou alterações do estilo de vida, são fatores predisponentes que podem explicar esse incremento.¹

Consequentemente, o cancro continua a ser uma ameaça global e é a segunda maior causa de morte, a seguir às doenças cardiovasculares.^{2,3}

Os tratamentos convencionais do cancro incluem a cirurgia, a quimioterapia, a radiação, terapias direcionadas a hormonas e as imunoterapias.^{2,3}

Contudo, as terapêuticas oncológicas existentes podem produzir efeitos nocivos não só nas células cancerígenas, mas também em células saudáveis. Esses efeitos conduzem na maioria das vezes a altas taxas de infeção e à diminuição significativa da qualidade de vida durante e após o tratamento, o que gera uma grande preocupação por parte dos profissionais de saúde.^{2,3}

Muitas vezes, dependendo do tipo e estadio da doença, o ressurgimento e as metástases são recorrentes. Além disso, o diagnóstico feito em estadios avançados, num elevado número de doentes, deixa poucas opções de tratamento, permanecendo apenas como alternativa, os cuidados paliativos.³ Também, e não menos importante, os sobreviventes de cancro enfrentam desafios únicos e requerem cuidados contínuos (p.ex, monitorização clínica).

Portanto, é essencial a obtenção de novas abordagens terapêuticas que apresentem uma elevada eficácia no tratamento do cancro e, concomitantemente, uma toxicidade mínima nas células saudáveis.

Ao longo da evolução, a natureza tem produzido uma grande diversidade de substâncias biologicamente ativas, com enorme potencial terapêutico, inclusivamente no que diz respeito ao tratamento do cancro.

Os produtos naturais deram origem a uma série de compostos amplamente utilizados na quimioterapia antitumoral.⁴ Exemplos bem conhecidos incluem os alcaloides da vinca (vinblastina e vincristina) ou o taxol (paclitaxel), derivado da casca do Teixo.⁴

Abordagens mais recentes para o tratamento do cancro envolvem terapias mais específicas e direcionadas para determinadas características do tipo de cancro, sendo por isso mais inofensivas ou menos lesadoras das células saudáveis. A procura por compostos capazes

de atuarem seletivamente nas células cancerígenas ou nos processos cancerígenos continua, portanto, a ser uma prioridade.⁴

A fungoterapia, como abordagem inovadora de atuação contra o cancro é uma área científica promissora e em desenvolvimento, que aborda substâncias antitumorais derivadas de cogumelos. É parte integrante da medicina tradicional mundial desde a antiguidade.⁴ Alguns exemplos de cogumelos com este potencial terapêutico são o *Coriolus versicolor* e o *Ganoderma lucidum*.

A elaboração desta monografia tem por objetivo fornecer uma visão geral sobre os fundamentos do cancro e destacar, por sua vez, o cancro da mama e o cancro do colo do útero, a incidência e a prevalência do cancro na atualidade, assim como as terapêuticas existentes e suas desvantagens.

Pretende-se, também, abordar a constituição e composição dos cogumelos, dar ênfase ao seu potencial papel no tratamento adjuvante do cancro, dando realce às suas propriedades antitumorais e imunomoduladoras, bem como realçar os alvos-chave que contribuem para essas características. A abordagem de evidências científicas (*in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos) e a eficácia farmacológica são igualmente discutidas. Por fim, são abordados os produtos comercializados em Portugal.

Por este tema se inserir numa área ainda pouco explorada e com um enorme potencial terapêutico, considero-a aliciante, e justificadora da minha escolha.

2. CANCRO

2.1. Fundamentos do Cancro

2.1.1. Etiologia

A palavra “cancro” é utilizada para designar uma neoplasia maligna ou tumor maligno.⁵ Como o nome indica, uma neoplasia é um tecido novo (neo, novo; plasia, formação), relativamente autónomo que cresce descontroladamente.^{5,7}

Geralmente, as células crescem e dividem-se para originar novas células de acordo com a necessidade do organismo. No seu ciclo de vida, as células envelhecem, morrem e são permutadas por células novas. No entanto, quando este fenómeno não se verifica, formam-se células novas, sem que o organismo necessite e, ao mesmo tempo, as células velhas não morrem, dando origem a um aumento do tecido. Esta acumulação de células forma um tumor.^{6,7,8}

Portanto, a especificidade das doenças neoplásicas reside no facto de serem as únicas que se caracterizam pelo desenvolvimento de um tecido novo, por uma neoformação.⁵

2.1.2. Classificação e tipos

O comportamento biológico ou curso clínico de um tumor é classificado em três grupos: benigno, maligno ou pré-maligno.

Um tumor é considerado benigno quando a proliferação celular se dá no local de origem sem invadir tecidos adjacentes ou se propagar para outras áreas do corpo, além de ter um menor grau de autonomia, geralmente não provoca grandes lesões quando tratado adequadamente.^{5,9,10} Os tumores benignos podem ser removidos completamente por cirurgia e são menos propensos a reaparecer, no entanto se ressurgirem, apenas acontece no local de origem.^{10,11} Contudo, estes tumores podem ser prejudiciais se estiverem próximos de órgãos, tecidos, nervos ou vasos sanguíneos, uma vez que podem pressionar órgãos vitais ou bloquear canais.^{10,11} Outra particularidade é o facto de existirem alguns tumores que segregam hormonas em excesso.¹⁰

Um tumor pré-maligno caracteriza-se pela condição que envolve células anormais que podem (ou são suscetíveis de) evoluir para cancro.¹¹

Um tumor maligno manifesta um maior grau de autonomia, invadindo tecidos próximos e uma vez que as células cancerígenas conseguem deslocar-se para a corrente sanguínea ou vasos linfáticos, podem disseminar para outras regiões do corpo causando lesões nas células e tecidos. A este processo de disseminação designa-se “metastização” das células

cancerígenas, a partir do cancro original, tumor primário, formando novos tumores.^{7,10,11} Parte das células cancerígenas destes tumores podem resistir ao tratamento e conseqüentemente colocar a vida em risco.¹⁰

Os cancros malignos podem ser agrupados de acordo com o tipo de célula de origem. Existem seis principais tipos: carcinoma, sarcoma, linfoma e mieloma, melanoma e tumores cerebrais e medula espinhal.^{6,11} Existe ainda outro tipo de tumores como o tumor de células germinativas que se desenvolve nos testículos ou ovários com origem nos espermatozoides ou nos oócitos, respetivamente.⁶

2.1.2.1. Cancro da mama

O carcinoma da mama é uma doença muito prevalente, heterogénea e multifatorial. O cancro de mama é caracterizado pelo tipo de recetores hormonais – recetor de estrogénio alfa (RE), recetores de progesterona (RP) – e o fator de crescimento epidérmico 2 (HER2) que desempenham um papel *major* na determinação do fenótipo do tumor e nas decisões terapêuticas. Na prática clínica distinguem-se atualmente 3 grandes subtipos biológicos de cancro de mama: RH positivo/HER2 negativo (RH⁺/HER2⁻), HER2 positivo (HER2⁺) e triplo negativo (TN).¹²

A grande maioria dos cancros de mama (70%) apresenta células que expressam o RE. O RE é um recetor de hormonas esteroides e um fator de transcrição. Isto significa que quando ativado por uma interação com estrogénios circulantes, origina a ativação de vias de sinalização intracelulares que determinam a proliferação das células de cancro de mama. A expressão de um outro recetor hormonal, o RP, também está associada a atividade da via do RE.¹²

O segundo alvo molecular é o HER2. O HER2 é um recetor transmembranar, da classe tirosina cinase, pertencente à família do fator de crescimento epidérmico. O gene HER2 (que dá origem à proteína transmembranar HER2) encontra-se amplificado ou sobre-expresso em aproximadamente 20% dos casos de cancro da mama, e está associado a um mau prognóstico na ausência de terapêutica sistémica com agentes anti-HER2. Os cancros de mama com amplificação ou sobre-expressão do gene ERBB2 são denominados cancros de mama HER2⁺.¹²

O cancro de mama triplo-negativo, perfaz aproximadamente 15% de todos os tumores de mama e é caracterizado pela ausência de expressão dos alvos moleculares anteriormente discutidos RE, RP ou HER2. Este grupo encontra-se globalmente associado a pior prognóstico apresentando alto risco de recidiva sistémica nos primeiros 3 a 5 anos após o diagnóstico com envolvimento visceral mais frequente.¹²

2.1.2.2. Cancro do colo do útero

O cancro do colo do útero tem sempre na sua origem a infeção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) de alto risco. Este vírus transmite-se facilmente, nomeadamente por contacto sexual. É uma infeção muito frequente – 75% dos indivíduos com menos de 50 anos têm ou tiveram a infeção.¹³ O cancro do colo do útero, com 12 tipos oncogénicos classificados como carcinogéneos pela Agência Internacional de Pesquisa em Monografias do Cancro. Outros cofatores importantes incluem algumas infeções sexualmente transmissíveis (HIV, Chlamydia trachomatis), tabagismo, maior número de partos e uso prolongado de anticoncepcionais orais.

A infeção desaparece espontaneamente na maioria dos casos. Não é possível determinar quando persiste e evolui para uma lesão pré-cancerígena.¹³

Se as lesões deste tipo não forem diagnosticadas e tratadas em tempo útil, podem progredir para cancro, ao fim de alguns anos (10 em média) e, só então, podem dar sintomas.

Todas as mulheres são suscetíveis, após o início da atividade sexual. Tudo depende do(s) tipo(s) de vírus infetante(s) e das defesas naturais da mulher.¹³

2.1.3. **Como se desenvolve**

O cancro desenvolve-se por alterações genéticas – alterações no DNA (ácido desoxirribonucleico) – que controlam as características estruturais e funcionais das células. Estas alterações genéticas tendem a afetar três tipos principais de genes – proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparação de DNA.⁶

As características essenciais na fisiologia celular que promovem coletivamente o desenvolvimento do tumor maligno incluem a resistência contra a morte celular (apoptose), suporte da sinalização proliferativa, evasão de supressores de crescimento, ativação da invasão e metástase, angiogénese e imortalidade replicativa.^{14,15} Mais recentemente, para além dessas características, foi atribuída um papel fundamental no desenvolvimento do tumor para o microambiente tumoral. Dentro de um tumor tem-se o microambiente tumoral que é constituído além de células inflamatórias e imunes, outras células residentes ou recrutadas, como fibroblastos, células endoteliais, adipócitos e componentes da matriz extracelular (ECM), que contribuem ativamente para a indução dessas características principais.¹⁶ Efetivamente, em estágios avançados do cancro, o microambiente é considerado um modulador central de características como invasão de células cancerígenas, intravasamento e extravasamento dos vasos sanguíneos circundantes, e capacidade de formar metástases.¹⁴ O microambiente induz mudanças transitórias nos genes, com impacto nas características metastáticas das células cancerígenas, promovendo mudanças metabólicas, proliferativas,

migratórias ou de diferenciação. Como tal, as células cancerígenas e o microambiente tumoral são vistos como unidades interativas que evoluem coletivamente, em vez de entidades separadas. Assim, as alterações das células cancerígenas adquirem um papel vital ao conferir uma vantagem de competência num determinado ambiente ou fornecendo instrumentos para modular o ambiente repressivo circundante.¹⁴

A instabilidade genómica e as mutações foram apontadas como os principais mecanismos subjacentes à aquisição dessas características marcantes já mencionadas.¹⁴

2.1.4. Fatores de risco que contribuem para o aparecimento do cancro

A maioria dos cancros tem como resultado a exposição a vários fatores causais diferentes.¹⁷ É importante recordar que, embora alguns fatores não possam ser modificados, cerca de um terço dos casos de cancro podem ser prevenidos reduzindo os riscos comportamentais e dietéticos.¹

Na Figura 1, é possível observar que os fatores de risco que contribuem para o aparecimento do cancro são agrupados em duas categorias: fatores de risco intrínsecos e fatores de risco não intrínsecos. Os fatores de risco intrínsecos não modificáveis atribuem-se a mutações espontaneas inevitáveis que surgem como resultado de erros aleatórios na replicação do DNA relacionados como uma característica do indivíduo, sendo específica deste. Este fator pode ser explicado pelo número total de divisões das células normais que são necessárias para a autorrenovação e posteriormente homeostase dos tecidos.¹⁸ Os fatores de risco não intrínsecos dividem-se em fatores endógenos que são parcialmente modificáveis e relacionados com as características de um indivíduo e influenciam aspetos-chave do controlo do crescimento celular e integridade do genoma; e fatores exógenos/externos modificáveis que são exógenos para o ser humano.^{1,17} Outro contribuinte para as alterações genéticas que causam cancro é variação genética herdada, no entanto, apenas 5 a 10% dos cancros têm uma componente hereditária.¹⁸

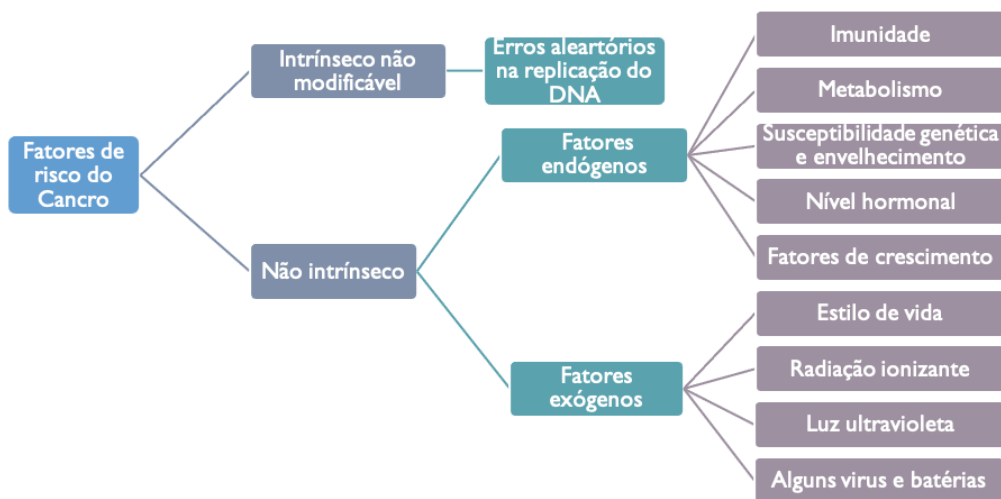


Figura 1- Contribuição dos fatores de risco para o aparecimento do cancro. (Adaptado de WU, Song *et al*, 2018)¹

2.2. Incidência e prevalência de Cancro no Mundo

Em 2020, a estimativa de novos casos (A) foi de 19,3 milhões e 10 milhões de mortes por cancro em todo o mundo (Anexo I). De acordo com a distribuição da incidência e mortalidade por cancro consoante a região do mundo para ambos os sexos combinados, estima-se que 49,3% de novos casos e 58,3% das mortes por cancro ocorram na Ásia, onde 59,5% da população global reside. Na Figura 2 observa-se que a Europa traduz uma incidência de casos de 22,8% e 19,6% das mortes por cancro, embora represente 9,7% da população global, seguida por 20,9% da incidência nas Américas e 14,2% da mortalidade mundial. Em oposição a outras regiões, a proporção de mortes por cancro na Ásia (58,3%) e na África (7,2%) é maior relativamente à proporção da incidência (49,3% e 5,7%, respetivamente) devido à díspar distribuição de tipos de cancro e a taxas de mortalidade mais elevadas nessas regiões. Para ambos os sexos combinados, os 10 principais tipos de cancro são responsáveis por mais de 60% dos casos recém-diagnosticados e por mais de 70% das mortes por cancro. O cancro mais comumente diagnosticado é o cancro da mama (11,7% do total de casos), seguido de perto pelos cancros do pulmão (11,4%), colorretal (10,0%), próstata (7,3%) e estômago (5,6%).¹⁹

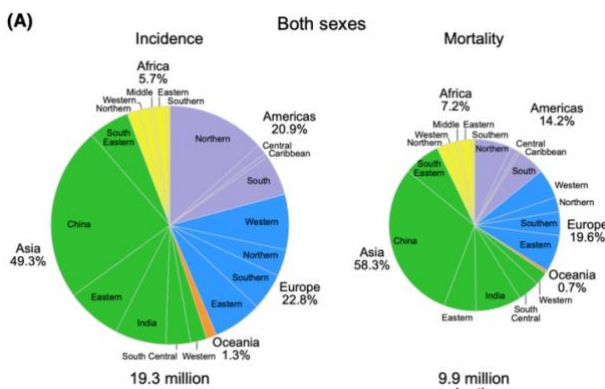


Figura 2- Adaptado da distribuição da incidência e mortes por cancro para ambos os sexos em 2020. (Adaptado de SUNG, Hyuna *et al*, 2021).¹⁹

As Figuras 3 e 4 revelam uma diversidade global substancial nos principais tipos de cancro, particularmente para incidência no sexo masculino, para mortalidade no mesmo sexo e para o sexo feminino. No sexo masculino, o cancro da próstata é o mais frequentemente diagnosticado, seguido pelo cancro do pulmão, o cancro colorretal e do fígado (Figura 3A). Relativamente à mortalidade (Figura 4A), o cancro do pulmão é a principal causa de morte por cancro no sexo masculino, em parte devido à sua alta taxa de mortalidade, seguido pelo cancro da próstata e do fígado. Comparativamente ao sexo feminino, os dois cancros mais comumente diagnosticados são o cancro da mama e o cancro do colo do útero (Figura 3B). O perfil de mortalidade em mulheres é mais heterogêneo (Figura 4B), sendo o cancro de mama e do colo do útero as principais causas de morte.

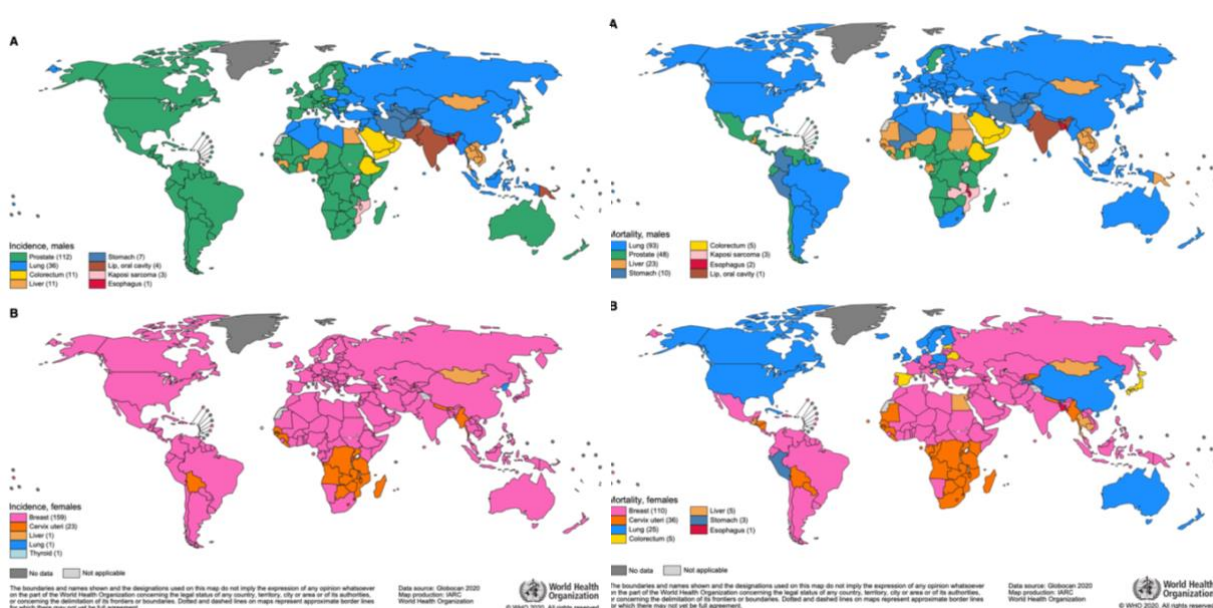


Figura 3 e 4- Distribuição da incidência e mortes por cancro por país entre sexo masculino (A) e feminino (B) em 2020. (Adaptado de SUNG, Hyuna *et al*, 2021)¹⁹

O cancro da mama ultrapassou o cancro do pulmão como a principal causa de incidência global de cancro em 2020, com uma estimativa de 2,3 milhões de novos casos, representando 11,7% de todos os casos de cancro. É a quinta causa de morte por cancro em todo o mundo. Entre as mulheres, o cancro da mama é responsável por 1 em cada 4 casos de cancro e por 1 em 6 mortes por cancro, ocupando o primeiro lugar em incidência, na grande maioria dos países, e em mortalidade em 110 países. As taxas de incidência são 88% maiores em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento. As taxas de incidência elevadas em países com IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) mais elevado refletem uma prevalência mais elevada. Além de que existe uma prevalência excepcionalmente alta de mutações em genes BRCA1 e BRCA2 entre mulheres, em parte é responsável pela alta incidência em certas subpopulações europeias.¹⁹ As taxas de incidência do cancro da mama estão a aumentar

rapidamente nos países em desenvolvimento (América do Sul, África e Ásia) bem como nos países asiáticos de alto rendimento.

A Breast Health Global Initiative estabeleceu diretrizes baseadas em programas de rastreamento do cancro da mama em toda a população. Têm como objetivo reduzir a mortalidade por cancro de mama através da deteção precoce e tratamento eficaz. A OMS recomenda o rastreamento organizado de mamografia de base populacional a cada 2 anos para mulheres com risco médio de cancro de mama com idade entre 50 e 69 anos.¹⁹

O cancro do colo do útero é o quarto tipo de cancro mais frequentemente diagnosticado e a quarta principal causa de morte por cancro em mulheres. Taxas permanecem desproporcionalmente altas nos países em desenvolvimento versus países desenvolvidos, uma vez que foi demonstrado que o IDH e as taxas de pobreza são superiores a 52% da variação global da mortalidade. As taxas de incidência e mortalidade diminuíram na maioria das áreas do mundo nas últimas décadas. No entanto, na ausência de um rastreamento eficaz, como na Europa Oriental e na Ásia Central, houve um rápido aumento na mortalidade por cancro do colo do útero prematuro nas últimas gerações.¹⁹

O cancro do colo do útero pode ser minimizado devido às medidas de prevenção primária (vacina contra HPV) e secundária (rastreamento) altamente eficazes. No entanto, essas medidas não foram implementadas de forma equitativa entre os países e dentro deles. Em maio de 2020, inferior a 30% dos LMICs (lower middle - income countries) haviam implementado programas de vacinação contra o HPV, em comparação com mais de 80% dos países de alto rendimento.

Em 2018, devido à carga global substancial do cancro do colo do útero e à crescente desigualdade, o Diretor-Geral da OMS (Organização Mundial de Saúde) fez um apelo por uma ação global para a eliminação deste cancro (≤ 4 por 100.000 mulheres em todo o mundo) por meio de várias estratégias. A atualização das diretrizes de 2020 da American Cancer Society recomenda que as mulheres iniciem o rastreamento do cancro do colo do útero aos 25 anos e se submetam ao teste primário de HPV a cada 5 anos até os 65 anos como opção preferencial.¹⁹

2.3. Terapêuticas existentes

O diagnóstico precoce e o tratamento do cancro para um melhor planeamento da saúde são essenciais, além de que avaliação do cancro é realizada incluindo a natureza deste, a avaliação do risco, a prevenção e o estado geral de saúde do doente.²⁰

Existem vários tipos de terapêuticas do cancro, dependendo do tipo do mesmo e em que estágio se encontra.²⁰ Os tratamentos podem atuar essencialmente numa área específica – terapêutica local – ou em todo o organismo – terapêutica sistémica.¹⁰ A terapêutica local remove, ou destrói, as células do tumor, apenas numa parte específica do corpo. A cirurgia e a radioterapia são tratamentos locais. Por outro lado, a terapêutica sistémica atinge a corrente sanguínea e “destrói”, ou controla, o cancro, em todo o corpo, pela morte ou, pela regressão do crescimento das células cancerígenas que possam ter metastizado, para além do tumor original. A quimioterapia, a terapêutica hormonal e a terapêutica direcionada, incluindo terapêutica biológica (imunoterapia), entre outras, são tratamentos sistémicos.¹⁰

Em alguns casos, o plano de tratamento pode usar uma combinação dos métodos de tratamento para ter o máximo de eficácia deste. O objetivo básico de um plano de tratamento do cancro é obter a cura e, quando uma cura completa não for possível, o plano de tratamento deve ser suprimir o cancro a um estado subclínico para que o paciente tenha uma qualidade de vida melhor possível.²⁰

2.3.1. Cirurgia

O tratamento do cancro por procedimento cirúrgico consiste na remoção do tumor local ou na remoção total do órgão quando a disseminação neste é completa. Este procedimento pode proporcionar a cura total ou parcial do cancro, uma vez que caso o cancro se alastre para outras áreas do corpo, a remoção completa por processo cirúrgico não é possível. Portanto, geralmente o tratamento do cancro por cirurgia pode ser feito para cancros localizados e tumor de tamanho reduzido.²⁰

2.3.2. Radioterapia

O método terapêutico com radiação utiliza partículas ou ondas de alta energia, como raios X, raios gama, feixes de prótons ou elétrons, para destruir ou lesionar células cancerígenas, uma vez que a radiação provoca quebras no DNA destas células. Essas quebras impedem que as células cancerígenas se dividam e proliferem, levando à sua morte.¹⁷ Existem 3 tipos de radiação utilizados na radioterapia – radiação interna, radiação externa e radiação sistémica.¹⁸ Este tratamento é normalmente aliado à cirurgia para remover ou reduzir o tamanho dos tumores.²⁰

2.3.3. Imunoterapia

A imunoterapia (terapia biológica) é um método de tratamento do cancro que impulsiona o sistema imunológico e incentiva-o a combater as células cancerígenas.¹⁸ Existem vários tipos de imunoterapia, nomeadamente anticorpos monoclonais, vírus oncolíticos, vacinas contra o cancro e terapêutica com células T imunes.²²

2.3.4. Terapia Hormonal

A hormonoterapia é um tratamento que utiliza fármacos para bloquear ou diminuir a quantidade de hormonas no corpo e conseqüentemente retardar ou interromper o desenvolvimento e proliferação do cancro.^{20,22}

Este método de tratamento é usado para tratar cancros de mama, próstata e sistema reprodutivo, uma vez que são cancros sensíveis ou dependentes de hormonas.²³

2.3.5. Terapia Direcionada

A terapêutica direcionada do cancro tem como alvo proteínas que têm a função de controlar o crescimento, divisão e proliferação das células cancerígenas.²⁴ Esta terapêutica utiliza agentes específicos como pequenas moléculas (geralmente inibidores de domínios enzimáticos nas proteínas mutadas ou sobre-expressas dentro das células cancerígenas) e anticorpos monoclonais (alguns sinalizam as células cancerígenas para que sejam detetadas e destruídas pelo sistema imune e outros impedem diretamente o crescimento das células cancerígenas ou provocam a apoptose das mesmas).^{20,24}

2.3.6. Transplante de células estaminais (indiferenciadas)

As células precursoras das células sanguíneas saudáveis são transplantadas no doente, onde se dirigem até à medula óssea, permitindo que novas células sanguíneas se desenvolvam. Estas células precursoras das células sanguíneas podem vir da medula óssea, corrente sanguínea ou cordão umbilical, tendo como origem o próprio doente (após colheita prévia ao tratamento) ou, em alternativa, derivar de um dador. Este procedimento restabelece as células precursoras das células sanguíneas que foram danificadas geralmente pelo tratamento de radioterapia e quimioterapia.²⁵

2.3.7. Quimioterapia

O tratamento do cancro com a quimioterapia tem como objetivos principais a cura (o cancro é destruído e não há ressurgimento), o controlo (caso a cura não seja possível, o tratamento tem a função de reduzir o tumor e/ou impedir o crescimento e proliferação deste) e o cuidado paliativo (quando o cancro está num estágio avançado, permite reduzir os sintomas ou melhorar a qualidade de vida do doente).²⁶

A quimioterapia é comumente usada com a cirurgia ou radioterapia ou ambas. E em certas circunstâncias, é aliada a outras terapias como a terapia direcionada, terapia hormonal ou imunoterapia. Por exemplo, a quimioterapia pode ser usada para reduzir um tumor antes da cirurgia ou radioterapia; após cirurgia ou radioterapia para ajudar a destruir quaisquer células cancerígenas remanescentes no corpo; com outros tipos de fármacos associados (quimioterapia combinada) para ajudar a matar células cancerígenas, como fármacos da terapia direcionada que atuam em certos alvos de células cancerígenas ou fármacos da imunoterapia que ajudam o sistema imunológico a combater o cancro; com outros tratamentos caso o cancro volte ou não desapareça completamente.²⁶

A quimioterapia é geralmente considerada um método eficaz de tratamento do cancro e o mais frequentemente utilizado, no entanto pode causar efeitos colaterais graves, pois podem destruir células ou tecidos saudáveis.²⁰

Atualmente, existem diversos tipos de fármacos quimioterapêuticos que têm como alvo principal células em diferentes fases do ciclo celular. Podem ser agrupados de acordo com a sua estrutura química, mecanismo de ação e relação com outros fármacos.²⁵ De entre esses fármacos destacam-se os agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos tumorais, inibidores mitóticos e inibidores das topoisomerasas I e II.²⁶

Além dos fármacos anteriormente referidos, existem ainda outros exemplos e outros tipos de fármacos que não se enquadram, uma vez que a estrutura química, mecanismo de ação e relação com outros fármacos é distinta.

2.4. Desvantagens e efeitos adversos das terapêuticas existentes

Os efeitos adversos dependem da sequência e/ou da associação das terapêuticas, da resposta do doente, do tipo de cancro, da localização e estadio de desenvolvimento, bem como da idade do doente, do estado geral de saúde e do historial médico.

Cada um dos tratamentos tem os seus efeitos adversos para o doente, contudo existem terapêuticas que não atuam de forma seletiva (terapêuticas sistêmicas), ou seja, não atuam

apenas nas células cancerígenas e, por isso, acabam por afetar também as células saudáveis, causando efeitos secundários, sendo alguns deles prolongados e irreversíveis.

Alguns dos efeitos negativos e indesejáveis como problemas gastrointestinais, irritação da pele e mucosas, dor, fadiga, supressão da medula óssea, podem levar a taxas altas de infecção e à diminuição significativa da qualidade de vida durante e após as terapêuticas oncológicas.³

É imperativo que o médico e a equipa profissional interdisciplinar avaliem os planos de tratamento com o doente, além de preverem se realmente o benefício supera o risco dos mesmos. Assim, a eliminação completa das células cancerígenas sem causar lesões nas células adjacentes é o objetivo essencial para qualquer plano de tratamento.

Embora, o crescente sucesso de diversas terapêuticas convencionais utilizadas ofereça benefícios significativos e diversas recuperações, a ocorrência de recidiva da neoplasia e metástases (dependendo do tipo de cancro e do estadio da doença) são frequentes. Considera-se, portanto, um problema relevante, que advém do desenvolvimento de mecanismos de resistência, numa fração de células cancerígenas. Além disso, um grande número de pacientes é diagnosticado em estadios avançados, deixando poucas opções de tratamento a não ser os cuidados paliativos.³

Atualmente, embora as terapêuticas existentes tenham sofrido um elevado avanço, este não conseguiu acompanhar algumas características importantes do cancro (evasão imunológica), uma vez que ainda não é possível atuar no sistema imunitário de forma totalmente eficaz. Estas características são hoje em dia um dos principais obstáculos à criação de estratégias terapêuticas eficazes, uma vez que existem vários fatores que contribuem para a persistência do tumor em latência durante anos ao abrigo de um “equilíbrio” e “senescência” antes de ressurgir, mesmo com um sistema imune saudável. Além do mais, os tumores desenvolvem vários processos imunológicos, como direcionar a função das células T reguladoras, apresentação de antigénios, modificando a produção de mediadores imunossupressores, tolerância e desvio imunológico. Além disso, a heterogeneidade e metástase do tumor também desempenham um papel crítico no crescimento do tumor.²⁷

Devido a estes efeitos adversos e às desvantagens das terapêuticas existentes já mencionadas, é necessário ter em conta abordagens eficazes de terapêuticas adicionais como alguns ativos naturais e alvos potenciais.²⁷

3. COGUMELOS MEDICINAIS

3.1. História e Medicina Tradicional Chinesa (MTC)

Desde os tempos mais remotos que a natureza tem sido uma importante origem de inspiração para a medicina. A natureza, ao longo da evolução, produz uma vasta diversidade de substâncias biologicamente ativas com enorme potencial terapêutico, nomeadamente no que diz respeito ao tratamento oncológico, devido às suas vantagens exclusivas de eficácia e efeitos toxicológicos mínimos.^{4,28}

Atualmente, cerca 60% dos fármacos aprovados clinicamente para o tratamento do cancro têm origem natural, além de que os produtos derivados de fungos constituem mais de 50% dos fármacos clínicos utilizados globalmente.² Exemplos bem conhecidos incluem alcaloides da vinca (vimblastina e vincristina) e taxol. No entanto, tais agentes quimioterápicos naturais de "primeira geração" são direcionados principalmente contra processos de manutenção (como estabilização de microtúbulos e replicação de DNA ou polimerização), que são mais ativos contra células cancerígenas de proliferação rápida, mas de forma alguma são específicos do cancro. Isso resulta, como já mencionado anteriormente, numa multiplicidade de efeitos secundários desfavoráveis nomeadamente na quimioterapia.⁴

Os cogumelos, que sempre foram apreciados pelo seu valor nutricional e na alimentação, são hoje em dia cada vez mais reconhecidos pelas imensas propriedades medicinais essenciais, tanto que são utilizados não só como alimento dietético (alimentos funcionais) mas também sob a forma de suplementos alimentares, nutracêuticos e produtos de micoterapia.²⁹ Verifica-se que os cogumelos são ricos em proteínas (até 40%), ácidos gordos essenciais, vitaminas, fibras, minerais, oligoelementos e baixos em calorias e colesterol.³ Os cogumelos medicinais foram aprovados há mais de 30 anos no Japão e na China como adjuvantes do tratamento do cancro, além de que têm um amplo historial clínico de uso seguro como agente isolado ou em combinação com a quimioterapia.³ Embora sejam muito reconhecidos no Leste Asiático e empregados continuamente em sistemas médicos tradicionais por vários séculos, as terapias medicinais com cogumelos nos países ocidentais, ainda são amplamente desconhecidas, especialmente, em estabelecimentos médicos convencionais. No entanto, recentemente, o uso medicinal de cogumelos está a tornar-se amplamente conhecido no ocidente, nomeadamente na Europa e nos Estados Unidos.^{3,28}

O conceito de tratamento fúngico apareceu oficialmente na Medicina Tradicional Chinesa (MTC) há vários milhares de anos. A antiga farmacopeia chinesa incluía centenas de espécies de ervas e fungos, sendo estes últimos considerados os tratamentos naturais mais eficazes

para vários tipos de tumores. Noutros países do Leste e Sudeste Asiático, os cogumelos também foram altamente valorizados e classificados como “benéficos à saúde” ao longo de séculos. Nos últimos 60 anos, a taxa de estudos com foco nos fungos aumentou exponencialmente, no entanto verifica-se ainda que 90% das espécies de fungos nunca foram analisadas em relação à sua atividade oncológica.⁴

A fungoterapia como ramo de atuação contra o cancro é um campo científico promissor, que trata de substâncias antitumorais derivadas de cogumelos. É parte integrante da medicina tradicional mundial desde a antiguidade.⁴ Mais recentemente, foi descoberta uma nova área, a Micomedicina, uma classe única de medicamentos naturais que inclui numerosos cogumelos comestíveis e fungos medicinais, bem como os seus metabolitos, que tem sido amplamente utilizada para tratar diferentes tipos de patologias.²⁸

Atualmente os cogumelos recebem cada vez mais atenção devido às suas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias, antidiabéticas, antioxidantes, pré-bióticas, hepatoprotetoras, neuroprotetoras e cardioprotetoras, além das propriedades antitumorais, imunomoduladoras e imunoestimuladoras do sistema imunológico, entre outras.^{2,3,29,30,31} Estas atividades são atribuíveis a muitos metabolitos bioativos, cujo efeito biológico varia de acordo com a natureza química e cuja distribuição varia de acordo com as espécies de fungos.²⁹ Essas propriedades foram demonstradas principalmente em estudos *in vitro* e *in vivo*.³ Até ao momento, vários estudos investigaram as múltiplas atividades dos cogumelos medicinais, destacando o seu enorme potencial para uso no setor clínico, mas um esforço particular foi colocado no estudo das suas propriedades antitumorais, imunomoduladoras e imunoestimulantes, uma vez que o cancro continua a ser um dos desafios mais difíceis até ao momento (Anexo II).^{29,30} De acordo com uma extensa pesquisa nos últimos 40 anos, está bem estabelecido que os compostos ativos dos cogumelos intervêm nas vias de sinalização da proliferação específica do tumor, regulação da apoptose, metabolismo específico do cancro, angiogénese, metástase e funções-chave do sistema imunológico.^{3,4,30} Além disso, as evidências sugerem que os cogumelos medicinais podem aumentar com segurança a eficácia quimioterapêutica e, simultaneamente, proteger contra a supressão da medula óssea.³⁰

O facto de os cogumelos medicinais produzirem centenas de compostos, podem afetar diversos processos relacionados com o cancro de forma sinérgica quando utilizados como tratamento do mesmo. Assim, não apenas os estudos de certos compostos derivados de fungos são importantes, mas também a pesquisa sobre os efeitos anticancerígenos complexos causados pelas combinações de moléculas nos seus extratos são de grande interesse.^{3,4,30}

Desta forma, pretende-se comprovar as características acima mencionadas a partir do exemplo de três cogumelos pertencentes à divisão Basidiomycota: *Coriolus versicolor*,

Ganoderma lucidum. Os campos da fungoterapia contra o cancro e da pesquisa de novos agentes antitumorais não estão, de longe, limitados a estas espécies, no entanto, estes três cogumelos podem servir como representantes característicos de cogumelos medicinais amplamente usados tanto na medicina tradicional como na pesquisa biomédica moderna. Eles são uma fonte rica em compostos bioativos, como polifenóis, polissacarídeos, β -glucanos, terpenóides, esteroides, proteínas, entre outros, que podem ser usados para o tratamento de vários tipos de cancro.^{2,3,29} De realçar que alguns desses compostos podem resistir ao gelo, à acidez (acidez do estômago e digestão ácida) e à desidratação no corpo humano.²

3.2. *Coriolus versicolor*

[Fungi – Basidiomycota – Agaricomycetes – Polyporales – Polyporaceae – *Coriolus*]

Coriolus versicolor (Cv) é um cogumelo medicinal também conhecido como *Trametes versicolor* ou *Polyporus versicolor*, “Yun-Zhi” na China, “Kawaratake” no Japão e “cauda do peru” na América do Norte.^{4,29,32} Este macrofungo cresce em troncos de árvores em todo o mundo e em diversas zonas de climas temperados, incluindo na América do Norte.²⁹

Há milhares de anos, as suas propriedades medicinais foram descritas no “Compêndio da Matéria Médica”, e é utilizado atualmente na China, desde 1987, e no Japão, desde 1977, no entanto a atividade imunomoduladora foi a primeira descoberta em 1965 no Japão.^{29,32,33} Os extratos do Cv foram aprovados na prática clínica, especialmente na terapêutica integrada do cancro como adjuvante da quimioterapia ou radioterapia. Na China existem, atualmente, pelo menos 12 medicamentos à base deste cogumelo aprovados pela Administração Estatal de Alimentos e Medicamentos (SAFD) para uso clínico.²⁹

• Compostos bioativos

O Cv é um cogumelo rico em polissacáridos e proteoglicanos de elevado peso molecular. Os polissacáridos contêm duas frações de proteoglicanos: PSK (*Polysaccharide-Krestine*) e o PSP (*Polysaccharide Peptide*). Uma diferença notável nesses produtos pode estar na composição da proporção de polissacarídeo/peptídeo e no seu peso molecular relativo. O PSK e PSP são proteoglicanos de cerca de 100 kDa com variações nas composições de açúcar individuais, uma vez que o PSK apresenta fucose enquanto o PSP apresenta ramnose e arabinose.^{29,32,33,34,35}

De realçar que as frações de proteoglicanos PSK e PSP são maioritariamente constituídas por β -glucanos.^{29,32}

- **Principais atividades biológicas**

Os compostos bioativos possuem atividades imunomoduladores, antitumorais, anti-inflamatórios e antivirais, conforme relatado por vários estudos *in vitro* e *in vivo* e alguns ensaios clínicos. Outras propriedades fisiológicas incluem efeito hepatoprotector, equilíbrio do organismo, aprendizagem e memória, bem como redução de eventos adversos relacionados com o tratamento de quimioterapia e radioterapia.^{4,29,32}

- **Atividade imunomoduladora, imunoestimulante e antitumoral**

O cogumelo Cv é utilizado principalmente como adjuvante no tratamento contra o cancro.⁴

A atividade imunomoduladora deve-se à capacidade de promover o sistema imune a:

- a) atuar na liberação de citocinas;
- b) aumentar a expressão de citocinas e quimiocinas como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucinas (IL-1 β e IL-6), histamina e prostaglandina E;
- c) ativar células natural NK e aumentar a infiltração de células T e dendríticas nos tumores.^{4,29}

Possuem também atividade antitumoral devido aos efeitos citotóxicos diretos em células cancerígenas e diminuem os efeitos secundários da quimioterapia.^{4,29} Essas ações são atribuíveis ao componente β -glucano dos polissacarídeos, uma vez que esses compostos são conhecidos por ativar várias células imunes.²⁹

Estudos *in vitro* e *in vivo*

O PKS foi capaz de ativar diferentes tipos de células do sistema imunológico, nomeadamente, mostrou capacidade para estimular as células dendríticas através do recetor TLR2 *in vitro* e de inibir o crescimento do cancro da mama no modelo de camundongo, com o efeito antitumoral dependente de células T CD8⁺ e células NK, mas não células T CD4⁺. O PSK não inibiu o crescimento do tumor em TLR2^{-/-} demonstrando que é um agonista específico de TLR2 e tem efeitos antitumorais potentes por meio da ativação da imunidade inata e adaptativa.⁴

Outra pesquisa descreveu que o PSK ativou a estimulação de células T citotóxicas (células TC), de células detriticas, bem como o aumento da produção de IL-8 e outras citocinas (TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, IFN- γ). Este processo foi conseguido pela ativação de recetores de células T (TCRs), pelo aumento da expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I e pela redução do fator de crescimento tumoral- β (TGF- β). Assim, o PSK pode estimular a resposta imunológica natural do organismo, inibindo o crescimento tumoral.²⁹

Estudos *in vitro* ou em modelos de camundongos mostraram um aumento na proliferação de linfócitos e nos níveis de imunoglobulina G, sugerindo efeitos na imunidade humoral através do PSP.²⁹

Outros estudos *in vitro* mostraram que o tratamento com PSP induz níveis mais elevados de TNF- α e das citocinas a ele associadas, e IL-1 β (o sinal pró-inflamatório que aumenta a proliferação de linfócitos), mas também IL-12 (potencializador da atividade das células T, NK e CD8⁺ e indutor do interferon IFN- γ), IL-6 e IL-1 α , afetando a expressão de muitas outras citocinas, como por exemplo, o fator de crescimento transformador (TGF)- β (efeitos pró-inflamatórios em monócitos) e células Th17. Também o PSP estimulou efeitos anti-inflamatórios em células B e células T reguladoras, além da ativação de macrófagos.²⁹

O cogumelo Cv foi responsável pela atividade citotóxica em linhas celulares de adenocarcinoma do colo do útero humano.²⁹

A inflamação crónica é um componente habilitador do tumor bem conhecido, que inclui moléculas bioativas de células que se infiltram no microambiente tumoral e aumenta o risco de progressão do cancro. O objetivo do estudo foi investigar o efeito de um extrato isolado do *Coriolus versicolor* (extrato Cv) em células endoteliais HUVEC e células do cancro da mama MCF-7 num microambiente pró-inflamatório mimetizado por lipopolissacarídeos (LPS). As células foram estimuladas simultaneamente com o LPS e o extrato de CV. Após o co-tratamento, a viabilidade celular, geração de espécies reativas de oxigénio (ROS), ensaio de cicatrização de feridas, produção de fatores pró-inflamatórios e pró-angiogénicos (interleucina (IL) 6, IL-8 e metaloproteinase (MMP) 9)), bem como a expressão do recetor *Toll-like* (TLR) 4 e I κ B fosforilado (p-I κ B) foram avaliados. Os resultados mostraram que o extrato de CV inibiu a produção de IL-6, IL-8 e MMP-9 pelas células estimuladas por LPS. Este efeito foi acompanhado por uma diminuição na expressão de TLR4 e p-I κ B. O extrato de CV também teve propriedades antimigratórias e induziu um efeito citotóxico nas células que foi aumentado na presença de LPS. A citotoxicidade observada foi associada a um aumento na geração de ROS. Concluiu-se que o extrato de CV possui atividade citotóxica contra células cancerígenas e células endoteliais e tem a capacidade de inibir a expressão de fatores pró-carcinogénicos associados à inflamação.³⁶

Estudos Clínicos

○ Cancro da mama

Estudos recentes levantaram o papel do Cv na terapia adjuvante do cancro de mama.³² Foi realizado um estudo para examinar a função da PSP na via de sinalização TLR4-TIRAP/MAL-MyD88 em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de doentes com cancro da

mama. Para o bloqueio do TLR4, as células foram cultivadas com ou sem PSP e anti-TLR4 por 24 horas e, em seguida, os níveis de mRNA e proteínas (IL-12, IL-6 e TNF- α) em cada grupo foram detetados por Q-PCR e ELISA. Enquanto isso, a análise Q-PCR e western blot foi usada para detetar a expressão de genes e proteínas da via TLR4-TIRAP/MAL-MyD88 sob a regulação da PSP. Como previsto, a transcrição e expressão de genes (IL-12 e TNF- α) no grupo anti-TLR4 foram significativamente reguladas negativamente em comparação com o grupo controlo, enquanto os genes (IL-12, IL-6 e TNF- α) no grupo PSP foram significativamente regulados positivamente. Além disso, os níveis de mRNA no grupo PSP+anti-TLR4 foram significativamente regulados para cima em comparação com o grupo anti-TLR4. Os resultados do ELISA foram os mesmos que a Q-PCR. Genes, níveis de fosforilação de quinase e proteínas na via TLR4 foram significativamente regulados pela PSP. Concluiu-se que a PSP revelou ter um efeito imunorregulador através da regulação da via de sinalização TLR4-TIRAP/MAL-MyD88.³⁷

- o [Cancro do colo do útero](#)

Em Portugal, o Doutor José Silva Couto, especialista de Ginecologia do Instituto português de Oncologia (IPO), avaliou o efeito terapêutico do Cv em doentes portadores de lesões cervicais por HPV (LSIL – Leões de Baixo Grau). Um grupo de 43 doentes portadoras de LSIL (confirmado por citologia, colposcopia e biópsia) foi, de modo aleatório, dividido em 2 subgrupos: o primeiro grupo constituído por 18 doentes foi submetido a terapêutica com *Coriolus versicolor* na dose de 3 g/dia durante um ano; o segundo grupo composto por 22 doentes não efetuou qualquer terapêutica (grupo controlo). Nas doentes que efetuaram terapêutica com *Coriolus versicolor* a lesão regrediu ao fim de um ano em 72,5% dos casos (confirmação citológica e colposcópica), enquanto no grupo controlo, em apenas 47,5% dos casos a lesão regrediu. Por outro lado, 22 das 39 doentes que concluíram o estudo, apresentavam HPV+ de alto risco. Destas, 10 efetuaram a terapêutica com *Coriolus versicolor*, e 12 não efetuaram qualquer terapêutica (grupo controlo). Em relação à evolução da tipificação de HPV de alto risco constatou-se que no grupo que efetuou terapêutica com *Coriolus* o Teste HPV tornou-se negativo em 90% dos casos, enquanto apenas 8,5% do grupo controlo se tornou negativo. Assim, os resultados demonstraram que o *Coriolus versicolor*, graças ao seu efeito imunoestimulante, mostrou grande eficácia na erradicação da infeção por HPV e, consequentemente, uma redução também evidente na persistência de LSIL.³⁸

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia do Papilocare, gel vaginal à base de *Coriolus versicolor* (Anexo III – Figura 6), na reparação de lesões cervicais de baixo grau relacionadas ao vírus papiloma humano (HPV).

Este estudo envolveu 91 mulheres com alterações citológicas relacionadas com o HPV e observações de colposcopia concordantes que compareceram ao consultório ginecologista entre julho de 2016 e janeiro de 2018. Como se pode observar na Figura 5, o percentual de doentes com exame de Papanicolau normal e colposcopia concordante em 3 e 6 meses após o tratamento com o gel vaginal não hormonal à base do cogumelo Cv (78,0% e 84,9%) foi significativamente maior do que sem tratamento (54,8% e 64,5%), especialmente em pacientes com HPV de alto risco (79,5% e 87,8% vs 52,0% e 56,0%). Na consulta de 6 meses, a eliminação geral do HPV foi alcançada por um número maior de doentes recebendo tratamento (59,6%) em comparação com aqueles sem tratamento (41,9%), especialmente os de alto risco para o HPV (62,5% vs 40,0%). O score de reepitelização cervical foi significativamente maior com o tratamento (média = 4,5) do que sem ele (média = 4,1). Em comparação com o início do estudo, o stress percebido diminuiu no grupo de tratamento (de 21,1 para 19,0) e aumentou no grupo controlo (de 17,7 para 20,7). Um total de 7 eventos adversos possíveis ou prováveis relacionados com o tratamento foram relatados, a maioria deles (n=6) sendo de gravidade leve ou moderada. O tratamento com Papilocare demonstrou um benefício clínico melhor do que a abordagem convencional de monitorização na prática clínica para pacientes HPV-positivos, especialmente para aqueles com HR HPV. O Papilocare mostrou eficácia significativa no tratamento de lesões cervicais de baixo grau associadas ao HPV e uma tendência positiva no aumento da depuração do HPV após um período de 6 meses. Além disso, mostra boa segurança e tolerabilidade e confere benefícios adicionais, como uma melhoria significativa na reepitelização cervical, uma tendência positiva na redução do stress percebido e alta adesão terapêutica.³⁹

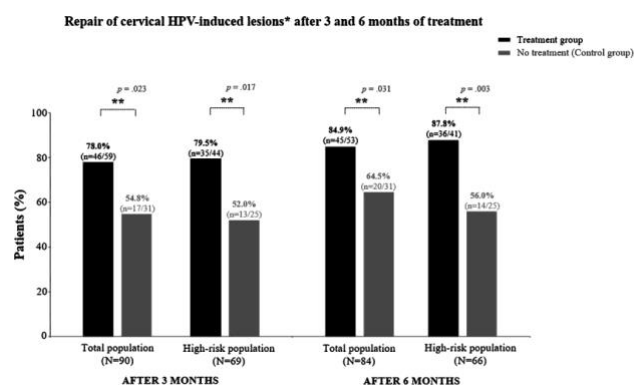


Figura 5 - Reparação das lesões do colo do útero causadas pelo HPV após 3 e 6 meses sem tratamento (grupo controlo) e com tratamento. (Adaptado de SERRANO, Luis et al.)³⁹

3.3. *Ganoderma lucidum*

[Fungi – Basidiomycota – Agaricomycetes – Polyporales – Ganodermataceae – Ganoderma]

Ganoderma lucidum (*G. lucidum*) é um género de fungos políporos lenhosos que crescem em árvores vivas.⁴⁰ Este cogumelo é conhecido como *Lingzhi* na China e *Reishi* no Japão, além de que é uma das espécies oficiais da Farmacopeia Chinesa e da Farmacopeia Americana.^{38,39} *G. lucidum* tem uma longa história no Leste Asiático como cogumelo medicinal que remonta à matéria médica chinesa “Shen Nung Ben Cao Jing”, escrita entre 206 AC e 8 DC, sendo utilizado na medicina asiática há aproximadamente 2000 anos.^{42,43}

- **Compostos bioativos**

Entre os compostos biologicamente ativos de *G. lucidum* estão triterpenóides, polissacarídeos, lípidos e proteínas.⁴⁰ No entanto os polissacarídeos e os triterpenos são os principais constituintes dos extratos polares e apolares, respetivamente.⁴¹ Os polissacarídeos de *G. lucidum* são compostos que possuem ligações glicosídicas (1→3), (1→6) - α / β -glucanos, glicoproteínas e heteropolissacarídeos solúveis em água.^{40,41} A composição dos extratos de *G. lucidum* depende se os solventes polares ou apolares são usados para a extração.⁴¹

Sabe-se que os beta-glucanos se ligam ao recetor do sistema do complemento que é importante na ativação da imunidade. A atividade é considerada por ser de natureza imunomoduladora. Recentemente, foi apontado que os produtos *Ganoderma* derivados do micélio cultivado em diferentes substratos de grãos contêm grandes quantidades de alfa-glucanos derivados do substrato, em comparação com o corpo da frutificação e seus extratos, que são inteiramente beta-glucanos na natureza.⁴⁰

- **Atividade imunomoduladora e antitumoral**

O *G. lucidum* executa ação antitumoral por meio da inibição do crescimento tumoral e da metástase, bem como do aumento da função imunológica dos pacientes, por vários mecanismos, como antiproliferativo, pró-apoptótico, antimetastático, antiangiogénico, anti-inflamatório, anti-oxidante e efeitos imunomoduladores.^{38,39,41,42} O efeito imunomodulador é atribuído ao facto do *G. lucidum* poder ativar linfócitos T e B, macrófagos, células dendríticas (DCs) e células *natural killer* (NK), que promovem a proliferação de linfócitos, aumentam a fagocitose, aumentam a produção de citocinas e aumentam as células NK – citotoxicidade mediada.⁴¹

Foi confirmado que *G. lucidum* exibe potência significativa para atuar como terapêutica adjuvante em diferentes tipos de cancro, como o da mama, próstata, cólon, colo do útero,

pulmão, entre outros.⁴² Além do mais, também é utilizado na redução de efeitos adversos das terapias convencionais.⁴¹

Estudos *in vitro* e *in vivo*

Óleo de preparados a partir de esporos de *G. lucidum* com caspase-3 regulada positivamente da via apoptótica mitocondrial, mas não da expressão de caspase-8 em células MDA-MB-231. O óleo de esporos inibiu a proliferação das células do cancro da mama *in vitro* e o crescimento do tumor em animais.³³

Relativamente poucos estudos exploraram os efeitos *in vivo* de *G. lucidum* em modelos animais, mas aqueles disponíveis mostraram atividade antitumoral de triterpenóides em camundongos com carcinoma do pulmão de Lewis e efeitos antitumorais de polissacarídeos em camundongos com células S180.⁴⁰

Estudos Clínicos

○ Cancro da mama

Noutro estudo, 60 doentes com cancro da mama que falharam dois ou mais ciclos de quimioterapia foram divididas aleatoriamente em três grupos: 20 doentes por dia consumiram 6 g de *G. lucidum* na forma de extrato de água por 12 semanas; 20 doentes consumiram 6 g por dia de esporos de *G. lucidum* e os restantes receberam o placebo (grupo controlo). Cerca de metade dos pacientes retiraram-se do estudo com o principal motivo da rápida progressão da doença. Finalmente, apenas 11, 8 e 9 pacientes foram avaliados no extrato de água, esporo e placebo, respetivamente. Os pacientes foram avaliados quanto à toxicidade, imunomodulação e qualidade de vida a cada quatro semanas por cinco vezes. A melhor resposta no presente estudo foi a doença estável que atingiu 38,1% no *G. lucidum* em extrato de água, 50% no esporo de *G. lucidum* e 0% no placebo. A sobrevida global ao fim de 1 ano foi de 63,6% no *G. lucidum* em extrato de água, 60% no esporo de *G. lucidum* e 44% no placebo. Em conclusão, *G. lucidum* na forma de extrato de água ou esporo controlou a doença em pacientes com cancro da mama pelo seu efeito imunomodulador e sem efeitos adversos.³³

4. PRODUTOS CONTENDO COGUMELOS COMERCIALIZADOS EM PORTUGAL

Atualmente, produtos à base de cogumelos são constituídos por uma variedade de formulações de substâncias múltiplas e estão na forma de pó, chá, xarope, creme e, particularmente, cápsulas.^{3,44} Esses produtos podem ser produzidos a partir de diferentes partes do cogumelo, como micela, esporo e caule.⁴⁴

Em Portugal, os produtos disponíveis à base de cogumelos são comercializados maioritariamente como suplementos alimentares. O recurso a este tipo de produtos de origem natural, com capacidade para estimular o sistema imunológico e prevenir/tratar doenças, como o cancro começa a ter maior procura.

No Anexo IV apresentam-se alguns exemplos de suplementos alimentares comercializados em Portugal.

5. CONCLUSÃO

Os agentes imunoestimuladores e imunomoduladores constituem uma arma fundamental na manutenção do equilíbrio das defesas do organismo como inibidoras do desenvolvimento de uma série de condições patológicas.

Na terapêutica oncológica, a toxicidade dos antitumorais convencionais intensifica a ideia de que há a necessidade de encontrar moléculas complementares ou alternativas que possam minorar os efeitos adversos e aumentar a efetividade da terapêutica.

Os cogumelos medicinais incorporam compostos benéficos para a saúde e podem ajudar na prevenção e tratamento de várias doenças, tendo-lhes sido reconhecidas várias propriedades como a atividade antitumoral, imunomoduladora e imunoestimuladora, cardioprotetora, hepatoprotetora, entre outras.

Dos cogumelos referidos ao longo do trabalho monográfico, o *Coriolus versicolor* é um dos cogumelos que apresenta um número maior de estudos desenvolvidos no que respeita ao tratamento adjuvante do cancro da mama e do colo do útero, incluindo vários ensaios clínicos. Relativamente ao cogumelo *Ganoderma lucidum*, verificou-se um número escasso de estudos, principalmente ensaios clínicos relativamente ao cancro do colo do útero. Deste modo, as atividades farmacológicas destes cogumelos são detetadas principalmente por ensaios *in vitro*, geralmente acompanhados ou seguidos de estudos *in vivo* em modelos animais, que juntos revelam o grande potencial dos cogumelos ou extratos fúngicos. No entanto, o número de estudos clínicos realizados em humanos e publicados é reduzido, além de que o número de doentes a participar em cada estudo é pouco significativo. Também é de realçar que sendo o cogumelo uma substância natural, é essencial garantir a sua qualidade e segurança, desde a produção à comercialização do mesmo. Neste sentido, são necessários mais estudos clínicos para avaliar a eficácia dos cogumelos medicinais no complexo corpo humano. Talvez no futuro, após sustentação científica suficiente, os cogumelos sejam utilizados como adjuvantes da terapêutica do cancro e que a mesma seja empregue nos estabelecimentos médicos. Não só

se dava o merecido estatuto a estes produtos, como também haveria maior controlo e acompanhamento na sua utilização.

Assim, apesar dos estudos serem atualmente promissores, é necessário investir mais nesta área, que apesar de ser dominada há milénios na medicina tradicional asiática, está apenas recentemente a emergir a nível científico, que se baseia em dados muito rigorosos e concretos, e não apenas no conhecimento empírico.

6. BIBLIOGRAFIA

1. WU, Song *et al.* – **Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors.** *Nature Communications*. 9:1 (2018).
2. SHAMSAEI, S. *et al.* – **Recent findings on the role of fungal products in the treatment of cancer.** *Clinical and Translational Oncology*. 23:2 (2021) 197–204.
3. JEITLER, Michael *et al.* – **Significance of Medicinal Mushrooms in Integrative Oncology: A Narrative Review.** *Frontiers in Pharmacology*. 11:11 (2020).
4. BLAGODATSKI, Artem; YATSUNSKAYA, Margarita; MIKHAILOVA, Valeriia – **Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy.** 9:49 (2018) 29259–29274.
5. Simões, Manuel (2016) **O Cancro.** Fundação Francisco Manuel dos Santos.
6. NATIONAL CANCER INSTITUTE – **What is cancer?** [Consultado a 15 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
7. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO – **O que é o cancro?** [Consultado a 15 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.ligacontracancro.pt/o-que-e-o-cancro>
8. INFOCANCRO – **O cancro ponto de partida** [Consultado a 15 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL: <https://www.infocancro.pt/ponto-de-partida/o-que-e/>
9. BLAGODATSKI, Artem; *et al.* – **Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy.** *Oncotarget*. 9:49 (2018) 29259–29274.
10. SINHA, Tarini – **Tumors: Benign and Malignant.** *Cancer therapy & Oncology International Journal*. 10:3 (2018) 1–3.
11. CANCER RESEARCH UK – **How cancers grow.** [Consultado a 15 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/how-cancers-grow>
12. GUIMARÃES, José Renan Q. – **Manual de Oncologia SPO, Abordagem do cancro da mama.** Sociedade Portuguesa de Oncologia . (2008) 1471.
13. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO – **Cancro do Colo do Útero** [Consultado a 15 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-colo-do-utero>

14. CARVALHO, Patrícia Dias *et al.* – **KRAS oncogenic signaling extends beyond cancer cells to orchestrate the microenvironment.** *Cancer Research.* 78:1 (2018) 7–14.
15. HANAHAAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. – **Hallmarks of cancer.** *Cell.* 100:4 (2000) 57–70.
16. HANAHAAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. – **Hallmarks of cancer: The next generation.** *Cell.* 144:5 (2011) 646–674.
17. PELOSI, Elvira; CASTELLI, Germana; TESTA, Ugo – **Understanding mechanisms of cancer initiation and development supports the need for an implementation of primary and secondary cancer prevention.** *Ann Ist Super Sanità.* 55:4 (2019) 371–379.
18. TOMASETTI, Cristian *et al.* – **Variation in cancer risk is explained by number of stem cell divisions.** *Science.* 347:6217 (2015) 78–81.
19. SUNG, Hyuna *et al.* – **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 71:3 (2021) 209–249.
20. WANG, J. J.; LEI, K. F.; HAN, F. – **Tumor microenvironment: Recent advances in various cancer treatments.** *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 22:12 (2018) 3855–3864.
21. MEDICAL NEWS TODAY – **What to know about radiation therapy.** [Consultado a 23 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.medicalnewstoday.com/articles/types-of-radiation-therapy>
22. CANCER TREATMENT CENTERS OF AMERICA – **Immunotherapy** [Consultado a 23 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL: <https://www.cancercenter.com/treatment-options/precision-medicine/immunotherapy>
23. CANCER RESEARCH UK – **Hormone therapy for cancer** [Consultado a 23 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/hormone-therapy/for-cancer>
24. NATIONAL CANCER INSTITUTE – **Targeted Therapy to Treat Cancer** [Consultado a 23 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>

25. CANCER RESEARCH UK – **What is a stem cell or bone marrow transplant?** [Consultado a 23 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/bone-marrow-stem-cell-transplants/what-is>
26. NATIONAL CANCER INSTITUTE – **How Is Chemotherapy Used to Treat Cancer?** [Consultado a 23 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-is-chemotherapy-used-to-treat-cancer>
27. VINAY, Dass S. *et al.* – **Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies.** *Seminars in Cancer Biology*. 35:(2015) S185–S198.
28. DAI, Rongchen *et al.* – **Mycomedicine: A unique class of natural products with potent anti-tumour bioactivities.** *Molecules*. 26:4 (2021) 1–22.
29. VENTURELLA, Giuseppe *et al.* – **Medicinal mushrooms: Bioactive compounds, use, and clinical trials.** *International Journal of Molecular Sciences*. 22:2 (2021) 1–31.
30. GUGGENHEIM, Alena G.; WRIGHT, Kirsten M.; ZWICKEY, Heather L. – **Immune modulation from five major mushrooms: Application to integrative oncology.** *Integrative Medicine (Boulder)*. 13:1 (2014) 32–44.
31. PANDYA, Urja; DHULDHAJ, Umesh; SAHAY, Nirmal S. – **Bioactive mushroom polysaccharides as antitumor: an overview.** *Natural Product Research*. 33:18 (2019) 2668–2680.
32. WINDER, Mateusz; BULSKA-BĘDKOWSKA, Weronika; CHUDEK, Jerzy – **The use of *Hericium erinaceus* and *Trametes versicolor* extracts in supportive treatment in oncology.** *Acta Pharmaceutica*. 71:1 (2021) 1–16.
33. WONG, Jack Ho *et al.* – **Mushroom extracts and compounds with suppressive action on breast cancer: evidence from studies using cultured cancer cells, tumor-bearing animals, and clinical trials.** *Applied Microbiology and Biotechnology*. 104:11 (2020) 4675–4703.
34. SALEH, Mohammad H.; RASHEDI, Iran; KEATING, Armand – **Immunomodulatory properties of *coriolus versicolor*: The role of polysaccharopeptide.** *Frontiers in Immunology*. 8:9 (2017) 1–12.
35. HABTEMARIAM, Solomon – ***Trametes versicolor* (Synn. *Coriolus versicolor*) polysaccharides in cancer therapy: Targets and efficacy.** *Biomedicines*. 8:5 (2020).

36. JĘDRZEJEWSKI, Tomasz *et al.* – **Extract from the *coriolus versicolor* fungus as an anti-inflammatory agent with cytotoxic properties against endothelial cells and breast cancer cells.** International Journal of Molecular Sciences. 21:23 (2020) 1–17.
37. WANG, Jing *et al.* – **A study on the immunomodulation of polysaccharopeptide through the TLR4-TIRAP/MAL-MyD88 signaling pathway in PBMCs from breast cancer patients.** Immunopharmacology and Immunotoxicology. (2013) 497–504
38. J. Silva Couto. ***Coriolus versicolor* no tratamento de lesões de HPV no colo do útero.** Revista de Fitoterapia. Outubro de 2009. Vol. 9.
39. SERRANO, Luis *et al.* – **Efficacy of a *Coriolus versicolor* - Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus - Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study.** Journal of lower genital tract disease. (2021) 130–136.
40. MEDICINAL MUSHROOMS – **PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board.** [Consultado a 23 de fevereiro de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401261>
41. SOHRETOGLU, Didem; HUANG, Shile – ***Ganoderma lucidum* Polysaccharides as An Anti-cancer Agent.** Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 18:5 (2018) 667–674.
42. DAI, Rongchen *et al.* – **Mycomedicine: A unique class of natural products with potent anti-tumour bioactivities.** Molecules. 26:4 (2021) 1–22.
43. UNLU, Ahmet *et al.* – ***Ganoderma Lucidum* (Reishi Mushroom) and cancer.** Journal of B.U.ON. (2016) 792–798.
44. Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DMY, Chan GCF. ***Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD007731.
45. https://www.aneid.pt/wp-content/uploads/2018/03/brochura_Coriolus_Final_2017.pdf
46. CELEIRO – **REISHI SHIITAKE MAITAKE** [Consultado a 24 de junho de 2021]. Disponível em: URL:<https://www.celeiro.pt/810432-reishi-shiitake-maitake-50-capsulas-cps-solgar>

7. ANEXOS

Anexo I

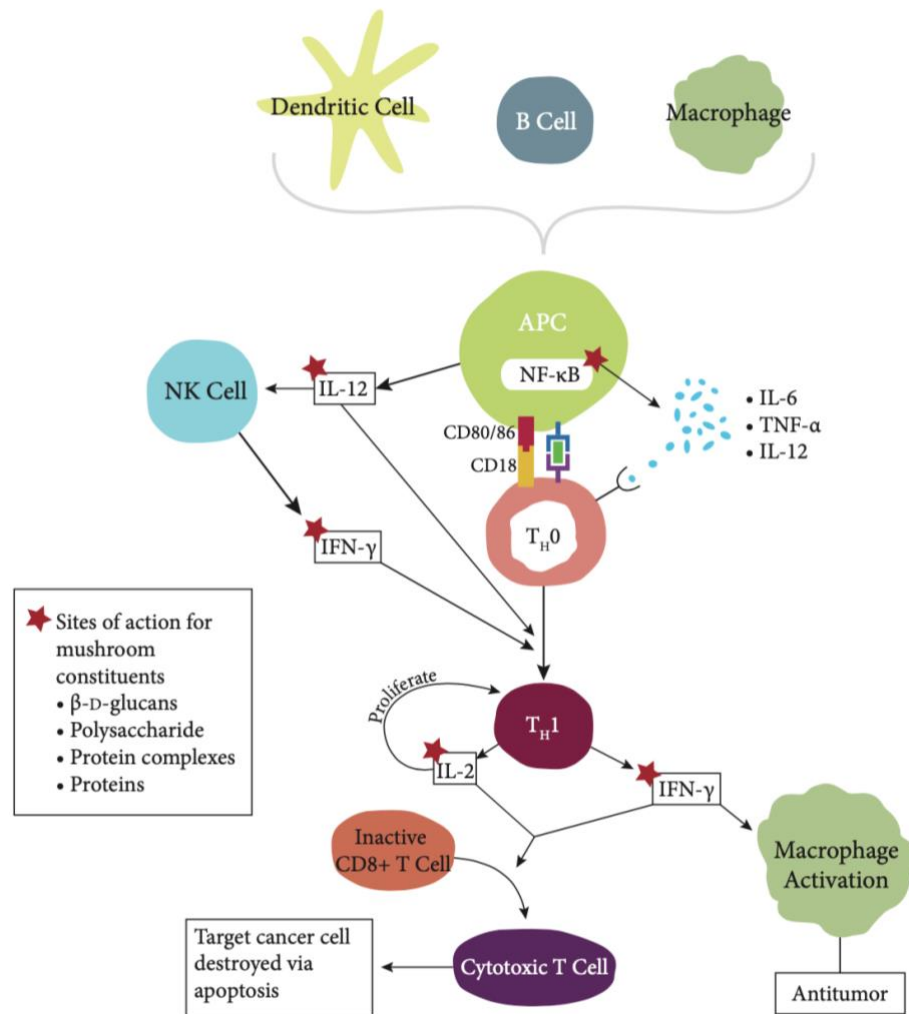
Tabela I – Novos casos e mortes para 36 cancros para os dois géneros em 2020. (Adaptado de SUNG, Hyuna *et al*, 2021)¹⁹

TABLE 1. New Cases and Deaths for 36 Cancers and All Cancers Combined in 2020

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)		NO. OF NEW DEATHS (% OF ALL SITES)	
Female breast	2,261,419	(11.7)	684,996	(6.9)
Lung	2,206,771	(11.4)	1,796,144	(18.0)
Prostate	1,414,259	(7.3)	375,304	(3.8)
Nonmelanoma of skin ^a	1,198,073	(6.2)	63,731	(0.6)
Colon	1,148,515	(6.0)	576,858	(5.8)
Stomach	1,089,103	(5.6)	768,793	(7.7)
Liver	905,677	(4.7)	830,180	(8.3)
Rectum	732,210	(3.8)	339,022	(3.4)
Cervix uteri	604,127	(3.1)	341,831	(3.4)
Esophagus	604,100	(3.1)	544,076	(5.5)
Thyroid	586,202	(3.0)	43,646	(0.4)
Bladder	573,278	(3.0)	212,536	(2.1)
Non-Hodgkin lymphoma	544,352	(2.8)	259,793	(2.6)
Pancreas	495,773	(2.6)	466,003	(4.7)
Leukemia	474,519	(2.5)	311,594	(3.1)
Kidney	431,288	(2.2)	179,368	(1.8)
Corpus uteri	417,367	(2.2)	97,370	(1.0)
Lip, oral cavity	377,713	(2.0)	177,757	(1.8)
Melanoma of skin	324,635	(1.7)	57,043	(0.6)
Ovary	313,959	(1.6)	207,252	(2.1)
Brain, nervous system	308,102	(1.6)	251,329	(2.5)
Larynx	184,615	(1.0)	99,840	(1.0)
Multiple myeloma	176,404	(0.9)	117,077	(1.2)
Nasopharynx	133,354	(0.7)	80,008	(0.8)
Gallbladder	115,949	(0.6)	84,695	(0.9)
Oropharynx	98,412	(0.5)	48,143	(0.5)
Hypopharynx	84,254	(0.4)	38,599	(0.4)
Hodgkin lymphoma	83,087	(0.4)	23,376	(0.2)
Testis	74,458	(0.4)	9334	(0.1)
Salivary glands	53,583	(0.3)	22,778	(0.2)
Anus	50,865	(0.3)	19,293	(0.2)
Vulva	45,240	(0.2)	17,427	(0.2)
Penis	36,068	(0.2)	13,211	(0.1)
Kaposi sarcoma	34,270	(0.2)	15,086	(0.2)
Mesothelioma	30,870	(0.2)	26,278	(0.3)
Vagina	17,908	(0.1)	7995	(0.1)
All sites excluding nonmelanoma skin	18,094,716		9,894,402	
All sites	19,292,789		9,958,133	

^aNew cases exclude basal cell carcinoma, whereas deaths include all types of nonmelanoma skin cancer.
Source: GLOBOCAN 2020.

Anexo II – Potencial mecanismo de ação dos cogumelos Cv e G. lucidium. (Adaptado de GUGGENHEIM, Alena G. et al, 2014)



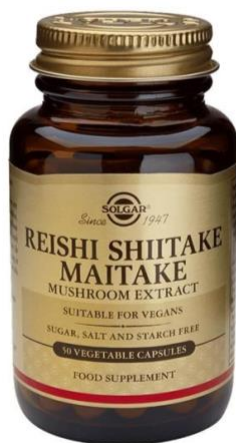
Anexo III – PAPILOCARE® - Gel para a prevenção e tratamento coadjuvante das lesões causadas pelo HPV. Produto comercializado em Portugal, incluindo nas farmácias. (Adaptado de SERRANO, Luis et al)³⁹



Anexo IV– Suplementos alimentares comercializados em Portugal.



Coriolus – M.R.L, produto imunoestimulante.(Adaptado de ANEID).⁴⁵



REISHI SHIITAKE MAITAKE, produto imunoestimulante. (Adaptado de CELEIRO).⁴⁶