



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Filipa Dias Farinha

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Fusobacterium nucleatum* na microbiota humana e associação com cancro colorretal” referentes à Unidade curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Salomé Rocha Brogueira, da Dra. Carla Oliveira e da Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa, e, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Ana Filipa Dias Farinha**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Fusobacterium nucleatum* na microbiota humana e associação com cancro colorretal” referentes à Unidade curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Salomé Rocha Brogueira, da Dra. Carla Oliveira e da Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa, e, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Julho de 2022**

Eu, Ana Filipa Dias Farinha, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017263459, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Fusobacterium nucleatum* na microbiota humana e associação com cancro colorretal” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 14 de julho 2022.

Ana Filipa Dias Farinha

(Ana Filipa Dias Farinha)

## **Agradecimentos**

- \* **OBRIGADA** aos meus pais, Custódia e António, por toda educação e valores que sempre me transmitiram. Sem vocês não seria possível percorrer este caminho. Um enorme obrigada por todo amor, carinho e compreensão. Esta conquista é igualmente vossa.
  
- \* **OBRIGADA** à grande família com a qual Coimbra me presenteou. À Ana, à Catarina Silva, à Catarina Batista, à Margarida, à Rute Carvalho, à Rute Lourenço e à Sara, estarei eternamente grata por entrarem na minha vida. Foram a casa, o aconchego, o ombro amigo e as loucuras que nunca esquecerei.
  
- \* **OBRIGADA** ao Gonçalo por ser o companheiro, amigo, namorado e tantas vezes conselheiro. Mesmo nos momentos em que duvidei de mim foi sempre quem teve a maior das certezas de que seria capaz.
  
- \* **OBRIGADA** ao Filipe, o irmão que mesmo longe sempre se fez perto. Que seja sempre assim. O meu muito obrigada por seres o ouvinte que tantas vezes precisei.
  
- \* **OBRIGADA** à minha Orientadora de Monografia, Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa, por todo o apoio prestado e por toda a transmissão de conhecimentos.
  
- \* **OBRIGADA** a toda a equipa da Farmácia da Terra. Foi um gosto enorme aprender rodeada de pessoas que têm tanto de profissionais como de humanas. Um agradecimento especial à Dra. Salomé e à Dra. Rita por serem a maior fonte de inspiração enquanto farmacêuticas. Um dia quero ser como vós.
  
- \* **OBRIGADA** a toda a equipa dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar do Médio Tejo, desde farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, auxiliares e pessoal administrativo. Nunca me deixaram perder num mundo que não me era familiar.
  
- \* **OBRIGADA** a toda a minha restante família, amigos, Xaroxos, professores e a todas as pessoas com quem tive oportunidade de me cruzar nesta caminhada que agora termina. Levo comigo um bocadinho de cada um de vós e a certeza de que nunca estarei sozinha, independentemente da direção que tome.

*“Todas as grandes coisas partem de pequenos começos”*

## Índice

### Parte A - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia da Terra.Chamusca

Lista de Abreviaturas.....	8
Introdução.....	9
I. Análise SWOT .....	10
I.1. Pontos Fortes.....	11
I.1.1. Capacidade de organização e funcionamento do <i>Backoffice</i> .....	11
I.1.2. Serviço <i>online</i> .....	13
I.1.3. Preparação Individualizada da Medicação .....	13
I.1.4. Realização de TRAg de SARS-CoV-2.....	14
I.1.5. Cartão de Fidelização .....	15
I.1.6. Aconselhamento personalizado e focado nas necessidades do utente .....	16
I.2. Pontos Fracos .....	20
I.2.1. Associação de nome comercial do medicamento ao princípio ativo correspondente.....	20
I.2.2. Dificuldade na integração de conhecimentos teóricos em contexto prático .....	20
I.3. Ameaças .....	21
I.3.1. Localização da farmácia .....	21
I.4. Oportunidades.....	21
I.4.1. Integração da equipa de testagem de infeção por SARS-CoV-2 no CASC.....	21
I.4.2. Participação no Regime de Casa Aberta de testagem de infeção por SARS-CoV-2....	22
I.4.3. Formações em áreas de interesse .....	23
Conclusão .....	24
Referências Bibliográficas .....	25
Anexos.....	27

### Parte B - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar – Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E

Lista de Abreviaturas.....	30
Introdução.....	31
I. Análise SWOT .....	32
I.1. Pontos Fortes.....	32
I.1.1. Preparação de Citotóxicos e Estéreis.....	32
I.1.2. Preparação de Dose Unitária .....	34
I.1.3. Correto armazenamento e dispensa de medicamentos – AAV's.....	35
I.1.4. Adequado armazenamento e dispensa de estupefacientes.....	35
I.2. Pontos Fracos .....	36
I.2.1. Distância entre cada uma das unidades do CHMT .....	36
I.2.2. Orientação por diferentes farmacêuticos .....	36
I.2.3. Contacto reduzido com os doentes .....	37
I.3. Ameaças.....	38

I.3.1. Medicamentos esgotados no mercado farmacêutico.....	38
I.4. Oportunidades .....	38
I.4.1. Visita a vários serviços clínicos do CHMT .....	38
I.4.2. Interpretação de prescrições a validar .....	40
I.4.3. Presença em reuniões com equipas multidisciplinares.....	41
Conclusão .....	42
Referências Bibliográficas .....	43
Anexos.....	45

**PARTE C - Monografia “*Fusobacterium nucleatum* na microbiota humana em associação com cancro colorretal”**

Lista de Abreviaturas.....	53
Resumo.....	55
Abstract.....	56
I. Trato gastrointestinal e parede intestinal como barreira protetora – fisiologia e funções.....	58
i. Estruturas típicas do intestino.....	58
ii. Estruturas do intestino responsáveis pela defesa .....	60
II. Importância do microbioma intestinal no equilíbrio saúde-doença .....	61
III. Cancro colorretal – uma das maiores ameaças para a saúde pública no mundo atual .....	62
IV. O Microbioma humano e o estado de inflamação – caso particular do CCR.....	63
V. <i>Fusobacterium nucleatum</i> e CCR.....	65
i. Características da bactéria .....	65
ii. Via de transporte de <i>F. nucleatum</i> até ao local de ação.....	66
iii. <i>F. nucleatum</i> – fatores de carcinogenicidade.....	67
VI. Possíveis mecanismos de carcinogénese de <i>F. nucleatum</i> no CCR.....	69
VII. Diagnóstico e tratamento – Perspetivas futuras.....	71
Conclusão .....	72
Referências Bibliográficas .....	73

# Parte A

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia da Terra.Chamusca



Duração do estágio: janeiro 2022 – abril 2022

Orientado pela Dra. Ana Salomé Rocha Brogueira

## Lista de Abreviaturas

<b>ATC</b>	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
<b>CASC</b>	Centro de Apoio Social da Carregueira
<b>CMC</b>	Câmara Municipal da Chamusca
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
<b>MSRM</b>	Medicamento Sujeito a Receita Médica
<b>PIM</b>	Preparação Individualizada da Medicação
<b>PUV</b>	Preparações de Uso Veterinário
<b>PVP</b>	Preço de venda ao público
<b>SINAVE</b>	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
<b>TRAg</b>	Teste Rápido de Antigénio

## Introdução

Desde sempre que a Farmácia comunitária é reconhecida como o local de saúde com maior proximidade com a população. Assim, o farmacêutico, como agente de saúde pública, assume um papel de importância inquestionável uma vez que tem a capacidade técnico-científica para resolver problemas de saúde *minor*, evitando assim que os utentes se tenham de deslocar a outras unidades de saúde quando não existe essa necessidade.

O estágio curricular é um momento de enorme aquisição de conhecimentos, em que todos os dias existe algo de novo a aprender e no qual as possibilidades de expandir os nossos horizontes são infindáveis. Este não é um período isolado do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), mas sim uma oportunidade de integrar diariamente todos os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico e colocar em prática todas as bases que constroem um farmacêutico de excelência. É um ato de partilha de conhecimentos, em que cabe ao estagiário, como futuro farmacêutico, conseguir aproveitar todos esses momentos de constante aprendizagem, interrogando sobre todas as questões e inquietações diárias.

A minha escolha pela Farmácia da Terra.Chamusca para realizar o estágio curricular foi um acaso perfeito. Não conhecia, de todo, o espaço, apesar de se localizar no concelho vizinho ao meu local de residência, Constância. Decidi que seria enriquecedor conhecer uma realidade diferente da qual já tinha contactado na minha área habitacional, e hoje não me restam quaisquer dúvidas.

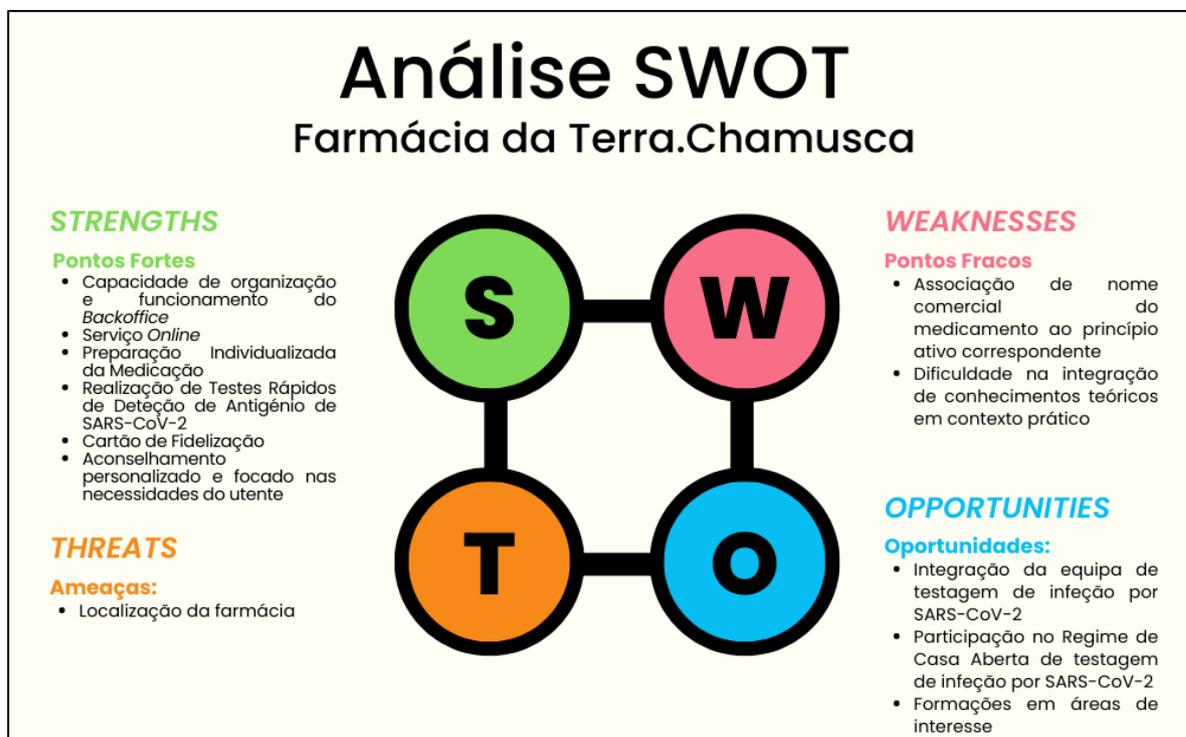
A Farmácia da Terra é uma referência na região, desde sempre com um grande foco no utente, assumindo todos os dias o compromisso de servir a população com os melhores cuidados de saúde.

A extensão da equipa encontra-se em constante progresso, distribuindo-se os seus colaboradores por um conjunto de três farmácias, a Farmácia da Terra.Entroncamento, a Farmácia da Terra.Chamusca e a mais recentemente agregada, Farmácia Lima, localizada em Torres Novas. Cada uma destas farmácias está integrada num contexto populacional próprio e, como tal, com características distintas.

Constituída por uma equipa dinâmica e altamente qualificada, a Farmácia da Terra.Chamusca destaca-se pela capacidade de chegar às pessoas. Situada junto à estrada nacional 118, que acompanha grande parte da margem sul do rio Tejo e na qual circulam diariamente centenas de pessoas, consegue dar resposta tanto a utentes considerados esporádicos como a utentes habituais, enquadrada num meio maioritariamente rural.

## I. Análise SWOT

A análise SWOT baseia-se em quatro conceitos: Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), tal como se encontra esquematizado na Figura I.



**Figura I** – Análise SWOT do estágio realizado na Farmácia da Terra.Chamusca

Baseada numa matriz de dupla entrada, a análise SWOT divide-se em duas vertentes. Por um lado, é feita uma análise interna, através da qual são identificados os pontos fortes e pontos fracos que são intrínsecos à instituição ou empresa que estamos a considerar e que podem ser controlados pela mesma. Caracterizam-se por ser aspetos que definem o funcionamento e os objetivos da empresa. Funcionam, assim, como suporte da missão da entidade em questão. Em contrapartida, esta análise é complementada por uma avaliação baseada em fatores extrínsecos, nomeadamente ameaças e oportunidades. Apesar de externos, estes fatores podem igualmente exercer impacto direto ou indireto no normal desempenho da empresa e devem ser analisados criteriosamente.<sup>1</sup>

Esta análise consiste numa ferramenta de grande utilidade para identificar quais os elementos a melhorar, podendo em alguns casos de sucesso, transformar ameaças em oportunidades.<sup>1</sup>

A análise que se segue diz respeito à minha visão global à cerca dos aspetos que considero serem merecedores de destaque relativamente ao decorrer do estágio curricular desenvolvido na Farmácia da Terra.Chamusca.

## **I.1. Pontos Fortes**

### **I.1.1. Capacidade de organização e funcionamento do *Backoffice***

O percurso a desenvolver durante o estágio curricular deve ser previamente pensado, ponderado e principalmente, deve seguir uma lógica relativamente aos processos que ocorrem dentro do espaço da farmácia. Antes do medicamento chegar até ao utente existem uma série de passos prévios que ocorrem no *backoffice* para que a sua dispensa ocorra da forma pretendida.

O *backoffice* é o local onde o medicamento é rececionado e é lá que ocorrem todos os procedimentos iniciais para que no ato da dispensa do medicamento tudo decorra como planeado. Foi precisamente no espaço do *backoffice* que passei grande parte do tempo durante as primeiras semanas de estágio. Numa primeira fase é muito importante entender que tudo o que se passa ao balcão de uma farmácia tem como base um enorme trabalho no que podemos chamar de “bastidores” do farmacêutico – o *backoffice*.

Inicialmente tinha como principal função a receção de encomendas, nomeadamente, desde o momento em que o medicamento chegava à farmácia até à sua correta arrumação, processo que também segue as suas próprias regras.

Existem diferentes tipos de encomendas para as quais é possível fazer distinção:

- i) Encomenda de “soltos”: encomenda pontual de medicamentos ou outros produtos requisitados pelo utente em caso de inexistência prévia na farmácia. Este tipo de encomenda pode ser feito de forma instantânea através do SIFARMA® ou via telefone, contactando diretamente o fornecedor.
- ii) Encomenda diária: encomenda de medicamentos ou outros produtos que são dispensados ao longo do dia nos quais existe necessidade de manter um *stock* mínimo e máximo, definido sempre que um novo produto chega à farmácia. Estas encomendas são feitas aos fornecedores preferenciais, com os quais é possível conseguir condições comerciais mais vantajosas, dos quais se destaca a OCP Portugal e com menos expressividade a *Alliance Healthcare Portugal*.
- iii) Encomendas “diretas”: encomenda de medicamentos ou outros produtos que são solicitados diretamente aos laboratórios de interesse, essencialmente, Generis® e toLife®.
- iv) Encomenda de rateados: encomenda de medicamentos ou produtos que se encontram esgotados no mercado. Este tipo de produtos é distribuído de forma muito racionada e por isso apenas são providenciados às farmácias pontualmente.

A receção de encomendas é um processo que requer algum tempo e que conta com uma série de passos. Após as banheiras, onde são transportados os medicamentos, serem

entregues pela distribuidora, estas são imediatamente abertas e é observado o conteúdo de cada uma delas, garantindo que se fazem sempre acompanhar da respetiva fatura. Os medicamentos que requerem condições de temperatura especiais, ou seja, medicamentos que são armazenados no frigorífico (temperatura entre 2°C e 8°C) são, o mais rapidamente possível, colocados no local apropriado, de forma a garantir a manutenção da sua estabilidade.

Uma vez abertas todas as banheiras, dá-se início ao processo de receção da encomenda no SIFARMA 2000®. Após indicar qual o número correspondente à fatura, o seu valor total e o número total de embalagens, estas são conferidas uma a uma, verificando sempre a validade, alterações de preço de venda ao público (PVP) e as condições da embalagem. A fase de receção de encomendas foi bastante útil, uma vez que permitiu associar nomes comerciais aos princípios ativos que fazem parte do medicamento. Em caso de dúvida, existia sempre a possibilidade de consultar a ficha do produto onde podia encontrar diversas informações relativas ao medicamento, como por exemplo, a sua classificação farmacoterapêutica correspondente à *Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC)*, qual a patologia para a qual tem indicação, qual a posologia indicada para cada situação, potenciais contraindicações, efeitos adversos, entre outras informações, por exemplo, de cariz comercial.

A forte capacidade de registo e organização é, sem dúvida, um aspeto que diferencia a Farmácia da Terra.Chamusca. Enquanto estagiária, sem grande conhecimento inicial do funcionamento da equipa, foi de extrema importância o facto de todos os procedimentos estarem devidamente registados. No entanto, a comunicação verbal é indispensável e não pode, de forma alguma, ser substituída.

Existia no *backoffice* um espaço onde todas as atividades previstas realizar durante o mês, como por exemplo, formações ou recolha de dados de termohigrómetros, eram colocadas de forma escrita num quadro apropriado e afixado para que toda a equipa da farmácia tivesse conhecimento.

No mesmo espaço existiam divisórias destinadas a variados efeitos, mas que tinham uma finalidade comum: segregar/separar os medicamentos de acordo com o seu destino. Assim, no momento da dispensa desses medicamentos todo o processo era mais rápido e eficiente, transparecendo maior confiança ao utente.

Esta segregação é essencial na medida em que, todos os dias, durante o período da tarde, era feita uma recolha para entregas ao domicílio, bem como entregas a outras entidades locais. Desta forma, é possível rapidamente perceber quais os produtos a serem recolhidos e qual o destino de cada um deles.

### **1.1.2. Serviço online**

Tal como o período pandémico veio a evidenciar, cada vez mais as pessoas ambicionam ter os seus bens à distância de um clique. Neste aspeto a Farmácia da Terra.Chamusca deu o passo necessário, disponibilizando um conjunto de serviços essenciais à população.

Tendo em conta que vivemos cada vez mais num mundo digital, a farmácia conseguiu através do site *www.farmaciadaterra.pt* (Anexo 1), garantir aos seus clientes que tudo o que precisavam lhes seria entregue prontamente.

A grande capacidade de compreensão dos tempos difíceis que atravessamos tornou evidente a imprescindibilidade deste tipo de serviços de forma a que as necessidades dos utentes, mesmo em isolamento, não ficassem sem resposta, melhorando a adesão à terapêutica e permitindo da mesma forma assegurar a rentabilidade da própria farmácia.

Através do site é possível encomendar medicamentos, quer sejam Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) ou até mesmo Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), mediante disponibilização da receita digitalizada ou fornecendo os dados necessários à dispensa da mesma, nomeadamente, o número da receita eletrónica, o código de acesso e o código de direito de opção. (Anexo 2) O cliente deve, além da informação referente à receita, fornecer os seus dados pessoais, forma de pagamento, método de entrega e pode ainda adicionar informação que considere relevante à correta satisfação do seu pedido. (Anexo 3)

Através do mesmo site é possível agendar Testes Rápidos de Detecção Antigénio (TRAg) de SARS-CoV-2. O utente deverá, após selecionar o agendamento, escolher qual o local onde pretende realizar o teste, Chamusca ou Entroncamento, bem como o horário que lhe é mais conveniente.

### **1.1.3. Preparação Individualizada da Medicação**

O uso racional do medicamento está dependente de inúmeros fatores, entre os quais se destaca a adesão à terapêutica. Muitas das vezes o doente pode até adquirir os medicamentos na farmácia sem que isso signifique que os vai tomar da forma mais correta (horário da toma, forma de administração, etc.) e como tal, a adesão à terapêutica fica muitas vezes comprometida, mesmo não sendo um ato consciente.

A falta de adesão à terapêutica pode ser distinguida entre não adesão à terapêutica não intencional e não adesão à terapêutica intencional.<sup>2</sup>

Por um lado, existem utentes que devido a crenças ou falta de informação acabam por não aderir à terapêutica de forma consciente e intencional, ou seja, escolhem não efetuar a terapêutica da forma como esta foi prescrita ou aconselhada.<sup>2</sup>

Em contrapartida, existem também utentes que, de forma inconsciente ou não intencional, não realizam o esquema terapêutico devidamente.<sup>2</sup> Esta última forma de não adesão à terapêutica pode estar relacionada com esquecimento da toma, muito comum na população idosa.<sup>2</sup> Aliado ao facto de os idosos serem uma população debilitada e muitas das vezes sem acompanhamento familiar, são também utentes, por norma polimedicados, o que constitui uma das maiores adversidades na gestão da medicação.

Assim, a existência de um serviço como a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) é bastante relevante para garantir a correta utilização do medicamento.

A PIM é realizada na Farmácia da Terra. Entroncamento, num espaço segregado da restante farmácia, ainda que, com acesso facilitado para que, sempre que necessário, exista intercomunicação com a restante equipa da farmácia.

Diariamente é preparada, de forma rigorosa e extremamente coordenada, a medicação para cerca de quinhentos utentes, que fazem parte de diversas instituições de acolhimento de idosos da região, entre os quais, o Centro de Apoio Social da Carregueira (CASC).

A medicação é desemblistada e colocada num aparelho que contém no seu interior vários pequenos contentores em posições especificamente atribuídas a cada medicamento. (Anexo 4)

No final da semana é preparada a medicação que se estima ser necessária para o funcionamento do aparelho na próxima semana, sendo que diariamente são necessárias reposições pontuais de determinados medicamentos que, devido ao seu elevado consumo ou pelas suas características organoléticas ou de higroscopicidade não devem estar durante muito tempo fora do blister, como é o caso da mebeverina e da sulfassalazina.<sup>2</sup>

#### **1.1.4. Realização de TRAg de SARS-CoV-2**

Desde a emergência da pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2 que a vida tal como a conhecemos nunca mais foi a mesma. Este vírus, inicialmente desconhecido, veio colocar à prova toda a população, mas em especial, os profissionais de saúde, que se mantiveram sempre na linha da frente desde o primeiro dia ao serviço das pessoas e assegurando todos os cuidados de saúde indispensáveis.

A Farmácia da Terra. Chamusca não ficou indiferente a esta mudança radical no quotidiano de todos e assumiu desde muito cedo a predisposição para a realização de TRAg. Inicialmente eram feitas testagens em determinadas entidades que assim o requeriam, das quais se podem destacar alguns lares de idosos e centros de apoio social da região.

Quando finalmente foram reunidas as condições necessárias, a testagem passou a ser alargada a toda a população, realizando os testes na farmácia, em gabinete próprio para o efeito.

Após o período mais crítico da pandemia, a realização de testes manteve-se de igual forma, apenas com horário um pouco mais restrito de forma a poder rentabilizar melhor os recursos humanos da farmácia. Durante o mês de fevereiro era possível realizar testes ao longo de todo o dia, com marcação prévia através do site *www.farmaciadaterra.pt*. A partir do mês de março a realização destes testes passou a concentrar-se apenas no período da tarde, sendo realizados em média cerca de quinze testes por dia.

A acessibilidade a este serviço na farmácia é importante dado que, em determinadas ocasiões, era exigido aos utentes a apresentação de resultado negativo de TRAg, como por exemplo, em viagens para determinados destinos e visita de familiares em lares ou hospitais.

#### **1.1.5. Cartão de Fidelização**

A Farmácia da Terra.Chamusca além de ter como objetivo responder prontamente às necessidades dos utentes da região, pretende também fidelizar esses mesmos utentes de forma a conseguir um melhor acompanhamento farmacoterapêutico dos mesmos.

O Cartão da Terra (Anexo 5) é um cartão de fidelização, disponível a todos os utentes que assim o pretenderem adquirir. Para poder aderir ao cartão apenas é necessário que o utente tenha ficha criada no SIFARMA<sup>®</sup>, ou eventualmente, criar no momento.

A adesão a este cartão permite usufruir de um desconto acumulável em cartão de 3% em MSRM e de 5% em MNSRM.

A Farmácia da Terra.Chamusca tem também alguns acordos com outras entidades, nomeadamente planos de saúde como a Medicare, bem como entidades empregadoras da região como a Renova e a Resitejo. Caso se trate de um utente com um plano de saúde elegível é feito um desconto direto de 3% em MSRM e 10% em MNSRM.

A possibilidade de conseguir algum desconto no ato de aquisição dos medicamentos e outros produtos de saúde é algo que permite fidelizar os utentes na farmácia, criando uma maior proximidade com estes.

Esta é uma forma de ganho em saúde que beneficia ambas as partes. Por um lado, o doente consegue adquirir os seus medicamentos com menor custo, garantindo uma maior adesão à terapêutica. Do mesmo modo, a farmácia tem também a vantagem de garantir o acompanhamento destes utentes, conseguindo mais facilmente detetar falhas na terapêutica, erros na medicação e até mesmo receber *feedback* sobre resultados em terapêutica que se esperam alcançar com a toma do medicamento.

### **1.1.6. Aconselhamento personalizado e focado nas necessidades do utente**

A Farmácia da Terra.Chamusca caracteriza-se por ser uma farmácia de proximidade, com um grande foco em acompanhar os seus utentes. Um dos aspetos essenciais durante o aconselhamento é questionar o utente sobre diversos aspetos que o levaram a vir até à farmácia. Desta forma conseguimos chegar ao utente e ir de encontro às suas necessidades de forma personalizada, conseguindo, assim, melhores resultados terapêuticos.

Considera-se importante que no ato da dispensa de um medicamento, o utente saia da farmácia com um conjunto de informações à cerca do medicamento que se podem resumir em 4 pontos:

#### **1. O que é o medicamento que estamos a dispensar?**

Numa primeira fase é importante referir qual o nome do medicamento e qual o fim a que se destina.

#### **2. Qual a posologia mais adequada no contexto em que o estamos a dispensar?**

Um dos aspetos que muitas vezes leva a uma reduzida adesão à terapêutica relaciona-se com a forma como o utente toma o medicamento. Um dos passos mais importantes do atendimento é explicar ao utente como deve tomar o medicamento: qual a quantidade a tomar, quantas vezes por dia, em que período do dia e durante quanto tempo.

#### **3. Qual o resultado que se espera com a toma do medicamento?**

Uma das estratégias para aumentar a adesão à terapêutica consiste em informar o utente sobre as melhorias na sua condição de saúde que pode obter ao cumprir de forma adequada a posologia indicada.

#### **4. Quais os possíveis efeitos adversos que podem ocorrer?**

Não menos relevante do que informar sobre o resultado positivo que o medicamento permite alcançar, é também muito importante alertar o doente para possíveis efeitos adversos, que podem ocorrer mediante a toma do medicamento. Caso o utente venha de facto a experienciar alguns dos efeitos indesejáveis para os quais o advertimos, a probabilidade de abandonar a terapêutica é menor do que se estes efeitos fossem sentidos sem aviso prévio.

Foram diversas as ocasiões onde foi possível colocar em prática os conhecimentos farmacológicos adquiridos durante o percurso académico e ainda desenvolver um pouco mais o aconselhamento farmacoterapêutico. Entre as várias situações de aplicação de conteúdo técnico-científico em contexto prático, passo a destacar as seguintes:

## ▪ Caso Clínico I

Uma utente do sexo feminino de 62 anos dirigiu-se à farmácia solicitando a dispensa de Hemofissural<sup>®</sup> para o tratamento das hemorróidas.<sup>3</sup> Após terem sido colocadas algumas questões, a utente referiu que era uma situação recorrente. Ainda assim não era provocada pelo esforço em evacuar, descartando-se um caso de obstipação. A utente referiu ainda que já tinha utilizado a pasta cutânea em vários momentos de crise, mas nunca conseguiu regredir completamente a situação.

A hemorróida resulta da vasodilatação de um vaso do plexo hemorroidário, pelo que faz todo o sentido a toma oral de um medicamento que tenha a capacidade de melhorar a circulação sanguínea no local e como resultado diminuir a dilatação do vaso sanguíneo. Explicando à utente qual a etiologia das hemorróidas, esta entendeu facilmente que a hemorróida deveria ser tratada “de dentro para fora”.

Assim, foi aconselhada a toma de Daflon<sup>®</sup>1000, um MNSRM que tem na sua composição bioflavonoides que permitem diminuir a estase venosa e melhorar a permeabilidade capilar, melhorando assim a circulação e aumentando a resistência capilar.<sup>4</sup>

O regime posológico a seguir nesta situação consiste em tomar 1 comprimido 3 vezes ao dia, durante os 4 primeiros dias de tratamento. Nos 3 dias seguintes, tomar 1 comprimido 2 vezes ao dia. Após os 7 dias de tratamento da crise de hemorróida deve ser feita a posologia de manutenção, que corresponde a 1 comprimido por dia.

Adicionalmente, a utente, deve aplicar Hemofissural<sup>®</sup> topicamente, uma vez que esta pasta tem na sua composição óxido de zinco, dióxido de titânio e tetracaína, conseguindo diminuir a dor associada à hemorróida.<sup>3</sup> Deve ser aplicada 2 vezes por dia, uma vez que se trata de uma situação aguda.<sup>3</sup>

Durante a dispensa destes dois medicamentos foi mantida uma conversa privada com a utente na qual esta referiu que tinha alguma dor ao fazer a limpeza da zona anal após a ida à casa de banho. Perante este desabafo, e existindo possibilidades no mercado para aliviar este desconforto sentido pela utente, aconselhei ainda toalhitas higiénicas Hemofarm<sup>®</sup>. Estas toalhitas estão embebidas em Hamamelis, que permite acalmar a zona, e ainda, castanha da índia e aloé vera. São indicadas especialmente para situações de hemorróidas pelo seu duplo efeito: por um lado evitam a fricção que é criada quando é utilizado papel higiénico regular, uma vez que estas são mais macias, e além disso têm na sua composição componentes calmantes que vão ajudar a aliviar a dor no local.

### ▪ Caso Clínico II

Uma jovem de 16 anos, dirige-se à farmácia acompanhada pela mãe. Após descrever que tinha algumas “borbulhas” em redor dos lábios e que sentia alguma comichão concluiu-se que se tratava de herpes labial, causada pelo vírus *Herpes simplex*.<sup>5</sup>

Um dos aspetos que auxilia na tomada de decisão sobre qual o tratamento mais eficaz é perceber se as vesículas que contém o vírus no interior estão intactas ou não. Caso as vesículas já tenham rebentado não existe necessidade de administrar um antivírico uma vez o rebentamento das vesículas resulta na libertação do vírus para as zonas circundantes.

Tendo verificado que as vesículas ainda se encontram fechadas, foi aconselhado Zovirax<sup>®</sup>, que possui na sua composição o antivírico aciclovir. Este medicamento tem a capacidade de impedir a propagação do vírus.<sup>6</sup>

De forma a complementar o aconselhamento, a utente foi também acutelada de que após a secagem das vesículas é importante aplicar um creme labial cicatrizante, dando como opção, LaRochePosey<sup>®</sup> CICAPLAST- Lábios. Este produto tem a capacidade de reparar a barreira da pele danificada, neste caso pela presença do vírus.

Algumas das advertências relevantes neste caso são a evicção da exposição solar, uma vez que se trata de um fator extrínseco que contribui para a ativação do vírus *H. simplex* quando este se encontra na forma latente, bem como a aplicação de um bálsamo labial com proteção solar elevada, para garantir um maior efeito protetor.<sup>5</sup>

### ▪ Caso Clínico III

Um utente do sexo masculino, com cerca de 52 anos dirige-se à farmácia com queixas claramente indicativas de pé de atleta. O doente refere que sofre de imensa descamação nas zonas interdigitais, muita comichão e destaca também a presença de algumas vesículas nas zonas de maior prurido.

Mediante a descrição destes sintomas foi aconselhado que em primeiro lugar fosse feita uma higiene cuidada, de manhã e à noite, com Betadine<sup>®</sup> Espuma Cutânea. Este produto tem indicação como adjuvante no tratamento do pé de atleta, uma vez que a iodopovidona, princípio ativo do Betadine<sup>®</sup>, tem propriedades bactericidas e fungicidas.<sup>7</sup> Após a higiene recomenda-se a aplicação de um creme ou pomada com ação antifúngica.

Foi aconselhada a aplicação de Canesten<sup>®</sup>, um creme que tem na sua composição clotrimazol, um antifúngico com um espetro de ação amplo.<sup>8</sup> Este produto deve ser aplicado em camada fina, duas vezes por dia, idealmente após a lavagem com a espuma cutânea.<sup>8</sup>

Tendo em conta que os fungos, incluindo o que causa o pé de atleta, desenvolvem-se preferencialmente em meios com elevada percentagem de humidade, é importante alertar o utente sobre algumas medidas não farmacológicas que deve adotar. Preferencialmente deve ser utilizado calçado que permita o correto arejamento dos pés. Caso não seja conveniente para o utente calçar sapatos mais respiráveis, deve ser aplicado frequentemente um pó com capacidade absorvente, evitando assim a acumulação de humidade e restringindo o desenvolvimento do fungo.<sup>9</sup>

#### ▪ Caso Clínico IV

Um utente do sexo masculino com cerca de 35 anos deslocou-se à farmácia com o objetivo de adquirir um descongestionante nasal para o filho de 7 anos que afirmava ter alguma congestão nasal há cerca de 3 dias, no entanto, referiu que a criança não apresentava febre, nem outro tipo de sintomas associados.

Após questionar o utente sobre a forma como fazia a higiene nasal do filho este admitiu que não tinha muito tempo para o fazer e que já tinha feito algumas tentativas anteriores nas quais a criança nunca colaborou.

De forma a resolver a congestão nasal, foi aconselhado um descongestionante nasal, a neo-sinefrina, na dosagem de 2,5mg/ml.<sup>10</sup> A posologia indicada para esta criança é de 2 a 3 gotas de solução em cada narina, em intervalos de 3 a 4 horas.<sup>10</sup> A utilização de descongestionantes nasais deve ser sempre alertada da possibilidade de efeito *rebound*, devido à dessensibilização dos recetores alfa, cuja ativação é responsável pelo efeito vasoconstritor.<sup>11</sup> Este efeito adverso é mais comum para concentrações superiores de descongestionantes, no entanto, é recomendado restringir a sua utilização no máximo a 5 dias.<sup>10</sup>

Além resolver o problema que mais preocupava o utente, foi também importante apelar a uma boa higiene nasal, uma vez que esta contribui para uma menor acumulação de secreções nas fossas nasais, bem como uma diminuição da propagação de microorganismos capazes de desenvolver outro tipo de patologias. Mediante este alerta, o utente solicitou o aconselhamento de um produto para a lavagem nasal, pelo que foi indicado o Rhinomer<sup>®</sup>, nomeadamente a força média. Assim, o utente deve auxiliar o filho, em primeiro lugar, a executar uma correta higiene nasal e só depois aplicar o descongestionante nasal de acordo com as indicações descritas anteriormente.

## **1.2. Pontos Fracos**

### **1.2.1. Associação de nome comercial do medicamento ao princípio ativo correspondente**

Uma das maiores dificuldades que senti, principalmente quando iniciei a prática no balcão da farmácia, foi a quantidade de princípios ativos com os quais não tinha a capacidade imediata de associar o nome comercial do medicamento. Muitas das vezes, os utentes dirigiam-se pedindo um determinado medicamento, ao qual se referiam pelo nome de marca, dificultando um pouco a minha abordagem da situação.

A ferramenta do SIFARMA<sup>®</sup> que permite consultar a ficha do produto, foi sem dúvida, a minha grande aliada nestes momentos de dúvida.

Apesar de sentir que, em algumas unidades curriculares de MICF, existe já a preocupação de iniciar mais precocemente esta associação, não é, de forma alguma, possível englobar todos os fármacos, nem mesmo o grande conjunto daqueles que são mais prescritos. Esta foi uma lacuna que fui tentando diminuir ao longo do estágio, registando muitas das vezes quais os medicamentos que tinha maior dificuldade no decorrer do dia, questionando igualmente a minha orientadora de estágio, bem como outros colaboradores presentes e que sempre me auxiliaram no sentido de aumentar o meu conhecimento em diversas áreas.

### **1.2.2. Dificuldade na integração de conhecimentos teóricos em contexto prático**

O plano curricular de MICF tem uma abordagem bastante abrangente sobre todas as áreas de atuação do farmacêutico, no entanto, considero que em algumas unidades curriculares não foi possível aprofundar determinados assuntos tanto quanto necessário.

A unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário (PUV), lecionada durante o 1º semestre do 5º ano fornece alguns conhecimentos relativamente a particularidades da fisiologia e até mesmo sobre aspetos farmacocinéticos de diferentes espécies de animais.<sup>12</sup> No entanto, apesar de ficarmos a conhecer algumas das patologias mais comuns, não nos é exposta qual a forma como podemos resolver casos reais que são bastante comuns em farmácia comunitária.

Estando a Farmácia da Terra.Chamusca inserida num meio tipicamente rural e no qual grande parte da população possui animais de estimação e até mesmo criação de gado para consumo, senti que não estava devidamente preparada no que diz respeito a conhecimentos veterinários, mesmo em aspetos considerados básicos, tais como, a diferenciação entre desparasitações internas e externas, quais as diferenças entre estes dois tipos de desparasitação e quais os produtos que podemos aconselhar em cada uma das situações. Este

tipo de questão era muitas vezes colocado pelos utentes, situação na qual não me sentia totalmente confiante em aconselhar.

De forma a tentar melhorar esta falha questionei algumas das farmacêuticas com quem tive oportunidade de aprender muitos destes conhecimentos, tanto pela sua prática diária e conhecimentos adquiridos ao longo da carreira profissional como pela experiência pessoal. Foi também importante assistir a algumas formações, disponibilizadas pela farmácia, que me deram a conhecer alguns produtos utilizados em determinadas patologias.

### **1.3. Ameaças**

#### **1.3.1. Localização da farmácia**

Muitas das pessoas que chegam diariamente à Farmácia da Terra.Chamusca tratam-se de pessoas que se encontram apenas de passagem. Este aspeto pode parecer em primeira instância algo positivo, no entanto, tem uma grande desvantagem associada.

Uma vez que estes utentes vêm apenas com o intuito de suprimir necessidades temporárias e muitos deles provêm de locais distantes, torna-se impossível fazer um acompanhamento farmacoterapêutico, sendo difícil, por vezes, perceber qual o perfil do doente e garantir um uso racional do medicamento. Além disso, este aspeto dificulta a capacidade de deteção de interações medicamentosas, duplicações da terapêutica, erros na medicação, entre outros problemas que cabem ao farmacêutico alertar o doente.

Para além disso, a Farmácia da Terra.Chamusca encontra-se um pouco afastada do centro da vila da Chamusca, no qual existem duas outras farmácias. Assim, a população mais idosa, e na maior parte dos casos, com menor capacidade em deslocar-se, dificilmente virá até à Farmácia da Terra.Chamusca, levando assim a que grande percentagem dos utentes tenham idades compreendidas entre os 30 e os 65 anos, salvo exceções.

### **1.4. Oportunidades**

#### **1.4.1. Integração da equipa de testagem de infeção por SARS-CoV-2 no CASC**

O contexto pandémico no qual foi realizado o estágio permitiu-me ter experiências nas quais consegui desenvolver competências de comunicação, mesmo em situações de elevada tensão.

Na fase inicial do estágio, nomeadamente no terceiro dia, tive a oportunidade de participar na testagem à infeção por SARS-CoV-2 de toda a comunidade do CASC, incluindo utentes e funcionários, somando um total de cerca de 130 testes realizados ao longo de seis horas intensas.

Em primeiro lugar, coloquei todo o equipamento necessário para a realização da testagem em total segurança: máscara cirúrgica seguida de máscara FFP2, luvas, bata cirúrgica e viseira.

Uma das minhas tarefas foi auxiliar na preparação do material necessário à testagem, nomeadamente, preparação dos reagentes e disposição das placas de teste, por forma a que a recolha de amostras de exsudato nasofaríngeo, realizada pela farmacêutica, decorresse de forma rápida e eficiente. Também fiquei responsável pela verificação da identidade dos utentes e funcionários bem como auxílio dos mesmos no preenchimento da declaração de honra, no qual se deveriam comprometer de que não tinham realizado mais do que quatro testes por mês participados a 100% pelo Estado, no passado mês de janeiro. Além da declaração de honra, cada pessoa deveria ainda assinar um consentimento informado no qual autorizava a recolha de dados pessoais para efeitos de notificação do resultado na plataforma do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE).

Seguiu-se a recolha das amostras, tarefa ao encargo da Dra. Salomé Brogueira, a qual acompanhei e auxiliiei nas tarefas que se revelassem necessárias. Foram utilizados TRAg da marca Abbott<sup>®</sup>, através dos quais foram detetados 14 casos positivos em toda a comunidade do CASC.

#### **1.4.2. Participação no Regime de Casa Aberta de testagem de infeção por SARS-CoV-2**

Durante o mês de janeiro e até ao dia 4 de fevereiro, a Farmácia da Terra.Chamusca, em colaboração com a Câmara Municipal da Chamusca (CMC), dinamizou um regime de Casa Aberta para a realização de TRAg. Esta iniciativa foi de bastante utilidade para a população, contabilizando uma média de 150 testes por dia, podendo chegar a mais de 200 testes diários, o que demonstra a enorme necessidade de testagem da população durante este período do ano.

Foi organizado um circuito que cada pessoa devia percorrer até à chegada ao local de recolha da amostra nasofaríngea, realizada pelo enfermeiro.

Ao chegar junto da tenda de testagem era pedido que fosse realizada a desinfeção das mãos de cada pessoa. Posteriormente era entregue a declaração de honra, a qual cada indivíduo deveria preencher com o nome, número de utente e data de nascimento. Adicionalmente, deveria ainda ser preenchido o consentimento informado, no qual cada pessoa autorizava o fornecimento dos seus dados pessoais, nomeadamente o *e-mail*, através do qual era possível enviar o relatório com o resultado do teste, bem como o contacto

telefónico que garantia a possibilidade de comunicar mais rapidamente em caso de resultado positivo.

Após o preenchimento dos documentos anteriormente referidos, os dados individuais eram inseridos numa plataforma, desenvolvida pela Farmácia da Terra, onde passaria a ser criada uma ficha com todos os dados necessários. Desta forma, o processo de comunicação de resultados no final do dia era mais rápido e fácil uma vez que a plataforma possuía já a funcionalidade de enviar um documento pré-definido, devidamente preenchido com os dados de cada pessoa, que funcionava como relatório para comprovar o resultado do teste.

A realização de testes decorria à quinta-feira e sexta-feira, entre as 9h e as 13h e durante o período da tarde, entre as 15h e as 18h.

Após a realização dos testes eram igualmente notificados os resultados na plataforma SINAVE, dando início ao processo de notificação de um indivíduo como caso positivo ou negativo para COVID-19.

### **1.4.3. Formações em áreas de interesse**

A formação constante é fundamental para o correto desempenho da profissão farmacêutica. O fim do percurso académico não significa que a formação se encontre totalmente concluída. A ciência é mutável e surgem diariamente novos dados, por vezes até contraditórios aos existentes até então. Existe, por isso, uma grande necessidade de nos mantermos o mais atualizados possível de forma a tomar decisões conscientes e informadas, salvaguardando sempre a saúde dos utentes.

O estágio na Farmácia da Terra.Chamusca permitiu-me realizar formações em diversas áreas, desde a área da Cosmética a MNSRM que devem ser aconselhados em diversas situações. Destaco formações que tive oportunidade de assistir na farmácia sobre produtos das mais variadas marcas, como por exemplo, Aptamil®, Nestlé®, Nutriben®, Bioderma®, Absorvit®, Cantabria- Elancyl®, Mustela®, entre muitas outras.

Desde muito cedo, foram criados acessos a plataformas, como a Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão, na qual foi possível realizar uma formação sobre o Módulo de Atendimento do SIFARMA®, que me forneceu bases essenciais ao atendimento e permitiu facilitar um pouco a transição do *backoffice* para o balcão.

Além disso, foi também fornecido acesso à Plataforma Perrigo® onde foi possível realizar uma série de formações nas mais variadas áreas. (Anexo 6)

## **Conclusão**

Uma vez concluído o estágio na Farmácia da Terra.Chamusca, termino com uma maior bagagem de conhecimentos que tive oportunidade de incluir ao conjunto de noções básicas já adquiridas durante todo o percurso do MICF.

Presenciar diariamente a dinâmica da farmácia comunitária é uma experiência enriquecedora não só no que diz respeito a conhecimentos científicos, mas também no que respeita à transmissão de valores.

Felizmente, tive oportunidade de efetuar o estágio numa farmácia em que o farmacêutico está muito longe de ser um mero dispensador de medicamentos, mas sim, que muitas das vezes assume posições que ultrapassam até o domínio da própria profissão farmacêutica.

A Farmácia da Terra.Chamusca é uma farmácia inteiramente dedicada ao bem-estar dos seus utentes. Cada atendimento é um momento de partilha e de grande interação entre o farmacêutico e o utente, sendo valorizada a empatia e envolvimento total nas preocupações da pessoa que se dirige à farmácia em procura de auxílio e respostas às suas preocupações.

Estagiar na Farmácia da Terra.Chamusca trouxe-me não só conhecimento, mas também novas experiências e valores que levarei comigo durante toda a minha vida profissional. Foi possível construir bases bastante sólidas para no futuro desempenhar a minha função enquanto profissional de saúde da melhor forma possível e assente no melhor conhecimento científico atual.

## Referências Bibliográficas

1. SAMMUT-BONNICI, T., GALEA, D. – **Swot analysis**. Research Gate (2015) [Acedido a 15 de fevereiro de 2022]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/272353031\\_SWOT\\_Analysis](https://www.researchgate.net/publication/272353031_SWOT_Analysis)
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Norma Geral – Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**, p.1-21, 2018. [Acedido a 15 de fevereiro de 2022]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
3. INFARMED, I.P. – **Hemofissural, associação, pasta cutânea – Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 6 de março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
4. INFARMED, I.P. – **Daflon 1000 mg comprimidos revestidos por película – Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 6 de março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Ficha técnica do CIM - Herpes Labial**. Centro de Informação do Medicamento (2012).17-18, [Acedido a 15 de abril]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/index.php?cat=9>
6. INFARMED, I.P. – **Zovirax 50mg/g creme – Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 10 de março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. INFARMED, I.P. – **Betadine 40mg/ml espuma cutânea – Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. INFARMED, I.P. – **Canesten 10mg/g creme – Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
9. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **e-publicação – Pé de atleta**. Centro de Informação do Medicamento (2022). [Acedido a 2 de abril]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/index.php?cat=3>

10. INFARMED, I.P. – **Neo-Sinefrina 2,5 mg/ml Gotas nasais, solução – Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 15 de abril de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **e-publicação – Rinite Alérgica**. Centro de Informação do Medicamento (2021). [Acedido a 15 de abril]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/index.php?cat=3>
12. UNIVERSIDADE DE COIMBRA – **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas – Plano de Estudos: Preparações para Uso Veterinário**. [Acedido a 10 de abril]. Disponível em: [https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/25336/21781/2022-2023?common\\_core=true&type=ram&id=1172](https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/25336/21781/2022-2023?common_core=true&type=ram&id=1172)

## Anexos

### Anexo 1 – Página inicial do site [www.farmaciadaterra.pt](http://www.farmaciadaterra.pt)

The screenshot shows the homepage of Farmácia da Terra. At the top left is the logo 'FARMÁCIA DA TERRA'. To the right are links for 'Login', 'FAQ', 'AGENDAMENTO TESTES COVID-19', and 'CONTACTE-NOS'. The main heading is 'ENTREGAS EM SUA CASA' in a green box. Below it, text says 'Encomende a sua medicação. Abertos 365 dias no ano.' There are two buttons: 'COM RECEITA MÉDICA' and 'SEM RECEITA MÉDICA', both with green arrows. A family photo is on the right, and a 'PRÊMIO CINCO ESTRELAS' badge is above it. At the bottom, a dark banner contains the text 'Encomende a sua medicação' and 'Entroncamento, Chamusca, Vila Nova da Barquinha, Golegã, Torres Novas,' along with a phone number '249 717 595' and an email 'ENCOMENDAS@FARMACIADATERRA.PT'.

### Anexo 2 – Encomenda online de MSRM

The screenshot shows a form for online medication orders. It starts with a question 'Deseja aviar a receita na totalidade' with radio buttons for 'Sim' (selected) and 'Não'. To the right, it says 'Para além da minha receita, preciso dos seguintes medicamentos' with a text input field. Below is a section for 'Digitalização da receita médica' with a 'Browse' button and a list of accepted formats: '.pdf, .doc, .docx, .png, .jpg, .jpeg, .heic, .odt e .ods'. An 'OU' separator follows. There are three input fields for 'Nº Receita Electrónica', 'Código de Acesso / Dispensa', and 'Código Direito Opção', each with an information icon. At the bottom is a green button labeled 'ADICIONAR LINHA'.

### Anexo 3 – Dados pessoais necessários fornecer para encomenda online de MSRM

The screenshot shows a form titled 'Medicamentos com Receita Médica' with a close button. The instruction says 'Preencha o formulário e faça a sua encomenda com receita médica.' The form has several fields: 'Nome' (Ex: António Manuel), 'Telemóvel' (Ex: 961 234 567), 'NIF' (Ex: 123456789), 'E-mail' (Ex: mail@mail.com), 'Morada' (Ex: Rua Gomes Freire,...), 'Código Postal' (Ex: 1234-567), 'Localidade' (Preencha o código postal), and 'Concelho' (Preencha o código postal).

#### **Anexo 4 – Máquina de PIM (Farmácia da Terra.Entroncamento)**



#### **Anexo 5 – Cartão de fidelização da Farmácia da Terra**



#### **Anexo 6 – Certificados de formações realizadas na plataforma Perrigo®**



# **Parte B**

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E



Duração do estágio: maio de 2022 – junho de 2022

Orientado pela Dra. Carla Oliveira

## Lista de Abreviaturas

<b>AAv</b>	Armazém Avançado
<b>ARC</b>	Área Reservada a COVID-19
<b>CHMT</b>	Centro Hospitalar Médio Tejo
<b>CODU</b>	Centro de Orientação de Doentes Urgentes
<b>DIDDU</b>	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
<b>EPI</b>	Equipamento de Proteção Individual
<b>FH</b>	Farmácia hospitalar
<b>HEPA</b>	<i>High Efficiency Particulate Arrestance</i>
<b>INCM</b>	Imprensa Nacional – Casa da Moeda
<b>INEM</b>	Instituto Nacional de Emergência Médica
<b>IRC</b>	Insuficiência Renal Crónica
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>PSP</b>	Polícia de Segurança Pública
<b>SAV</b>	Suporte Avançado de Vida
<b>SC</b>	Serviços clínicos
<b>SF</b>	Serviços farmacêuticos
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
<b>TSDT</b>	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
<b>UCCD</b>	Unidade Cirúrgica de Curta Duração
<b>UCI</b>	Unidade de Cuidados Intensivos
<b>UPC</b>	Unidade de Preparação de Citotóxicos
<b>VMER</b>	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

## Introdução

Existem diversas áreas profissionais que fazem parte do domínio de atuação do farmacêutico. Além da farmácia comunitária, a vertente da atividade farmacêutica que representa a grande maioria dos profissionais, o curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) fornece um conjunto de competências que permite formar farmacêuticos capazes de fazer a diferença em áreas como a Indústria farmacêutica, a Farmácia hospitalar (FH), os Assuntos regulamentares, as Análises clínicas, a Investigação científica, entre outras.

Tendo em conta a possibilidade de segmentar o estágio curricular em duas áreas distintas, considereei que seria uma mais valia diversificar ao máximo as vivências durante este período de tempo, optando assim por realizar uma segunda etapa do estágio dedicada à FH.

Por razões de proximidade geográfica decidi realizar o estágio nos Serviços farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Médio Tejo (CHMT), o qual integra três unidades hospitalares: o Hospital Dr. Manoel Constâncio, em Abrantes; o Hospital Rainha Santa Isabel, em Torres Novas; o Hospital Nossa Senhora da Graça, em Tomar. Cada uma destas unidades permanece focada nas suas valências próprias, mas ainda assim, fortemente interligadas para o normal funcionamento do CHMT.

Este centro hospitalar tem a capacidade de responder a cerca de 250 mil habitantes, com uma área de abrangência de 15 concelhos.<sup>1</sup>

O CHMT reúne várias características que o tornam essencial na prestação de cuidados de saúde da comunidade da região. Além de ter ao seu dispor várias especialidades médicas, como por exemplo, Cardiologia, Obstetrícia, Pneumologia, Oncologia, Ortopedia, Urgência, Gastroenterologia, Nefrologia, Neonatologia, entre muitas outras, tem ainda um conjunto de Serviços clínicos (SC) diferenciados, desde Maternidade, Internamento, Hospital de Dia, Serviço de Sangue, entre muito outros.<sup>2</sup>

Durante cerca de dois meses de estágio tive oportunidade de conhecer realidades distintas, nomeadamente, a unidade hospitalar de Abrantes e a unidade hospitalar de Torres Novas, conseguindo assim, obter conhecimentos em diversas áreas de especialização de cada uma destas unidades hospitalares.

## I. Análise SWOT

A análise SWOT baseia-se em quatro conceitos: Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), tal como se encontra esquematizado na Figura I.

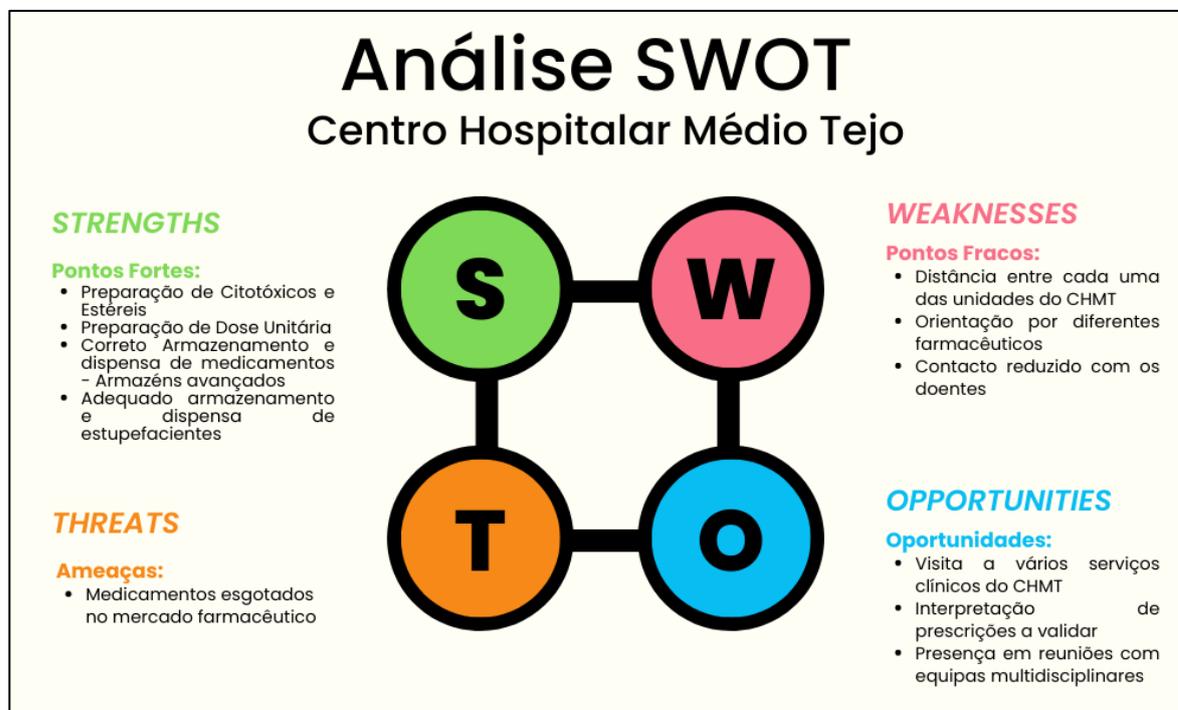


Figura I – Análise SWOT do estágio realizado no CHMT

Este tipo de análise permite fazer uma avaliação diferenciada. Por um lado, tendo como foco a própria organização que estamos a considerar, destacando os pontos fortes e fracos inerentes à mesma. Em contrapartida, é também feita uma análise ao universo envolvente, na qual são evidenciadas quais as oportunidades que podem ser uma mais valia para a própria instituição, bem como as ameaças que podem resultar em adversidades no decorrer normal das funções e que, por isso, devem ser extintas o quanto antes.<sup>3</sup>

Desta forma, segue-se a análise SWOT que diz respeito ao estágio realizado no CHMT, durante os meses de maio e junho de 2022.

### I.1. Pontos Fortes

#### I.1.1. Preparação de Citotóxicos e Estéreis

O CHMT encontra-se organizado de forma a centralizar determinados serviços numa unidade hospitalar em particular.

A unidade hospitalar de Torres Novas, onde iniciei o estágio em FH, além de ter um grande foco em serviços como a Nefrologia, Pediatria e Pneumologia, é também o local definido para a preparação de produtos citotóxicos e estéreis, uma vez que reúne as condições

essenciais à preparação de forma segura e eficiente deste tipo de produtos. Adjacente aos SF, existe uma sala dedicada exclusivamente à preparação deste tipo de produtos.

A manipulação de fármacos citotóxicos requer cuidados acrescidos por forma a evitar a contaminação e diminuir o risco de exposição ocupacional.

A Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), onde ocorre todo o processo, tem de reunir as características de uma sala limpa, com recurso a sistemas de ventilação apropriados e meios para minimizar o risco de contaminação para os operadores deste espaço.<sup>4</sup> Nesta sala são preparados citotóxicos, produtos biológicos e ainda preparações estéreis, como por exemplo, colírios oftálmicos.

É necessária uma preparação prévia para reduzir o tempo de manipulação destes produtos e conseguir rentabilizar a equipa em condições que são, por vezes, difíceis de suportar durante várias horas.

A entrada na UPC deve ser sempre feita com a preocupação de impedir a entrada de partículas que possam contaminar as salas interiores. O primeiro cuidado começa com a colocação de protetores do calçado exterior, sendo que só depois desse passo é possível entrar nesta unidade. De seguida, numa área adjacente - os vestiários - é colocado o Equipamento de Proteção Individual (EPI) necessário à entrada em segurança nas salas com nível de limpeza superior, após terem sido retirados todos os pertences pessoais (incluindo brincos, pulseiras e anéis). É vestido um fato de bloco operatório descartável, que substitui a roupa pessoal, garantindo que esta não é contaminada no interior da sala durante a preparação dos citotóxicos. Após a colocação deste fato, é colocada a toca descartável para tapar o cabelo e são também calçados sapatos apropriados e unicamente utilizados dentro deste espaço. A bata é também um dos aspetos muito importantes e esta deve ter as mangas compridas, punhos elásticos e fechar nas costas.<sup>4</sup> Adicionalmente, deve ser colocada uma máscara FFP3, que garante uma elevada eficácia de proteção. Esta deve ser ajustada de forma a cobrir o nariz, a boca e o queixo para evitar a contaminação através da via inalatória. Por último são colocadas as luvas com os punhos sobrepostos às mangas da bata descartável e ainda óculos de proteção.<sup>4</sup>

Após a colocação de todo o equipamento necessário à proteção individual é possível entrar na sala de apoio à preparação de citotóxicos. Nesta sala é preparado todo o material necessário à realização das preparações agendadas, sendo registado o lote e validade de cada um dos medicamentos utilizados, bem como do equipamento necessário à preparação dos citotóxicos. São organizados tabuleiros por cada medicamento a preparar e estes são colocados um a um no *transfer*, um sistema de comunicação com recurso a filtro HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*) e com sistema de encravamento de portas para evitar a

abertura em simultâneo de ambos os lados do *transfer*. Este sistema de encravamento de portas é comum às restantes portas de acesso às salas de apoio e à sala de preparação propriamente dita.<sup>4</sup>

### **1.1.2. Preparação de Dose Unitária**

A unidade de Abrantes possui como função diferenciadora das restantes unidades do CHMT, a preparação da dose unitária. O processo de reembalagem é fundamental à Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) que tem como objetivo principal garantir a distribuição de medicamentos para doentes que se encontrem em regime de internamento ou em regime de ambulatório, por forma a cumprir o plano farmacoterapêutico delineado especificamente para cada doente.<sup>5</sup>

No CHMT a preparação da dose unitária é feita diariamente e os medicamentos são depois distribuídos pelas restantes unidades hospitalares na sua forma unitária. Este processo requer a receção de encomendas, desenblistamento e só depois a reembalagem em equipamento apropriado.

A reembalagem é realizada com recurso a dois tipos de equipamentos: equipamentos semiautomáticos (Anexo 1) e equipamentos automáticos" (Anexo 2)

Estes equipamentos são manuseados por um Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), sendo o equipamento de reembalagem semi-automática utilizado essencialmente para reembalar medicamentos cuja posologia requer que estes sejam fracionados em metades. Esta máquina em particular, requer um desenblistamento manual prévio e a colocação dos medicamentos nos poços destinados ao efeito. (Anexo 3)

A máquina de reembalagem automática requer apenas que os blisters sejam colocados na posição reconhecida pelo equipamento (sendo que este apenas reconhece os contornos exteriores do blister), procedendo o próprio equipamento ao desenblistamento dos medicamentos. Após o medicamento (comprimido ou cápsula) estar desemblistado é encaminhado no circuito da máquina e atravessa duas fitas de material diferente, sendo que uma das fitas consiste num plástico de cor amarela e a outra tem cor branca e é previamente inscrita, também pelo próprio equipamento, com os dados essenciais à correta identificação do medicamento. (Anexo 4) Este passo é extremamente importante uma vez que, fora do blister, o medicamento apenas consegue ser devidamente identificado quando acompanhado das informações corretas sobre o mesmo.

O medicamento reembalado deve ser acompanhado da seguinte informação: nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, data de reembalagem e prazo de validade. Após o medicamento ter sido reembalado é agrupado em conjuntos de 50 unidades para que possa

ser distribuído pelas várias unidades hospitalares do CHMT. Este processo permite que durante a preparação dos módulos para os SC de cada hospital o medicamento exista já pronto a utilizar para cada doente em regime de internamento.

Uma parte destes medicamentos é igualmente utilizada para a reposição em Armazém Avançado (AAv). Cada serviço possui AAv's próprios, onde existem todos os fármacos necessários ao serviço, sendo repostos pelos TSDT, em dias definidos de acordo com a necessidade e consumo diário de cada serviço.

### **1.1.3. Correto armazenamento e dispensa de medicamentos – AAV's**

Cada um dos SC tem as suas necessidades bem definidas, as quais são influenciadas, pelo tipo de serviço que presta, perfil de doente que recebe e afluência que normalmente possui.

A composição qualitativa e quantitativa de cada AAv de um SC é acordada previamente, entre o Diretor do serviço, o enfermeiro chefe/coordenador e o farmacêutico hospitalar, de acordo com as características do próprio serviço.<sup>5</sup>

Quando existe necessidade de consumir algum produto do AAv o enfermeiro que retira o produto da gaveta deve fazer uma leitura ótica do código correspondente. Desta forma, esse consumo é registado no sistema informático e a informação do *stock* é atualizada automaticamente. Este procedimento permite saber qual a quantidade de cada tipo de produto que é necessário repor em cada serviço, no dia destinado para a reposição de AAv.<sup>5</sup>

Apesar da existência dos AAv's, em situações em que determinado produto não exista definido no *stock* e caso o serviço necessite desse mesmo produto com carácter urgente, pode sempre ser feito um pedido extraordinário.<sup>5</sup>

### **1.1.4. Adequado armazenamento e dispensa de estupefacientes**

Os estupefacientes são um grupo de medicamentos que requer um controlo do consumo mais apertado, uma vez que são fármacos utilizados em situações muito bem definidas e pelas suas características aditivas assumem uma maior importância no ato da sua dispensa. Em contexto hospitalar, estes fármacos são armazenados em cofres com um sistema de fechadura dupla e requerem uma requisição prévia para a sua dispensa.<sup>5</sup>

A dispensa é feita com base no preenchimento do Anexos VII e X da Portaria N.º981/98 de 8 de junho, que dizem respeito à "Requisição de substâncias e suas preparações compreendidas nas Tabelas I, II, III e IV, com exceção de II-A", anexas no Decreto-Lei N.º 15/93, de 22 de janeiro, com retificação a 20 de fevereiro.<sup>6</sup>

Os livros de requisição e registo que contêm estes anexos são fornecidos exclusivamente pela Imprensa Nacional – Casa da Moeda (INCM), em formato A5 e autocopiativos (original e cópia).<sup>6</sup>

De forma a proceder à cedência de estupefacientes é necessário o devido preenchimento do Anexo X, indicando qual o fármaco, forma farmacêutica e dosagem. Deve ainda ser indicada qual a quantidade, discriminando o doente ao qual será administrado o fármaco em causa. Este anexo deve vir devidamente assinado pelo médico responsável pelo serviço e deve ser posteriormente assinado pelo farmacêutico que efetuou a dispensa. (Anexo 5)

É ainda necessário o preenchimento do Anexo VII, de forma a justificar a aquisição deste tipo de medicamentos pelos SF do CHMT. Este anexo deve ser devidamente assinado e carimbado tanto pela entidade que pretende adquirir, neste caso o CHMT, como a entidade fornecedora, ou seja, o laboratório produtor do medicamento. (Anexo 6)

## **1.2. Pontos Fracos**

### **1.2.1. Distância entre cada uma das unidades do CHMT**

O CHMT é constituído por três unidades hospitalares distanciadas entre si por cerca de 30 quilómetros.

Durante o estágio tive a oportunidade de estar em duas dessas unidades – Abrantes e Torres Novas. Apesar da mais valia de poder conhecer realidades um pouco diferentes foi bastante desafiante gerir a distância que era necessário percorrer diariamente, bem como o tempo despendido entre viagens.

Essa mesma dificuldade era notória quando existia necessidade de transporte de medicamentos entre as diferentes unidades, algo que acontecia regularmente na unidade de Torres Novas, uma vez que é nesta unidade que são preparados os fármacos citotóxicos, biológicos ou estéreis para as restantes unidades. De forma a assegurar que a terapêutica era administrada atempadamente aos doentes que se encontravam em Hospital de Dia, nas outras unidades hospitalares, era necessário o cumprimento de horários bastante apertado no interior da UPC, existindo em dias com maior número de preparações, a inevitabilidade da entrada precoce de farmacêuticos e TSDT na UPC.

### **1.2.2. Orientação por diferentes farmacêuticos**

Durante o estágio no CHMT fui acompanhada por diferentes farmacêuticos, uma vez que neste centro hospitalar cada profissional encontra-se dedicado a determinados serviços.

Apesar de ser uma mais-valia ficar a conhecer o funcionamento dos diferentes serviços que o hospital integra, a verdade é que a troca entre diferentes farmacêuticos responsáveis por me transmitir conhecimentos tornava um pouco difícil a consolidação dos mesmos.

Além disso, os horários rotativos entre os vários farmacêuticos resultavam numa instabilidade no trabalho a desenvolver enquanto estagiária havendo, em alguns casos, necessidade de interromper determinada tarefa e voltar apenas a concluir passado alguns dias, quando o farmacêutico responsável regressava às suas funções, aumentando a dificuldade em estruturar determinados raciocínios do início ao fim.

### **1.2.3. Contacto reduzido com os doentes**

Ainda que tenha tido oportunidade de visitar alguns serviços que constituem as diferentes unidades hospitalares a verdade é que a realidade da FH não permite um contacto tão direto com os doentes como a farmácia comunitária, na qual a interação com os utentes é extremamente importante.

Dentro das várias vertentes que englobam os SF hospitalares, apenas no ambulatório é possível uma maior proximidade entre o farmacêutico e o doente.

A dispensa de medicamentos em ambulatório baseia-se em regras específicas.

Em primeiro lugar, o doente necessita de se identificar através do cartão de cidadão ou bilhete de identidade. Caso se trate do representante ou cuidador, este deve igualmente identificar-se a si e ao doente em questão. Deve ser confirmado se a pessoa se encontra discriminada no Termo de Responsabilidade fornecido numa primeira dispensa, no qual, o doente pode eleger os indivíduos autorizados a proceder à aquisição do medicamento, em caso da sua indisponibilidade.<sup>7</sup>(Anexo 7)

Após identificar o doente e tendo em conta a data da última cedência, é importante verificar se a terapêutica está a ser realizada de acordo com a posologia indicada pelo médico. Se tudo se encontrar conforme pode proceder-se à dispensa propriamente dita.

Geralmente, a cedência de medicamentos é feita de forma a garantir terapêutica durante 30 dias ou até à data da próxima consulta agendada. Este período pode, eventualmente, ser alargado mediante autorização do Conselho Administrativo do hospital.<sup>7</sup>

Durante a cedência de medicamentos é importante lembrar ao doente a posologia a seguir, bem como cuidados específicos que deve ter com o medicamento, como por exemplo, conservação entre 2°C - 8°C ou necessidade de proteção da luz.<sup>7</sup>

É importante o doente sair do hospital sem qualquer tipo de dúvida, uma vez que se trata, na sua grande maioria, de fármacos baseados em novas tecnologias e, como tal, com

elevados custos associados. Assim, os medicamentos devem ser rentabilizados da melhor forma possível e sempre com o objetivo de obter os melhores resultados terapêuticos.<sup>7</sup>

### **1.3. Ameaças**

#### **1.3.1. Medicamentos esgotados no mercado farmacêutico**

O principal objetivo dos SF é garantir que todos os doentes cumprem com o seu plano farmacoterapêutico da forma mais correta e que melhor se adequa à sua situação clínica. No entanto, existem determinadas situações que podem comprometer a continuidade do regime posológico inicialmente prescrito.

Muitas das vezes, os medicamentos encontram-se esgotados no mercado, por razões de interrupção da sua produção laboratorial ou escassez de matérias primas, o que obriga às farmácias, incluindo a FH, a racionar as unidades disponíveis pelos doentes que efetuam essa terapêutica.

Uma das situações que ocorreu durante o período de estágio foi a falha no mercado da disponibilidade de rocaltrol, de nome comercial, Calcitriol®, na dosagem de 0,25µg.<sup>8</sup>

O rocaltrol consiste na forma ativa da vitamina D3, muito prescrita pelo serviço de Nefrologia, onde existe uma elevada percentagem de doentes com Insuficiência Renal Crónica (IRC). Este fármaco permite a correta absorção intestinal de cálcio nestes doentes, garantindo a adequada mineralização óssea e evitando problemas futuros de osteoporose.<sup>8</sup>

De forma a resolver a escassez do rocaltrol foi sugerido aos médicos que iniciassem a prescrição de outro fármaco substituto, o alfacalcidol.<sup>9</sup> Esta sugestão foi bem recebida e mesmo antes de terminar o estágio foi realizada a alteração na terapêutica.

### **1.4. Oportunidades**

#### **1.4.1. Visita a vários serviços clínicos do CHMT**

A oportunidade de conhecer a realidade hospitalar é sem dúvida uma mais valia para qualquer profissional de saúde. O estágio neste tipo de contexto permitiu-me ter uma perceção diferente sobre a forma como funcionam os hospitais no nosso país.

Apesar de unidades curriculares como Farmácia Hospitalar ou Farmácia Clínica elucidarem um pouco sobre o funcionamento destes locais de saúde, bem como o papel do farmacêutico hospitalar, a vivência no terreno, permite contextualizar em casos reais muitos dos ensinamentos transmitidos durante o percurso escolar.<sup>10,11</sup>

Durante o estágio tive oportunidade de visitar diversos SC, juntamente com farmacêuticos, que prontamente me esclareceram todas as questões e curiosidades.

Na unidade hospitalar de Abrantes tive oportunidade de presenciar o funcionamento de serviços como a Urgência, a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Obstetrícia, Neonatologia, Ortopedia e ainda visitar a Área Reservada à COVID-19 (ARC), felizmente, atualmente desativada.

A ARC estava estrategicamente localizada, precisamente no mesmo piso da UCI devido às necessidades que muitos dos doentes internados na ARC frequentemente vinham a ter.

Ainda na unidade hospitalar de Abrantes tive a oportunidade de conhecer a Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER) e adquirir alguns conhecimentos relativamente a situações de emergência médica, nomeadamente, qual o encadeamento de procedimentos que ocorrem nestas situações.

No decorrer de uma emergência médica existem várias entidades envolvidas a partir do momento em que é efetuada uma chamada para o Número Europeu de Emergência – 112. Inicialmente estas chamadas são rececionadas pela Polícia de Segurança Pública (PSP), sendo posteriormente encaminhadas para o Centro de Orientação de Doentes Urgentes (CODU) do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM), caso se reconheça que se trata de uma questão de saúde. O CODU tem como objetivo perceber quais os meios que são necessários acionar para o local, de acordo com o tipo de emergência médica.<sup>12</sup>

Relativamente aos recursos para responder à urgência podem ser disponibilizados meios desde ambulâncias, VMER, helicópteros ou até mesmo motas. Mediante a gravidade da situação e tendo em atenção a diferenciação de cuidados de saúde necessários é encaminhado um destes recursos, sempre acompanhado de profissionais de saúde.<sup>12</sup>

A VMER é um veículo de intervenção pré-hospitalar (Anexo 8), que tem como objetivo reunir todas as condições que uma sala de emergência médica possui. Nesta viatura existe sempre uma equipa constituída por um médico e um enfermeiro que têm ao seu dispor todos os equipamentos para Suporte Avançado de Vida (SAV) em situações de emergência médica ou trauma.<sup>12</sup>

Esta viatura possui desde garrafas de oxigénio, a desfibriladores e equipamentos para manter determinados medicamentos nas condições especiais de conservação que estes requerem, nomeadamente, temperatura entre 2°C e 8°C. Além de equipamentos variados tem também disponível um arsenal terapêutico diversificado de forma a garantir que qualquer que seja a situação ao chegar ao local existe solução farmacológica para estabilizar o doente. (Anexo 9)

#### **I.4.2. Interpretação de prescrições a validar**

A validação de prescrições médicas é um procedimento que antecede a administração de qualquer terapêutica nos doentes que se encontrem em ambiente hospitalar. É executada exclusivamente pelo farmacêutico e tem como objetivo avaliar a conformidade da prescrição médica tendo em conta parâmetros relacionados com o doente (ex: sexo, idade e superfície corporal) e com o medicamento (ex: dose, via de administração, e, quando necessário, justificação clínica).<sup>5</sup>

Nas situações em que se verifique a existência de não-conformidade, esta deve ser comunicada ao médico prescriptor e eventualmente sugerir a substituição do fármaco em causa por outro mais adequado à situação clínica do doente.<sup>5</sup>

Durante o estágio, tive oportunidade de acompanhar alguns casos reais e aplicar conhecimentos farmacológicos de forma a tentar compreender qual a situação clínica dos doentes, com base nas suas prescrições. Destaco de seguida alguns casos clínicos que me foram desafiados a interpretar mediante a terapêutica farmacológica aplicada:

##### ▪ Caso Clínico I

Uma mulher grávida estava internada no serviço de Obstetrícia na unidade de Abrantes do CHMT. Encontrava-se já em período final da gravidez, com história clínica de diabetes gestacional. A doente apresentava na sua prescrição solução injetável de dexametasona, na dose de 6 mg, de 12 em 12 horas, no máximo até 4 doses. De acordo com um protocolo materno-fetal, este fármaco é utilizado, nesta posologia específica, com o objetivo de estimular a maturidade pulmonar fetal.<sup>13</sup> Além disso, a doente tinha ainda prescrita terapêutica com metildopa 500 mg de 8 em 8 horas. A metildopa é um fármaco agonista alfa-2, como tal é utilizado no tratamento da hipertensão arterial, sendo particularmente recomendado na grávida.<sup>13</sup> (Anexo 10).

##### ▪ Caso Clínico II

Uma adolescente com 16 anos e peso corporal de 44 quilogramas encontrava-se no serviço de Unidade Cirúrgica de Curta Duração (UCCD) na unidade hospitalar de Abrantes do CHMT por suspeita de apendicite aguda. Tinha prescrição para antibioterapia profilática pré-operatória, neste caso, uma solução injetável de amoxicilina 1000 mg + ácido clavulânico 200 mg, em intervalos de 8 em 8 horas, durante o período de 8 dias. Além disso tinha também prescrita solução injetável de paracetamol 1000 mg, em caso de dor.<sup>14,15</sup> No entanto, o fármaco ao qual foi dado maior destaque durante o processo de validação da prescrição foi a solução

injetável de metamizol magnésio 2000 mg/5ml uma vez que a posologia deste fármaco é estabelecida de acordo com o peso corporal ou a idade.<sup>16</sup> (Anexo 11)

Neste caso, a doente tem idade superior a 15 anos pelo que deveria inserir-se na linha (B) do Anexo 11, no entanto, sabemos também que a adolescente tem um peso corporal de apenas 44 quilogramas, fazendo com que a posologia mais indicada seja a correspondente à linha (A) do Anexo 11, na qual a dose máxima diária não deve exceder os 2880 mg. Tal como se verifica na prescrição (Anexo 12) esta adolescente estaria a tomar 4000 mg/dia (2000 mg de 12 em 12 horas), ultrapassando o limite máximo de metamizol magnésio a administrar.<sup>16</sup>

Este aspeto foi prontamente discutido com o médico responsável pela prescrição tendo sido feitos atempadamente os devidos ajustes na posologia.

### **1.4.3. Presença em reuniões com equipas multidisciplinares**

As equipas multidisciplinares são uma mais valia tanto para o funcionamento da unidade hospitalar como para o próprio serviço, mas são também uma vantagem inegável para o doente.

Grupos de trabalho constituídos por profissionais de diversas áreas garantem decisões terapêuticas mais assertivas e a troca de ideias permite uma maior deteção de falhas ou possíveis aspetos a melhorar.

No CHMT é privilegiada a máxima interação entre os vários tipos de profissionais (médicos, farmacêuticos e enfermeiros), sendo encorajada a partilha de conhecimentos diária.

Durante o período de estágio tive oportunidade de presenciar vários momentos em que o diálogo entre serviços foi fulcral para o bom funcionamento da unidade hospitalar.

No caso específico da especialidade de Nefrologia, tive oportunidade de presenciar uma reunião semanal que contava com a presença de todos os médicos do serviço, enfermeiros, o farmacêutico responsável pela especialidade em questão e ainda um assistente social. Estas reuniões tinham a duração de cerca de uma hora e destinavam-se a apresentar a situação clínica de cada um dos doentes que se encontravam em internamento, nomeadamente, qual a ocorrência que desencadeou o internamento, quais as patologias pré-existentes, bem como adquiridas em contexto hospitalar, resultados de análises e exames complementares de diagnóstico, assim como a terapêutica instituída e quais os objetivos da mesma.

Durante a reunião, o farmacêutico responsável pela especialidade tem como objetivo recolher o máximo de informação relevante, como por exemplo, alterações de prescrição, justificações de terapêutica e introdução de novos fármacos. Com base nessa informação

podem ser levantadas questões pertinentes e discutidas alternativas terapêuticas mais vantajosas quer para o doente quer para o hospital.

## **Conclusão**

O estágio no CHMT permitiu-me conhecer uma realidade completamente distinta da que tinha vivenciado anteriormente durante o estágio em farmácia comunitária.

Entender a dinâmica de uma organização tão complexa como é o caso de um hospital é uma oportunidade única e indispensável ao domínio da profissão farmacêutica, uma vez que permite desenvolver competências vitais a qualquer profissional de saúde, nomeadamente, a capacidade de trabalhar em equipa e desenvolver o sentido crítico.

A capacidade de integrar equipas multidisciplinares, debater assuntos emergentes e manter a necessidade constante de busca de novos conhecimentos são algumas das particularidades que devem ser intrínsecas a qualquer profissional de saúde e, em especial, ao farmacêutico. Os centros hospitalares são locais de um enorme fluxo de informação, onde existe uma constante necessidade de atualização. A ciência é mutável e sabemos também que grande parte das novas tecnologias são aplicadas precisamente nestes estabelecimentos de saúde. Assim, o estágio no CHMT permitiu-me conhecer com maior detalhe classes de medicamentos específicos, nomeadamente, os medicamentos citotóxicos e biológicos.

Reconheço este estágio como uma mais valia no meu percurso de formação na área da saúde, garantindo o alargamento de horizontes e o desenvolvimento de um maior sentido de responsabilidade em contribuir para a evolução da profissão nos mais variados locais de prestação de cuidados de saúde.

## Referências Bibliográficas

1. CENTRO HOSPITALAR MÉDIO TEJO, E.P.E - **Instituição: Apresentação** [Consultado em 15 de maio de 2022], Acedido a: <https://www.chmt.min-saude.pt/instituicao/>
2. CENTRO HOSPITALAR MÉDIO TEJO, E.P.E - **Serviços Clínicos: Especialidades** [Consultado em 15 de maio de 2022], Acedido a: <https://www.chmt.min-saude.pt/instituicao/>
3. SAMMUT-BONNICI,T. ; GALEA,D. – **Swot analysis**. ResearchGate ( 2015) [Acedido a 17 de maio de 2022]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/272353031\\_SWOT\\_Analysis](https://www.researchgate.net/publication/272353031_SWOT_Analysis)
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Preparação de Citotóxicos** [Acedido a 18 de maio de 2022]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual\\_citotoxicos\\_16297557285941255f09f07.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf).
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo D. Distribuição, 2019** [Acedido a 19 de maio de 2022]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-boas-praticas-de-farmacia-hospitalar-capitulo-d-distribuicao/>
6. INFARMED, I.P. - **Legislação Farmacêutica Compilada - Portaria nº981/98, de 8 de junho, "Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos"** [ Acedido a 24 de maio de 2022]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>
7. INFARMED, I.P. – **Circular Normativa N° 01/CD/2022: Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar**. [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1154797/Procedimentos+de+ced%C3%Aancia+de+medicamentos+no+ambulat%C3%B3rio+hospitalar/f82c9f45-6f63-47c2-900d-1f5dbff74765?version=1.2>
8. INFARMED, I.P. - **Rocaltrol 0,25 microgramas cápsulas moles - Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 24 de maio de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
9. INFARMED, I.P. - **Etalpa 0,25 microgramas cápsulas - Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 24 de maio de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. UNIVERSIDADE DE COIMBRA – **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

– **Plano de Estudos: Farmácia Clínica.** [Acedido a 26 de maio de 2022]. Disponível em [https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/22528/20001/2019-2020?common\\_core=true&type=ram&id=1172](https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/22528/20001/2019-2020?common_core=true&type=ram&id=1172)

11. UNIVERSIDADE DE COIMBRA – **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas – Plano de Estudos: Farmácia Hospitalar.** [Acedido a 26 de maio de 2022]. Disponível em [https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/77434/20001/2019-2020?common\\_core=true&type=ram&id=1172](https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/77434/20001/2019-2020?common_core=true&type=ram&id=1172)

12. INSTITUTO NACIONAL DE EMERGÊNCIA MÉDICA DE PORTUGAL I.P. - **Sistema Integrado de Emergência Médica – Versão 2.0, 1ª Edição, 2013.** [Acedido a 27 de maio de 2022]. Disponível em <https://www.inem.pt/wp-content/uploads/2017/06/Sistema-Integrado-de-Emerg%C3%Aancia-M%C3%A9dica.pdf>

13. ALVES DE CAMPOS, D.; MONTENEGRO, N. – **Protocolos de Medicina Materno-Fetal.** Edição técnica. Hospital de São João, Porto, 2005. ISBN 972-757-363-0.

14. INFARMED, I.P. - **Betamox 1000mg/20 ml+ 200mg/20 ml pó e solvente para solução injetável - Resumo das Características do Medicamento (RCM).** [Acedido a 29 de maio de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

15. INFARMED, I.P. - **Paracetamol B.Braun 10 mg/ml solução para perfusão - Resumo das Características do Medicamento (RCM).** [Acedido a 29 de maio de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

16. INFARMED, I.P. – **Nolotil 2000mg/ 5 ml solução injetável – Resumo das Características do Medicamento (RCM).** [Acedido a 29 de maio de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

## Anexos

### Anexo 1 – Máquina de reembalagem semiautomática (Cadet®)



### Anexo 2 – Máquina de reembalagem automática (Blispack®)



**Anexo 3** – Poços da Máquina de reembalagem semiautomática (Cadet®)



**Anexo 4** – Medicamento reembalado pela máquina automática (Blispack®)





## Anexo 7 – Modelo de Termo de Responsabilidade



Anexo 1

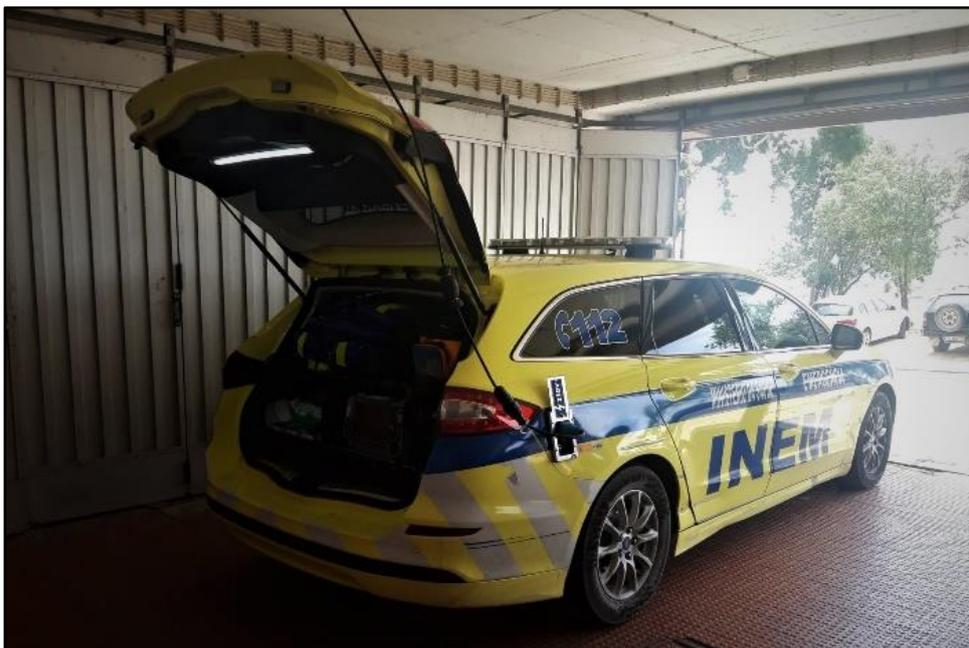
### Modelo de Termo de Responsabilidade

Eu, \_\_\_\_\_, portador do C.C./B.I. n.º \_\_\_\_\_, pelo presente **declaro** ter recebido toda a **informação relevante ao uso e à conservação do(s) medicamento(s)** que compõe(m) o meu tratamento e que periodicamente levanto na Unidade de Farmácia de Ambulatório do hospital \_\_\_\_\_, **responsabilizando-me pela boa utilização do medicamento e por garantir que os mesmos são transportados e armazenados no domicílio de forma a garantir as condições de conservação que me foram indicadas.** Responsabilizo-me também **por qualquer extravio ou dano causado à medicação enquanto esta estiver ao meu cuidado.**

O utente:

\_\_\_\_\_

**Anexo 8 – VMER do CHMT**



**Anexo 9 – Arsenal Farmacológico disponível na VMER**



# Anexo 10 – Caso Clínico I



## Prescrição

QHPPRES.RDF

Data: 2022/05/16

Hora: 15:56:28

Pág. 1 / 2

Utilizador:

Serviço: OBSTETRICIA (HAB) Cama: \_\_\_\_\_  
Doente: \_\_\_\_\_ Data Prescr.: 2022/05/16 15:18

Medicamento Prescrito	Forma	Dose	Via Admin.	Freq./ Horário
X Polielectrol Sol inj Fr 1000 ml IV Dt. Início: 2022-05-16 15:18 Dt. Fim:	SOL INJ	1000-ML	IV	1 id / 9 h
X Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC Dt. Início: 2022-05-16 15:18 Dt. Fim: Obs.: Se 180=<Dx<240	SOL INJ	5-UI	SC	SOS4 / SOS até 4 id
X Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC Dt. Início: 2022-05-16 15:18 Dt. Fim: Obs.: Se 240=<Dx<300	SOL INJ	8-UI	SC	SOS4 / SOS até 4 id
X Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC Dt. Início: 2022-05-16 15:18 Dt. Fim: Obs.: Se Dx>=300; Neste caso repetir dentro de 1 hora	SOL INJ	12-UI	SC	SOS4 / SOS até 4 id
X Dexametasona 4 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml IArticular IM ISSinovial IV Dt. Início: 2022-05-16 15:18 Dt. Fim: Obs.: inicia às 15.30h, até 4 doses	SOL INJ	6-MG	IV	12/12 h / 7 h - 19 h
X Metildopa 250 mg Comp Dt. Início: 2022-05-16 15:00 Dt. Fim:	COMP	500-MG	Oral	8/8 h / 7 h - 15 h - 23 h
X Metformina 500 mg Comp Dt. Início: 2022-05-16 15:18 Dt. Fim:	COMP	500-MG	Oral	12/12 h / 9 h - 21 h

### Presc. Não Medicamentosa

- PROCOLO DA DIABETES,  
Dt. Início: 2022-05-16 15:18
- PEÇO ANALISES, TEVE COVID EM JANEIRO  
Dt. Início: 2022-05-16 15:18
- PARAMETROS VITAIS , 1X TURNO  
Dt. Início: 2022-05-16 15:18
- CTG , 1X TURNO  
Dt. Início: 2022-05-16 15:18
- DX 6/6H  
Dt. Início: 2022-05-16 15:18
- BMTEST EM JEJUM, ANTES E 1H APÓS REFEIÇÕES  
Dt. Início: 2022-05-16 15:18
- CONTROLO DE DIABETES, ANTES DE TP COM TERAPEUTICA PRÓPRIA-METFORMINA  
Dt. Início: 2022-05-16 15:18
- MATURAÇÃO PULMONAR FETAL  
Dt. Início: 2022-05-16 15:18
- VIGILÂNCIA DE CONTRAÇÕES E MOVIMENTOS FETAIS  
Dt. Início: 2022-05-16 15:18

### Dieta:

Diabética

X Medicamento alterado na última prescrição.

**Anexo II** – Doses recomendadas de metamizol magnésio de acordo com o peso corporal e a idade. (Adaptado de INFARMED, I.P. – Nolotil 2000 mg/ 5 ml solução injetável – Resumo das Características do Medicamento (RCM) )

Peso corporal	Idade	Dose única		Dose máxima diária	
		ml	mg	ml	mg
kg					
5 - 8	3 -11 meses	0,1 - 0,3	40 -120	0,4 - 1,2	160 - 480
9 -15	1- 3 anos	0,2 - 0,6	80 - 240	0,8 - 2,4	320 - 960
16 - 23	4 - 6 anos	0,3 - 0,9	120 - 360	1,2 - 3,6	480 - 1440
24 - 30	7- 9 anos	0,5 - 1,2	200 - 480	2,0 - 4,8	800 - 1920
31 - 45(A)	10 -12 anos	0,6 - 1,8	240 - 720	2,4 - 7,2	960 - 2880
46 - 53	13 -14 anos	0,9 - 2,1	360 - 840	3,6 - 8,4	1440 - 3360
>53	≥ 15 anos(B)	1,0 - 2,5	400 - 1000	4,0 - 10,0	1600 - 4000

**Anexo II** – Caso Clínico II

**CHMT**  
**Prescrição**

Data: 2022/05/18  
 Hora: 12:41:40  
 Pág. 1 / 1  
 Utilizador:

GHPHPRES.RDF

Serviço: UCCD - UNIDADE CIRURGICA CURTA DURAÇÃO *Idade: 16* Cama:   
 Doente: *Peso: 44 kg* Data Prescr.: 2022/05/17 20:17

Medicamento Prescrito	Forma	Dose	Via Admin.	Freq./ Horário
<input checked="" type="checkbox"/> Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV Dt. Inicio: 2022-05-17 20:17 Dt. Fim:2022-05-19 15:00	SOL INJ	1000-MG	IV	SOS3 / SOS até 3 id
Todos os dias a partir de 17-05-2022 e com término em 19-05-2022. (Ver Calendário)				
<input checked="" type="checkbox"/> Metamizol magnésico 2000 mg/5 ml Sol inj Fr 5 ml IM IV Dt. Inicio: 2022-05-17 20:17 Dt. Fim:2022-05-24 19:00	SOL INJ	2000-MG	IV	12/12 h / 7 h - 19 h
Todos os dias a partir de 17-05-2022 e com término em 24-05-2022. (Ver Calendário)				
<input checked="" type="checkbox"/> Amoxicilina 1000 mg + Ácido clavulânico 200 mg Pó sol inj Fr IV Dt. Inicio: 2022-05-17 20:17 Dt. Fim:2022-05-24 17:00	SOL INJ	1200-MG	IV	8/8 h / 1 h - 9 h - 17 h
Todos os dias a partir de 17-05-2022 e com término em 24-05-2022. (Ver Calendário)				

**Presc. Não Medicamentosa**

PREPARAR PARA BO  
 Dt. Inicio: 2022-05-17 20:17  
 PV UMA VEZ POR TURNO  
 Dt. Inicio: 2022-05-17 20:17

**Dieta:**  
 Dieta 0

**Observações:**

# PARTE C

## Monografia

*Fusobacterium nucleatum* na microbiota humana em associação com  
cancro colorretal”

Orientado pela Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa

## Lista de Abreviaturas

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ANXAI</b>	Anexina AI
<b>APC</b>	Adenomatose polipose coli
<b>Caderina-E</b>	Caderina epitelial
<b>CCR</b>	Cancro colorretal
<b>CD</b>	Células dendríticas
<b>ERK</b>	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
<b>Gal-GalNac</b>	D-galactose- $\beta$ (1,3)-N-acetil-D-galactosamina
<b>GALT</b>	<i>Gut associated lymphoid tissue</i>
<b>gADN</b>	Ácido desoxirribonucleico genómico
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IgA</b>	Imunoglobulina A
<b>IMN</b>	Identidade Média de Nucleótidos
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeo
<b>miRNA21</b>	MicroRNA21
<b>NF-kB</b>	<i>Nuclear factor kB</i>
<b>NK</b>	<i>Natural-killer</i>
<b>OMV</b>	<i>Outer membrane vesicles</i>
<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i>
<b>rARN</b>	Ácido ribonucleico ribossomal
<b>SI</b>	Sistema imunitário
<b>STAT</b>	<i>Signal transducers and activators of transcription</i>
<b>TIGIT</b>	<i>T-cell immunoglobulin and immunodominant tyrosine-based inhitory motif domain</i>
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	<i>Transforming growth factor <math>\beta</math></i>

<b>TLR</b>	<i>Toll-Like Receptor</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis factor <math>\alpha</math></i>
<b>UFC</b>	Unidades Formadoras de Colónias
<b>Wnt</b>	<i>Wingless-type</i>

## Resumo

O microbioma humano tem sido cada vez mais alvo de interesse pelo reconhecimento recente do seu envolvimento em determinadas patologias.

A importância inquestionável do intestino e dos microorganismos que dele fazem parte na homeostase do corpo humano é atualmente cientificamente reconhecida.

No universo dos microorganismos que nos constituem e que sabemos estarem até em maioria em comparação com as nossas próprias células, existem alguns que merecem uma atenção particular pela relação que estabelecem com alguns tipos de cancro que são causa de morte em todo o mundo.

O cancro colorretal (CCR) é atualmente associado a uma desregulação na composição do microbioma saudável, conhecido como um fenómeno de disbiose.

Tem sido descrita uma forte correlação entre a abundância de *Fusobacterium nucleatum*, uma bactéria gram negativa e anaeróbia, e o prognóstico desfavorável no CCR, sendo que a via hematogénica parece ser a mais provável para a translocação da bactéria até ao intestino.

Não existe consenso sobre a forma como *F. nucleatum* exerce carcinogenicidade. Várias hipóteses têm sido fundamentadas, como o envolvimento das proteínas de adesão que expõe na sua superfície, a interação que exerce com o sistema imunitário (SI), bem como a formação de vesículas membranares externas (*outer membrane vesicles*, OMV's) e ativação de vias de sinalização, nomeadamente a via de sinalização *Wingless-type* (Wnt) / $\beta$ -catenina.

Contudo, existe um interesse crescente na descoberta de alternativas terapêuticas, direcionadas especificamente para o controlo da bactéria *F. nucleatum*.

**Palavras-chave:** Microbioma, *Fusobacterium nucleatum*, cancro colorretal, disbiose, sistema imunitário.

## Abstract

The Human microbiome has been targeting of increasing interest for the recent recognition in his involvement in certain diseases.

The unquestionable importance of the intestine and the microorganisms that are part of it, in the human body homeostasis is, currently, scientifically recognised.

In the universe of all the microorganisms that constitute us, and that we know that are even in majority in comparison with our own cells, there is some of them that deserve extra attention for the connection that they establish with some types of cancer that are cause of death all over the world.

Colorectal cancer (CRC) is currently associated to a deregulation in the composition of the healthy microbiome, known as a dysbiosis event.

A strong correlation has been described between the abundance of *Fusobacterium nucleatum*, a gram negative and anaerobic bacteria, and the unfavourable prognosis in CRC, being the hematogenous route the most probably responsible for the translocation of this bacteria to the intestine.

There is no agreement about the way that *F. nucleatum* implement carcinogenesis.

Several hypotheses have been explained, such as the involvement of the adhesion proteins display in the surface, the interaction with the immune system (IS), as well as the formation of outer membrane vesicles (OMV's) and the activation of signalling pathways, such as *Wingless-type (Wnt)/β-catenin* pathway.

However, there is increasing interest in the discovery of therapeutic alternatives, more directed to the control of *F. nucleatum*.

**Keywords:** Microbiome, *Fusobacterium nucleatum*, colorectal cancer, dysbiosis, immune system

## Introdução

O corpo humano é um mundo em si mesmo. Somos seres extremamente complexos, com milhões de células altamente especializadas, cada uma delas capacitada para desempenhar funções bem definidas.

Além das inúmeras células que constituem o nosso organismo, existem muitos seres unicelulares que co-habitam em determinados órgãos e que contribuem para o seu normal funcionamento. Alguns destes seres são bactérias ou outros microorganismos que auxiliam no desempenho das funções básicas das células do hospedeiro e que constituem o nosso microbioma.

Avanços científicos recentes contribuíram significativamente para o conhecimento da conexão complexa entre o microbioma e o cancro, uma das patologias mais preocupante nos dias de hoje. O nosso organismo está continuamente em contacto com inúmeros microorganismos, bem como com toxinas e metabolitos por eles produzidos, que permitem o desenvolvimento de tumores em locais bastante distantes do habitat do microorganismo em particular.<sup>1</sup>

Alguns estudos demonstraram que o risco de desenvolver cancro como consequência de uma infeção é cerca de 20%, existindo já casos muito bem estabelecidos de causa-efeito.<sup>2</sup>

Decorriam já os anos 90 quando foi estabelecida a associação entre *Helicobacter pilory* e o cancro gástrico.<sup>3</sup> Ainda, assim, apesar de todos os avanços tecnológicos implementados até hoje, esta bactéria continua a ser a única classificada como oncogénica.<sup>4</sup>

Esta mudança de paradigma veio alertar para a influência das alterações no normal microbioma do ser humano e despertar o interesse dos cientistas para algumas bactérias comensais que inicialmente se pensavam ser benéficas para o intestino, mas que se reconhece atualmente, que em proporções inadequadas podem ser as grandes causadoras de desequilíbrios que mais tarde podem dar origem a tumores.<sup>4</sup>

Ao longo do tempo, a comunidade científica tem vindo a valorizar cada vez mais a saúde como um equilíbrio entre os vários sistemas de órgãos sendo que, atualmente, é dada uma elevada importância ao trato gastrointestinal, em grande parte pela incidência crescente de patologias associadas ao seu funcionamento.

Têm vindo a ser estudadas várias associações entre microorganismos presentes no microbioma humano e o desenvolvimento de processos tumorais. Essencialmente foram estabelecidas relações entre determinados tipos de cancro e alguns vírus, como é o caso do Papilomavírus Humano, vírus Epstein-Barr e o vírus da Hepatite B, e também algumas bactérias, como é o caso de *Neisseria*, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*.<sup>4</sup>

*Fusobacterium nucleatum* é uma bactéria que habita essencialmente na cavidade oral do ser humano e que tem vindo a despertar cada vez mais a atenção dos cientistas pelo facto de se ter verificado que se encontra em quantidades elevadas nas fezes de indivíduos com CCR.<sup>5</sup>

Além de ter sido descoberta a sua presença no CCR, sabe-se também que *F. nucleatum* é responsável por acelerar a progressão do cancro e igualmente pela capacidade de modulação das células do SI do indivíduo.<sup>2</sup> De forma a entender as causas que podem explicar este facto é importante conhecer quais as características dos vários intervenientes, nomeadamente, da bactéria *F. nucleatum*, do microbioma intestinal e ainda do SI, responsável por um microambiente inflamatório, favorável ao desenvolvimento tumoral.

## **I. Trato gastrointestinal e parede intestinal como barreira protetora – fisiologia e funções**

O trato gastrointestinal inicia-se na boca e termina no ânus, no entanto, é no intestino que ocorrem os processos mais complexos, desde a absorção dos nutrientes até à regulação do SI.<sup>6</sup>

O intestino delgado é o local onde ocorre a fase final da digestão dos alimentos, que sofreram até então ação de diversas enzimas e dos movimentos peristálticos, essenciais para encaminhar o bolo alimentar até ao intestino. Após o processo de digestão, os nutrientes são absorvidos pelas células do epitélio intestinal e fornecidos aos diferentes órgãos através da corrente sanguínea.

O intestino delgado tem um comprimento de aproximadamente cinco metros e pode ser dividido em três partes distintas: o duodeno, o jejuno e o íleo. O duodeno é a zona mais proximal do intestino e onde ocorre a maior parte dos processos de absorção.<sup>6</sup>

Além do extenso comprimento que este órgão apresenta, reúne ainda uma série de características que permitem aumentar a área de superfície e conseqüentemente a capacidade de absorção.<sup>6</sup>

### **i. Estruturas típicas do intestino**

Uma das particularidades mais importantes é a existência de pregas ou dobras, denominadas de *plicae circularis*, que são reentrâncias da mucosa e submucosa. Podem ser observadas macroscopicamente e estão maioritariamente presentes no jejuno.<sup>6</sup>

As vilosidades, por sua vez, são projeções do epitélio e da lâmina própria que aumentam substancialmente a superfície de absorção de nutrientes.<sup>6</sup>

Por outro lado, existem ainda as criptas, que consistem em compartimentos da mucosa intestinal e que invaginam para o interior desta, no sentido contrário das vilosidades.<sup>6</sup>

Existem, ainda, diferentes tipos de células que diferenciam este órgão dos demais e lhe conferem funções únicas:

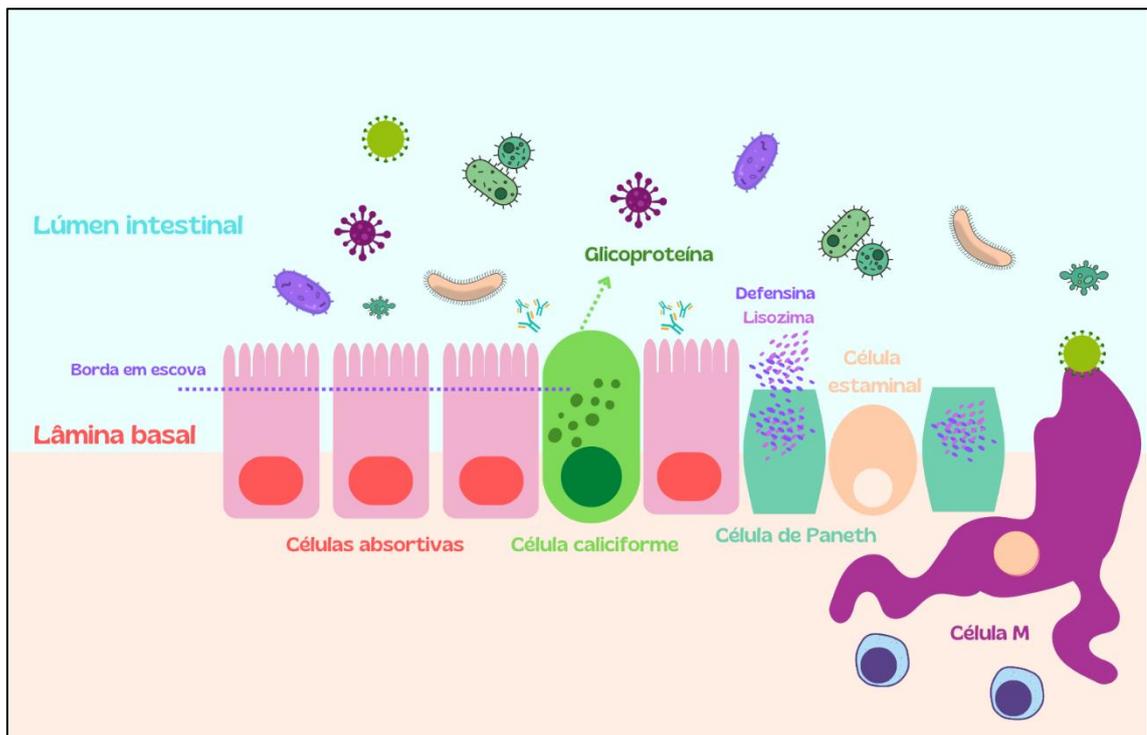
**As células absortivas** (enterócitos) caracterizam-se por terem um formato em coluna e um núcleo oval, na zona basal da célula. Na zona distal existem projeções para o lúmen intestinal, formando as microvilosidades, que criam, no seu conjunto, a borda em escova. Cada uma destas células pode ter em média cerca de três mil microvilosidades, o que, por sua vez, também contribui para aumentar a superfície de absorção, mas igualmente de contacto com agentes patogénicos. A principal função destas células é absorver os nutrientes fornecidos pela digestão dos alimentos, uma vez que possuem dissacaridases e dipeptidases, enzimas essenciais para a digestão de dissacarídeos e dipeptídeos em monossacarídeos e aminoácidos, respetivamente.<sup>6</sup>

**As células caliciformes** localizam-se entre as células absortivas. São responsáveis pela produção de glicoproteínas ácidas do tipo mucina, que em conjunto formam o muco cuja principal função é proteger e lubrificar a parede intestinal.<sup>6</sup>

**As células de Paneth** encontram-se essencialmente na porção basal das criptas. São células exócrinas que contêm grânulos de secreção com lisozima e defensina, enzimas capazes de permeabilizar a parede das bactérias, funcionando como mecanismo de defesa à invasão de microorganismos. Uma vez que tem esta atividade antibacteriana, a lisozima exerce um controlo sobre a microbiota intestinal, influenciando o tipo de bactérias que colonizam o intestino.<sup>6</sup>

**As células estaminais** localizam-se na zona basal das criptas, entre as células de Paneth.<sup>6</sup>

**As células M** (*microfold*), são células especializadas e caracterizam-se por ter numerosas invaginações basais que contêm linfócitos e células apresentadoras de antígenos, entre as quais, os macrófagos. As células M têm a capacidade de captar antígenos através de um processo de endocitose e transportá-los para os macrófagos e linfócitos. Estas células, por sua vez, vão migrar para nódulos linfáticos e desencadear respostas imunológicas por forma a defender o organismo contra agentes invasores.<sup>6</sup>



**Figura I** – Tipos de células que fazem parte do intestino

## ii. Estruturas do intestino responsáveis pela defesa

A grande extensão de mucosa que reveste o sistema digestivo encontra-se diariamente exposta a um grande número de microorganismos que podem, em determinadas situações, invadir o epitélio intestinal.

As junções intercelulares de oclusão funcionam como um mecanismo adicional de proteção, uma vez que atuam como barreira física contra a entrada de microorganismos.<sup>6</sup>

Além disso, o epitélio intestinal possui uma capacidade de autorrenovação muito rápida, ocorrendo renovação celular a cada 4-5 dias, o que faz dele o tecido com o período de *turn-over* mais curto.<sup>7</sup> Esta característica permite manter o lúmen intestinal com as propriedades que lhe são próprias, mesmo em condições adversas, garantindo a capacidade das células se adaptarem a mudanças constantes. No entanto, a rápida multiplicação celular torna este órgão mais suscetível a mutações genéticas e conseqüentemente a processos de tumorigênese.<sup>7</sup>

O colón é igualmente constituído por uma camada epitelial que funciona como uma barreira dependente da proteína Epitelial Caderina (Caderina-E), codificada pelo gene *CDH1*. Esta proteína constitui um componente essencial das junções de adesão localizadas entre as células epiteliais.<sup>7</sup>

Estes complexos de adesão célula-célula são essenciais para a homeostase e integridade do tecido. Uma barreira comprometida pode levar a processos de inflamação e fibrose, sendo frequentemente detetada em casos de CCR.<sup>7</sup>

Aliado a todas as barreiras estruturais, existe ainda o tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal (GALT – *Gut Associated Lymphoid Tissue*). Este tecido tem na sua composição uma grande quantidade de macrófagos e linfócitos distribuídos na mucosa e submucosa, prontos a atuar sempre que necessário.<sup>6</sup> Além disso, os plasmócitos possuem a capacidade de produzir imunoglobulina A (IgA), que constitui a primeira linha de defesa contra a entrada de agentes estranhos e potencialmente patogênicos.<sup>6</sup>

Estas características particulares do trato gastrointestinal funcionam como uma estratégia que dificulta, em condições normais, a entrada de agentes que podem ser prejudiciais à homeostase intestinal. No entanto, muitos microorganismos possuem particularidades que os diferenciam e que permitem contornar todas estas barreiras, podendo provocar desequilíbrio e conseqüentemente doença.

## II. Importância do microbioma intestinal no equilíbrio saúde-doença

O trato gastrointestinal é a parte do corpo humano com maior densidade populacional de microorganismos.<sup>8,9</sup> Estudos fecais e metagenômicos revelaram que uma microbiota intestinal saudável é uma comunidade ecológica constituída por 100 trilhões de microorganismos, entre os quais, vírus, bactérias, protozoários e fungos, constituindo um genoma único para cada indivíduo.<sup>8,10,11,12</sup>

Através de novas abordagens tecnológicas, como por exemplo, a sequenciação de ácido ribonucleico ribossomal (rARN), foi possível determinar que habitam o intestino humano de um adulto aproximadamente 500-1000 espécies de bactérias, com predominância dos gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus*.<sup>12</sup> Além da predisposição genética, existem outros fatores que podem influenciar a composição da normal microbiota intestinal, nomeadamente, o tipo parto (normal ou cesariana), a amamentação, o estado nutricional, o tipo de alimentação, a localização geográfica e a idade.<sup>9,13</sup>

A microbiota intestinal dispersa-se pela camada de muco exterior (lúmen), enquanto que a camada interna é mais espessa e resistente à penetração dos microorganismos devido à secreção de péptidos e IgA pelas células epiteliais.<sup>8</sup>

Os microorganismos da microbiota interagem com a mucosa intestinal e desempenham funções fisiológicas críticas para o hospedeiro. A microbiota intestinal está relacionada com o SI intestinal do hospedeiro, mantendo uma relação hospedeiro-microbiota mutualista, em que

ambos beneficiam. Tem uma influência significativa na maturação, desenvolvimento e modulação da resposta imune intestinal, regulando a expressão de mediadores imunitários bem como no desenvolvimento, recrutamento e diferenciação da população de células do SI no local.<sup>12</sup> O microbioma regula o armazenamento de lípidos, estimula a renovação de células epiteliais e influencia o desenvolvimento e maturação do cérebro e do SI. Os microorganismos intestinais conseguem proteger contra infecções por bactérias patogénicas, vírus, fungos e parasitas.<sup>12</sup> Assim, a manutenção da homeostase entre a microbiota intestinal e o resto do corpo é crucial para a saúde do ser humano.

Vários fatores podem alterar a composição da microbiota intestinal resultando em disbiose e, conseqüente, multiplicação excessiva de microorganismos patogénicos. Estas espécies, por sua vez, produzem toxinas capazes de diminuir a espessura da camada protetora de muco mais interna, destruindo a mucosa intestinal e aumentando a permeabilidade intestinal.<sup>8</sup>

Existe uma grande variedade de patologias que têm em comum um episódio de disbiose, como por exemplo, um processo inflamatório, que tem como resultado um desequilíbrio na proporção de microorganismos benignos e malignos que colonizam o trato gastrointestinal.<sup>9</sup> Existem, por isso, diversas doenças com as quais foi estabelecida uma relação entre um episódio de disbiose e o desenvolvimento de patologia, como colite, CCR, alergias alimentares, obesidade, diabetes, aterosclerose cardiovascular, doenças metabólicas ósseas, doenças neurodegenerativas e Parkinson.<sup>9</sup>

Existe também uma associação clara entre o agente patogénico e a patologia na qual este está envolvido, que pode estar relacionada com diversos fatores, entre os quais a região afetada. Sendo o colón a porção do trato gastrointestinal com a maior densidade de microorganismos, existe naturalmente uma maior prevalência de doenças associadas a este local em específico.<sup>13</sup>

Em alguns tipos de cancro, o estado de inflamação é um dos principais fatores de risco que pode desencadear alterações no normal funcionamento das células e resultar em proliferação exacerbada, podendo resultar no desenvolvimento de tumores.<sup>9</sup>

### **III. Cancro colorretal – uma das maiores ameaças para a saúde pública no mundo atual**

O CCR desenvolve-se no intestino grosso, podendo ocorrer na zona do cólon, que compreende praticamente a totalidade do intestino grosso ou na porção final deste - o reto.<sup>14</sup>

O adenocarcinoma colorretal é um tumor comum com as maiores taxas de mortalidade registadas.<sup>2,11</sup>

O CCR afetou mais de 1,9 milhões de pessoas em todo o mundo no ano de 2020 com 935173 mortes registadas.<sup>15</sup>

Apesar da dieta, tal como o consumo frequente de carnes vermelhas, alimentação rica em gorduras e/ou pobre em fibras e história familiar terem sido reportados como estando associados ao CCR, a disbiose do microbioma intestinal foi recentemente identificada como um fator de risco para o CCR.<sup>10,15</sup>

Este tipo de cancro é mais frequente nos homens do que nas mulheres e, de uma forma geral, a prevalência é superior em regiões industrializadas.<sup>14</sup>

Relativamente à faixa etária, a maioria dos doentes com CCR tem idade superior a 60 anos no momento em que é realizado o diagnóstico, sendo que em muitos dos casos o diagnóstico é estabelecido tardiamente, nomeadamente, quando começam a manifestar-se sintomas evidentes, como sangue nas fezes ou dor ao defecar.<sup>14</sup>

O CCR ocorre, normalmente, de forma esporádica, ou seja, o risco de desenvolver este cancro não está associado a fatores hereditários.<sup>14</sup> Apenas um reduzido número de doentes com CCR está relacionado com predisposição genética, nomeadamente em caso de pólipos, CCR não-poliposo hereditário, entre outros.<sup>16</sup>

A ocorrência familiar pode então não estar associada a genes partilhados entre gerações, mas sim a fatores de risco que são partilhados entre membro da mesma família ou comunidade e que aumentam a probabilidade de desenvolver este tipo de cancro.<sup>14</sup>

Apesar de existirem diversos fatores de risco relacionados com o CCR, a inflamação crónica contribui de forma significativa para o desenvolvimento da doença.<sup>16</sup>

Foi descoberto que o CCR é também colonizado pela bactéria anaeróbia *F. nucleatum* que acelera a progressão do tumor e diminui a capacidade de atuação das células imunitárias. A interação entre espécies de microorganismos pode também ser importante na causa ou origem do cancro.<sup>16</sup>

#### **IV. O Microbioma humano e o estado de inflamação – caso particular do CCR**

O Microbioma humano é considerado um ecossistema diverso, estando associado a várias funções fisiológicas benéficas, mas também relacionado com a etiologia de inúmeras doenças.

O estado de inflamação crónica está relacionado com diversas patologias, entre as quais diferentes tipos de cancro. Estima-se que cerca de 20% de todos os cancros que podem ocorrer no ser humano estão relacionados com uma situação de inflamação prévia.<sup>16</sup>

Além de auxiliarem os processos de digestão e degradação de macronutrientes, os microorganismos presentes no intestino assumem um papel indispensável na regulação do SI.

As bactérias que existem no intestino conseguem recrutar células do SI e desencadear processos de inflamação.<sup>9</sup>

Atualmente é reconhecido o maior risco de vir a desenvolver CCR em doentes que sofrem de doença inflamatória intestinal, nomeadamente a doença de Crohn ou colite ulcerosa.<sup>16</sup>

Estudos em modelos animais de CRC demonstraram que existe uma alteração na composição da microbiota na presença de substâncias químicas indutoras de inflamação intestinal. Existe uma associação entre o desenvolvimento de um estado de inflamação e a composição do microbioma intestinal, que por sua vez, suporta o estabelecimento do CRC com base num ambiente pró-inflamatório.<sup>16</sup>

De uma forma geral, as bactérias, podem induzir o desenvolvimento de CCR através de vários mecanismos, entre os quais, a indução da perda de função da barreira intestinal, estimulação de um estado inflamatório ou mediante o transporte de marcadores genotóxicos com capacidade de induzir lesões no ADN do hospedeiro.<sup>16</sup>

No CCR, sabe-se que as células epiteliais perdem a capacidade de formar uma barreira capaz de conter as bactérias comensais bem como os seus metabolitos no lúmen intestinal. A incapacidade de manter as bactérias no exterior está relacionada com a perda de função e alteração da localização das junções de oclusão existentes entre as células epiteliais. Ocorre uma alteração na proporção de bactérias patogénicas e bactérias comensais, que, por sua vez, desencadeia um processo inflamatório.<sup>16</sup>

Desta forma, as bactérias podem aceder às células epiteliais e tecido mucoso induzindo um desequilíbrio de linfócitos  $T_{\text{reguladores}}/T_{\text{helper17}}$  e levando ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória forte e por vezes excessiva, característica de situações, como por exemplo, doenças inflamatórias do intestino.<sup>8</sup>

Um enriquecimento em *Fusobacterium* no CCR está relacionado com um aumento da expressão de interleucina (IL) 17 e *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), tendo ambos demonstrado serem promotores do tumor.<sup>16</sup>

As citocinas são mediadoras críticas da resposta imune. Estudos recentes utilizando modelos animais de CCR esporádico ou associado a colite, demonstraram o papel importante de citocinas pró- e anti-inflamatórias na tumorigénese intestinal. Estão incluídas o *Transforming growth factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22 e IL-23.<sup>16</sup>(Tabela 1)

**Tabela I** – Efeitos das citocinas pró- e anti-inflamatórias no CCR. (Adaptado de Chen, J., Pitmon, E., & Wang, K. (2017). Microbiome, inflammation and colorectal cancer.)

Citocina	Efeito no CCR	Mecanismo efector
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indução de inflamação;</li> <li>• Ativação do <i>Nuclear factor – kB</i> (NF-kB) em células tumorais;</li> <li>• Suporta a sobrevivência das células tumorais, metastização e angiogénese do tumor.</li> </ul>
<b>IL-10</b>	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limita a inflamação associada ao tumor.</li> </ul>
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	↓↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limita a inflamação associada ao tumor;</li> <li>• Promove a metástase tumoral através da estimulação da transição epitelial-mesenquimal.</li> </ul>
<b>IL-6 e IL-11</b>	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ativação de <i>Signal transducers and activators of transcription 3</i> (STAT3) nas células tumorais, promovendo a sua sobrevivência e proliferação.</li> </ul>
<b>IL-17</b>	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ativação de NF-kB e <i>extracellular signal-regulated kinase</i> (ERK) nas células tumorais;</li> <li>• Promove a produção de IL-6;</li> <li>• Promove a sobrevivência e proliferação de células tumorais;</li> <li>• Atrai supressores celulares e inibe a imunidade tipo-I.</li> </ul>
<b>IL-21</b>	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinalização de células T para a produção de IL-17.</li> </ul>
<b>IL-22</b>	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinalização para as células tumorais ativarem STAT3.</li> </ul>
<b>IL-23</b>	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinalização para células imunitárias exacerbarem a inflamação e indução da proliferação de IL-17.</li> </ul>

↑ ativação ↓ inibição

## V. *Fusobacterium nucleatum* e CCR

### i. Características da bactéria

*F. nucleatum integra* o género *Fusobacterium* do qual fazem parte bactérias gram negativas anaeróbias obrigatórias, mas que ainda assim conseguem desenvolver-se num meio com até 6% de oxigénio.<sup>13</sup> Caracterizam-se pela sua forma fusiforme, são imóveis e não possuem capacidade de formar esporos. Este género de bactérias constitui um importante componente da microbiota oral comensal, bem como gastrointestinal podendo colonizar o trato respiratório superior e genital, apesar de não ser tão comum.<sup>17</sup>

*F. nucleatum* desempenha um papel importante no desenvolvimento da placa dentária através da formação de pontes entre bactérias orais colonizadoras precoces e tardias.<sup>2</sup>

Além disso, esta espécie é frequentemente associada a várias doenças no Homem, nomeadamente, doença periodontal, gengivite, doença de Alzheimer, abscessos cerebrais, doenças cardiovasculares, aborto e doença inflamatória intestinal, entre outras.<sup>5,9</sup>

Recentemente, a bactéria *F. nucleatum* foi associada a uma aceleração da progressão do CCR e ao crescimento do tumor através de vários mecanismos, entre os quais, a proteção do tumor contra o ataque de células do SI.<sup>2</sup>

## ii. Via de transporte de *F. nucleatum* até ao local de ação

Estudos recentes indicam que a via hematogénica, ou seja, através da corrente sanguínea, parece ser a eleita para a deslocação das fusobactérias até ao colón.<sup>18</sup>

A bacteriémia transitória que ocorre muitas das vezes como consequência de doença periodontal permite a translocação de *F. nucleatum* até ao intestino, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de CCR.<sup>2</sup>

As evidências sugerem que a abundância de bactérias orais na corrente sanguínea durante bacteriémia transitória é aproximadamente  $10^4$  unidades formadoras de colónias (UFC) /ml.<sup>18</sup>

A transferência hematogénica é também responsável por deslocar *F. nucleatum* até à placenta o que pode explicar a elevada ocorrência deste tipo de bactéria em nascimentos em final de tempo.<sup>18</sup>

A resistência ao ataque dos fagócitos na corrente sanguínea pode ser um mecanismo para conseguir a disseminação hematogénica por estas bactérias.<sup>18</sup> Contudo, não se sabe se este tipo de bactéria é transportada através da corrente sanguínea como bactéria isolada ou ligada a eritrócitos uma vez que *F. nucleatum* possui capacidade de aglutinação.<sup>18</sup> Adicionalmente, uma vez que as bactérias da espécie *F. nucleatum* não possuem mobilidade é possível que a vasculatura dos vasos sanguíneos possa auxiliar no transporte até ao tumor.<sup>18</sup>

Um estudo realizado pela *Hadassah Medical School IRB* analisou amostras humanas de saliva e adenocarcinoma antes da ressecção cirúrgica em 7 doentes que aceitaram participar neste procedimento.<sup>18</sup> A bactéria *F. nucleatum* foi isolada em todas as amostras de saliva e foi detetado ácido desoxirribonucleico genómico (gADN) desta espécie através de *Polimerase chain reaction* (PCR), em todas as amostras testadas. Contudo, apenas foi possível cultivar esta espécie a partir de uma das amostras de adenocarcinoma.<sup>18</sup>

Potencialmente os antibióticos administrados previamente à ressecção tumoral reduziram a taxa de sobrevivência de *F. nucleatum* e consequentemente a sua multiplicação.<sup>18</sup>

De modo a comprovar esta teoria foi isolada fusobactéria de amostras de saliva e de CCR de doentes que não foram previamente tratados com antibióticos.<sup>18</sup>

A bactéria *F. nucleatum* foi isolada em todas as amostras e o genoma foi sequenciado tendo sido associadas duas subespécies à microbiota comensal da cavidade oral: *F. nucleatum animalis* e *F. nucleatum polymorphum*.<sup>18</sup>

Através da Identidade Média de Nucleótidos (IMN) foram comparados os genomas de cada isolado oral e do par correspondente ao CCR, tendo sido observadas taxas de homologia de cerca de 100%.<sup>18</sup>

### iii. *F. nucleatum* - fatores de carcinogenicidade

A angiogénese induzida pelo tumor, o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, a hipóxia e a imunossupressão local são fatores não específicos que auxiliam a colonização de *F. nucleatum* no CCR.<sup>2</sup>

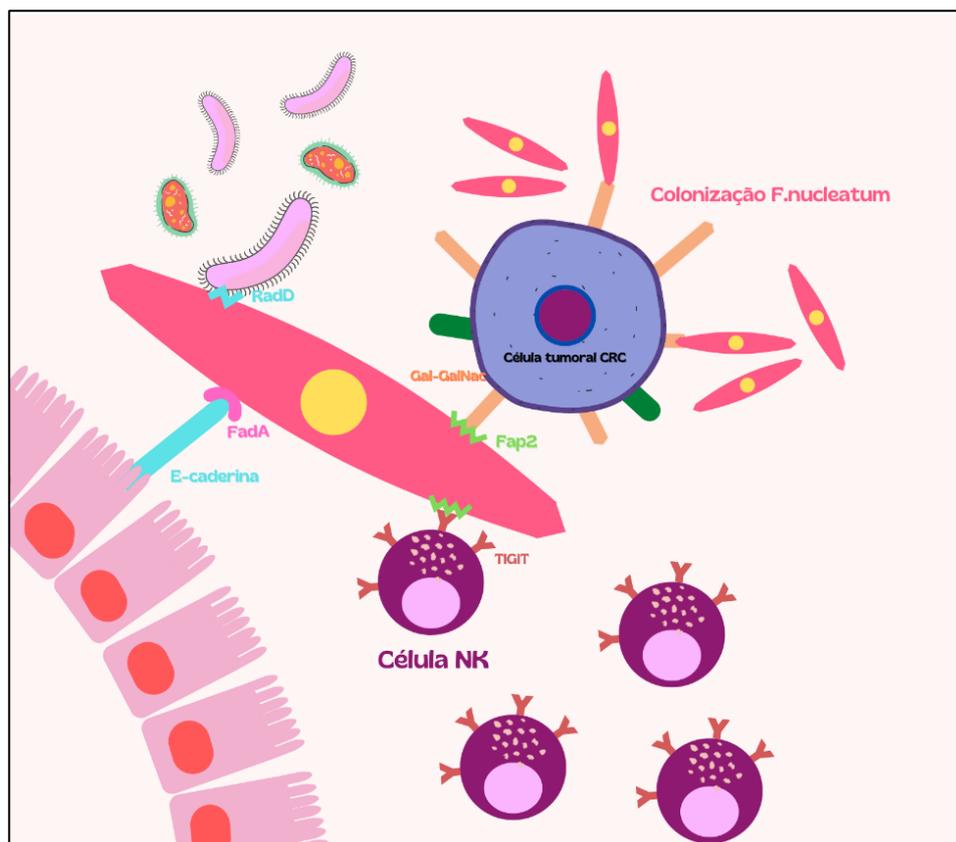
Existem duas proteínas na membrana de *F. nucleatum*, a proteína Fap2 e a proteína de adesão FadA, que permitem à bactéria ligar-se a determinados recetores de células do tumor e do hospedeiro, respetivamente.<sup>2</sup>

Fap2 é uma hemaglutinina galactose-sensível, que contribui para a capacidade de invasão de *F. nucleatum*, através da interação com o polissacarídeo D-galactose- $\beta$ (1,3)-N-acetil-D-galactosamina (Gal-GalNac) das células tumorais do CCR.<sup>5,9</sup> Esta proteína interage, de igual forma, com o recetor inibitório, *T-cell immunoglobulin and immunodominant tyrosine-based inhibitory motif domain* (TIGIT) expresso pelas células *Natural-killer* (NK) e linfócitos infiltrantes do tumor, levando à inibição da atividade citotóxica das células NK e diminuição da atividade dos linfócitos.<sup>5</sup>

Os tumores infetados com *F. nucleatum* estão protegidos da morte mediada pelas células NK e do ataque de células do SI, devido à capacidade da bactéria criar um bloqueio físico da interação entre as células tumorais e as células do SI (Figura 2).<sup>5</sup> Por outro lado, a ligação entre a proteína Fap2 e o recetor Gal-GalNac, produzido em excesso nas células de CCR, permite o enriquecimento do tumor em *F. nucleatum*. Esta ligação facilita a colonização da bactéria e permite explicar a abundância desta neste tipo de cancro.<sup>9</sup>

Outro dos fatores de carcinogenicidade mais destacados é a proteína FadA, responsável pela adesão da bactéria às células do hospedeiro. A proteína FadA estabelece a ligação com células epiteliais através da Caderina-E, ativando a via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, levando à translocação da  $\beta$ -catenina para o núcleo e indução da expressão de genes inflamatórios.<sup>9</sup> Foi também reportado que *F. nucleatum* estimula seletivamente o crescimento de células cancerígenas do CCR através da ativação da Anexina AI (ANXA1).<sup>9</sup>

Além destas proteínas, *F. nucleatum* expressa ainda a proteína RadD e outros elementos estruturais que contribuem para a sua carcinogenicidade (Tabela 3).<sup>9</sup> A proteína RadD consegue modular a comunicação entre a bactéria *F. nucleatum* e outras espécies distintas de bactérias, contribuindo assim para a formação de biofilmes constituídos por diferentes espécies.<sup>9</sup>



**Figura 2** – Interação entre *F. nucleatum*, as células de CCR e o SI.

**Tabela 2** – Características de *F. nucleatum* que contribuem para o desenvolvimento de CCR. (Adaptado de WU, J., LI, Q., & FU, X. - *Fusobacterium nucleatum* Contributes to the Carcinogenesis of Colorectal Cancer by Inducing Inflammation and Suppressing Host Immunity.)

Fator de carcinogenicidade	Função	Mecanismo
<b>Infeção por <i>F. nucleatum</i></b>	Microambiente pró-inflamatório	Indução da infiltração de células inflamatórias
	Produção de citocinas inflamatórias	Acumulação de espécies reativas de oxigênio
	Invasão e proliferação celular	Aumento da expressão de microRNA 21 (miRNA21)
<b>FadA</b>	Proliferação celular	Ativação da via de sinalização $\beta$ -catenina
	Colonização bacteriana	Ligação Caderina-E
<b>Fap2</b>	Colonização bacteriana	Ligação Gal-GalNac sobreexpresso no CCR
<b>RadD</b>	Formação de biofilmes	Mediação da comunicação entre <i>F. nucleatum</i> e outras bactérias
<b>Lipopolissacarídeo (LPS)</b>	Produção de citocinas pró-inflamatória	Ativação das células do SI
<b>OMV's</b>	Invasão bacteriana e metástases tumorais	Degradação de Caderina-E

## VI. Possíveis mecanismos de carcinogénese de *F. nucleatum* no CCR

Tendo por base todos os fatores anteriormente mencionados, *F. nucleatum* consegue ter as condições necessárias para desenvolver a carcinogenicidade associada ao CCR.

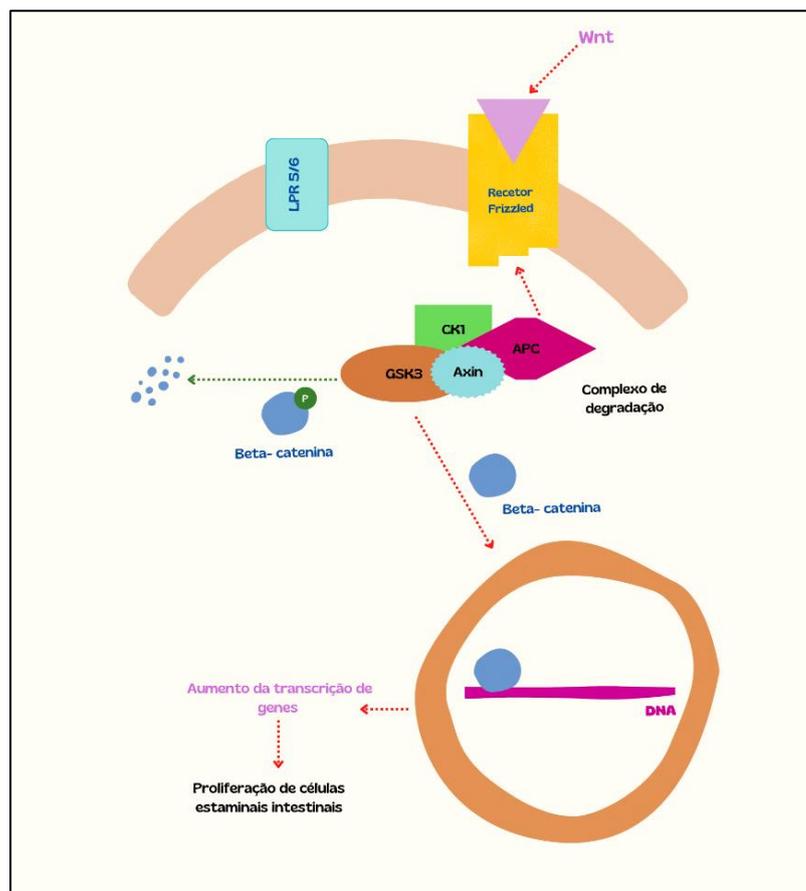
Existem determinados mecanismos que explicam a carcinogénese da bactéria, entre os quais, a ativação de vias de sinalização. A via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina está associada a diversos tipos de cancro, entre os quais o CCR. Esta via é responsável pela regulação da expressão de genes, invasão celular, migração, proliferação e diferenciação na etapa inicial da progressão do CCR.<sup>19</sup> É possível encontrar  $\beta$ -catenina em diferentes localizações, como por exemplo, nas junções de oclusão celular, no citoplasma, bem como no núcleo.<sup>19</sup>

Os ligantes Wnt constituem uma família de glicoproteínas produzidas no retículo endoplasmático e que estabelecem ligação com recetores superficiais celulares (ex: Recetor *Frizzled*).<sup>19</sup>

A via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina é bastante complexa e é regulada pelos níveis de  $\beta$ -catenina, responsável pela regulação da expressão de genes específicos, tal como ilustra a Figura 3. Na ausência de ligação de Wnt, a  $\beta$ -catenina não se acumula no citoplasma, uma vez que é fosforilada e conseqüentemente degradada por um complexo de proteínas constituído pela adenomatose polipose coli (APC), o inibidor Axis (Axin), a proteína fosfatase 2A, a cinase sintase 3- $\beta$  glicogénio (GSK3 $\beta$ ) e a caseína cinase (CKI).<sup>19</sup>

Por outro lado, a ligação de Wnt ao recetor inibe a atividade cinase do complexo de destruição, resultando na estabilização da  $\beta$ -catenina. Conseqüentemente, esta sofre acumulação e translocação até ao núcleo, onde se liga ao ADN, mediando a ativação da transcrição de genes responsáveis pela proliferação celular e conseqüentemente desenvolvimento da tumorigénese colorretal.<sup>19</sup>

Cerca de 94% dos casos de CCR estão associados a pelo menos uma mutação numa das proteínas da cascata de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina o que resulta na ausência de fosforilação da  $\beta$ -catenina.<sup>19</sup>



**Figura 3** – Via de Sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina.

A via é regulada pela quantidade de  $\beta$ -catenina. As setas verdes representam o normal funcionamento da via (na ausência de Wnt), ocorrendo a degradação de  $\beta$ -catenina pelo complexo de degradação, após fosforilação. As setas vermelhas representam o funcionamento da via quando ocorre ligação de Wnt, com consequente acumulação de  $\beta$ -catenina e translocação para o núcleo. (Adaptado de: CHENG, X., XU, X., CHEN, D., ZHAO, F., WANG, W. - Therapeutic potential of targeting the Wnt/B-catenin signaling pathway in colorectal cancer)

Outro dos mecanismos capaz de explicar o potencial de *F. nucleatum* no desenvolvimento de cancro é a capacidade de interferir com o recrutamento de linfócitos infiltrantes no tumor, dificultando assim, a imunidade anti tumoral.

*F. nucleatum* consegue modular o ambiente imunológico do tumor através da amplificação das células derivadas da medula óssea, tal como, os macrófagos, que possuem um papel importante na invasão do tumor e desenvolvimento de metástases. A sua presença consegue inclusive alterar o fenótipo dos macrófagos. Estes conseguem diferenciar-se do fenótipo pró-inflamatório de macrófagos M1, para um fenótipo de macrófagos M2, por sua vez, promotor do tumor.<sup>9</sup> Tanto a bactéria como o próprio tumor atuam em simultâneo na criação um ambiente promotor do crescimento do CCR.

Também a lâmina própria, subjacente ao epitélio intestinal tem a capacidade de ancorar células dendríticas (CD's), que por sua vez, são importantes no reconhecimento de antigénios, além de funcionarem elas próprias como células apresentadoras de antigénios para outras células do SI.<sup>20</sup>

## VII. Diagnóstico e tratamento - Perspetivas futuras

Atualmente existe uma tendência crescente para optar por meios de diagnóstico e métodos de tratamento menos invasivos possível. Desta forma, consegue-se reduzir os custos associados a este tipo de técnicas e ao mesmo tempo aumentar a adesão do doente, uma vez que técnicas mais invasivas estão normalmente associadas a desconforto ou dor.

A colonoscopia tradicional é um método invasivo e não deve ser amplamente utilizado no *screening* de CCR.<sup>5</sup>

Atualmente é possível detetar os microrganismos presentes nas fezes, o que permite prever a probabilidade de vir a desenvolver CCR.<sup>9</sup> De facto, alterações na composição da microbiota em doentes com CCR podem servir como potencial método de diagnóstico não invasivo.<sup>16</sup> Através de estudos metagenómicos que comparam fezes de indivíduos saudáveis com fezes de doentes com carcinoma avançado foi possível detetar a presença de genes de microrganismos nas amostras de doentes com diagnósticos tumorais.<sup>16</sup>

Sabe-se que, no caso de *F. nucleatum*, quanto maior o número de bactérias presentes associadas ao CCR menor a taxa de sobrevivência do doente. A quantidade de ADN de *F. nucleatum* associada ao tumor foi relacionada com a mortalidade específica causada por CCR, sugerindo que o enriquecimento desta espécie de bactéria no tumor pode servir como biomarcador de prognóstico negativo. Além disso, foi também estabelecida a relação entre a abundância de *F. nucleatum* e a presença de metástases em nódulos linfáticos em doentes diagnosticados com CCR.<sup>5</sup>

Butiril-CoA desidrogenase, um gene marcador de *F. nucleatum*, pode também servir como biomarcador não invasivo e efetivo do CCR. Por outro lado, o soro anti-Fn-IgA pode servir como potencial biomarcador para o diagnóstico precoce do CCR.<sup>5</sup> Um estudo demonstrou que a sensibilidade e especificidade de deteção de *F. nucleatum* nas fezes é de 80,2% e 80,7%, respetivamente.<sup>5</sup> Alguns dos métodos de deteção de *F. nucleatum* incluem PCR, sequenciação metagenómica, hibridização de fluorescência *in situ* e sequenciação de ARN ribossomal 16S.<sup>5</sup>

As observações de que *F. nucleatum* coloniza o CCR, promove tumorigénese e afeta os resultados do tratamento suportam fortemente estratégias de seleção de bactérias alvo com o objetivo de as neutralizar ou até mesmo eliminar os seus fatores pró-tumorigénicos associados. Este aspeto deve ser considerado no tratamento do cancro CCR.<sup>16</sup>

Sabendo que alterações na composição do microbioma estão relacionadas com o desenvolvimento de CCR, existe a possibilidade de determinados probióticos servirem como prevenção. Foi demonstrado que *Bifidobacterium lactis* tem a capacidade de inibir a ativação da

sinalização NF- $\kappa$ B pela IL-1 $\beta$ , LPS e TNF- $\alpha$  em células epiteliais intestinais e desta forma prevenir a instalação de um ambiente pró-inflamatório indutor de processos tumorais.<sup>16</sup>

Alguns autores defendem, igualmente, a utilização de antibióticos como potencial intervenção efetiva para doentes com *F. nucleatum* positivo. Contudo, este tipo de estratégia, pode eventualmente desregular o microbioma comensal e os efeitos adversos associados podem influenciar a adesão à terapêutica.<sup>5</sup>

Alternativas mais promissoras, mas de alguma forma ainda distantes da realidade, sugerem a utilização de vacinas que têm na sua constituição a subunidade da proteína antioxidante redutase do alquil hidroxiperoxido como forma de proteção contra *F. nucleatum*.<sup>5</sup>

## **Conclusão**

Atendendo à associação de *F. nucleatum* e CCR e ao número crescente de indivíduos diagnosticados com CCR, é urgente conhecer mais características da bactéria.

Tendo já o conhecimento das proteínas envolvidas no processo de ligação da bactéria às células do tumor, bem como as vias de sinalização que são ativadas, falta definir com maior rigor e abrangendo um maior número de doentes, qual a abordagem terapêutica mais eficaz em doentes com CCR e *F. nucleatum* positivo.

Além do tratamento, também a prevenção é muito importante, uma vez que os custos em saúde aumentam drasticamente a partir do momento em que a doença já se encontra estabelecida, daí a prevenção ser uma arma a ter em conta, não só pela possibilidade de uma melhor qualidade de vida para o indivíduo em risco de vir a desenvolver a patologia, mas também de forma a reduzir os custos de internamento e tratamento.

## Referências Bibliográficas

1. RAJAGOPALA, S. V., VASHEE, S., OLDFIELD, L. M., SUZUKI, Y., VENTER, J. C., TELENTI, A., & NELSON, K. E. - **The human microbiome and cancer**. Cancer Prevention Research. ISSN: 1940-6207, (2017) 226-234.
2. ABED, J., MAALOUF, N., PARHI, L., CHAUSHU, S., MANDELBOIM, O., & BACHRACH, G. - **Tumor targeting by *Fusobacterium nucleatum*: A Pilot Study and future Perspectives**. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. ISSN: 2235-2988, (2017) 1-5.
3. NARDORE, G., STAIBANO, S., ROCCO, A., MEZZA, E., D'ARMIENTO, F., INSABATO, L., COPPOLA, A., SALVATORE, G., LUCARIELLO, A., FIGURA, N., DE ROSA, G., BUDOLLON, G. - **Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on cell proliferation, DNA status, and oncogene expression in patients with chronic gastritis**. Gut. ISSN: 0017-5749, (1999) 44: 789-799.
4. SUN, J., TANG, Q., YU, S., XIE, M., XIE, Y., CHEN, G., & CHEN, L. - **Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression**. Cancer Medicine, ISSN: 2045-7634, (2020) 1-16.
5. HANG, S., CAI, S., MA, Y. - **Association between *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: Progress and future directions**. Journal of Cancer, ISSN: 1837-9664, (2018) 1652-1659.
6. JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. - **Histologia Básica, Texto e Atlas**, 13° Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. ISBN 978-85-277-3181-2, 308-323
7. DAULAGALA, A.C., BRIDGES, M.C., KOURTIDIS, A. – **E-cadherin Beyond Structure: A signaling Hub in Colon Homeostasis and Disease**. International Journal of Molecular Sciences. ISSN: 1422-0067, (2019) 1-17.
8. MATIJAŠIĆ, M., MEŠTROVIĆ, T., PALJETAK, H. Č., PERIĆ, M., BAREŠIĆ, A., & VERBANAC, D. - **Gut microbiota beyond bacteria-mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD**. International Journal of Molecular Sciences. ISSN: 1422-0067, (2020) 1–21.
9. WU, J., LI, Q., & FU, X. - ***Fusobacterium nucleatum* Contributes to the Carcinogenesis of Colorectal Cancer by Inducing Inflammation and Suppressing Host Immunity**. Translational Oncology. ISSN: 1936-5233, (2019) 846-851.
10. CHENG, H., GUAN, X., CHEN, D., MA, W. - **The Th17/Treg Cell Balance: A Gut**

- Microbiota- Modulated Story.** Microorganisms. ISSN: 2076-2607, (2019) 1-8.
11. YU, T., ZHOU, Y., FANG, J. - **Oral pathogen in the pathogenesis of colorectal cancer.** Journal of Gastroenterology and Hepatology. ISSN: 1440-1746, (2021) 273-277.
  12. PARTIDA-RODRÍGUEZ, O., SERRANO-VÁZQUEZ, A., NIEVES-RAMÍREZ, M. E., MORAN, P., ROJAS, L., PORTILLO, T., GONZÁLEZ, E., HERNÁNDEZ, E., FINLAY, B. B., & XIMENEZ, C. - **Human intestinal microbiota: interaction between parasites and the host immune response.** Archives of medical research. ISSN: 0188-4409, (2017) 690-700.
  13. GORADEL, N., HEIDARZADEH, S., JAHANGIRI, S., FARHOOD, B., MORTEZAEI, K., KHANLARKHANI, N., & NEGAHDARI, B. - **Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: A mechanistic overview.** Journal of Cellular Physiology. ISSN: 1097-4652, (2019) 2337-2344.
  14. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY – **Cancro colorretal: Um guia para o doente** (2016), Anticancer Fund. [Acedido a 24/04/2022]. Disponível em <https://www.anticancerfund.org>
  15. HATTA, M., HANIF, E., NEON, S. – **Pathogens and Carcinogenesis: A review,** Biology (2021), ISSN: 2079-7737 10,533 7
  16. CHEN, J., PITMON, E., & WANG, K. - **Microbiome, inflammation and colorectal cancer.** Seminars in immunology. ISSN: 10445323, (2017) 1-8
  17. LEE, S. A., LIU, F., RIORDAN, S. M., LEE, C. S., & ZHANG, L. - **Global Investigations of Fusobacterium nucleatum in Human Colorectal Cancer.** Frontiers in oncology. ISSN: 2234-943X, (2019) 1-11.
  18. CHAUSHU, S., ISRAELI, E., MANDELBOIM, O., GARRETT, W. S., & BACHRACH, G. - **Colon Cancer-Associated Fusobacterium nucleatum May Originate From the Oral Cavity and Reach Colon Tumors via the Circulatory System.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. ISSN: 2235-2988, (2020)1-12.
  19. CHENG, X., XU, X., CHEN, D., ZHAO, F., WANG, W. - **Therapeutic potencial of targeting the Wnt/B-catenin signaling pathway in colorectal cancer.** Biomedicine and Pharmacotherapy. ISSN: 0753-3322, (2018) 473-481.
  20. TAKIISHI, T., FENERO, C.I.M., CÂMARA, N.O.S., - **Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life.** Tissue Barriers. ISSN: 2168-8362, (2017)1-12.