



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Ana Domingues dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Gut Microbiota Dysbiosis: The Impact on Carcinogenic Processes and the Influence of Helminths”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Pimentel, Dr. João Cotrim e da Professora Doutora Maria do Céu Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Ana Domingues dos Santos

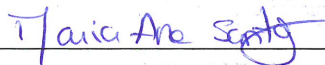
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Gut Microbiota Dysbiosis: The Impact on Carcinogenic Processes and the Influence of Helminths”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Pimentel, Dr. João Cotrim e da Professora Doutora Maria do Céu Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022

Eu, Maria Ana Domingues dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017263040, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio 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, 7 de setembro de 2022



(Maria Ana Santos)

“We keep moving forward, opening new doors, and doing new things, because we’re curious and curiosity keeps leading us down new paths.”

*Walt Disney*



## **Agradecimentos**

A Coimbra e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todas as experiências que me proporcionaram, que me ajudaram a tornar a pessoa que sou hoje, e por todas as portas que me abriram e culminam neste tão importante dia.

À Professora Doutora Maria do Céu Sousa por todo o auxílio disponibilizado e amabilidade que sempre demonstrou para comigo.

À Farmácia São Sebastião por me ter acolhido de forma profissional e por todo o apoio prestado e por me terem contribuído para o desenvolvimento das minhas competências.

Ao Hospital Distrital de Santarém e a toda a equipa farmacêutica por todos os ensinamentos e por estarem sempre disponíveis para uma palavra amiga.

Aos meus colegas estagiários, que me acompanharam durante estes meses, pelo carinho e pelo incansável espírito de equipa.

Às minhas amigas e companheiras, Fabiana, Márcia e Rafaela que tornaram o meu percurso académico tão maravilhoso e inesquecível, por estarem sempre disponíveis para me apoiarem e motivarem, por todos os momentos que passámos juntas e que levarei sempre comigo no coração, tal como vos levo a vocês.

Ao Elliot, por ser a pessoa especial que é, pelo incansável apoio, preocupação, paciência e carinho que sempre me proporcionou e por me ter motivado a fazer mais e melhor.

Às minhas primas Ana e Elisabete por me terem introduzido a cidade de Coimbra na minha vida e por me fazerem ver que sim, estes são os melhores anos das nossas vidas.

À minha família que sempre acreditou em mim e nos meus sonhos e por me terem ajudado a formar a Maria de hoje, em especial aos meus avós, às minhas tias Isabel e Maria José e aos meus primos/companheiros Maria Inês, Rafael, Santiago e João Pedro.

Por fim, mas principalmente, à minha irmã e aos meus pais por todos os esforços que fizeram e têm feito para que este dia pudesse chegar, por todo o amor, pelo constante apoio, por me incentivarem a nunca desistir e por serem o meu porto seguro.

A todas as pessoas com que tive o privilégio de me cruzar e que fizeram estes curtos 5 anos tão memoráveis,

○ meu maior e profundo obrigada!

# ÍNDICE

## PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
1. Introdução.....	10
2. A Farmácia São Sebastião.....	11
3. Análise SWOT.....	11
3.1 Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ) .....	11
a) Equipa Técnica e Integração .....	11
b) Localização e condições físicas.....	12
c) Plano de Estágio organizado .....	12
d) Relação com os utentes.....	13
e) Diversidade de serviços e cuidados de saúde prestados pela farmácia.....	13
i) Testagem à COVID-19.....	14
ii) Medição de Pressão Arterial e Frequência Cardíaca.....	14
iii) Peso e Altura.....	14
iv) Determinação de Parâmetros Bioquímicos (Glicémia e Colesterol) .....	14
v) Administração de Injetáveis.....	15
vi) Consultas de Nutrição.....	15
vii) VALORMED.....	15
viii) Programa de Troca de Seringas.....	15
ix) Cartão das Farmácias.....	16
f) Elevada produção de Medicamentos Manipulados.....	16
g) Receita eletrónica desmaterializada.....	16
3.2 Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	17
a) Reduzida formação académica em certas áreas.....	17
b) Insuficientes conhecimentos de nomes comerciais de medicamentos.....	17
c) <i>Stocks</i> reduzidos.....	18
d) Receitas manuais .....	18
3.3 Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	19
a) Formações externas.....	19
b) Contacto com outros profissionais de saúde.....	19
c) Papel do Farmacêutico.....	20
3.4 Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	20
a) Número de Estagiários.....	20
b) Descredibilização do Estagiário por parte do utente.....	21
c) Venda de MNSRM fora das farmácias.....	21
d) Contexto Socioeconómico do País e Crise no Setor Farmacêutico.....	22
e) Medicamentos Esgotados.....	22
4. Casos Clínicos .....	22
5. Considerações Finais.....	25
6. Bibliografia.....	26
ANEXOS	

## PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia HOSPITALAR

LISTA DE ABREVIATURAS.....	32
1. Introdução.....	33
2. Serviços Farmacêuticos do Hospital Distrital de Santarém (HDS).....	33
3. Análise SWOT.....	34
3.1 Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ) .....	34
a) Equipa Técnica.....	34
b) Localização do Hospital.....	35
c) Plano de estágio.....	35
d) Passagem por diversos setores e aprofundamento de conhecimentos nestes mesmos.....	37
e) Autoaprendizagem e Fontes de Informação.....	37
f) Informatização de dados e uniformização do sistema.....	38
g) Relação entre Profissionais de Saúde.....	39
3.2 Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	39
a) Duração do Estágio.....	39
b) Pouca Diversificação de Setores.....	39
c) Setores mais observacionais do que práticos.....	39
d) Falta de disponibilidade da Equipa Farmacêutica devido ao trabalho excessivo e recursos humanos escassos.....	40
e) Reduzidos conhecimentos em certas áreas da Farmácia Hospitalar.....	40
f) Pouca Autonomia.....	40
3.3 Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	41
a) Formações.....	41
b) Conhecimento sobre Medicamentos de Uso Hospitalar.....	41
c) Intervenção do Farmacêutico.....	42
3.4 Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	42
a) Falta de reconhecimento pelo Farmacêutico Hospitalar.....	42
b) Crise no Setor Farmacêutico.....	43
c) Emergência de outros Profissionais de Saúde.....	43
d) Distanciamento dos doentes devido a informatização do sistema.....	44
4. Considerações Finais.....	44
5. Bibliografia.....	45
ANEXOS	

## PARTE III – Gut Microbiota Dysbiosis: The Impact on Carcinogenic Processes and the Influence of Helminths

LIST OF ABBREVIATIONS.....	51
RESUMO .....	52
ABSTRACT.....	53
1. INTRODUCTION.....	54
2. GUT MICROBIOTA: THE HUMAN FINGERPRINT .....	55
a. What is it and how is it composed? .....	55
b. Homeostasis – The importance of a Healthy Gut.....	56

c.	Influence and Modulating Factors.....	57
i.	Age and Host Genotype.....	57
ii.	Infant Delivery and Feeding Method.....	58
iii.	Treatment with Antibiotics.....	58
iv.	Diet.....	59
d.	Roles in our Body.....	60
e.	Interactions between the Host and Microbiota .....	60
3.	HELMINTH INFECTIONS – HOW DO THEY AFFECT THE GUT? .....	61
a.	Soil-transmitted helminths .....	62
4.	GUT DYSBIOSIS AND CANCER DEVELOPMENT .....	63
a.	Colorectal cancer.....	65
b.	Gastrointestinal cancer .....	66
c.	Oesophageal cancer.....	67
d.	Pancreatic cancer.....	67
e.	Breast cancer.....	68
5.	GUT MICROBIOTA IN ANTI-CANCER THERAPY.....	69
a.	Faecal Microbiota Transplantation.....	70
b.	Probiotics.....	71
c.	Diet and Prebiotics.....	72
d.	Targeting the Tumour Microbiota.....	73
6.	FUTURE DIRECTIONS.....	74
7.	CONCLUSION/FINAL CONSIDERATIONS.....	76
8.	BIBLIOGRAPHY.....	77

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Farmácia São Sebastião

Orientada pela Dr<sup>a</sup> Ana Pimentel

## **Lista de Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**ANF** – Associação Nacional de Farmácias

**CNP** – Código Nacional de Produto

**DCI** – Denominação Comum Internacional

**DGS** – Direção Geral de Saúde

**FC** – Farmácia Comunitária

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FSS** – Farmácia São Sebastião

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MM** – Medicamento Manipulado

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**PSBE** – Produtos de Saúde e Bem-Estar

**RM** – Receitas Manuais

**SWOT** – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

## I. Introdução

O estágio em Farmácia Comunitária (FC), disponibilizado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), surge como o culminar de 5 anos de formação, com o objetivo de consolidar os conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Seguidamente, foi proposta a elaboração de um relatório no formato de análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*), de modo a consolidar as atividades e conhecimentos adquiridos durante o período de estágio.

O farmacêutico, como profissional de saúde e especialista do medicamento, apresenta um papel fundamental e de relevo no sistema de saúde. Com o passar do tempo e com a mudança de mentalidades, a FC deixou de ser apenas um espaço de dispensa de medicamentos e passou a ser muito mais. O farmacêutico de hoje em dia é ainda promotor do bem-estar tanto dos utentes a nível individual como coletivo, contribuindo para uma comunidade mais instruída para o uso responsável dos medicamentos. Desta forma, deve estar sempre presente o elevado grau de responsabilidade inerente à profissão, bem como os deveres éticos de a exercer com a maior honestidade, integridade, diligência, rigor científico, zelo e competência.<sup>1</sup>

A escolha de realizar o estágio em Coimbra deveu-se à proximidade da faculdade e por sugestões de colegas anteriores que recomendaram por ser uma área onde é possível ter a experiência completa. Assim, o meu estágio em FC realizou-se na Farmácia São Sebastião (FSS), entre os meses de janeiro e abril de 2022, com a duração de 648h e sob a orientação da Dra. Ana Pimentel e de toda a excecional equipa de farmacêuticos. Com esta oportunidade consegui conhecer a profissão e as tarefas destinadas ao um farmacêutico comunitário, bem como contactar com o circuito do medicamento envolvente.

A FSS é uma farmácia familiar que demonstra uma grande empatia e proximidade pelos utentes que habitualmente a frequentam, muitos dos quais regulares há vários anos, sendo digna de reconhecimento pelos mesmos. É também uma farmácia adaptada aos tempos modernos e atuais, com facilidade de fidelização de novos clientes devido ao atendimento de excelência que proporciona.

Ao longo do relatório vão ser abordados os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças referentes ao estágio curricular em FC, desenvolvendo e explicando o motivo pelas quais as considero relevantes.

## **2. A Farmácia São Sebastião (FSS)**

A FSS, localizada no centro de Coimbra é uma farmácia familiar sob a direção técnica da Dra. Ana Pimentel. A equipa é maioritariamente constituída por farmacêuticos, de diversas faixas etárias, o que é uma grande vantagem pois permite a uma maior variedade de utentes identificarem-se com os trabalhadores. Assim, a proprietária e Diretora Técnica, optou por juntar uma equipa de 4 farmacêuticos, para que, assim, as necessidades dos utentes sejam mais bem atendidas. De tal modo, a equipa é ainda composta, pela Dra. Cidália Roxo, Dr. João Pinto e Dra. Mariana Ribeiro. De salientar que existe, também, um grande apoio à FFUC pois muitos estagiários escolhem a FSS como o local de aplicação dos conhecimentos práticos, visto que se trata da escolha de muitos colegas para realizarem a etapa final do percurso académico.

De forma a satisfazer as necessidades de todos os tipos de utentes, a FSS possui um horário de funcionamento alargado. Assim, está em funcionamento de Segunda a Sexta-feira das 8h30 às 20h e, aos sábados das 9h às 14h, sem interrupções durante estes períodos, permitindo aos utentes acederem às instalações tanto na hora de almoço como no período pós-laboral. Para além disso, no concelho de Coimbra, existem sempre duas farmácias abertas 24h, incluindo domingos e feriados. Por rotatividade, a FSS está de serviço, por norma, uma vez por mês e, portanto, é sempre necessário aumentar a quantidade de alguns medicamentos e produtos mais recorrentes nestes dias.

## **3. Análise SWOT**

Uma análise SWOT é uma ferramenta de estratégia, permite auxiliar a identificação de 4 pilares, tendo em consideração fores internos: Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*) e fatores externos: Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), de forma a maximizar o potencial das forças e oportunidades, minimizando o impacto das fraquezas e ameaças. Assim, uma correta análise SWOT sustenta a reflexão sobre o período de estágio decorrido na FSS. (ANEXO I)

### **3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)**

#### **a) Equipa Técnica e Integração**

A equipa da FSS é, sem dúvida, um dos pontos de importante realce, pois é composta por um leque de farmacêuticos que me transmitiram diferentes tipos de conhecimentos, dos quais estou muito grata. No início a integração foi desafiante, no entanto, a equipa deixou-me



sempre à vontade para todas e eventuais questões que me surgissem e foram sempre bastante prestáveis, acompanhando-me durante todo o período de estágio. Todos os elementos tiveram um papel muito importante na minha aprendizagem, pelos quais estou muito grata, pois contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional enquanto futura farmacêutica.

#### b) Localização e Condições Físicas

A FSS encontra-se numa localização privilegiada, em Coimbra, estando no local central e de fácil acesso, o que leva à farmácia uma grande heterogeneidade de utentes, tanto de diferentes idades como de afeções patológicas. Isto possibilita a aplicação de uma diversidade de conhecimentos adquiridos teoricamente, preparando-nos melhor enquanto futuros Farmacêuticos. A FSS possui um espaço renovado e moderno, equipada da melhor forma, servindo tanto os trabalhadores como os utentes, o que facilita bastante o dia-a-dia da equipa.

#### c) Plano de Estágio Organizado

A farmácia desenvolveu um programa de estágio adequado ao progresso dos conhecimentos e complexidade de tarefas. Inicialmente, houve uma adaptação ao espaço e aos diferentes locais da farmácia, de modo a ser mais fácil localizar onde se encontravam os medicamentos, dispositivos médicos, produtos de saúde e bem-estar (PSBE), cosméticos, entre outros. A primeira semana incidiu muito sobre pesquisa, com recurso a plataformas informativas, pesquisas de produtos e *e-learning*. Para além disso, este tempo foi fundamental para aprofundar os conhecimentos na cedência de Medicamentos Não sujeitos a Receita Médica (MNSRM), percebendo em que situações são utilizados, qual a frequência, posologia e outros cuidados. Seguidamente, passamos a realizar a entrada e receção de encomendas. Esta tarefa, tal como muitas outras, é feita com o auxílio do sistema informático SIFARMA®, onde é possível consultar a fatura da encomenda e conferir se os produtos entregues são os existentes neste documento, através da leitura do QR code, único para cada item. É de extrema importância conferir também se o preço marcado na embalagem corresponde ao preço introduzido no sistema, bem como verificar/atualizar a data de validade. Após a receção da encomenda, os estagiários estavam responsáveis pela devida arrumação e aprovisionamento dos produtos, o que permitia estabelecer contacto com os nomes comerciais e auxiliava o futuro atendimento ao público, pois era mais fácil saber onde estes se encontravam.

Frequentemente, alguns produtos necessitavam de ser devolvidos, seja devido a erros causados pelo fornecedor ou pela farmácia. Os motivos para uma devolução são vários,

podendo ser devido a uma embalagem danificada ou incompleta, fora de prazo ou validade curta, produto não pedido ou pedido por engano, entre outras. Por vezes, medicamentos e produtos farmacêuticos são retirados do mercado por ordem do detentor da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou pelo INFARMED, tendo de ser recolhidos e devolvidos. Para estas situações, é criada uma nota de devolução onde se seleciona o fornecedor, o número da fatura, qual o produto a ser devolvido e o motivo. Após esta etapa, a devolução é recebida pelo distribuidor para posterior envio ao fornecedor e, este pode emitir uma nota de crédito, cujo valor será descontado na fatura seguinte, pode substituir o produto, ou em raras exceções, pode não aceitar o produto devolvido. Esta última situação irá, inevitavelmente, acarretar custos desnecessários para a farmácia, pois o produto não é pretendido para ser vendido na farmácia. Estas tarefas e outras, apesar de simples, implicam uma elevada responsabilidade, pois não se pretende erros nos preços, nem produtos fora de prazo, tanto por uma questão de segurança para o utente, como para evitar desperdícios.

A dificuldade e complexidade das tarefas foi aumentando, passando por conhecer as melhores técnicas de medição de parâmetros bioquímicos e execução nos utentes, aplicação de estratégias de venda e *marketing* entre outras. Todas estas etapas culminaram no atendimento ao público, sob supervisão de um farmacêutico. Posteriormente e com a prática, a equipa confia em nós para realizarmos o atendimento com autonomia, estando sempre disponíveis para ajudar com qualquer dúvida que surgisse.

#### d) Relação com os Utentes

Por ser uma Farmácia no centro de uma pequena parte de Coimbra, os utentes moram no seu redor e frequentam a FSS habitualmente. Isto permite que sejam criados laços com os utentes e há sempre uma preocupação acrescida com o seu bem-estar, permitindo, também, um acompanhar mais próximo e cuidado das suas medicações. A equipa mostrou-me a importância de cuidar destes utentes da melhor forma, lembrando-os de como tomar a medicação corretamente e auxiliar no que necessitassem pois, muitos destes utentes, vivem sozinhos e veem o farmacêutico como um profissional de confiança com que podem partilhar os seus problemas e muitas das suas histórias de vida.

#### e) Diversidade de serviços e cuidado de saúde prestados pela FSS

São inúmeros disponíveis à população, de modo a fornecer cuidados de saúde melhores e mais completos. Existe uma constante preocupação da FSS com os seus utentes, melhorando a sua qualidade de vida e promoção para a saúde. Entre eles encontram-se:

#### i. Testagem à COVID-19

Com o instaurar da pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, as farmácias foram chamadas a colaborar na testagem à doença COVID-19 para que fosse aliviada um pouco da pressão existente nos laboratórios e hospitais. Assim, este trata-se de um serviço de saúde prestado pelas Farmácias em que se realiza um dos três métodos de testagem – teste rápido de antigénio (TRAg) – que permite a deteção de proteínas específicas. Este teste implica elevados parâmetros de qualidade e formação técnica por parte do operador para que a amostra seja bem recolhida e, posteriormente, corretamente analisada.

No meu caso, como já tinha participado na testagem realizada à população universitária no ano letivo anterior, foi mais acessível enquadrar-me neste novo serviço prestado pela FSS. Desta forma, tive a oportunidade de testar alguns utentes e analisar os seus resultados.

#### ii. Medição da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Ao contrário de muitas farmácias que disponibilizam uma máquina para a determinação destes parâmetros, na FSS a equipa que mede diretamente ao utente para que seja prestado o devido aconselhamento de acordo com os resultados obtidos. Estas medições são realizadas no gabinete, devidamente equipado, onde se encontra também uma tabela com os valores estabelecidos pela Direção Geral de Saúde (DGS).

#### iii. Peso e Altura

Na FSS, na zona de atendimento, existe uma balança eletrônica onde é possível obter informações acerca do peso, altura, bem como índice de massa corporal (IMC) do utente. Cada vez mais a obesidade é vista como um problema emergente na sociedade e é fundamental controlar o IMC para que não sejam, depois, necessárias medidas farmacológicas.

#### iv. Determinação de Parâmetros Bioquímicos (Níveis de Glicémia e Colesterol)

Geralmente, as medições dos níveis de glicemia são pedidas por doentes diabéticos de forma a manterem estes valores controlados. Assim, no aparelho utilizado na FSS são colocadas tiras de teste que, em contato com a amostra de sangue permitem obter o valor da glicemia, quer esta seja em jejum (pelo menos 8h) ou em pós-pandreal. De seguida, os resultados são comparados com os valores de referência fornecidos pela DGS. A medição do colesterol, apesar de não ser tão frequente, também é um serviço oferecido pela FSS. É de extrema relevância o controlo desta medição pois é um dos fatores de risco para doença

cardiovascular. Após a correta medição, e tendo em conta o historial clínico do utente, os resultados são comparados com as normas de orientação da DGS, disponíveis no Gabinete da farmácia.

#### v. Administração de Injetáveis

Na FSS, os utentes podem recorrer a este serviço de modo a facilitar a administração de vacinas que não estão incluídas no Plano Nacional de Vacinação. Aquando da sua aquisição, é necessário registar no SIFARMA® o Código Nacional de Produto (CNP), a validade e o farmacêutico que vai proceder à administração, de modo a garantir o maior nível de segurança.

#### vi. Consultas de Nutrição

A farmácia dispõe, recentemente, de um novo serviço, em parceria com a marca *EasySlim*®, onde, todas as terças feiras, uma nutricionista se desloca à FSS para prestar os seus serviços. Após uma primeira avaliação nutricional, os utentes são encaminhados para um plano, consoante as suas necessidades e objetivos.

#### vii. Valormed

O Valormed é uma associação sem fins lucrativos, criada em 1999, responsável pela “gestão de resíduos e embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica”<sup>2</sup>. São disponibilizados aos cidadãos contentores nas farmácias comunitárias que, uma vez cheios, são selados e entregues aos distribuidores de medicamentos e, posteriormente, para centros de triagem de resíduos onde é realizada a reciclagem de materiais e incineração segura dos restantes, nomeadamente restos de medicamentos<sup>3</sup>. Na FSS, o meio ambiente também é uma preocupação e, portanto, faz todo o sentido a aderência a este programa de gestão de resíduos.

#### viii. Programa de Troca de Seringas

Implementado em 1993, este programa permite dispensar estes “kits” em troca de seringas usadas e, assim, possibilita uma redução na transmissão de seringas entre utilizadores de drogas injetáveis. Posto isto, tem-se verificado uma diminuição de casos de infeção pelo Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH) pois, com estes “kits”, tenta-se eliminar a transmissão endovenosa e sexual de infeções<sup>4</sup>. O *kit* é constituído por “duas seringas, dois toalhetes desinfetantes, um preservativo, duas ampolas de água bidestilada, dois filtros, dois recipientes

para preparação da substância, e duas carteiras de ácido cítrico e um folheto informativo, em troca de seringas”.<sup>5</sup>

#### ix. Cartão das Farmácias

O “Cartão Saúde”, disponibilizado pelas farmácias portuguesas é um serviço de fidelização dos utentes que consiste no acumular de pontos após compras de PSBE, MNSRM e serviços farmacêuticos. Cada euro em compras equivale a 1 ponto que podem ser utilizados sob a forma de vales nas visitas seguintes ou trocados por produtos do catálogo<sup>6</sup>. A FSS, por estar inserida no grupo das Farmácias Portuguesas, disponibiliza este serviço, oferecendo aos seus utentes descontos e produtos que estes necessitem.

#### f) Elevada produção de Medicamentos Manipulados (MM)

Nos dias de hoje a venda de manipulados tem vindo a diminuir, pois os produtos suscetíveis de serem preparados na farmácia já se encontram comercializados pela indústria farmacêutica. Assim, são poucas as situações que requerem a administração de um MM, sendo estes aplicados em situações bastante específicas.

A FSS tem uma grande aposta na produção de MM, apresentando um laboratório devidamente equipado para os efeitos de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo de MM. Deste modo, muitas farmácias de vários pontos do país fazem a requisição deste tipo de produtos à FSS, pois não apresentam as condições para os preparar. Por serem tarefas de elevada responsabilidade e rigor, apenas me foi possível observar a preparação, sendo um dos exemplos de MM observados as cápsulas gelatinosas de sulfato de zinco. No entanto, contribuí nos cálculos das doses a preparar e na rotulagem das embalagens. É obrigatório que cada MM apresente um número de lote de modo a permitir a sua rastreabilidade e necessário que a farmácia possua documentação de suporte para registo das preparações efetuadas, registo de movimentos de matérias-primas<sup>7</sup>. Todas as etapas envolvidas na obtenção de um MM, como a manipulação das matérias-primas, bem como a verificação de qualidade são responsabilidades exclusivas do farmacêutico.

#### g) Receitas Electrónicas Desmaterializadas

Uma das mais-valias que a tecnologia trouxe à prática farmacêutica foram as receitas electrónicas desmaterializadas. Por não ser necessário interpretar a escrita manual do médico, é possível reduzir erros e riscos de prescrição e, como a prescrição é feita por Denominação Comum Internacional (DCI) para cada componente, é possível aceder, no SIFARMA®, a

genéricos e medicamentos de marca com o princípio ativo em causa. É também vantajoso na medida em que evita o preenchimento manual do número da receita, regime de comparticipação, entre outras parcelas. Para além disso, o utente pode apenas comprar os medicamentos que necessita, sem levar todos os componentes da receita, o que se pode tornar um encargo bastante dispendioso.

### **3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)**

#### a) Reduzida formação académica em certas áreas

Apesar dos vastos conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de formação em diversas áreas, não são suficientes em áreas como dermocosmética, nutrição, colírios e veterinária, havendo uma certa insegurança no aconselhamento destes produtos. A preparação durante o período de MICF não faz, muitas vezes, a ponte entre a parte teórica e a realidade profissional experienciada na farmácia comunitária. A unidade curricular “estágio curricular”, pertencente ao plano de estudo, é fundamental para a preparação e formação a nível profissional. No entanto, existe uma responsabilidade acrescida, pois os utentes estão dependentes das nossas ações que podem seriamente afetar a sua saúde. Desta forma, existe sempre um certo receio de errar, dificultando a aprendizagem.

#### b) Dificuldade em associar princípios ativos a nomes comerciais de medicamentos

Durante o período de MICF, a formação incidia, essencialmente, sobre nomes de substâncias/princípios ativos, designados por DCI, não havendo um contacto com os nomes dos medicamentos comercializados ou de “marca”. Este facto tornou-se uma limitação ao nível do atendimento ao público, pois não conseguia fazer uma associação imediata do medicamento à sua substância. Vários fatores tornaram esta tarefa ainda mais desafiante, visto existirem diversas marcas para o mesmo princípio ativo, juntamente com o facto de o utente não reconhecer a sua medicação se for mencionada por DCI. Muitas vezes, tornou-se também desafiante esclarecer o utente sobre o mito de o medicamento de marca ser mais seguro e eficaz que o correspondente genérico.

Felizmente, com o decorrer do estágio e com o contacto mais frequente com os medicamentos, tornou-se cada vez mais fácil esta associação, permitindo uma maior fluidez no atendimento após ultrapassada esta dificuldade.

c) Stocks reduzidos

Com o desenvolvimento tecnológico e científico, a quantidade de medicamentos e formas farmacêuticas disponíveis tem vindo a aumentar a passos largos. Desta forma, torna-se impossível, tanto por motivos financeiros como de espaço, armazenar na farmácia todo os medicamentos e outros produtos comercializados, sendo preciso fazer escolhas adequadas às necessidades da FSS. Muitas das vezes, os utentes pretendiam levantar todas as embalagens referidas na receita ou até um laboratório específico que poderia não existir na farmácia. Nesta última situação, devido ao facto de os utentes estarem habituados a certas embalagens e laboratórios, muitas das vezes, tornava-se difícil contornar o facto de esses não estarem disponíveis, o que impossibilitava a continuação do ato farmacêutico. Exigia de nós uma certa agilidade e empenho em explicar ao utente que as alternativas existentes na FSS possuíam o mesmo princípio ativo, mesma indicação terapêutica, dosagem, eficácia e segurança e, quando se tratava de genéricos, ofereciam a vantagem de um preço mais reduzido.

Para além dos medicamentos, era também impossível ter *stock* de todo os PSBE e cosméticos, havendo algumas lacunas em certas gamas. No entanto, apesar de estes produtos poderem não estar disponíveis para venda imediata, havia sempre a possibilidade de os encomendar aos distribuidores, desde que não estivessem esgotados.

d) Receitas manuais (RM)

Numa era cada vez mais digital e informatizada, tornou-se recorrente o uso de receitas eletrónicas materializadas e receitas sem papel. No entanto, apesar de cada vez menos frequentes, ainda são utilizadas receitas manuais, segundo certas justificações e exceções: “falência informática, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição no domicílio e até 40 receitas/mês”<sup>8</sup>.

Durante o estágio na FSS, surgiram várias RM e percebi que não são práticas, acabam por atrasar alguns atendimentos e são muito suscetíveis à ocorrência de erros pois dependem da interpretação da caligrafia do médico prescriptor. Assim, face a uma RM, é essencial verificar o prazo de validade, o plano de comparticipação, vinhetas do médico e instituição de saúde, nome e número de utente, qual a justificação para o uso deste tipo de receita e quantas embalagens foram prescritas (ANEXO 2). Ao contrário das receitas eletrónicas, estas colocam a responsabilidade no farmacêutico na medida em que existe uma série de elementos que necessitam de atenção, para que nem o utente nem a farmácia acabem prejudicados. Se algum dos passos acima indicados estiver em falta e a receita for aceite pelo farmacêutico, estamos a colocar em risco a não devolução da comparticipação para a farmácia, levando a custos

desnecessários. Para além disso e mais grave ainda é a caligrafia dúbia de muitos médicos, que podem levar à dispensa errada dos medicamentos, com possíveis consequências na saúde dos utentes.

### **3.3 Oportunidades (*Opportunities*)**

#### a) Formações Externas

Ao longo de todo o período de estágio foi-me possibilitada a oportunidade de assistir a diversas formações, tanto presenciais como em formato *online*. Os temas eram bastante variados, desde gamas completas de certas marcas ou até lançamentos de novos produtos no mercado. Considero estas formações de extrema relevância e importância, pois permitem aprofundar conhecimentos em áreas e patologias em mais detalhe, bem como ficar a conhecer novos produtos que iriam entrar no mercado. Para além disso, as formações permitiam também melhorar o atendimento pois ajudaram-me a aconselhar os produtos da melhor forma. Não menos importante, foi também incentivado que recorressemos a cursos *e-learning* disponíveis em várias plataformas, nomeadamente a plataforma *online* da Associação Nacional de Farmácias (ANF) que disponibiliza *webinars* e pequenos cursos praticamente todas as semanas acerca dos mais variados temas e com a presença de especialistas dessas áreas.

#### b) Contacto com outros profissionais de saúde

Em âmbito de farmácia comunitária, existe um grande contacto com profissionais de saúde de diversas áreas, nomeadamente, armazenistas, distribuidores grossistas de medicamentos, delegados de informação médica e profissionais como nutricionistas. É fundamental que a comunicação entre os vários integrantes do circuito do medicamento esteja bem articulada, de modo a proporcionar o melhor atendimento possível aos utentes. Os delegados de informação médica também têm um papel marcante no dia-a-dia de uma farmácia. Estes representam certo laboratório ou marca e apresentavam à equipa da farmácia a gama de produtos ou certas campanhas, apontando todas as suas vantagens inerentes, tanto para a farmácia como para os utentes. Estas visitas por partes dos delegados permitiram perceber o enquadramento das marcas e gamas nas vendas da farmácia, bem como melhorar o aconselhamento destes, consoante as necessidades dos utentes.



### c) Papel do Farmacêutico

Na sociedade e de forma geral, o papel do farmacêutico é bastante valorizado e é visto como um profissional de saúde de confiança. O farmacêutico alcançou uma posição de relevo junto da comunidade e é quem tem contacto mais direto com os utentes, permitindo um acompanhamento mais próximo e mais cuidado. O aconselhamento prestado nada se assemelha aquando, por exemplo, da compra de cosméticos e PSBE em superfícies comerciais, pois não existe um profissional qualificado para realizar um aconselhamento seguro.

Para além disso, tem havido grande desenvolvimento da automedicação, o que permitiu aos utentes obter certos medicamentos sem a necessidade de receita médica. O mercado dos medicamentos auto prescritos é comandado por experiências positivas anteriores, passando a seleccionar o mesmo medicamento sempre que surjam sintomas semelhantes <sup>9</sup>. No âmbito do estágio em FC é bastante comum surgirem utentes com recomendações de terapêuticas feitas por amigos e familiares. No entanto, é importante lembrar que todos somos diferentes e, o que teve efeito benéfico para uma pessoa, pode não vir a ter para outra. O farmacêutico, como especialista do medicamento, é o agente de saúde pública com mais influência na automedicação, sendo o seu papel aconselhar e educar o utente, nomeadamente alertando para possíveis interações, contraindicações e para os efeitos secundários mais frequentes. Para além disso, é também fundamental saber reconhecer uma situação mais grave, onde é necessário intervenção médica. Deve-se orientar o utente a como e quando tomar estes medicamentos, para que o risco não supere o benefício.

Durante o período de estágio, senti que os utentes valorizavam a opinião e aconselhamento da equipa farmacêutica, tendo bastante confiança no nosso trabalho.

## **3.4 Ameaças (*Threats*)**

### a) Número de Estagiários

É na cidade de Coimbra que a maioria dos alunos da FFUC decidem realizar o estágio curricular em farmácia comunitária e, devido ao número de farmácias na cidade relativamente ao número de alunos, as farmácias acabam por acolher mais do que um estagiário. Durante grande parte do período de estágio, éramos apenas dois estagiários, mas, devido ao número reduzido de tarefas e ao número habitual de utentes que a FSS recebe, a Dra. Ana Pimentel sugeriu dividirmos o tempo entre nós, de modo passarmos o menor tempo possível em simultâneo, otimizando o tempo de estágio e tentando que nenhuma de nós saísse prejudicada. No entanto, com a entrada de um terceiro e quarto estagiários foi mais notório o número algo excessivo de colaboradores agregados no espaço da farmácia, o que tornava, muitas

vezes, difícil a passagem e deslocação para as diferentes áreas. Na minha opinião, se o número de estagiários não fosse tão elevado, existiria uma maior oportunidade de lidar com mais utentes e, conseqüentemente, ter um estágio mais completo. No entanto, realço o esforço de toda a equipa em tornarem a experiência de estágio o melhor possível, contribuindo sempre com tarefas e conhecimentos extremamente úteis e valiosos.

#### b) Descrédibilização do Estagiário por parte do utente

O estatuto de estagiário é, muitas das vezes, descrédibilizado em relação aos restantes elementos da equipa. Por ser uma farmácia de uma zona habitacional, os utentes veem nos farmacêuticos da FSS pessoas de confiança com quem podem contar. Perceptivelmente, ao serem atendidos por um estagiário, não existe o grau de familiaridade que geralmente existe. No entanto, isto não invalida que o atendimento seja menos profissional, especialmente quando existe uma constante supervisão por parte dos farmacêuticos. Enquanto estagiária, o objetivo principal é de adquirir conhecimentos, mas, alguns utentes, preferiam ser atendidos por membros da equipa mais experientes, impedindo-me de sequer tentar providenciar um correto atendimento. Em outros casos, o meu aconselhamento era descrédibilizado e, os mesmos conselhos apenas eram válidos se ditos por um dos farmacêuticos. Para além disso, quando pedia auxílio no atendimento, alguns utentes pareciam focar a sua atenção apenas no farmacêutico, o que não me possibilitou terminar atendimentos mais desafiantes de forma independente, e de mostrar que o estagiário também é merecedor de confiança.

#### c) Venda de MNSRM fora das Farmácias

É longa a lista de dificuldades que as farmácias portuguesas atravessam diariamente e, com a implementação do Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto foi definido que “alguns medicamentos para uso humano, (...), vulgarmente designados por MNSRM, podem ser comercializados fora das farmácias”<sup>10</sup>, deixando de ser vendidos exclusivamente nestas. Desta forma, parafarmácias e outros locais de venda de MNSM tornaram-se concorrentes das farmácias pois competem com preços mais acessíveis, e com uma maior oferta de produtos. No entanto, estes locais falham em promover um atendimento e aconselhamento de qualidade, visto que não são profissionais de saúde especializados.

Por um lado, esta temática torna-se problemática pois muitos utentes regulares das farmácias deslocam-se agora a estes estabelecimentos para adquirir MNSRM, o que prejudica financeiramente a farmácia e os seus funcionários por não conseguirem competir com os preços praticados em grandes superfícies comerciais. Para além disso, o Decreto-Lei

implementado em 2005 veio também tornar mais acessível a automedicação que, se não for devidamente aconselhada, pode ter impactos negativos no utente e na saúde pública.

d) Contexto Socioeconómico do País

A conjuntura atual do País é, sem dúvida, uma ameaça à atividade farmacêutica, na medida em que não permite aos utentes terem poder de compra suficiente para adquirir os seus medicamentos essenciais. Infelizmente, muitas das pessoas medicadas veem-se obrigadas a escolher quais os medicamentos a levar, colocando saúde em risco. Por outro lado, as farmácias também são afetadas pois não conseguem disponibilizar a diversidade de *stock* que com certeza desejariam. No fim de tudo, o farmacêutico não dispõe das condições ideais para promover a saúde pública da melhor forma. No entanto, apesar de todas as limitações impostas à atividade farmacêutica, a saúde e o bem-estar do utente nunca podem ser colocados em causa, tendo como obrigação prestar os melhores cuidados de saúde e não perder a confiança que os utentes têm vindo a depositar nos farmacêuticos.

e) Medicamentos Esgotados

Durante o estágio foram vários os medicamentos que não se encontravam disponíveis, tanto no *stock* da FSS, como nos armazéns e/ou laboratórios destes. Esta é uma realidade constantemente vivenciada pelas farmácias portuguesas e não é uma situação agradável nem para o farmacêutico nem para o utente. Certos utentes habituam-se a certos laboratórios/marcas e é difícil para estes mudarem, devido a crenças que “só aquele funciona comigo”. Para além disso, por não ser possível indicar se estariam novamente disponíveis, podem existir certas dúvidas em como substituir a medicação, de forma a não prejudicar o utente. Trata-se não só de uma questão humanitária, como de descredibilização do farmacêutico e, no meu caso como estagiária, pois nem sempre confiavam na nossa palavra.

## **4. Casos Clínicos**

a. Caso Clínico I

Joana, jovem com 25 anos, procura o farmacêutico local pois teve uma relação sexual desprotegida. Encontra-se um tanto agitada e receosa pois nunca tomou contraceção oral de emergência. Questionei a utente se a relação tinha ocorrido há menos de 72 horas, quando tinha sido e se toma contraceptivos orais. Indicou-me que a relação tinha sido na noite anterior e, apesar de tomar a pílula, confessa que não tem sido regular nas tomas e até houve o

esquecimento de duas. Após algumas questões, percebi também que já não estava nos primeiros 3 dias do ciclo menstrual e na iminência de ter havido fecundação, recomendei a toma única de 1,5 mg de levonorgestrel. Referi também que poderia sentir alguma fadiga, náuseas, ligeira dor abdominal e cefaleias <sup>11</sup>. Para além disso, realcei que, em caso de haver vômitos nas 3 horas após a toma, a dose deve ser repetida.

#### b. Caso Clínico 2

Maria, de 39 anos dirige-se à farmácia pois, com o arrefecer do tempo, queixa-se com garganta irritada, dor de cabeça, nariz entupido e até alguma tosse produtiva. De acordo com os sintomas referidos, aconselhei um anti-inflamatório e analgésico local (flurbiprofeno), em forma de pastilhas para a garganta, juntamente com uma combinação de descongestionante nasal (pseudoefedrina) e analgésico sistémico (paracetamol), para que pudéssemos também tratar a dor de cabeça. Para além disso, recomendei um xarope para a tosse constituído por um agente fluidificante das secreções (cloridrato de bromexina). No entanto, a utente não pretendia uma conta tão avulsa pelo que questionou se não existiria um medicamento que fizesse efeito sem necessitar de tomar tanto medicamento. Sugeri, então uma associação de princípios ativos, composta por paracetamol, cloridrato de fenilefrina e guaifenesina, expetorante que vai auxiliar o combate à tosse.

#### c. Caso Clínico 3

Tereza, de 56 anos, desloca-se à Farmácia pois reparou que tinha algumas “pintas brancas” na área vaginal, que estavam a despoletar bastante comichão. Após algumas questões sobre a possível origem da infeção, relata que está a ser medicada com um antibiótico. Esta classe de medicamentos apresenta como efeito secundário a desregulação da flora vulvo-vaginal, sendo frequente o aparecimento de candidíase vaginal. Confessa também que comprou roupa interior nova e sente que o material desta pode estar a piorar a infeção.

Assim, recomendei a aplicação tópica de clotrimazol 10 mg/g, durante 6 dias, ao deitar, pois, é quando a absorção está aumentada. Sugeri, também, uma solução de higiene íntima para repor o pH vaginal. Realcei também que deve dar preferência a roupa interior de algodão e, para tentar prevenir uma próxima infeção, deveria considerar a toma de prebióticos e probióticos, de forma a repor a flora vulvo-vaginal, possivelmente afetada pelo antibiótico.

d. Caso Clínico 4

Sandra, de 32 anos, vem à farmácia muito preocupada pois a filha de 7 anos está com diarreia há 3 dias e não sabe o que fazer. Suspeita ter sido de algo que comeu nas férias ao Brasil, onde estiveram na semana passada. Sugeri a toma de probióticos contendo *Saccharomyces boulardii*, levedura que tem como função a manutenção e o equilíbrio da flora intestinal. O tratamento deve ser continuado durante 5 dias, tomando entre uma cápsula 3x ao dia. Reforcei a importância de medidas não farmacológicas como a reposição de líquidos através de soluções de rehidratação oral, contendo glucose, para a absorção de eletrólitos e bicarbonato, para a correção da acidose. Salientei que estas soluções, após preparação, podem ser conservadas por 24 horas no frigorífico, de modo a não ocorrer contaminação.

e. Caso Clínico 5

Pedro, de 45 anos, procura a farmácia para obter a sua medicação habitual para a hipertensão e *Diabetes mellitus*. Mais tarde, relata que viu na televisão um anúncio de um tratamento para deixar de fumar e gostaria de saber mais informações e conselhos. Tratava-se de um tratamento inovador, sem nicotina, indicado para a cessação tabágica e redução do desejo de fumar -*Dextazin*<sup>®</sup>, com 1,5 mg de citisiniclina e consiste num tratamento rápido de 25 dias com apenas uma embalagem (ANEXO3). Após mais algumas informações, percebi que o utente estava motivado para iniciar o tratamento pois sente que a quantidade de cigarros que fuma diariamente estava a ter um impacto muito negativo na sua rotina diária. Alertei o utente para os possíveis sintomas de abstinência, como insónias e distúrbios do sono, ansiedade, aumento do apetite, tosse e fácil irritação. No entanto, esta molécula inovadora permite minimizar estes sintomas, o que se traduz numa enorme vantagem, com maior adesão ao tratamento. O utente, quando inicia o tratamento (dia 1), a citisiniclina subsistiu a nicotina até ao dia 4 e para ser eficaz, é fundamental que o utente deixe de fumar ao 5º dia de tratamento, Dos dias 6 a 24, a citisiniclina mantém os níveis moderados de dopamina no organismo, bloqueando os efeitos de reforço positivo da nicotina e atenuando os sintomas de abstinência. O tratamento termina, depois, no dia 25º de uso. Dispensei um cartão onde o utente consegue acompanhar as tomas diárias, de modo a melhorar a adesão à terapêutica (ANEXO 4). Importante ainda saber que tratamentos para a cessação tabágica levam a variações de glicémia e tensão arterial. É, então, necessária uma monitorização adicional destes parâmetros, especialmente em utentes com estas patologias. Se o tratamento não for bem-sucedido, é possível retomar 2 a 3 meses depois.

## 5. Considerações Finais

O estágio curricular na FSS foi uma experiência em que aprendi bastante e onde evolui a nível pessoal e como futura profissional. De todos os conhecimentos, realço o papel do farmacêutico na sociedade e na prestação de cuidados aos cidadãos. Esta etapa final da nossa formação académica é essencial para formar futuros farmacêuticos e é aqui que aprendemos as bases e competências necessárias que nos tornam profissionais de valor, completos, responsáveis, capazes de prestar o melhor aconselhamento e cuidados de excelência, pois todos os utentes são dignos do melhor que o farmacêutico consiga providenciar.

Compreendi que a profissão de farmacêutico comunitário passa muito mais por realizar atendimentos ao balcão e dispensa de medicamentos. A maior parte das tarefas diárias são de *backoffice*, sendo também fundamentais bases nas áreas de gestão, *marketing* e garantia de qualidade, que requerem um farmacêutico multifacetado e adaptável a diferentes situações. Para além disso, não só do que se aprende nos livros se faz o farmacêutico. Muitas das vezes, o atendimento passa pela comunicação acessível e de conseguir perceber qual a melhor abordagem para utente. Por vezes, muito mais do que dispensar medicamentos com segurança, o papel do farmacêutico passa por não dispensar de tudo e apenas sugerir medidas não farmacológicas ou, em situações mais graves, a referência para o médico.

O farmacêutico tem vindo cada vez mais a ter uma voz ativa e influente na comunidade e devemos fazer tudo para que esta confiança não seja quebrada. Como profissional de saúde e especialista do medicamento, o farmacêutico tem a responsabilidade de investir de forma continuada e atualizada em formação diversa, de modo a prestar os melhores cuidados de saúde, transmitindo informações e conselhos necessários para o uso responsável dos medicamentos e produtos de saúde. Não podemos nunca esquecer o valor, rigor e responsabilidade exigidas à profissão e, em especial à área da FC. Todos os dias dezenas de utentes entram pela porta de uma farmácia na esperança de encontrarem um profissional qualificado, atento e empático com as situações, sendo este, muitas vezes, o primeiro e último profissional de saúde a contactar com o utente. Assim, atingimos uma posição privilegiada com os utentes e uma proximidade inigualável com quem visita a farmácia frequentemente.

Concluo com uma nota de agradecimento a toda a equipa da Farmácia São Sebastião por toda a paciência, ensinamentos e por me fazerem olhar para a profissão de farmacêutico comunitário e para o nosso tão importante papel com outros olhos. Todas as expectativas que tinha antes do início do estágio foram mais que superadas e acabo o período de estágio com grande interesse, motivação e vontade de ingressar esta incrível área de atuação farmacêutica.

## 6. Bibliografia

1. REPÚBLICA, Diário - Ordem Dos Farmacêuticos - Código Deontológico. 2021.
2. VALORMED - **Quem Somos** [Consultado a 17 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
3. VALORMED - **Processo** [Consultado a 17 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
4. ANF - Programa de Troca de Seringas nas Farmácias. 2008) 2–3.
5. DIÁRIO DE NOTÍCIAS - **2,40 euros por cada «kit» dispensado nas farmácias em troca de seringas** [Consultado a 15 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.dn.pt/portugal/240-euros-por-cada-kit-dispensado-nas-farmacias-em-troca-de-seringas-5529181.html>
6. PORTUGUESAS, Farmácias - **Como Funciona o Cartão Sáuda?** [Consultado a 17 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/vantagens-exclusivas#Como-Funciona>
7. JOSÉ SANTOS, Henrique *et al.* - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). **Conselho Nacional da Qualidade**,. 3ªEdição:2009 53.
8. INFARMED - Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 3. 2014) 1–23.
9. SOARES, Maria Augusta - **Medicamentos não prescritos: Aconselhamento Farmacêutico**. 2nd. ed. Lisboa : Associação Nacional das Farmácias, 2002. ISBN 972-98579-8-9.
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto. **Diário da República**. 1ª Série:156 (2005) 4763–4765.
11. RICHTER, Gedeon - Levonorgestrel 1,5 mg: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 06-08-2021 pelo INFARMED). 2006.

## ANEXOS

### ANEXO I - Resumo Análise SWOT

#### Pontos Fortes

- Equipa Técnica e Integração
- Localização e condições físicas
- Plano de Estágio organizado
- Relação com os utentes
- Diversidade de serviços e cuidados de saúde prestados pela farmácia
- Elevada produção de Medicamentos Manipulados
- Receita Eletrónica desmaterializada

#### Pontos Fracos

- Reduzida formação académica em certas áreas
- Dificuldade em associar princípios ativos a nomes comerciais de medicamentos
- Stocks reduzidos
- Receitas manuais

#### Oportunidades

- Formações externas
- Contacto com outros profissionais de saúde
- Papel do Farmacêutico

#### Ameaças

- Número de Estagiários
- Descredibilização do Estagiário por parte do Uteute
- Venda de MNSRM fora das Farmácias
- Contexto Socioeconómico do País
- Medicamentos Esgotados



ANEXO 2 – Receita Manual

Receita Médica Nº

REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE **40** ANOS SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

8010000005749053407

Utente: [Redacted] N.º de Utente: [Redacted] Telefone: 888888888

Entidade Responsável: [Redacted] R.O.: RO

N.º de Beneficiário: [Redacted]

specialidade: [Redacted] Vinheta do Local de Prescrição

telefone: [Redacted]

Rx	DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem	N.º	Extenso
1	Paracetamol	8	8
2	Salbutamol	8	8
3	Levencol	8	8
4	[Redacted]	8	8

Posologia 8/8h

Posologia 2 id (correlio)

Posologia 5 id 6ds

Validade: 30 dias

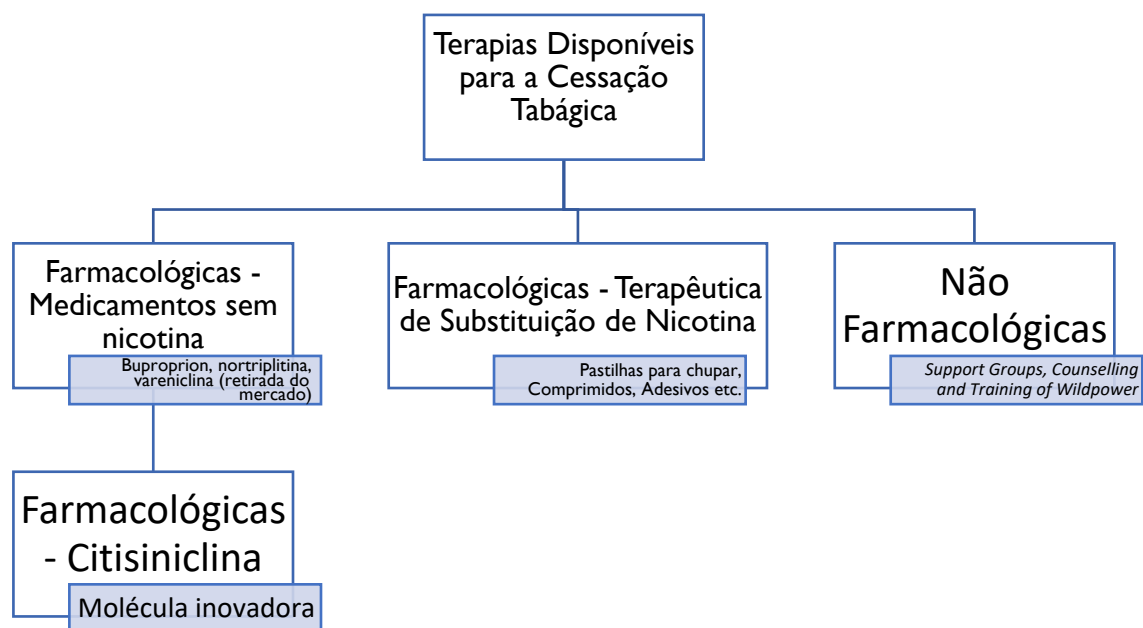
Data: 22-02-2022

INCIM (Exclusivo da INCIM, S.A.)

Mod. n.º 180E (Exclusivo da INCIM, S.A.)

6098269 | 6098271 | 6098273 | 6098275 | 6098277 | 6098279 | 6098281 | 6098283 | 6098285 | 6098287 | 6098289 | 6098291 | 6098293 | 6098295 | 6098297 | 6098299 | 6098301 | 6098303 | 6098305 | 6098307 | 6098309 | 6098311 | 6098313 | 6098315 | 6098317 | 6098319 | 6098321 | 6098323 | 6098325 | 6098327 | 6098329 | 6098331 | 6098333 | 6098335 | 6098337 | 6098339 | 6098341 | 6098343 | 6098345 | 6098347 | 6098349 | 6098351 | 6098353 | 6098355 | 6098357 | 6098359 | 6098361 | 6098363 | 6098365 | 6098367 | 6098369 | 6098371 | 6098373 | 6098375 | 6098377 | 6098379 | 6098381 | 6098383 | 6098385 | 6098387 | 6098389 | 6098391 | 6098393 | 6098395 | 6098397 | 6098399 | 6098401 | 6098403 | 6098405 | 6098407 | 6098409 | 6098411 | 6098413 | 6098415 | 6098417 | 6098419 | 6098421 | 6098423 | 6098425 | 6098427 | 6098429 | 6098431 | 6098433 | 6098435 | 6098437 | 6098439 | 6098441 | 6098443 | 6098445 | 6098447 | 6098449 | 6098451 | 6098453 | 6098455 | 6098457 | 6098459 | 6098461 | 6098463 | 6098465 | 6098467 | 6098469 | 6098471 | 6098473 | 6098475 | 6098477 | 6098479 | 6098481 | 6098483 | 6098485 | 6098487 | 6098489 | 6098491 | 6098493 | 6098495 | 6098497 | 6098499 | 6098501 | 6098503 | 6098505 | 6098507 | 6098509 | 6098511 | 6098513 | 6098515 | 6098517 | 6098519 | 6098521 | 6098523 | 6098525 | 6098527 | 6098529 | 6098531 | 6098533 | 6098535 | 6098537 | 6098539 | 6098541 | 6098543 | 6098545 | 6098547 | 6098549 | 6098551 | 6098553 | 6098555 | 6098557 | 6098559 | 6098561 | 6098563 | 6098565 | 6098567 | 6098569 | 6098571 | 6098573 | 6098575 | 6098577 | 6098579 | 6098581 | 6098583 | 6098585 | 6098587 | 6098589 | 6098591 | 6098593 | 6098595 | 6098597 | 6098599 | 6098601 | 6098603 | 6098605 | 6098607 | 6098609 | 6098611 | 6098613 | 6098615 | 6098617 | 6098619 | 6098621 | 6098623 | 6098625 | 6098627 | 6098629 | 6098631 | 6098633 | 6098635 | 6098637 | 6098639 | 6098641 | 6098643 | 6098645 | 6098647 | 6098649 | 6098651 | 6098653 | 6098655 | 6098657 | 6098659 | 6098661 | 6098663 | 6098665 | 6098667 | 6098669 | 6098671 | 6098673 | 6098675 | 6098677 | 6098679 | 6098681 | 6098683 | 6098685 | 6098687 | 6098689 | 6098691 | 6098693 | 6098695 | 6098697 | 6098699 | 6098701 | 6098703 | 6098705 | 6098707 | 6098709 | 6098711 | 6098713 | 6098715 | 6098717 | 6098719 | 6098721 | 6098723 | 6098725 | 6098727 | 6098729 | 6098731 | 6098733 | 6098735 | 6098737 | 6098739 | 6098741 | 6098743 | 6098745 | 6098747 | 6098749 | 6098751 | 6098753 | 6098755 | 6098757 | 6098759 | 6098761 | 6098763 | 6098765 | 6098767 | 6098769 | 6098771 | 6098773 | 6098775 | 6098777 | 6098779 | 6098781 | 6098783 | 6098785 | 6098787 | 6098789 | 6098791 | 6098793 | 6098795 | 6098797 | 6098799 | 6098801 | 6098803 | 6098805 | 6098807 | 6098809 | 6098811 | 6098813 | 6098815 | 6098817 | 6098819 | 6098821 | 6098823 | 6098825 | 6098827 | 6098829 | 6098831 | 6098833 | 6098835 | 6098837 | 6098839 | 6098841 | 6098843 | 6098845 | 6098847 | 6098849 | 6098851 | 6098853 | 6098855 | 6098857 | 6098859 | 6098861 | 6098863 | 6098865 | 6098867 | 6098869 | 6098871 | 6098873 | 6098875 | 6098877 | 6098879 | 6098881 | 6098883 | 6098885 | 6098887 | 6098889 | 6098891 | 6098893 | 6098895 | 6098897 | 6098899 | 6098901 | 6098903 | 6098905 | 6098907 | 6098909 | 6098911 | 6098913 | 6098915 | 6098917 | 6098919 | 6098921 | 6098923 | 6098925 | 6098927 | 6098929 | 6098931 | 6098933 | 6098935 | 6098937 | 6098939 | 6098941 | 6098943 | 6098945 | 6098947 | 6098949 | 6098951 | 6098953 | 6098955 | 6098957 | 6098959 | 6098961 | 6098963 | 6098965 | 6098967 | 6098969 | 6098971 | 6098973 | 6098975 | 6098977 | 6098979 | 6098981 | 6098983 | 6098985 | 6098987 | 6098989 | 6098991 | 6098993 | 6098995 | 6098997 | 6098999 | 6099001 | 6099003 | 6099005 | 6099007 | 6099009 | 6099011 | 6099013 | 6099015 | 6099017 | 6099019 | 6099021 | 6099023 | 6099025 | 6099027 | 6099029 | 6099031 | 6099033 | 6099035 | 6099037 | 6099039 | 6099041 | 6099043 | 6099045 | 6099047 | 6099049 | 6099051 | 6099053 | 6099055 | 6099057 | 6099059 | 6099061 | 6099063 | 6099065 | 6099067 | 6099069 | 6099071 | 6099073 | 6099075 | 6099077 | 6099079 | 6099081 | 6099083 | 6099085 | 6099087 | 6099089 | 6099091 | 6099093 | 6099095 | 6099097 | 6099099 | 6099101 | 6099103 | 6099105 | 6099107 | 6099109 | 6099111 | 6099113 | 6099115 | 6099117 | 6099119 | 6099121 | 6099123 | 6099125 | 6099127 | 6099129 | 6099131 | 6099133 | 6099135 | 6099137 | 6099139 | 6099141 | 6099143 | 6099145 | 6099147 | 6099149 | 6099151 | 6099153 | 6099155 | 6099157 | 6099159 | 6099161 | 6099163 | 6099165 | 6099167 | 6099169 | 6099171 | 6099173 | 6099175 | 6099177 | 6099179 | 6099181 | 6099183 | 6099185 | 6099187 | 6099189 | 6099191 | 6099193 | 6099195 | 6099197 | 6099199 | 6099201 | 6099203 | 6099205 | 6099207 | 6099209 | 6099211 | 6099213 | 6099215 | 6099217 | 6099219 | 6099221 | 6099223 | 6099225 | 6099227 | 6099229 | 6099231 | 6099233 | 6099235 | 6099237 | 6099239 | 6099241 | 6099243 | 6099245 | 6099247 | 6099249 | 6099251 | 6099253 | 6099255 | 6099257 | 6099259 | 6099261 | 6099263 | 6099265 | 6099267 | 6099269 | 6099271 | 6099273 | 6099275 | 6099277 | 6099279 | 6099281 | 6099283 | 6099285 | 6099287 | 6099289 | 6099291 | 6099293 | 6099295 | 6099297 | 6099299 | 6099301 | 6099303 | 6099305 | 6099307 | 6099309 | 6099311 | 6099313 | 6099315 | 6099317 | 6099319 | 6099321 | 6099323 | 6099325 | 6099327 | 6099329 | 6099331 | 6099333 | 6099335 | 6099337 | 6099339 | 6099341 | 6099343 | 6099345 | 6099347 | 6099349 | 6099351 | 6099353 | 6099355 | 6099357 | 6099359 | 6099361 | 6099363 | 6099365 | 6099367 | 6099369 | 6099371 | 6099373 | 6099375 | 6099377 | 6099379 | 6099381 | 6099383 | 6099385 | 6099387 | 6099389 | 6099391 | 6099393 | 6099395 | 6099397 | 6099399 | 6099401 | 6099403 | 6099405 | 6099407 | 6099409 | 6099411 | 6099413 | 6099415 | 6099417 | 6099419 | 6099421 | 6099423 | 6099425 | 6099427 | 6099429 | 6099431 | 6099433 | 6099435 | 6099437 | 6099439 | 6099441 | 6099443 | 6099445 | 6099447 | 6099449 | 6099451 | 6099453 | 6099455 | 6099457 | 6099459 | 6099461 | 6099463 | 6099465 | 6099467 | 6099469 | 6099471 | 6099473 | 6099475 | 6099477 | 6099479 | 6099481 | 6099483 | 6099485 | 6099487 | 6099489 | 6099491 | 6099493 | 6099495 | 6099497 | 6099499 | 6099501 | 6099503 | 6099505 | 6099507 | 6099509 | 6099511 | 6099513 | 6099515 | 6099517 | 6099519 | 6099521 | 6099523 | 6099525 | 6099527 | 6099529 | 6099531 | 6099533 | 6099535 | 6099537 | 6099539 | 6099541 | 6099543 | 6099545 | 6099547 | 6099549 | 6099551 | 6099553 | 6099555 | 6099557 | 6099559 | 6099561 | 6099563 | 6099565 | 6099567 | 6099569 | 6099571 | 6099573 | 6099575 | 6099577 | 6099579 | 6099581 | 6099583 | 6099585 | 6099587 | 6099589 | 6099591 | 6099593 | 6099595 | 6099597 | 6099599 | 6099601 | 6099603 | 6099605 | 6099607 | 6099609 | 6099611 | 6099613 | 6099615 | 6099617 | 6099619 | 6099621 | 6099623 | 6099625 | 6099627 | 6099629 | 6099631 | 6099633 | 6099635 | 6099637 | 6099639 | 6099641 | 6099643 | 6099645 | 6099647 | 6099649 | 6099651 | 6099653 | 6099655 | 6099657 | 6099659 | 6099661 | 6099663 | 6099665 | 6099667 | 6099669 | 6099671 | 6099673 | 6099675 | 6099677 | 6099679 | 6099681 | 6099683 | 6099685 | 6099687 | 6099689 | 6099691 | 6099693 | 6099695 | 6099697 | 6099699 | 6099701 | 6099703 | 6099705 | 6099707 | 6099709 | 6099711 | 6099713 | 6099715 | 6099717 | 6099719 | 6099721 | 6099723 | 6099725 | 6099727 | 6099729 | 6099731 | 6099733 | 6099735 | 6099737 | 6099739 | 6099741 | 6099743 | 6099745 | 6099747 | 6099749 | 6099751 | 6099753 | 6099755 | 6099757 | 6099759 | 6099761 | 6099763 | 6099765 | 6099767 | 6099769 | 6099771 | 6099773 | 6099775 | 6099777 | 6099779 | 6099781 | 6099783 | 6099785 | 6099787 | 6099789 | 6099791 | 6099793 | 6099795 | 6099797 | 6099799 | 6099801 | 6099803 | 6099805 | 6099807 | 6099809 | 6099811 | 6099813 | 6099815 | 6099817 | 6099819 | 6099821 | 6099823 | 6099825 | 6099827 | 6099829 | 6099831 | 6099833 | 6099835 | 6099837 | 6099839 | 6099841 | 6099843 | 6099845 | 6099847 | 6099849 | 6099851 | 6099853 | 6099855 | 6099857 | 6099859 | 6099861 | 6099863 | 6099865 | 6099867 | 6099869 | 6099871 | 6099873 | 6099875 | 6099877 | 6099879 | 6099881 | 6099883 | 6099885 | 6099887 | 6099889 | 6099891 | 6099893 | 6099895 | 6099897 | 6099899 | 6099901 | 6099903 | 6099905 | 6099907 | 6099909 | 6099911 | 6099913 | 6099915 | 6099917 | 6099919 | 6099921 | 6099923 | 6099925 | 6099927 | 6099929 | 6099931 | 6099933 | 6099935 | 6099937 | 6099939 | 6099941 | 6099943 | 6099945 | 6099947 | 6099949 | 6099951 | 6099953 | 6099955 | 6099957 | 6099959 | 6099961 | 6099963 | 6099965 | 6099967 | 6099969 | 6099971 | 6099973 | 6099975 | 6099977 | 6099979 | 6099981 | 6099983 | 6099985 | 6099987 | 6099989 | 6099991 | 6099993 | 6099995 | 6099997 | 6099999 |


### ANEXO 3 – Terapias para a Cessação Tabágica



## ANEXO 4 – Cartão de Auxílio ao Utente Dextazin®

Diagrama de administração de Dextazin® durante 25 dias:

- dia 1 a cada 2 h
- dia 2 a cada 2 h
- dia 3 a cada 2 h
- dia 4 a cada 2,5 h
- dia 5 a cada 2,5 h
- dia 6 a cada 2,5 h
- dia 7 a cada 2,5 h
- dia 8 a cada 2,5 h
- dia 9 a cada 2,5 h
- dia 10 a cada 2,5 h
- dia 11 a cada 2,5 h
- dia 12 a cada 2,5 h
- dia 13 a cada 4 h
- dia 14 a cada 4 h
- dia 15 a cada 4 h
- dia 16 a cada 4 h
- dia 17 a cada 5 h
- dia 18 a cada 5 h
- dia 19 a cada 5 h
- dia 20 a cada 5 h
- dia 21 al dia
- dia 22 al dia
- dia 23 al dia
- dia 24 al dia
- dia 25 al dia

**Poupa dinheiro logo a partir do 25º dia**  **+1500€ /ano**

## **PARTE II**

# **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Hospital Distrital de Santarém

Orientada pelo Dr. João Cotrim

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**CNFT** – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

**ESMO** – *European Society for Medical Oncology*

**FNM** – Formulário Nacional do Medicamento

**FH** – Farmácia Hospitalar

**HDS** – Hospital Distrital de Santarém

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**RAM** – Reação Adversa Medicamentosa

**RCM** – Resumo Características do Medicamento

**SF**- Serviços Farmacêuticos

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** - *Strenghts, Weeknesses, Opportunities, Threats*

**UPC** – Unidade de Preparação de Citotóxicos

**VIH** – Vírus Imunodeficiência Humana

## **I. Introdução**

No âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular”, integrante no plano de estudos do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), foi dada a oportunidade aos alunos de realizarem e experienciarem um estágio em Farmácia Hospitalar (FH) como complemento à formação académica. Seguidamente, foi proposta a elaboração de um relatório no formato de análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*), de modo a consolidar as atividades e conhecimentos adquiridos durante o período de estágio.

Apesar da frequência ao estágio de FH não ser obrigatória, optei por o realizar pois considero que seja uma área bastante completa, desafiante e enriquecedora para o farmacêutico. Para além disso, durante o período de MICF, esta área apenas foi desenvolvida a nível teórico, a qual me despertou interesse em conhecer mais e a experienciar o dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar. De realçar que o papel do farmacêutico em ambiente hospitalar acarreta uma elevada responsabilidade, exercendo um papel crucial para o bom funcionamento de todos os serviços de um hospital.

A escolha de realizar o estágio em Santarém deveu-se ao renome da instituição que se trata, juntamente com a vantajosa localização perto da minha área de residência. Assim, o meu estágio em FH realizou-se no Hospital Distrital de Santarém (HDS), durante os meses de Maio e Junho de 2022, com a duração de 280h e sob a orientação do Dr. João Cotrim e de toda a excecional equipa de farmacêuticos e técnicos.

O estágio curricular em FH permitiu-me não só conhecer a profissão e as tarefas ao encargo de um farmacêutico hospitalar, bem como contactar com o circuito do medicamento hospitalar, desenvolvendo as minhas competências neste âmbito.

Ao longo do relatório vão ser abordados os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças referentes ao estágio curricular em FH, desenvolvendo e explicando o motivo pelas quais as considero relevantes.

## **2. Serviços Farmacêuticos do Hospital Distrital de Santarém (HDS)**

O HDS, localizado na cidade de Santarém, é uma instituição integrante no Serviço Nacional de Saúde (SNS). A sua construção de 14 pisos iniciou se em 1978, abrindo portas ao público em 1985<sup>1</sup>. Em 2002, o estatuto de Instituto Público foi alterado para Sociedade Anónima de capitais exclusivamente públicos, adotando uma gestão do tipo empresarial. Mais tarde, em 2005, HDS, S.A passa a ser uma entidade pública, assumindo a denominação HDS, EPE.

Hoje em dia o Hospital assegura cuidados a cerca de 184,6 mil habitantes distribuídos pelos concelhos circundantes, com uma dispersão rural muito acentuada, bem como uma prevalência de faixas etárias mais elevadas, sendo exemplo da população muito envelhecida que se verifica no resto do país. Face às exigências, o HDS apresenta hoje uma lotação total de 389 camas (com berçário), sendo este número ajustado sempre que necessário.

Os serviços farmacêuticos são compostos por uma sala de administração farmacêutica, onde realizei grande parte do meu estágio, sala de ambulatório, gabinete do diretor do serviço (Dr. João Cotrim), sala de estupefacientes e psicotrópicos, sala da câmara frigorífica e sala onde é processada a reembalagem para dose unitária.

### **3. Análise SWOT**

Uma análise SWOT é uma ferramenta de estratégia, permite auxiliar a identificação de 4 pilares, tendo em consideração fatores internos: Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*) e fatores externos: Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), de forma a maximizar o potencial das forças e oportunidades, minimizando o impacto das fraquezas e ameaça. Assim, uma correta análise SWOT sustenta a reflexão sobre o período de estágio decorrido no HDS (ANEXO I).

#### **3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)**

##### a) Equipa Técnica

Desde o início do estágio até ao último dia, a equipa técnica foi incansável e fizeram-me sempre sentir muito bem recebida e muito incluída. Este foi, sem dúvida, o ponto forte fulcral para a minha incrível experiência. A atividade de farmacêutico hospitalar é uma profissão de elevada responsabilidade e elevada pressão pois qualquer erro pode colocar em causa a saúde e bem-estar dos utentes e demais elementos. No entanto, apesar de todo o *stress* e quantidade de tarefas encarregues ao reduzido número de farmacêuticos, houve sempre um esforço acrescido para ajudar no que fosse necessário e com qualquer questão que existisse. Toda a equipa tem a formação adequada ao contexto de trabalho, são todos bastante experientes e procuram sempre atualizar-se frequentemente sobre os temas atuais. Foram imensos os conhecimentos que adquiri e que me foram passados. Realço o espírito de equipa instituído que foi, sem dúvida, a chave para ultrapassar qualquer obstáculo.

Ao Dr. João e a todas as colegas farmacêuticas, Dra. Amélia, Dra. Ana, Dra. Brigitte, Dra. Catarina, Dra. Fernanda, Dra. Filipa e Dra. Sílvia, palavras não chegam para agradecer tudo

que o que fizeram para tornar os meus curtos 2 meses no HDS uma experiência tão enriquecedora e que, com certeza, iria levar para a minha vida pessoal e profissional.

b) Localização do Hospital

O HDS localiza-se no centro da cidade de Santarém, centro urbano que está cada vez mais desenvolvido. Torna-se, assim, uma instituição de saúde atrativa para os habitantes locais, bem como para as pequenas vilas e aldeias em redor, visto se tratar do hospital principal do distrito de Santarém. A afluência de doentes ao hospital é, geralmente, bastante elevada, o que permite ter contacto diário com uma maior diversidade de patologias e situações clínicas.

c) Plano de estágio

Devido a algumas incompatibilidades e consoante a disponibilidade da equipa farmacêutica, o plano de estágio, apesar de bastante útil, não era fixo e era suscetível de sofrer alterações. O estágio no HDS desenvolveu-se maioritariamente da seguinte forma:

- 1ª e 2ª Semanas – Adaptação Inicial e Enquadramento nos SF

Inicialmente, foi aconselhada a leitura de alguns manuais de funcionamento dos diferentes setores dos SF, de modo a facilitar o enquadramento com as normas de trabalho e legislação antes de realizarmos qualquer função nestes.

- 3ª e 4ª Semanas – Estupefacientes, Psicotrópicos e Hemoderivados

Estes medicamentos acima referidos apresentam um circuito ligeiramente diferente dos restantes medicamentos, pois requerem um controlo mais apertado por parte da FH, tendo uma reposição dependente de requisição individualizada, por medicamento e por doente <sup>2</sup>.

No HDS, os estupefacientes e psicotrópicos encontram-se armazenados em armários fechados, numa sala de acesso restrito a farmacêuticos. De modo a controlar rigorosamente os movimentos de entrada e saída destas substâncias, estes têm de se fazer acompanhar por um documento desenhado para o efeito, discriminando a quantidade dispensada, data e respetivo doente. Este impresso, que tive a oportunidade de preencher, pode ser consultado no anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho <sup>3</sup>. São requeridas 4 assinaturas – do diretor dos SF (ou legal substituto), do farmacêutico que fez a entrega da medicação, do profissional de saúde, geralmente enfermeiro que recebeu a medicação e, do médico diretor do serviço. Com a informatização dos sistemas, no HDS apenas o serviço de urgência necessita deste



impresso, estando os outros serviços em formato digital. Nesta situação apenas são requeridas 2 assinaturas - do farmacêutico que entregou a medicação e do profissional de saúde que a recebeu.

Os hemoderivados, ou derivados do plasma, possuem, à semelhança dos psicotrópicos e estupefacientes, um circuito especial, acompanhado de um documento próprio, o qual foi-me possível também preencher. Para estes medicamentos é também essencial que possuam um certificado de análise do INFARMED, informação necessária ao preenchimento do documento. Contactar com hemoderivados, medicamentos de uso exclusivo hospitalar, possibilitou-me conhecer os seus mecanismos de ação, como também as patologias para que são mais frequentemente indicados.

- 5ª e 6ª Semanas – Ambulatório

O tempo que contactei com este setor foi, no meu ponto de vista, o que mais aprendi e assimilei, pois não possuía muita informação sobre medicamentos de uso hospitalar dispensados em ambulatório. Deste modo, aprofundei conhecimentos em patologias como VIH e situações oncológicas, desde medicamentos hormonais a medicamentos capazes de prevenir efeitos secundários da quimioterapia, nomeadamente náuseas, vômitos e fraqueza óssea. O apoio da equipa farmacêutica também despoletou bastante interesse em saber mais e fui incentivada a analisar *guidelines* e esquemas terapêuticos mais frequentes, associando-os com as diferentes situações patológicas que iam surgindo.

- 7ª e 8ª Semanas – Oncologia e Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC)

A preparação de medicamentos citotóxicos e imunomoduladores é realizada na UPC, constituída por duas antecâmaras e pela sala de preparação. Isto é devido ao facto de serem “medicamentos que incorporam um risco elevado, dada a sua natureza, potência farmacológica e margem terapêutica estreita, a sua manipulação requer procedimentos técnicos específicos e pessoal altamente especializado, para além de instalações e equipamentos próprios”<sup>4</sup>. As antecâmaras encontram-se interligadas por uma janela de dupla porta, a partir da qual se transferem os medicamentos e elementos necessários à sua produção. São necessários, pelo menos, dois farmacêuticos e um técnico de farmácia para o correto funcionamento da UPC: um dos farmacêuticos encontra-se na sala de validação e preparação do material e os restantes dois colegas encontram-se na sala de preparação de citotóxicos.

Primeiramente, o farmacêutico que se encontra na antecâmara coloca, em tabuleiros metálicos, o material que vai levar a cabo a preparação do citotóxico, de acordo com a

prescrição previamente validada pelo farmacêutico hospitalar. Para tornar a preparação mais ágil, o farmacêutico regista todas as doses a preparar, em mg, no dia seguinte, recorrendo a uma ficha definida para o efeito (ANEXO 2) Na sala de preparação, asséptica, a pressão é negativa e está equipada com uma câmara de fluxo laminar vertical, de modo a proteger o operador, o ambiente e o produto final em caso de extravasamento ou contaminação <sup>4</sup>.

Durante este período foi possível auxiliar na montagem dos tabuleiros a enviar para a sala de preparação, observar a preparação dos citotóxicos dentro da sala asséptica, tarefa encarregue ao técnico de farmácia, e acondicionar devidamente as preparações para posterior entrega ao doente, consoante seja necessário acondicionar da luz ou se for sujeito a etiquetagem vermelha onde se lê “citotóxico”.

É de extrema importância o conhecimento de posologias, regimes terapêuticos mais frequentes e protocolos/*guidelines* para que, aquando de uma provável não conformidade com a situação do doente, seja possível discutir e analisar juntamente do médico prescritor. Assim, é fundamental uma aprendizagem contínua, não só acerca de novos medicamentos e terapêuticas em desenvolvimento, como acerca de manipulação de citotóxicos e das normas de segurança (características da sala, equipamentos de proteção individual, entre outras).

d) Passagem por diversos setores e aprofundamento de conhecimentos nestes mesmos

O HDS, apesar da sua dimensão, não apresenta tanta diversidade quando comparado a outros hospitais distritais. Assim, foi-me permitido experienciar os setores existentes, aperfeiçoando os meus conhecimentos nestes. Um estágio pouco diverso, embora um ponto negativo, tornou-me mais confiante nas áreas disponibilizadas, onde notei uma diferença significativa entre as primeiras e últimas semanas de estágio. Uma destas áreas foi, sem dúvida, o ambulatório, onde foi possível perceber como funciona a dispensa de medicamentos exclusivos de uso hospitalar, nomeadamente antivíricos indicados para o controlo da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), bem como antineoplásicos e imunomoduladores.

e) Autoaprendizagem e Fontes de Informação

Os SF do HDS possuem uma minibiblioteca muito completa, onde é possível recorrer sempre que é necessária uma fonte de informação fidedigna, permitindo consolidar os conhecimentos que ia adquirindo ao longo das semanas. Os manuais de cada setor foram cruciais para uma adaptação inicial, pois permitiram conhecer as normas de funcionamento, bem como a legislação inerente ao setor.

Além disso, principalmente em contexto de ambulatório e através da dispensa aos doentes, foi-me possível ir associando os medicamentos às respetivas patologias e indicações clínicas, bem como saber mais sobre os protocolos terapêuticos, posologias e durações de tratamentos. Apesar das diversas patologias tratadas no HDS, a medicação mais frequente era, sem dúvida, para infetados com VIH e doentes oncológicos. Assim, este foi o foco de grande parte do meu período de estágio, acabando-se por se tornarem duas áreas de grande interesse para mim, pois foi-me possível conhecer situações patológicas das quais não possuía grande contacto, bem como aprofundar os meus conhecimentos nestas áreas.

Outra das áreas que também me surpreendeu pela positiva foi a UPC, onde me foi permitido observar a preparação de medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Embora a preparação destes medicamentos, que requerem um manuseamento especial, esteja a cargo dos Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, é fundamental que o farmacêutico se inteire de como é desenvolvida a preparação. Foi, desta forma, que procurei saber mais sobre cada fármaco preparado, através da leitura de folhetos informativos, resumos das características dos medicamentos (RCM), informações disponíveis nos SF e recurso a sites e páginas oficiais como *European Society for Medical Oncology (ESMO)*.

#### f) Informatização de dados e uniformização do sistema

O desenvolvimento tecnológico trouxe consigo a desmaterialização e a informatização dos dados das instituições e o HDS não foi exceção. Quase todos os procedimentos e tarefas estão desenvolvidos para serem realizados em formato digital, o que agilizou e facilitou bastante o dia-a-dia dos farmacêuticos e profissionais de saúde. No HDS é partilhado um *software* entre médicos, enfermeiros e farmacêuticos, onde se encontram todas as informações sobre os utentes, desde situações clínicas a medicamentos prescritos. Cabe aos SF confirmar os medicamentos prescritos, de acordo com o diagnóstico e patologia, sendo esta grande parte do trabalho realizado em FH. Em jeito de praticarmos este trabalho, foi fornecido aos estagiários vários exemplos de medicamentos prescritos, bem como o diagnóstico e toda a terapêutica instituída ao doente, de modo a analisar se faria sentido ou se não existiria interações medicamentosas. Um dos exemplos analisados era o caso de uma mulher de 91 anos com diagnóstico de pneumonia e nova prescrição de Amoxicilina 1000 mg + Ácido Clavulânico 200 mg pó solução injetável (ANEXO 3).

### g) Relação entre Profissionais de Saúde

Este foi sem dúvida um dos pontos fortes que considero mais importante, não só para o bom funcionamento das equipas médicas, como também para prestar o melhor serviço possível aos doentes. Todos os profissionais de saúde, médicos, enfermeiros e farmacêuticos encontravam-se sempre em constante contacto sobre as mais diversas temáticas. Muitas das vezes os farmacêuticos eram questionados sobre mais esclarecimentos acerca de medicamentos, ajuste de doses e até formas de administração. Esta comunicação permite prestar serviços com maior qualidade e coloca o farmacêutico numa posição de destaque pois, sendo o especialista do medicamento, tem como função esclarecer como estes são administrados aos doentes, instruindo os restantes profissionais das equipas médicas.

## **3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

### a) Duração do Estágio

A curta duração do estágio foi, no meu entender, o ponto fraco mais significativo, pois 2 meses, apesar de permitirem ter uma ideia do funcionamento do SF, não são de todo suficientes. Não é de todo possível conhecer todos os pontos de cada serviço, pois é sempre necessária uma adaptação inicial e, devido à complexidade de alguma das tarefas, é requerido algum tempo até ganhar autonomia e destreza. Para além disso, o facto de não haver contacto suficiente com a prática profissional de FH durante o decorrer do MICF afeta negativamente o período inicial de adaptação ao estágio.

### b) Pouca Diversificação de setores

Apesar da pouca diversificação me ter permitido aprofundar conhecimentos em áreas mais específicas, é sem dúvida um ponto fraco pois não me permitiu conhecer diferentes áreas e, assim, alargar uma possível experiência em outros setores da FH. O HDS é uma instituição com alguma dimensão, no entanto, quando comparada a outras cidades, estas apresentam uma dimensão populacional muito superior, o que obriga à disponibilização de mais setores farmacêuticos, não existentes em Santarém.

### c) Setores mais observacionais do que práticos

Muitos são os fatores para que o estágio se tornasse no carácter mais observacional. Não só a elevada responsabilidade inerente à profissão e às atividades desempenhadas pelo farmacêutico Hospitalar, como também a imensa quantidade de tarefas exigidas, apertados

prazos a cumprir e a diminuída equipa técnica, muitas das tarefas apenas me foram explicadas, não tendo a oportunidade de as realizar. Não obstante, houve muitas atividades que me foram permitidas concretizar, como auxiliar na dispensa de medicamentos de ambulatório, responder a pedidos de informação de medicamentos colocados pelo departamento pré-natal e dispensa semanal de estupefacientes e psicotrópicos a todos os serviços do hospital, entre outras.

d) Falta de disponibilidade da Equipa Farmacêutica devido ao trabalho excessivo e recursos humanos escassos

O trabalho exigido à equipa farmacêutica é, de facto, bastante elevado e o HDS não possui farmacêuticos suficientes para as exigências, o que leva a que as tarefas estejam todas atribuídas e bastante bem definidas, sem possibilidade para atrasos, pois é fundamental que o trabalho seja feito atempadamente. Para além disso, o meu período de estágio decorreu nos meses maio e junho, o que já envolve rotação de férias e semanas em que a equipa esteve ainda mais reduzida. Deste modo, a prioridade era, obviamente, prestar os melhores cuidados ao doente, não restando muito tempo para acompanhamento do estágio. No entanto, realço que todos os esforços foram feitos para que nunca me sentisse perdida e, independentemente da quantidade de trabalho, todas as minhas dúvidas e questões foram esclarecidas.

e) Reduzidos conhecimentos em certas áreas da FH

Ao longo do decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, apenas existe uma unidade curricular onde são abordados conhecimentos de FH, não fornecendo preparação suficiente para o estágio curricular. Apesar da vertente em FH não ser obrigatória no estágio curricular, esta área é uma das principais atividades profissionais do farmacêutico sendo, portanto, fundamental uma preparação mais completa e abrangente. O facto de praticamente não haver um contacto prévio com muitas das áreas da FH, bem como com os fármacos mais utilizados para patologias hospitalares, leva a uma pesquisa constante que, apesar de positiva, invalidava que fosse possível passar mais tempo em outras áreas. Deste modo, considero que seria uma mais valia fazer incidir o percurso académico em mais vertentes hospitalares, assim como fisiopatologia e farmacologia no âmbito da FH.

f) Pouca Autonomia

A atividade farmacêutica já é por si uma profissão de elevada responsabilidade e a FH não é exceção. Primeiramente, as doenças hospitalares são, geralmente, mais graves e de maior urgência, muitas vezes crónicas, quando comparadas às patologias que nos deparamos

na Farmácia Comunitária, o que acarreta uma necessidade acrescida de atenção e menos espaço para possíveis erros. Seguidamente, não só devido à dimensão, como também ao número de utentes que um hospital recebe diariamente, o valor monetário que está envolvido ronda valores muito elevados, sendo necessária sempre uma supervisão por parte de um farmacêutico. Finalmente, o facto da duração do estágio ser curta, não permite adquirir confiança em muitas das tarefas pois não são realizadas com a frequência desejada.

### **3.3 Oportunidades (*Opportunities*)**

#### a) Formações

É crucial para um adequado acompanhamento farmacoterapêutico que o farmacêutico tenha uma formação completa, atual e contínua. No HDS, a equipa farmacêutica tem a oportunidade de assistir a formações frequentes e relevantes sobre os mais variados temas. Na primeira semana de estágio encontrava-se a decorrer uma formação intitulada “Segurança de Medicamentos”, com a duração de 3 dias e apresentada por uma empresa especializada na área. Esta formação era de carácter obrigatório a todos os farmacêuticos e era também alargada a outros profissionais de saúde do hospital. A formadora começou por rever um pouco de como surgiram os conceitos de segurança de medicamentos e de reações adversas medicamentosas (RAM), chegando ao *Infarmed* e ao “Portal RAM” que hoje conhecemos. Os primeiros dois dias incidiram sobre a revisão e atualização de conceitos como RAM e diferentes classificações, conceito de farmacovigilância, como reportar RAMs, entre outros. No terceiro e último dia, a atividade era de cariz mais prático onde o objetivo, em grupos de 2, era simular o reportamento de uma RAM (ANEXO 4). Finalmente, a formadora disponibilizou uma série de *quizzes online* para pudermos consolidar o que foi apresentado ao longo dos 3 dias. Considerei esta formação extremamente útil pois revi e consolidei conceitos sobre a temática de segurança de medicamentos, aplicando-os no âmbito hospitalar.

#### b) Conhecimento sobre Medicamentos de Uso Hospitalar

Apesar de curto, este período de estágio permitiu-me contactar com inúmeros fármacos direcionados para patologias hospitalares, bem como os seus protocolos terapêuticos e regimes de participações especiais. Apesar de o HDS não possuir utentes para todas as patologias descritas pelo *Infarmed*, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P, foi-me possível aceder a informação de todas estas situações, com especial atenção para medicamentos indicados para Hepatite C, Infecção VIH, Doença de Crohn (ou colite ulcerosa), Ictiose e Dor, oncológica ou não, moderada a grave. Para além

disso, houve um grande incentivo para a utilização da plataforma *Infarmed* pois disponibiliza, não só informações, como, também, documentos e *links* de extrema utilidade para o correto decorrer da atividade farmacêutica. Na área reservada à FH e serviços farmacêuticos hospitalares são apresentadas informações que suportam o farmacêutico em todo o circuito do medicamento hospitalar, como a sua seleção, distribuição, armazenamento e a sua devida e correta utilização. É também possível aceder a *links* que permitem a notificação de RAMs, notificação de incidentes e de efeitos indesejáveis com cosméticos. Outras fontes de informação sobre medicamentos e dispositivos médicos são também disponibilizadas, como o portal de preços hospitalares e formulário nacional de medicamentos (FNM), cuja elaboração é da responsabilidade da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), constituída por membros provenientes de estabelecimentos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e de outras instituições, bem como personalidade de reconhecido mérito.

#### c) Intervenção do Farmacêutico

Foi efetivamente no estágio em FH que tive a oportunidade de perceber a importância do farmacêutico na prestação de serviços de saúde. O FH tem um papel fundamental no acompanhamento do doente internado, não só aquando de um resultado terapêutico negativo, mas também durante as restantes decisões terapêuticas. No HDS, é notável a dedicação e preocupação dos farmacêuticos com os doentes, estando o mais presente possível e sempre a par da situação clínica. Apesar de não se realizarem visitas médicas, é feito um esforço acrescido para colmatar este ponto, visto que a integração do farmacêutico nas equipas médicas é crucial para serviços de excelência e qualidade.

O facto de a dispensa diária de medicamentos ter um valor unitário de cerca de 30 mil euros fez-me, ainda mais, sentir o peso da responsabilidade e importância inerente à profissão de farmacêutico hospitalar, bem como o quão fundamental é preciso prestar os melhores cuidados e conselhos de utilização, precavendo o doente de possíveis efeitos secundários.

### **3.4 Ameaças (*Threats*)**

#### a) Falta de reconhecimento pelo Farmacêutico Hospitalar

Infelizmente, o farmacêutico hospitalar não obtém o devido reconhecimento face a todas as tarefas e responsabilidades inerentes à profissão. Para além disso, os profissionais não são reconhecidos pelas suas funções cruciais no correto funcionamento do circuito do medicamento dentro de um hospital, havendo também uma certa descredibilidade a nível social relativamente ao papel do farmacêutico em âmbito hospitalar. Deste modo, o

farmacêutico hospitalar deve ser um profissional de saúde onde é possível depositar confiança, não só pelos restantes profissionais, como também pelos utentes e utilizadores do hospital.

#### b) Crise no Setor Farmacêutico

Não é novidade que a conjuntura económica do país, sem exceção, também tem vindo a afetar a profissão farmacêutica, nomeadamente, a FH. Primeiramente, existe um racionamento de medicamentos, não só devido às centenas de milhares de euros envolvidos como também devido a rutura de certos princípios ativos que, infelizmente, acontecem mais frequentemente do que esperado. A título de exemplo, durante os 2 meses que estive no HDS, houveram algumas rupturas, sendo a mais marcante rutura, a nível nacional e internacional, de cotrimoxazol, que originou o direcionamento dos medicamentos previamente adquiridos para os doentes já existentes, não sendo possível prescrição desta substância para novos doentes. Por estar inserido no SNS, o HDS proporciona, de forma gratuita, os medicamentos necessários aos tratamentos dos doentes. Mais, os cortes na despesa do Estado em saúde têm também levado a uma mais apertada gestão do orçamento, com certas repercussões nos serviços prestados. Deste modo, é imprescindível gerir estes fundos da melhor forma, para que todos os doentes tenham acesso aos seus medicamentos, na medida em que sejam suficientes para proceder com o tratamento, mas que não sejam em excesso, levando a possíveis desperdícios, tanto monetários como de terapêutica.

Seguidamente, face à elevada taxa de desemprego jovem que se verifica em Portugal, existe uma estagnação das carreiras em FH, pois novos farmacêuticos não são contratados, levando a um acumular de tarefas e responsabilidades e à especificação por áreas, o que poderá ser um problema quando se verifica a ausência de algum elemento da equipa. Todos os fatores supracitados culminam na imigração de profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos, para países com melhores condições de trabalho, agravando a crise que se tem vindo a atravessar.

#### c) Emergência de outros Profissionais de Saúde

Com o decorrer dos anos, novas profissões têm vindo a emergir na área da saúde, muitas delas atuando em áreas da responsabilidade do farmacêutico e ameaçando o exercício da profissão. Não só esta realidade se verifica na FH, como também em outras áreas farmacêuticas, nomeadamente em farmácia comunitária, devido à elevada contratação de técnicos de farmácia e, mais recentemente, técnicos auxiliares. Desta forma, o acesso à profissão de farmacêutico hospitalar, juntamente com a conjuntura económica do país e crise



financeira do setor, torna-se cada vez mais difícil, levando a uma menor contratação, bem como redução das opções salariais.

d) Distanciamento dos doentes devido a informatização do sistema

Apesar de todas as vantagens que os sistemas informáticos nos vieram proporcionar houve, inevitavelmente, um distanciamento entre farmacêuticos e doentes, visto que todas as prescrições são agora validadas através do programa instituído no HDS. Desta forma, deixou de existir o tão importante contacto direto com o doente, especialmente quando no HDS já não existe participação dos farmacêuticos nas visitas médicas. Assim, informações cruciais, não inseridas no sistema informática, podem não ser levadas em conta, pondo em causa o estado de saúde do doente, que já se encontra fragilizado.

#### **4. Considerações Finais**

A oportunidade de realizar parte do meu estágio curricular em FH, nomeadamente no HDS, permitiu-me conhecer a realidade de como funcionam os SF, temática anteriormente apresentada na unidade curricular de FH do MICF, e pela qual despertei certo interesse e vontade de conhecer um pouco mais.

Um hospital é incapaz de funcionar sem SF como alicerce, estando todos os serviços do hospital dependentes da correta gestão, organização e qualidade de medicamentos e dispositivos médicos, bem como um apropriado circuito destes. Cabe ao farmacêutico, como agente de saúde pública e especialista do medicamento, garantir a monitorização de todos estes processos e integrá-los nas diferentes equipas dos serviços.

Para além disto, pude perceber ainda mais o importante papel do farmacêutico, especialmente no meio hospitalar, sendo um elemento chave para o normal funcionamento das tarefas diárias e para o bem-estar do doente. Embora a relação entre profissionais de saúde seja clara e com vantagens bem visíveis para todos os envolvidos, ainda existe certa receptividade pela equipa médica. No entanto, é notável o esforço do farmacêutico em integrar estas equipas, mostrando o seu crucial papel nas decisões clínicas. Deste modo, o farmacêutico hospitalar tem vindo a ser mais reconhecido, auxiliando cada vez mais as equipas aquando de dúvidas, promovendo uma terapêutica mais segura e mais eficaz para o doente.

Ter tido esta experiência tão enriquecedora foi, sem dúvida, importante a nível pessoal como profissional enquanto futura farmacêutica, pois foi-me possível não só contactar com a realidade dos SF hospitalares, como também conhecer as funções desempenhadas por um farmacêutico hospitalar.

## 5. Bibliografia

1. **Hospital Distrital de Santarém- História** - [Consultado a 25 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.hds.min-saude.pt/category/o-hospital/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Distribuição. **Journal of Chemical Information and Modeling**. ISSN 1098-6596. 53:9 (2019) 1689–1699.
3. INFARMED I.P. - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 1998 1–12.
4. GOUVEIA, ANTÓNIO; SILVA, ANDREA; BERNARDO, Dora; Fernandes João;; MARTINS, MARIA; CUNHA, MARIA; BORGES, SOFIA; SERNACHE, Susana - **Manual de preparação citotóxico**.

## ANEXOS

### ANEXO I – Resumo Análise SWOT

#### Pontos Fortes

- Equipa Técnica
- Localização do Hospital
- Plano de estágio
- Passagem por diversos setores e aprofundamento de conhecimentos nestes mesmos
- Autoaprendizagem e Fontes de Informação
- Informatização de dados e uniformização do sistema
- Relação entre Profissionais de Saúde

#### Pontos Fracos

- Duração do Estágio
- Pouca Diversificação de Setores
- Setores mais observacionais do que práticos
- Falta de disponibilidade da Equipa Farmacêutica devido ao trabalho excessivo e recursos humanos escassos
- Reduzidos conhecimentos em certas áreas da Farmácia Hospitalar
- Pouca Autonomia


#### Oportunidades

- Formações
- Conhecimento sobre Medicamentos de Uso Hospitalar
- Intervenção do Farmacêutico

#### Ameaças

- Falta de reconhecimento pelo Farmacêutico Hospitalar
- Crise no Setor Farmacêutico
- Emergência de outros Profissionais de Saúde
- Distanciamento dos doentes devido a informatização do sistema

ANEXO 2 – Registo Diário das doses de citotóxicos preparadas

 UPCC - SERVIÇO FARMACÊUTICO CITOTÓXICOS - REGISTO DIÁRIO DAS DOSES PREPARADAS		
DIA: _____ MÊS: _____ ANO: _____		
Fármaco	Doses Parciais (mg)	
Atezolizumab		
Avelumab		
Azacitidina		
Bendamustina		
Bevacizumab		
Bleomicina		
Bortezomib		
Cabazitaxel		
Carboplatina		
Cetuximab		
Ciclofosfamida		
Cisplatina		
Cladribina		
Daratumumab		
Docetaxel		
Doxorrubicina		
Doxor. Lip. Peg.		
Durvalumab		
Epirubicina		
Etoposido		
Fluorouracilo		
Folinato de Ca		
Gemcitabina		
Ipilimumab		
Irinotecano		
Metotrexato		
Mitomicina		
Nivolumab		
Oxaliplatina		
Paclitaxel		
Paclitaxel c/ Album.		
Pembrolizumab		
Pemetrexed		
Pertuzumab		
Ramucirumab		
Rituximab		
Trastuz. Deruxtecano		
Trastuzumab		
Trastuz. Emtansina		
Vimblastina		
Vincristina		
Vinorelbina		
Farmacêutico (Sala Asséptica)	Farmacêutico (Antecâmara)	Técnico(s)

### ANEXO 3 – Revisão da Medicação

Prescrição    A Recepcionar

**Medicamentos prescritos**

Amb. Interno     Protocolo Ativo     Protocolo Inativo

Soro: Medicamento    Data Inicio    Data Fim    F. Far.    Dose    Un.    Via Adm.    Freq.    Horário    RR.?

amoxicilina 1000 mg + ácido clavulânico 200 mg Pó sol inj Fr IV (c-2022/05/11 05 00)    Susp inj    1200 MG    I V    3 id    7 h - 15 h - 2

Obs.    Taxa inf

Utilizador de criação 21518    -Graça Maria Salgueiro Amaro Esteves

**Medicamentos a distribuir**

Medic. expirado     Retirado Reembalagem     Medicamento Calendarizado     Medic. alterado validação     Reembalagem     Medic. sem código     Dispensa no SIDA

Medicamento	Mapa	Med. Ab.	Forma	Dose	Un.	Via Adm.	Freq.	Hora.	Qt.	P	R	Tipos Reembalagem
	Alt	Farm	Trad	Stk	Farm.							
amoxicilina 1000 mg + ácido clavulânico 200 mg Pó sol inj Fr IV (c-2022/05/11 05 00)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Susp inj	1200 MG	I V	3 id	7 h - 15 h - 2			
Aztreonam 500 mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp	500 MG	Oral	1 id	12 h			
POTASSIO cloreto 800 mg Comp LP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp	1200 MG	Oral	3 id	8 h - 16 h - 2			
amoxicilina sódica 60 mg/0,9 ml Sol inj Ser 0,9 ml SG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sol inj	6000 UI	S C	1 id	12 h			
clindamicina 75 mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp	75 MG	Oral	Jantar	Jantar	1		
am. OHPma 5mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp	5 MG	Oral	1 id	7 h			
MONOmetato de isosorbida 60 mg Comp LP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp	50 MG	Oral	1 id	18 h			
amoxicilina 25 mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp	20 MG	Oral	1 id	7 h			
Sildenafil 25 mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp	20 MG	Oral	1 id	22 h			
CAPTOPRIL 25 mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp	25 MG	Oral	SOS3	SOS até 3			
paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sol inj	1000 MG	I V	SOS3	SOS até 3			



## ANEXO 4 – Formação “Segurança de Medicamentos”

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde		infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.			
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa				CONFIDENCIAL			
<b>A. Reação adversa a medicamento (RAM)</b>							
Descrição	Data início <sup>1</sup>	Data fim	Duração RAM se < 1 dia				
Doença local do pé	02/05/22	03/05/22	h	min			
	/ /	/ /	h	min			
	/ /	/ /	h	min			
	/ /	/ /	h	min			
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) <sup>2</sup> grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>							
Se sim, porque considera grave?							
<input type="checkbox"/> Resultou em morte / / /		<input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)					
<input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco		<input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas					
<input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento		<input type="checkbox"/> Outra <sup>3</sup> (especifique em F.)					
Tratamento da reação adversa:							
<b>B. Medicamento(s) suspeito(s)</b>							
	Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#1	Protopic 0,1/1	A8123		tópica	Dermatite atópica	01-05-22	03-05-22
#2							
O medicamento foi suspenso devido à reação <input checked="" type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input checked="" type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/>							
Houve redução da posologia (especifique em F.) <input checked="" type="checkbox"/> Suspeita de interação <sup>4</sup> entre medicamentos (especificar em F.) <input type="checkbox"/>							
O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução <input type="checkbox"/>							
São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>							
Considera a relação casual: <input checked="" type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável							
<b>C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)</b>							
	Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim	
#3							
#4							
#5							
#6							
#7							
<b>D. Doente</b>							
Iniciais do nome <u>MS</u>		<input checked="" type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino		Peso <u>55</u> Kg	Altura <u>1,69</u> cm		
Data de nascimento <u>02/10/1999</u>		Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) <u>22</u>					
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?							
<input type="checkbox"/> Cura		<input type="checkbox"/> Em recuperação		<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação			
<input checked="" type="checkbox"/> Cura com sequelas		<input type="checkbox"/> Desconhecida		<input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação			
				<input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação			
<b>E. Profissional de saúde</b>							
Nome <u>Dr. Frederico Lopes</u>							
Profissão <u>Farmacêutico</u>		Especialidade <u>Farmacêutico Hospitalar</u>					
Local de trabalho <u>Hospital Distrital de Santarém</u>							
Contactos <sup>5</sup> <input checked="" type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel <u>919293949</u> <input type="checkbox"/> e-mail <u>-</u>							

## **PARTE III**

### **“Gut Microbiota Dysbiosis: The Impact on Carcinogenic Processes and the Influence of Helminths”**

Orientada pela Professora Doutora Maria do Céu Sousa

## **LIST OF ABBREVIATIONS**

**AHR** – Aryl Hydrocarbon Receptor

**BC** – Breast Cancer

**BE** – Barret's Oesophagus

**CRC** – Colorectal Cancer

**FAO** – Food and Agriculture Organization

**FDA** – Food and Drug Administration

**FMT** – Faecal Microbiota Transplantation

**GIC** – Gastrointestinal Cancer

**HER2** – Human Epidermal Growth Factor Receptor Type-2

**HGM** – Human Gut Microbiota

**IL-22** – Interleukin-22

**IMT** – Intestinal Microbiota Transplantation

**OEC** – Oesophagus Cancer

**PC** – Pancreatic Cancer

**PDAC** – Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

**ROS** – Reactive Oxygen Species

**STH** – Soil-Transmitted Helminths

**TLR** – Toll-like receptors

**TNF** – Tumour Necrosis Factor

**WHO** – World Health Organization



## RESUMO

As doenças cancerígenas são uma temática preocupante e desafiante no mundo moderno, uma vez que são doenças de crescimento rápido e impactantes no corpo humano. Dados emergentes têm relacionado a microbiota intestinal à saúde e à doença. Desta forma, um indivíduo saudável está associado a um equilíbrio nos microrganismos que habitam o nosso intestino e quando o equilíbrio normal é interrompido – disbiose – o sistema imunológico torna-se suscetível a invasões patogênicas. Fatores internos e externos, bem como diferentes estilos de vida e microrganismos patogênicos, devido ao potencial de modular a microbiota intestinal, têm sido imensamente estudados na tentativa de prevenir e evitar a progressão do cancro.

Embora os parasitas helmínticos tenham coabitado nos nossos intestinos, estes estão associados a uma diversidade de mecanismos imunomoduladores que afetam a resposta imune do hospedeiro, a fim de garantir sua persistência no organismo. Além disso, esses parasitas também podem modificar a estrutura da microbiota o que pode, possivelmente, levar a um estado de disbiose, tornando o hospedeiro mais vulnerável a doenças inflamatórias, autoimunes e malignas.

É conhecido o grande potencial que a microbiota intestinal

Sabe-se que a microbiota intestinal tem um grande potencial na prevenção de doenças e no seu desenvolvimento, evidenciando-se como um alvo terapêutico muito promissor e eficaz. Vários métodos estabelecidos podem alterar a microbiota intestinal, como o Transplante de Microbiota Fecal (FMT), prebióticos, probióticos e atingindo diretamente a própria microbiota tumoral. Estes, quando usados como terapias anticancerígenas, ajudam a restaurar o intestino previamente danificado ou, em alguns casos, até a proteger o hospedeiro de desenvolver essas doenças mortais e incapacitantes.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal; Fatores moduladores; Disbiose; Helmintas; Cancro

## **ABSTRACT**

Carcinogenic diseases are a worrying and challenging matter in the Modern world since these are such fast-growing and impactful diseases to the human body. Emerging data have been linking the gut microbiota with both health and disease. This way, a healthy individual is associated with a balance in the microorganisms harbouring our gut and when the normal balance is disrupted – dysbiosis- the immune system becomes susceptible to pathogenic invasions. Internal and external factors, as well as different lifestyles and pathogenic microorganisms, due to the potential of modulating the gut microbiota, have been immensely studied in attempting to prevent and avoid cancer progression.

Although helminthic parasites have co-habited our intestines, they are associated with a diversity of immunomodulatory mechanisms that affect the host's immune response, in order to ensure their persistence within the body. Moreover, these parasites can also modify the microbiota structure which can, possibly, lead to a state of dysbiosis, making the host more vulnerable to inflammatory, autoimmune, and malignant disorders.

The gut microbiota has been known to have a major potential when it comes to preventing diseases and their development, showing evidence of being a very promising and effective therapeutic target. Several established methods can alter gut microbiota, such as Faecal Microbiota Transplantation (FMT), prebiotics, probiotics and targeting the tumour microbiota itself. These, when used as anti-cancer therapies, help restore the gut previously damaged or, in some cases, even protect the host from developing these deadly and incapacitating diseases.

**Keywords:** Gut microbiota; Modulating factors; Dysbiosis; Helminths; Cancer

## I. INTRODUCTION

Humans are known to be colonized by a wide range of non-pathogenic bacteria, viruses, fungi and eukaryotic parasites which exchange mutual interactions between them, and also with the host themselves<sup>1,2</sup>. The Human gut has been a challenge to the scientific community mainly due to its complexity and multifaceted networks established in the body.<sup>3</sup>

Although Humans are harboured by a diversity of microorganisms, only some individuals suffer from cancers<sup>3</sup>. Cancer is one of the main health problems worldwide, being the third leading cause of death in the world<sup>4</sup>. Therefore, external factors such as diet, antibiotics usage, type of infant delivery, feeding method, age, host genotype and many other risk-driving aspects are believed to be responsible for the process and development of carcinogenesis, since they can modulate the microbiota and how well our immune system will react.

A healthy individual's gut microbiota is acknowledged to provide several benefits to the host, such as immune modulation, pathogen protection, nutrition, and metabolism regulation, among others and is mostly dominated by Bacteroidetes and Firmicutes<sup>5</sup>. However, when the normal balance is disrupted – Dysbiosis- the immune system is susceptible, increasing the host's susceptibility to certain diseases. This way, the host microbiota is more vulnerable to attacks by pathogenic microorganisms, possibly leading to negative outcomes.<sup>4,6</sup>

Since the beginning of time, both helminths and bacteria have co-habited our intestines, establishing relationships and impacting with, and on each other. Although helminths currently infect around 2 billion people, nearly one-third of the World's population, only a few species are prevalent in Humans<sup>7</sup>. Among all the species of helminths inhabiting the gut, most mammals are often colonized by soil-transmitted helminths (STH). These parasites are known for their demarked immunoregulatory activity, having the ability to easily modify the gut microbiota structure, colonizing this organ and persevering among different populations of microorganisms.<sup>2,8</sup>

During the past few years, the gut microbiome has also been strictly correlated with either, health or disease, particularly cancer diseases, due to microorganisms' involvement in carcinogenesis<sup>9</sup>. Furthermore, evidence also suggests that dysbiosis not only increases the risk of gastrointestinal tract malignancies but in other organs too, being breast cancer as one of the main examples.<sup>4</sup>

In this review, I aim to particularly focus this discussion on the impacts gut microbiota dysbiosis can have on our health, directing to an important current concern, cancer diseases and their processes, as well as efficient therapies directed to modulate gut microbiota.

## **2. Gut Microbiota: The human fingerprint**

It is often said “We are what we eat” and this sentence was never more accurate than these days, as our health and even, maybe our mood and behaviour depend not only on what we eat but, also on what we host <sup>1</sup>. Back in the fourth century BC Hippocrates, named the father of medicine, stated “All the disease begins in the gut” and little did they know how right and how important that finding came to be. <sup>6</sup>

Microbiome and microbiota are two terms often used interchangeably and usually confused. However, they do not mean the same as microbiota refers to all microorganisms found in an organ environment, including bacteria, viruses, and fungi. On the other hand, the microbiome refers to the group of microorganisms and their genome within each environment or organ. <sup>10</sup>

Early findings came to prove the previous establishments that healthy humans remarkably differ in the types and respective amounts of the microbes they colonize in different habitats, such as the gut, oral cavity, vagina, respiratory tract, and skin, among many others. Among them, the gastrointestinal tract retains the biggest amount and more diverse number of microorganisms, with, at least,  $10^{14}$  bacteria, making a total of one kilogram. Although there are many bacterial species shared by most humans, developed technology has shown “large interindividual microbial diversity” <sup>5</sup>. Being said this, the human microbiome is frequently referred to as the “second human genome”. <sup>1</sup>

### **a) What is it and how is it composed?**

For many years, thanks to faecal and metagenomic studies, it has been established that Humans are colonized by a wide range of non-pathogenic bacteria, viruses, fungi and eukaryotic parasites which exchange mutual interactions between them, and also with the host themselves <sup>1; 2</sup>. This way, all these microorganisms represent our microbiota, differing in composition, according to the body organ <sup>4</sup>. Among all the many microbes (over 100 trillion microbial cells <sup>5</sup>) that live in our body, authors say the major phyla, out of the 5 that colonize our body, with more than 1000 different species of bacteria (some of them described in Table I), are Bacteroidetes (Gram-negative bacteria). Right after comes the Firmicutes (Gram-positive), Actinobacteria (genera *Bifidobacterium* as one of the examples), Proteobacteria (with

the genera *Escherichia* and *Enterobacter*) and, to a lesser extent, Verrucomicrobia, combining a total of several million genes living in our body. A substantial number of fungi also inhabit the gut microbiome, making a total of 66 fungal genera and 184 fungal species<sup>1;6;11</sup>. The structure and composition of the microbiota are key factors for the host immunity, when facing certain environmental factors, such as attacks by pathogenic microorganisms<sup>2</sup>.

Table I - Roles of certain Human Gut Bacteria (Adapted from<sup>6</sup>)

<b>Bacteria</b>	<b>Role in Human Body</b>
<i>Bacteroides</i> spp.	Involved in immunity by activating CD4+ and T cells. These can include both non-pathogenic and opportunistic human pathogens.
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Some species are used as probiotics due to their gut mucosal barrier improvement, production of short-chain fatty acids and decrease of lipopolysaccharide levels
<i>Enterobacteriaceae</i>	This family includes symbionts and pathogens such as <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia pestis</i> and <i>Shigella</i>
<i>Escherichia coli</i>	It can activate Toll-like receptors (TLR)
<i>Helicobacter pylori</i>	Known by causing peptic ulcer disease and gastric cancer
<i>Lactobacillus</i> spp.	Some species are used as probiotics, and it produces short-chain fatty acids. Moreover, it plays a role in anti-cancer and anti-inflammatory processes.
<i>Prevotella</i> spp.	This species may cause anaerobic infections of the respiratory tract
<i>Staphylococcus</i> spp.	These bacteria reside normally on the skin and mucous membranes in humans are responsible for several common infections
<i>Streptococcus</i> spp.	Some of these can cause scarlet fever, heart disease and pneumococcal pneumonia

## **b) Homeostasis – The importance of a Healthy Gut**

The Human Gut Microbiota (HGM) of a healthy individual is acknowledged to provide several benefits to the host, such as immune modulation, pathogen protection, nutrition and metabolism regulation, among others<sup>5</sup>. This way, when the gut is balanced, Bacteroidetes and Firmicutes dominate. However, a disturbance will lead to a decrease in these bacterial communities, as well as an increase in some others<sup>4</sup>. It is crucial that the structure of the microbiota remains unaltered since it is a vital factor for the host immunity<sup>2</sup>.

Being such an important metabolic “organ” in our body, the intestinal microbiome has established strict relations with the host and, when an alteration happens, major consequences, either beneficial or harmful can affect the host<sup>5</sup>. Disrupting the normal microbiota balance may impact the immune system, increasing the host's susceptibility to certain diseases. Consequently, it may lead to a negative outcome when facing an intestinal pathogen. At this point, an imbalance in the gut microbiota structure is instituted – Dysbiosis<sup>2</sup>.

### c) Influence and Modulating Factors

Although the habitants of HGM remain, more or else, stable over the years, some factors may alter this balance and, consequently, the host becomes more vulnerable to negative outcomes. As said before, the microbes that harbour our intestine are quite different, either in terms of species or also in number, from the ones who live in other parts of our body, for instance, the colon has more than  $10^{14}$  microbes whereas there are only  $10^4$  in the small intestine <sup>1</sup>. Some key factors, for instance, age, sex, type of infant feeding, delivery method, ethnicity, usage of antibiotics and other pharmaceuticals, can easily modulate and influence our gut microbiome and how well our immune system will react <sup>6</sup>. This way, colonization and persistence of pathogenic microorganisms are facilitated, generating toxic products known to be part of a diversity of chronic and degenerative disorders <sup>2</sup>.

#### i. Age and Host Genotype

The intestinal gut is extremely diverse and changes over the years, between individuals and even in each intestine area <sup>2</sup>. Over time, the infant's gut tends to stabilize and, by the end of its first year, it starts to look like the adult gut, becoming even more complex and developed around the age of seven <sup>6;12</sup>. A study using germ-free animals suggests that ageing is usually associated with a “shift in microbiota profile”, leading to low levels of Firmicutes bacteria and increasing bacteria in the phylum Proteobacteria. This loss was associated with fragility intensification in the ageing population <sup>1</sup>. Furthermore, some factors such as usage of pharmaceuticals, swallowing difficulties and digestive problems, may also affect the gut microbiota, when combined with the ageing process. Also, elderly microbiota gradually becomes less diverse, characterized by chronic low-grade inflammation –“*inflammageing*” <sup>5</sup>- which can lead to an easier pathogenic invasion due to the reduced amount of bacterial species<sup>6;13</sup>.

The genetics of each individual is also known to have a significant impact on the composition of the microbiome, which will lead to a unique microbiota phenotype. Interconnecting these two factors, age and genetics, gut microbiota in older people seems to differ with the individual's nationality, for instance, *Bacteroides* are increased in German, Austrian and Finnish while Italian seniors do not share the same data <sup>6</sup>. Mutations in certain genes may also influence how our gut is expressed, possibly increasing the risk of some diseases. However, some studies claim that environmental factors might have a higher impact than genetics when it comes to shaping the microbiota profile. <sup>6;13</sup>

## ii. Infant Delivery and Feeding Method

New-born babies have, according to some authors, a sterile gut or, at most, containing a very low level of microbes which is immediately colonized after birth <sup>5</sup>. At this point in life, the number and diversity of microorganisms existing in the gut are much different from the adult ones. Within the first year, the microbiota remains fairly stable and then it is rapidly dominated by anaerobic Firmicutes and Bacteroidetes <sup>1</sup>, replacing bacteria from the phyla Actinobacteria and Proteobacteria. Aspects such as delivery mode, formula-feeding vs breastfeeding, antibiotic treatment, hygiene, geography, genetics, and dietary habits, among others, may affect the composition and diversity of the microbiota, having an impact on the definite HGM and, therefore, on how well the body will react when facing future disorders <sup>1</sup>. On one hand, when it comes to vaginal delivery, the new-borns microbiota is formed within 20 minutes of birth, through the maternal vagina or faecal microbiota. Saying this, the most abundant bacteria in the infant's gut will be *Lactobacillus*, *Prevotella* and *Sneathia* <sup>12</sup>. In addition, *Lactobacillus* is known to be a catabolic agent of the amino acid tryptophan into its metabolite, a ligand to the aryl hydrocarbon receptor (AHR). This last one is expressed by innate lymphoid cells and, when activated can induce the expression of interleukin-22 (IL-22). Furthermore, IL-22 activates antifungal resistance, protecting the host's intestinal mucosa from inflammation <sup>4</sup>.

On the other hand, a caesarean delivery will provide the newborns with a similar microbiota to the hand skin, touching them after birth <sup>14</sup>. In this case, the bacteria with the most abundance are *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, and *Propionibacterium*, suffering a shift and being dominated by *Proteobacteria* and *Actinobacteria*. <sup>1; 6; 12; 15</sup>

When the progenitress chooses to breastfeed the newborn, the right microbes will be established in the gut, helping to set a correct microbiota maturity due to the production of sialylated milk oligosaccharides, able to ease the microorganisms to colonize the gut and supplying the new-born with defences for life. <sup>1</sup> After that, the inclusion of solid foods, after the first year of life, will result in a more complex and stable gut microbiota, similar to the adult one. <sup>6; 16</sup>

## iii. Treatments with Antibiotics

These substances usually act by inhibiting the death of microorganisms when a bacterial disease is affecting our body. However, it is not possible for them to differentiate the pathogenic microbes from the ones that are extremely needed for our immune defence. Thus, antibiotics may cause depletion of the gut microbiota, leaving it susceptible to new infections and even more dangerous consequences, especially when it has been verified an increase in

antibiotic therapy <sup>6</sup>. Animal studies came to prove, after antibiotics usage that gut microbiota may take a while to come back to its regular profile. Adding to this, a prolonged treatment is relatively capable of dysregulating the normal form and it may not the microbiota to return to its normal <sup>1</sup>. A five-day antibiotic treatment may lead to four weeks of recovery to restore the normal gut microbiota, while some taxa may need six months to have the levels back to normal, seriously reducing the diversity and/or abundance and influencing the gut's composition <sup>6</sup>.

#### iv. Diet

It is claimed that diet is the factor with the highest impact on the composition and diversity of the HGM. It is also sustained by the fact that the microbiota in malnourished humans substantially differs from a well-nourished one. As stated back in 431 BC, by Hippocrates, "Let food be the medicine and the medicine be the food", food was already known to affect our life. Several microbial communities play a significant role in every step of human digestion processes, as well as nutrient extraction, making the gut microbiota a key component of our normal function. A healthy diet, with increased consumption of plant foods and limited intake of meat, will help set up a healthy gut microbiota. This way, the nutrients provided are altered by the microbes harbouring our gut, releasing numerous other nutrients that the human body is incapable of digesting <sup>9</sup>.

Furthermore, diet significantly influences the host immune system and, therefore, the response to a possible attack of pathogenic microorganisms. Recent data based on epidemiological and experimental studies point out that alterations in the dietary regime, microbiome and immunity are also connected to the increased number of adversities, especially in obesity and chronic inflammatory conditions such as type 2 diabetes, atherosclerosis and cardiovascular diseases <sup>1</sup>.

The gut microbiome of vegetarian-based diets has been observed to have some differences from the omnivores, indicating the association between the gut composition and the dietary type chosen by the host. On one hand, not only this type of diet affects the HGM, but also people who consume high protein and animal fats are mostly inhabited by *Bacteroides* while, on the other hand, high carbohydrate diets and simple sugars show a bigger amount of *Prevotella* in the gut. Furthermore, Firmicutes and Proteobacteria have higher expression in the gut of overweight and obese people, while the levels of *Bifidobacterium* are decreased. Therefore, it has been scientifically proved that our gut microbiome profile can easily be



changed by unhealthy food consumption if left with no attention and for long periods of time, leading to an increased susceptibility to some diseases.

Dietary choices, such as a vegetarian or vegan diet and even the Mediterranean diet, rich in fruits, grains and vegetables, have been found to influence the composition of the gut microbiota, altering the amount and species of bacteria harbouring our gut <sup>6</sup>. The “Western diet” approach, low in dietary fibre but, rich in animal protein as well as saturated fatty acids, is known, not only, to result in the loss or increase of several types of bacterial, but also to decrease the stability and diversity, indicating a possible unhealthy gut microbiota <sup>6</sup>.

#### **d) Roles in our Body**

Our gut microbiota, a “complex bacterial community”, plays a very important and remarkable part in digestive processes, metabolism, vitamin synthesis and an intimate connection to the host’s immunity, being able to reach the entire host organism <sup>2 4</sup>. Likewise, HGM has a very well-known role in the development and education of the immune system, as well as being part of neurological disorders, host perception, behaviour and emotional response, according to some recent evidence <sup>1;11</sup>. However, some studies have been showing that gut microbiota may also lead to autoinflammatory disorders and gastrointestinal conditions, such as obesity and inflammatory bowel disease <sup>5</sup> when the normal balance is disturbed <sup>17</sup>.

It is estimated that HGM is colonized by  $10^{13}$ - $10^{14}$  microorganisms/mL of luminal content, with a total estimated weight of 1.5kg <sup>6</sup>. There is no surprise these microbes have the power to supply the host with a significant metabolic impact and that the microbiota is also capable of modulating “tissue integrity and immune defence”. These factors will lead to a healthy and balanced ecosystem – symbiosis- which is not in favour of pathogenic invaders <sup>1</sup>.

Due to the wide range of roles played by the gut, when facing a dysbiosis situation, essential compounds for stronger human health, such as vitamins, amino acids and even neurotransmitters and neuropeptides, are crucial for a vigorous protective function, may put our future defences at risk, leaving the host more vulnerable to diseases <sup>4;6</sup>.

#### **e) Interactions between the Host and Microbiota**

A new finding was able to connect the influence of the microbiota on neurological pathologies, affecting brain behaviours via gut-brain axis or through “metabolic-by products” and bioactive mediators or “hormone-like neurochemicals”. This discovery is not completely

accepted by the scientific community as scientists are sceptical to accept the possibility microbes and gut microorganisms can have a significant impact on our minds and behaviours<sup>1</sup>.

Emerging research state a possible impact of the microbiota on several human diseases, claiming to exist some achievable “microbiota-based strategies”, capable of improving these health conditions. Nevertheless, it is not confirmed the unbalanced gut microbiome is fully capable of leading to some health disorders since there is not enough data on these facts, especially in humans.<sup>1</sup>. Moreover, recent data linked Human health with microbiota diversity, while some disease states derive from a less diverse bacterial community<sup>11:5</sup>

On one hand, HGM is a crucial feature in our health and immune defence, on the other hand, it may have a significant effect on metabolic and autoimmune diseases, pathologies affecting the nervous system and, more seriously, it can impact the development and progression of cancer disease. The link between metabolic, as well as psychiatric diseases, with gut dysbiosis, is well-known by the scientific community, whereas a lot of studies are still needed to fully understand the correlation with cancer processes.<sup>6</sup>

### **3. HELMINTH INFECTIONS – HOW DO THEY AFFECT THE GUT?**

Since the beginning of time, both helminths and bacteria have cohabited our intestinal microbiota<sup>17</sup>, establishing relationships and impacting with, and on each other. Although a lot of advances have been made in this field, the impact of helminths in this interaction is still unexplored. It has been proved the association between intestinal helminths and their immune-modulation behaviour, nonetheless, it is less known whether this activity demands interaction with intestinal bacteria.<sup>11</sup>. Even though the regulation of host immune responses by helminths is subtle, it can be powerful and harmful to the host, since some pathways of immune activation are suppressed such as dendritic cells antigen presentation and B-cell antibody production<sup>7</sup>.

It is essential to highlight that scientists are starting to look at the gut as a complex community, where there's an indistinctive interaction between the host, microbiome and helminths<sup>11</sup>.

Although these parasites currently infect around 2 billion people, nearly one-third of the World's population, only a few species are prevalent in human subjects. Even though helminths tend to localize themselves in a range of tissue and intestinal areas, they usually do not multiply once inside the host. However, they can still produce eggs or larvae to infect new hosts<sup>7</sup>.

Helminth parasites, due to their demarked immunoregulatory activity, just like some intestinal bacteria, can easily modify the gut microbiota structure, colonizing this organ and

persevering among the different populations of microorganisms<sup>2; 8</sup>. However, some species inhabiting the gut may be able to deactivate the helminth colonization<sup>18</sup>. Besides, certain bacterial compositions existing in the microbiota are capable of blocking helminth colonization or, in some cases, preventing their persistence in case of colonization<sup>2</sup>.

Recent trials using stool and blood samples, some of them after a three-month albendazole treatment and comparing groups of people, both infected and uninfected with helminths, suggest substantial differences in the relationship between the intestinal microbiome and its respective immune response<sup>17</sup>. It has been indicated that intestinal helminths might be able to modulate and influence the host's immune responses, working along with the gut microbiota<sup>17</sup>. Nevertheless, these findings still need more information to sustain, remaining, so far, as just a hypothesis.

As mentioned before, a complex and interconnected community, between the intestinal parasites and the bacteria harbouring the environment, is formed. Any slight changes in this balance will impact the host's immune response. This happens as their function is to metabolize substrates and generate products that affect one another. Moreover, helminths keep secret molecules able to change the structure and, as a consequence, disturb the healthy gut microbiota<sup>2</sup>.

#### a) Soil-Transmitted Helminths (STH)

Among the thousands of species of helminths inhabiting our gut, most mammals are often colonized by STH, which live, as adults form, for prolonged periods (1-2 years). STH, although rarely kill, can easily affect human health, due to malnutrition, culminating in “growth retardation, vitamin deficiencies and poor cognitive function”. Some helminths can even lead to anaemia situations<sup>19</sup>, as well as adverse physical and cognitive developments in childhood<sup>20</sup>. Not only STH but most helminth species can establish long chronic infections, lasting up to 20 years. This way, several functions of the immune system are modified and dysregulated, facing a state of “immune hypo responsiveness” or, in other words, immunologic tolerance<sup>7</sup>.

Besides, according to several studies, STH are known to “suppress host immunity”, establishing chronic infections and, as a consequence, impacting future responses to other microorganisms<sup>11</sup>. Under the STH classification, the intestinal parasites included are *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* and the hookworm species, *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus*<sup>20</sup>. Although STH may have a heterogeneous distribution, they are highly prevalent in “low-income countries” due to a lack of access to clean water and hygiene<sup>20</sup>. STH's eggs are excreted through the faeces of infected hosts when it's not used a decent sewer system

(for example when people defecate in gardens or fields), depositing the eggs on soil <sup>20</sup>. These intestinal parasites don't require third parts or vectors, which make the eggs able to be transmitted directly through food preparation when sufficient hygiene conditions are not verified. It's recommended that possible contaminated vegetables by dirt are carefully washed, peeled and cooked to prevent ingestion of infectious eggs of *Ascaris* and *Trichuris* and keeping the host safe from infection or even reinfection <sup>20</sup>. Although these parasites share similar features in their life cycle, their behaviour outside the host may differ significantly <sup>20</sup>. Initially, the eggs suffer a period of maturation, 2-3 weeks, becoming infectious after that. Moreover, *Ascaris* and *Trichuris* eggs can remain active in the soil for several months, whereas hookworm eggs will hatch into larvae form, being able to survive for weeks, without a host (Figure 1) <sup>20</sup>.

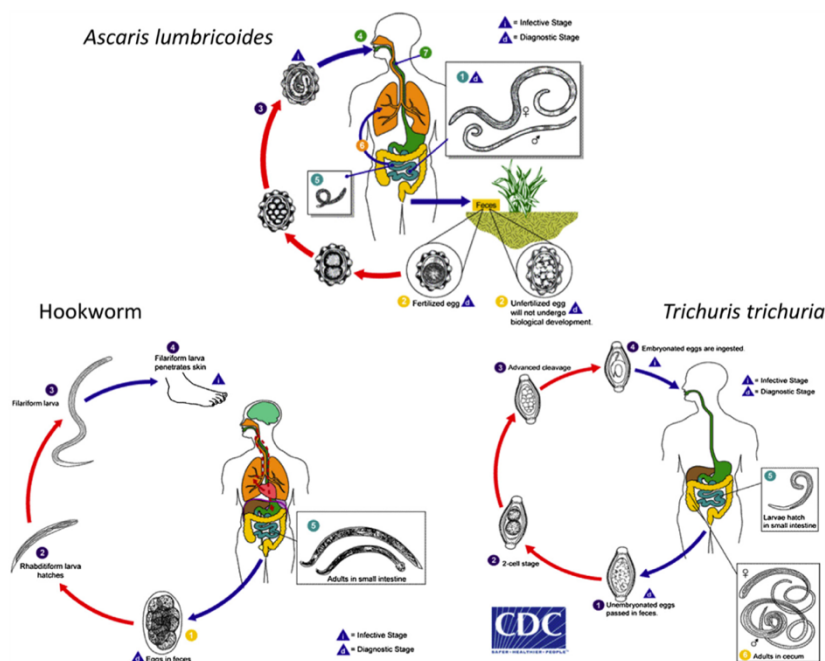


Figure 1 – Schematic Life Cycles of *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichuria* and Hookworm (Adapted <sup>20</sup>)

#### 4. GUT DYSBIOSIS AND CANCER DEVELOPMENT

Researchers have been linking cancer development with gut microbiota since carcinogenic processes are strongly related to immune response. A disturbance in the species that harbour our gut, is suggested able to increase the risk of inflammatory, autoimmune, and malignant disorders <sup>4</sup>. Being said this, when the gut microbiota is intact and unaltered, studies have been showing evidence that microbiota-driven innate immunity activation, via regulation of CD4+, CD8+ and T-cells, acts as a sensor and inducer of reactions, much needed to defend the host, both locally and systemically. On the opposite side, when facing a dysbiosis scenario,

the imbalanced gut microbiota gives rise to self-reactive T-cells, capable of potentially inducing inflammatory processes and carcinogenic effects <sup>4</sup>. Bacteria were detected in human tumours more than 100 years ago. However, the tumour microbiome characterization is not yet completely developed, being even a challenge for researchers, due to its low biomass <sup>21</sup>.

During the past few years, the gut microbiota has also been strictly correlated with either, health or disease and the same situation is true for cancer diseases, due to microorganisms' involvement in carcinogenesis and “cellular dysplasia”. It has been proved that a dysbiosis of the gut microbiota is the genesis and contribution of carcinogenic processes <sup>9</sup>. However, the mechanisms through which dysbiosis may affect the tumour growth or even its microbiota – adenoma or cancer-associated microbiota – are not yet fully understood, it is only known that the adenoma is significantly different from the surrounding microbiota. Additionally, evidence has been proving that microorganisms, like helminth parasites, confer susceptibility to certain cancers, either directly by harbouring the tumour environment or via systemic impact through the gut microbiota <sup>9</sup>.

Evidence also suggests that dysbiosis not only increases the risk of gastrointestinal tract malignancies but in other organs too, such as breast cancer, lung cancer and adult T-cell leukaemia <sup>4</sup>. A shift in the normal inhabitants of the intestinal gut will allow “unwanted” ones to take advantage, leading to pathogenic reactions. These can induce different forms of cancer processes in numerous organs, according to 3 different pathways and classes of action: <sup>4</sup>

- Class A: bacteria stimulate chronic inflammation in immunologic tissues and, the inflammatory mediators produced instigate cell proliferation, mutagenesis, angiogenesis and oncogene activation <sup>22; 4</sup>.
- Class B: it's required direct microbial interactions with parenchymal cells that activate cell proliferation and pro-inflammatory situations, leading to carcinogenic pathways <sup>22; 4</sup>.
- Class C: implicates distant effects from local gut microbiota interactions, due to substances produced by microorganisms, like hormonal intermediates and metabolites, possibly acting in a carcinogenic manner <sup>22; 4</sup>.

The connections established between helminths and bacteria seem to have exerted a “strong selective pressure” on the progression and development of our metabolic and immune systems <sup>11</sup>. However, since the 90s, industrialized countries with the help of the World Health Organization (WHO) have extensively eradicated helminths through mass drug administration <sup>2; 20</sup>. This led to a shift in intestinal balance, maybe even being the genesis of the increase of chronic inflammatory diseases. Although the eradication happens within the Western population, people living in rural areas keep suffering from infections with these

microorganisms. Therefore, well-established helminth-bacteria interactions might be an essential key to a healthy homeostasis <sup>11</sup>.

Many correlations have been made between parasite infections, in this case, helminth infections, with intestinal microbiota impact <sup>11</sup>. Consequently, the host's immune responses will be affected disadvantageously, and, as a result, increase the risk of tumour progression. There are numerous mechanisms through which parasites increase. Among them, are:

- Low-grade chronic inflammation responses when there was no parasite ejection. *Schistosoma haematobium* deposits eggs in the bladder wall, which is highly linked with the appearance of bladder cancer. The eggs will trigger an inflammatory event, predisposing the host to a higher chance of tumorigenesis <sup>7</sup>;
- Suppression of the immune surveillance is, so far, the least studied mechanism, allowing the mutated host cells to escape, instead of being eliminated by the immune system <sup>7</sup>;
- Secretion of carcinogenic factors, for instance, *Opisthorchis viverrini* inhabits the bile duct, secreting a granulin-like growth factor (Ov-GRN-I). This factor can stimulate the proliferation of the cells and, when conjugated with factors like dietary carcinogens, the bile duct is transformed and cholangiocarcinoma emerges <sup>7</sup>.

Although the mechanisms through which dysbiosis and, therefore, the impact of helminths, may affect the tumour growth or even its microbiota are not yet fully understood it has been proved that dysbiosis of the gut microbiota is in the genesis of carcinogenic processes. This way, some cancers not only gastrointestinal ones but also in other organs, have been associated with microbiota changes. This review will specifically focus on some of these cancers.

#### a) Colorectal cancer (CRC)

CRC, commonly diagnosed in the elderly <sup>23</sup>, has been ranked the third most common as well as one of the deadliest worldwide <sup>6; 24</sup>. Recent publications have shown a close correspondence between the gut microbiome and the emergence of CRC, due to the matter that diet is a well-known and important factor associated with both the development and progression of this disease <sup>3; 6; 9</sup>. The composition of the gut has also been linked with carcinogenesis, since it was discovered an increased amount of Firmicutes, Bacteroidetes and *Prevotella* in CRC patients when compared to healthy controls. <sup>6; 23</sup> Thus, several explanations have been proposed for the role of gut microbial dysbiosis in the development of CRC. One

of them is believed to be that microbiota may have an epigenetic influence on the host DNA (Deoxyribonucleic Acid) expression, promoting carcinogenesis<sup>6</sup>.

Although it has not been found a specific organism in the genesis of this cancer, in a study where fluorescent in situ hybridization was used, *Fusobacterium* spp. was linked to CRC and colon adenomas<sup>9</sup> when compared to control groups, due to the higher levels found in these patients<sup>6</sup>. Therefore, it is suggested that *Fusobacterium* spp. plays a significant part in tumorigenesis through inflammatory mechanisms (a risk factor for carcinogenesis), reducing the number of bacteria from Firmicutes and Bacteroidetes<sup>3:5</sup>. *F. nucleatum*, with the gene FadA and the protein Adhesin A, a complex FadAc is formed, activating a signalling pathway (Wnt/ $\beta$ -catenin) and, as a consequence, it results in transcriptional changes<sup>9</sup>. This way, using *in vitro* cancer models, it was observed how *F. nucleatum* stimulates CRC cells, making FadA a potential biomarker for the diagnosis and therapy of CRC<sup>3</sup>. Additionally, other bacterial species also affect how the tumour is developed. For instance, studies using both human and mouse models show that toxins produced by *Bacteroides fragilis*, an enterotoxigenic bacteria responsible for causing diarrhoea and gastrointestinal inflammation<sup>6</sup>, can stimulate an inflammatory state and increase the production of reactive oxygen species (ROS), leading to a scenario of carcinogenesis<sup>9</sup>. Moreover, higher levels of *Escherichia coli* have also been observed in patients with CRC, while this was not registered in healthy subjects.<sup>6:25</sup>

#### b) Gastrointestinal cancer (GIC)

GIC is considered to be associated with inflammation, known to promote tumour progression, and metastasis while accelerating the invasion<sup>3</sup>. In this cancer, the expression of TLR, receptors capable of recognizing different patterns, seemed to be related to different progressive stages of this disease, being homogeneously spread in tumour cells, whereas this is not verified in healthy cells<sup>26</sup>. Although this disorder is associated with different etiologies, it is believed that *Helicobacter pylori* is the most well-established risk factor for its development, being observed in 1-3% of patients with GIC.<sup>6</sup> Furthermore, due to the gastric acidic environment, only *H. pylori* is capable of colonizing the human stomach, provoking chronic inflammation, believed to be the first step of GIC. A comparison between *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative showed evidence of significant increased bacterial richness in these last patients, particularly in bacteria from the phyla Firmicutes, Bacteroidetes and Actinobacteria, as well as a bigger amount of *Streptococcus* spp<sup>3:6</sup>. This way, a dysbiotic state can influence the development and/or progression of GIC. Nevertheless, it has been suggested that *H. pylori* eradication may be an effective therapy in order to prevent GIC<sup>6</sup>.

c) Oesophageal cancer (OEC)

OEC is known to be one of the deadliest cancers, primarily because of its reflux esophagitis, making it the sixth most common cause of cancer-related death <sup>6</sup>. Recent evidence has shown that OEC might be a result of factors like diet and lifestyle (smoking as a huge risk) and antibiotics treatment, linking the microbiome's role to health and disease conditions and, in this case, to the emergence of OEC <sup>26</sup>. Although there is evidence proving the relationship between the microbiome and OEC, there is still a need to better clarify this association <sup>6</sup>.

The oesophagus is recognized to be “microbe-free”, with very limited microbes coming from swallowing and gastroesophageal reflux. However, some distinct microbial communities were found to inhabit the oesophageal mucosa of individuals with carcinogenic diseases in this organ, when compared to a healthy oesophagus<sup>3</sup>.

Differences between the microbiome of a normal oesophagus and one with oesophagitis or even Barret’s oesophagus (BE-considered a precancerous of OEC, consist in the presence of goblet cells and involve a columnar epithelium instead of the normal stratified squamous epithelium <sup>27</sup>) were shown in biopsies, where a healthy host was dominated by *Streptococcus* (gram-positive), while the esophagitis was mostly inhabited by gram-negative anaerobic species, most prevalent *Prevotella* and *Neisseria*, among many others <sup>28; 26: 4</sup>. Another study showed evidence of the appearance of *E. coli* in BE and oesophageal adenocarcinoma patients, being inexistent in people with tumour-adjacent normal epithelium, highlighting the need of *E. coli* presence in BE development <sup>4</sup>.

d) Pancreatic Cancer (PC)

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) or PC has been recognised as one of the most lethal cancers with an overall 5-year survival rate between 7% and 9%, mostly due to the tumour surrounding biological complexity, leading to hypovascularity, hypoxia, poor drug delivery and ineffective therapies <sup>10</sup>. Some risk factors such as age, cigarette smoking, obesity, diabetes and chronic pancreatitis have been linked to PC <sup>3</sup>.

Once again, a shift in the normal balance of gut microbiota causes a disease state, promoting inflammatory conditions and cancer aetiology, being PDAC one of the perturbations. This happens because of the impact microbes have on carcinogenesis, since they induce inflammatory responses, avoid immune destruction and some of their metabolites are capable of deregulating host genome balance, resulting in cancer development.

Some potential associations have been made between PDAC and gut microbiome such as the risk of gastric cancer and *H .pylori* and their role in promoting carcinogenic processes.



However, more information is still needed to confirm or deny these factors since studies have not found any relationship so far <sup>10</sup>. Another link has been made regarding hepatitis B and C viruses, hepatotropic viruses that mainly affect the liver but can be detected in extrahepatic tissues like the pancreas, increasing the chances of developing PDAC <sup>10</sup>. Moreover, studies have also connected the presence of gram-negative such as *Pseudomonas* spp. and *E. coli* in the bile, with inflammatory status, being linked with a higher risk of PDAC <sup>10;29</sup>.

A comprehensive analysis of seven different tumour microbiomes, from different cancers, including PDAC, found that those were mostly dominated by Proteobacteria, maybe reflecting a “retrograde bacterial migration” from the duodenum to the pancreatic duct. Moreover, species from Proteobacteria and Firmicutes were the most commonly found in all cancer types, varying the ratio between each tumour. <sup>21</sup>

#### e) Breast Cancer (BC)

Contrarily to many beliefs, gut dysbiosis is not only capable of originating gastrointestinal cancers but also in other organs like the breast. There are 3 types of BC, according to its aetiology and how receptive the cells are to HER2 (Human Epidermal growth factor receptor type -2), estrogen and progesterone. This way, BC can be classified as HER2 positive, HER2 negative and estrogen/progesterone positive and Triple-negative, where hormone therapy is not a treatment option<sup>30</sup>. It is important to highlight evidence proving that, even though each tumour has a distinct microbiome composition, BC appears to be the one with the richest and more diverse one. <sup>21</sup>

Authors define “estrobolome” as the complex of enteric bacterial genes, that can metabolize estrogens, connecting these two terms: gut microbiota and BC. <sup>31</sup> The estrobolome is enriched in hydrolytic enzymes that favour estrogen degradation, reabsorbing free estrogens (non-protein-bounded) and, therefore, increasing estrogen levels <sup>31</sup>. However, estrogen is one of the many factors for the development of some BC types, playing a negative role in promoting carcinogenesis and neoplastic growth <sup>4</sup>. This way, there is plenty of evidence that links systemic estrogens being modulated by gut microbiota, when dysbiosis is witnessed, due to an over presence of bacteria encoding hydrolytic enzymes.

Moreover, it is believed that microbial dysbiosis may also play a role in the development of BC, since higher levels of *Bacillus*, *Staphylococcus* and other non-commensal species, were found in the breast tissue of women with either benign or cancerous tumours, when compared to women without this condition. <sup>6</sup> In addition, benign and invasive BC seem to have similar

microbiomes, with Firmicutes and Bacteroidetes dominating and just differing in the increase of certain genera, including *Fusobacterium* and *Lactobacillus*.<sup>6</sup>

It is also curious to observe that most, if not all, the developments made in this field of microbiota treatments are mainly been made to modulate the gut microbiota, rather than in the local microbiota population of the affected organ<sup>4</sup>. As mentioned before, this is due to the gut microbiota's role as a central regulator for other organ populations, through immune response modulation and cellular gene expression patterns.

## **5. GUT MICROBIOTA IN ANTI-CANCER THERAPY**

The microbiota not only has an impact on making the host more prospective to certain outcomes, but it may also modulate the host's response to cancer therapies, from the most conventional ones to the most recent and developed treatments, in order to fight this deadly and incapacitant disease. Although the literature on anti-cancer therapy is extremely rich, it lacks evidence about the importance of gut microbiota as a potential therapeutical target.

Murine models used to evaluate the microbe's mechanisms, as well as helminths, to develop diseases showed that the gut microbiota can modulate how efficient the anti-cancer therapy will be, affecting the host's immune response. This way, it is possible to decrease the amount of tumour necrosis factor (TNF) expressed, reduce the production of ROS, as well as inhibit the tumour progression, giving the host a higher chance of survival<sup>26</sup>.

All things considered, gut microbiota dysbiosis is prospective to develop carcinogenic effects, being extremely important to maintain an intact and normal microbiota, in order to prevent such events. A dysbiotic state will induce pro-inflammatory cytokines, activate mutagenic cells, as well as alter metabolite production<sup>4</sup>. This way, cancer growth and progression are enhanced, making the gut microbiota a very promising therapeutical target<sup>4</sup>. Thus, there is no doubt how relevant it is to modulate or reverse an unbalanced microbiota population (Figure 2). Since different microbiota compositions may be favourable or unfavourable for parasite colonization, using microbiota modulation can be a potential therapeutical target. This way, it is possible to avoid inadequate immune response against the microbes, suppressing immunological disorders<sup>2</sup>. There are several established methods able to alter gut microbiota, such as Faecal Microbiota Transplantation (FMT), prebiotics and probiotics and targeting the tumour microbiota itself, among others.

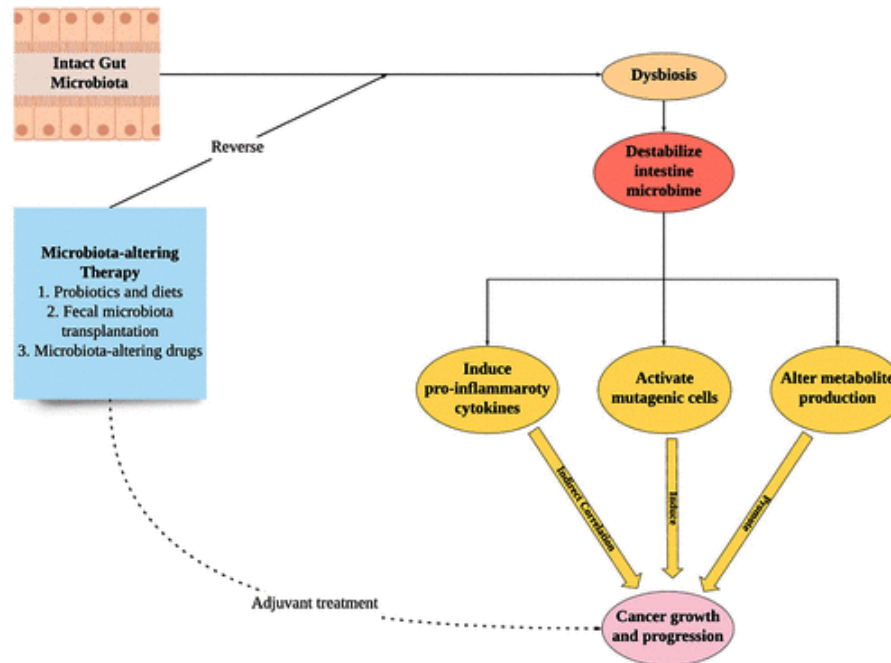


Figure 2 – Schematic correlation between gut microbiota, dysbiosis, cancer and microbiota altering therapies (Adapted from <sup>4</sup>)

#### a) Faecal Microbiota Transplantation (FMT)

The Faecal Microbiota Transplantation (FMT) method, also known as Intestinal microbiota transplantation (IMT) <sup>6</sup> consists of liquefying and filtering stools from a healthy donor and transplanting them to recipients during various procedures like colonoscopy and enema administration <sup>4</sup>. It is believed that FMT started to be applied roughly 2000 years ago by the Chinese ancients by administrating a slurry of stool from a healthy host, known as “yellow soup”, to cure severe diarrhoea, being successfully used since those days <sup>9 6</sup>. The aim is to restore the normal microbiota balance, transplanting it from a healthy donor.

The transplant can occur through several methods, depending on the disease we are facing <sup>6</sup>. Although the many routes FMT can be administered to the host, a trial with *Clostridium difficile*, a known human pathogen, showed evidence of the highest response rate when the route chosen was colonoscopy or enema, followed by nasogastric tube and oral encapsulated FMT. However, to date, it has been demonstrated that the clinical efficacy between colonoscopy and oral encapsulated method is not significant <sup>9</sup>. The method used to treat *C. difficile* led to decreased levels of Bacteroidetes and Firmicutes, being the host dominated by *Bacteroides* spp., after 14 days of the procedure <sup>6</sup>.

FMT can also be considered an effective option when conjugated with probiotics administration, in order to change the microbiota and, as a consequence, other local microbiota populations <sup>4</sup>. However, this method is not usually well accepted and tolerated by the patients <sup>6</sup>.

## b) Probiotics

Probiotics were first defined in 1964<sup>32</sup>, only coming to a definite concept in 1998 as being “live bacteria, or a combination of them, able to confer health to the host when consumed in adequate amounts”, being treated as dietary supplements<sup>6,33</sup>. Nowadays, an entire industry focuses on this matter as it has been both a lucrative business and also beneficial for our health, due to its proven effect on gut microbiota modulation<sup>9</sup>. Probiotics are also fairly involved in metabolic functions, protection against diseases and anti-tumorigenic effects. Some even believe probiotics can normalize brain functions<sup>6</sup>.

As an example, the parasite *Trichuris muris* is capable of causing anxiety-like behaviour but, when probiotics such as *Bifidobacterium longum* and *Lactocaseibacillus rhamnosus* are administered in animal trials, the anxiety caused by the parasite is normalized.<sup>6,34</sup>

It is generally agreed that the consumption of probiotics, as well as fibre-rich food, might be the most well-known and established method to modulate the gut microbiota, so as to treat and prevent several health conditions<sup>4</sup>. Nevertheless, probiotics can differ in the classification where they are inserted. On one side, when used for therapeutics, they fall under Food and Drug Administration (FDA) regulations. On the other side, some are classified as dietary supplements, these being the majority, have not been through a rigorous FDA review process before being available to the public. This way, the probiotics content may vary from what is advertised, since there's a lack of compositional studies. Moreover, there is some uncertainty about the impact on the gut microbiota and the overall effect on the host's health may be limited. The positive effects of probiotics can be argued since both recent data and trials have been showing great positive effects for instance on CRC, as well as uncovered effects that led to tumour multiplicity, also verified in other studies<sup>9</sup>. When probiotics are administered to patients with CRC, the gut microbiota is altered, and the abundance of butyrate-producing microbes both in mucosal and faecal samples is increased. These microbes interact closely with colon cells, working as an energy source and modulating signalling pathways. They also play a very important role in CRC by inhibiting cell proliferation, reducing inflammation and promoting cell apoptosis, as well as tumour suppressor gene expression<sup>35</sup>.

Not only the effect of probiotics on cancer development and response to treatment has been studied, but clinical trials are also being focused on the impact probiotics have on treatment-related toxicity. One successful case is the administration of *Lactobacillus rhamnosus* which led to decreased diarrhoea, in patients with CRC receiving 5-fluorouracil, as well as improvement of oral mucositis in patients suffering from head and neck cancer being treated with chemotherapy.<sup>9</sup>

All in all, studies and reports suggest that these compositional changes in the gut microbiota or even in the tumour environment, can affect and modulate patient outcomes and, probiotics can also enhance conventional anti-cancer treatment efficacy when administered in combination. <sup>26</sup>

### c) Diet and Prebiotics

These two factors, diet and prebiotics, are mainly used due to their effect on modulating the gut microbiota. Firstly, diet can influence how the gut microbiota is composed in terms of, not only bacteria, but also fungi, viruses, protozoa, and bacteriophages. It also affects their transcriptomic and metabolomic profiles<sup>9</sup>. Furthermore, different types of diet have different outcomes on our gut microbiota composition, as previously mentioned, leading to changes in the inhabitants and, therefore, may affect our propensity to develop particular diseases. <sup>9</sup>

Secondly, prebiotics, are characterized by promoting the growth of a specific group of bacteria and, consequently, a diverse and “healthy” microbiota and they also are able to modulate our gut microbiota composition <sup>9</sup>. The concept, introduced in 1995, describes prebiotics as a “non-digestible food ingredient that beneficially affects the host by selectively stimulating the growth and/or activity of one or a limited number of bacteria, and thus improves health” <sup>24</sup>. Moreover, the WHO and Food and Agriculture Organization (FAO) define prebiotics as a “non-viable food component that confers health benefit(s) on the host associated with modulation of the microbiota”. <sup>36</sup>

These products consist of a group of nutrients which are fermented by the microbes, mostly bacteria, living in the gut since they are not hydrolysed by the gut enzymes <sup>6</sup>. Due to the degradation products, short-chain fatty acids, released into blood circulation, will have an effect, not only in the gastrointestinal tract but also in other organs, by modulating the composition and function of the microorganisms that normally harbour our gut. For instance, the use of these substances can also have a decrease in the risk of atopic dermatitis, while reducing the erythema and increasing water retention as well as collagen formation (Figure 3)<sup>24</sup>. This way, the gut’s environment is also susceptible to modification, since most products resultant from prebiotic fermentation are acids, a decrease in the gut pH (6.5 to 5.5) is observed, being able to change the bacterial population to acid-sensitive species, for example, *Bacteroides*, and promote butyrate formation by Firmicutes– “Butyrogenic effect” <sup>24</sup>.

Prebiotics naturally exist in food products such as asparagus, sugar beet, garlic, onion, honey, banana and even human's and cow's milk, among others. However, since the

concentration in these products is fairly low, prebiotics started to be manufactured at an industrial level <sup>24</sup>. Clinical trials have been demonstrating the effect of prebiotics in CRC in a matter that fermentation products, like butyrate, can have a protective effect by inducing apoptosis, preventing the risk of developing CRC and its progression. It has also been demonstrated the correlation between the increase of protective microorganisms as well as a decrease of harmful bacteria, through prebiotics consumption, and immunity function improvement. <sup>9,24</sup>

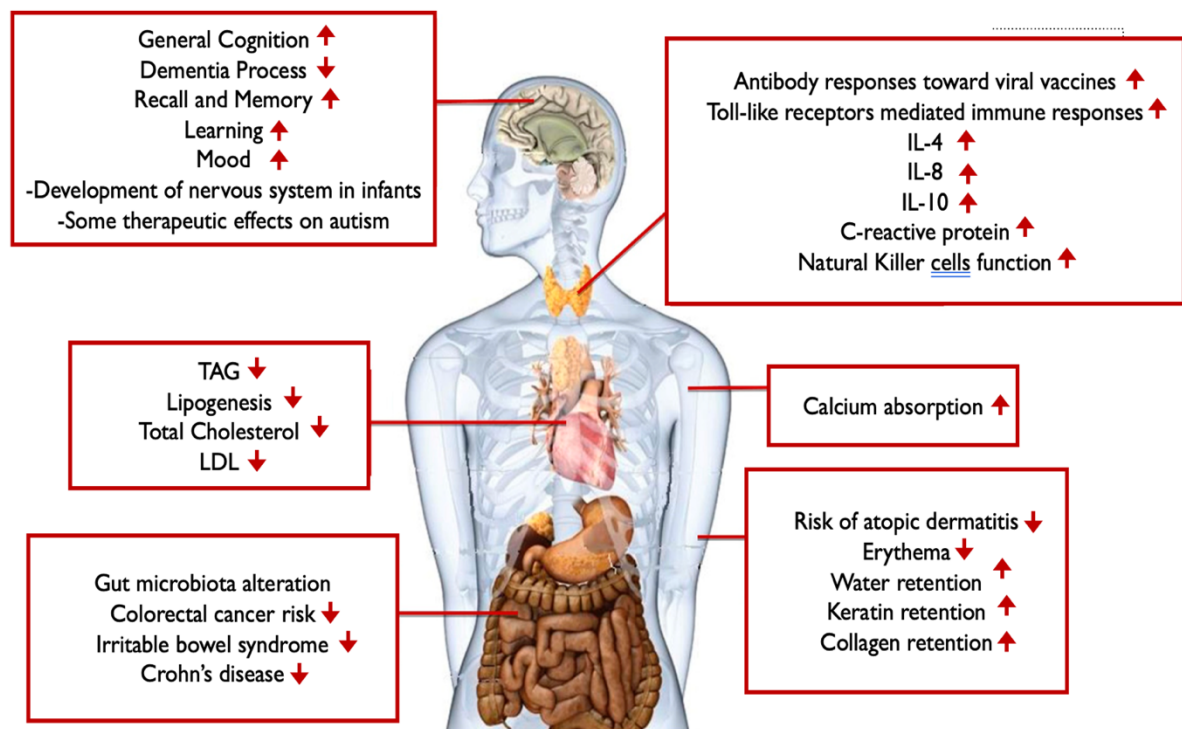


Figure 3 - Prebiotics effect in several organs. These substances affect not only the gastrointestinal tract but also other organs and systems, such as the central nervous system, immune system, cardiovascular system (Adapted from <sup>24</sup>)

#### a) Targeting the Tumour Microbiota

In the past few years, efforts have been made to understand how the tumour microbiota can be a target in order to prevent cancer progression, as well as improve reactions to cancer therapy. In addition to the therapies above mentioned, many drugs are known to change the microbiota population. Although antibiotics are probably the main example, there are several other drug classes such as statins, which might be related to the changes in lipid and glucose metabolism induced by these substances<sup>4</sup>. However, even with

the well-known dysbiotic effect of antibiotics, capable of shifting the microbiota population towards the “unwanted” ones, these substances can still have a beneficial effect on the host.

Interestingly enough, studies referencing antibiotic usage were associated with enhanced responses to chemotherapy, as well as immune checkpoint blockade, due to bacterial depletion. Nowadays, despite the major complexity beyond this process, since systemic antibiotic administration needs to be taken into account, emerging data has been focusing on the trials to target this bacteria, while combining it with conventional cancer therapy<sup>9</sup>. All things considered, the use of microbiota-altering drugs is a promising strategy, mostly due to its increased efficacy in comparison with probiotics or dietary changes alone<sup>4</sup>.

## **6. FUTURE DIRECTIONS**

Altering the gut microbiota composition, even though it seems to be a very effective and reliable therapy, is not the only option. Not many studies have been made in the field of altering gut microbiota for cancer prevention however, it is becoming a promising therapeutical target. A recent study observing long-term effects in lung cancer showed evidence that by altering dietary consumption, such as adding yoghurt (probiotic source) and fibre consumption (main source of prebiotics), the gut microbiota will mainly be composed of the normal bacterial population<sup>37</sup>. As mentioned, these bacteria play a very important role in maintaining immune responses, while suppressing inflammatory responses and in producing metabolic products<sup>4</sup>. Nevertheless, these preventive effects have also been studied in oral cancer<sup>38</sup> and hepatocellular carcinoma<sup>39</sup>, using probiotics in order to lower gastrointestinal inflammation, showing effective reduction of the growth in a mice model<sup>39</sup>. These examples show evidence of the role of microbiota composition in preventing carcinogenesis, not only in gastrointestinal cancers but also in other organs.

The usage of microbiota-altering drugs, mainly antibiotics, is also looking very interesting for many researchers due to their bacterial depletion effects within the microbiota<sup>4</sup>; <sup>9</sup>. Although these substances have been known to shift microbiota’s normal bacterial population, inducing dysbiosis and consequently negative pathological outcomes, this method's efficacy can potentially be much more superior when compared to probiotics or dietary changes alone<sup>4</sup>, showing promising evidence of improved responses to chemotherapy<sup>9</sup>.

Moreover, when it comes to trying to eject the parasitic helminth out of the host, some setbacks are faced. Due to the complexity of these methods, vaccines against helminth infections have been attempted to be developed<sup>7</sup>. Nonetheless, this is an even bigger challenge

since a relevant risk exists to the host. Additionally, the risk of anaphylaxis in infected populations is also a problem, adding to the lack of defined “immunodominant” antigens <sup>7</sup>.

There are also several treatment opportunities when combining conventional anti-cancer therapies with emerging ones, such as vaccines designed through synthetic biology, in order to reduce cancer incidence, taking into consideration that our microbiome is largely known by the scientific community <sup>26</sup>.

The HGM field is far from being fully understood and there are still many unanswered questions, especially when it comes to the mechanisms of actions of these events, as well as the exact microorganisms that mediate tumour and antitumoral effects. There are still lots of research opportunities, from basic research to clinical trials and epidemiological studies, in order to understand this complex ecosystem and, hopefully, be able to discover an efficient treatment for cancer <sup>9</sup>.



## 7. CONCLUSION/FINAL CONSIDERATIONS

For many years, it has been established that Humans are colonized by a wide range of non-pathogenic microbes which exchange mutual interactions between them and, also, with the host themselves, representing our microbiota<sup>1;2</sup>. In a healthy host, the gut microbiota is in a symbiosis state and when facing an imbalance in the normal commensal microbes that harbour our gut, a dysbiotic microbiota will dominate. Undoubtedly, dysbiosis will affect the human host, leading to a disease state, and modulating the immune response<sup>2</sup>. Even though the microbiota remains, more or else, stable over the years, some factors including age, genotype, treatment with antibiotics and diet, may alter this balance and, consequently, the host becomes more vulnerable to negative outcomes.

Helminth parasites currently infect nearly one-third of the World's population<sup>7</sup> and have a demarked immunoregulatory activity, easily modifying the gut microbiota structure<sup>8</sup>. Most found are the STH, known to suppress host immunity, establishing chronic infections and, therefore, impacting future responses<sup>11</sup>. Although the mechanisms through which dysbiosis may affect the tumour growth or even its microbiota are not yet fully understood, it has been proved that dysbiosis of the gut microbiota is in the genesis of cancer diseases<sup>9</sup>.

With cancer being such a fast-growing and extremely impactful disease to the human body, it is highly important to stop its development, as well as improve people's chance of survival, as well as health and well-being. Furthermore, oncological problems also entail socioeconomic problems and psychological disturbances. Likewise, there is an emergent and valuable need to eradicate this disease. Each day, improved treatments are beginning to become available to cancer patients, either to treat them or to try to prevent this uncontrollable disease.

The most conventional cancer therapies and treatments, like chemotherapy, can cause drastic side effects from gastrointestinal mucositis with diarrhoea, and constipation to an increased risk of gastrointestinal infections. Research demonstrated the potential of gut microbiota use to both prevent and avoid cancer progression, instead of using commonly used invasive approaches. The microbiome represents numerous opportunities for therapeutic targets for cancer. Modulating the gut microbiota may enhance treatment efficacy, lighten treatment toxicities and, possibly, prevent carcinogenesis.

Prebiotics and Probiotics, two recent anti-cancer strategies, can restore our healthy gut microbiota, previously lost by either internal or external factors as discussed in this review, preventing some effects of toxic therapies, and helping the host to have a better life quality and prosperity. Although not yet unanimous, it is generally agreed that good health is associated with a high degree of microbial diversity and richness, and this is one of the action fields where emerging strategies are trying to have an impact. <sup>1</sup>

## BIBLIOGRAPHY

1. SIRISINHA, Stitaya - The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**. ISSN 22288694. 34:4 (2016) 249–264. doi: 10.12932/AP0803.
2. PARTIDA-RODR, Oswaldo *et al.* - Human Intestinal Microbiota : Interaction Between Parasites and the Host Immune Response. 2017. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.015.
3. MENG, Changting *et al.* - Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. **Genomics, Proteomics & Bioinformatics**. ISSN 1672-0229. 16:1 (2018) 33–49. doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.
4. SURAYA, Ratoe; NAGANO, Tatsuya - Microbiome as a Target for Cancer Therapy. 2020. doi: 10.1177/1534735420920721.
5. GUINANE, Caitriona M.; COTTER, Paul D. - Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: Understanding a hidden metabolic organ. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**. ISSN 17562648. 6:4 (2013) 295–308. doi: 10.1177/1756283X13482996.
6. SĘDZIKOWSKA, Aleksandra; SZABLEWSKI, Leszek - Human gut microbiota in health and selected cancers. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:24 (2021). doi: 10.3390/ijms222413440.
7. MAIZELS, Rick M.; MCSORLEY, Henry J. - Current perspectives Regulation of the host immune system by helminth parasites. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. ISSN 0091-6749. 138:3 (2016) 666–675. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.007.
8. VERSINI, Mathilde *et al.* - Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins , pathophysiology , and clinical applications. 2015 1–16. doi: 10.1186/s12916-015-0306-7.
9. HELMINK, Beth A. *et al.* - The microbiome , cancer , and cancer therapy. **Nature Medicine**. ISSN 1546-170X. 2019). doi: 10.1038/s41591-019-0377-7.
10. RAHMAN, Rozana Abdul *et al.* - The microbiome as a potential target for therapeutic manipulation in pancreatic cancer. **Cancers**. ISSN 20726694. 13:15 (2021) 1–22. doi: 10.3390/cancers13153779.
11. ZAISS, M. M.; HARRIS, N. L. - Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. 2016) 5–11. doi: 10.1111/pim.12274.

12. DOMINGUEZ-BELLO, Maria G. *et al.* - Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. ISSN 00278424. 107:26 (2010) 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
13. BIAGI, Elena *et al.* - Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 5:5 (2010). doi: 10.1371/journal.pone.0010667.
14. HUURRE, Anu *et al.* - Mode of delivery - Effects on gut microbiota and humoral immunity. **Neonatology**. ISSN 16617800. 93:4 (2008) 236–240. doi: 10.1159/000111102.
15. MUÑOZ-GARACH, Araceli; DIAZ-PERDIGONES, Cristina; TINAHONES, Francisco J. - Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. **Endocrinología y Nutrición**. ISSN 15792021. 63:10 (2016) 560–568. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.008.
16. MORENO-INDIAS, Isabel *et al.* - Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 5:APR (2014) 1–10. doi: 10.3389/fmicb.2014.00190.
17. GIACOMIN, Paul Robert; MARTIN, Ivonne; MARTIN, Ivonne - The Effect of Gut Microbiome Composition on Human Immune Responses : An Exploration of Interference by Helminth Infections. November (2019). doi: 10.3389/fgene.2019.01028.
18. REYNOLDS, Lisa A.; FINLAY, B. Brett; MAIZELS, Rick M. - Cohabitation in the Intestine: Interactions among Helminth Parasites, Bacterial Microbiota, and Host Immunity. 2015). doi: 10.4049/jimmunol.1501432.
19. BOUSSINESQ, Michel *et al.* - The Global Burden of Disease Study 2010 : Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. 8:7 (2014). doi: 10.1371/journal.pntd.0002865.
20. TRUSCOTT, J. E. *et al.* - **Soil-Transmitted Helminths : Mathematical Models of Transmission , the Impact of Mass Drug Administration and Transmission Elimination Criteria**, Elsevier Ltd, 2016 Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apar.2016.08.002>>.
21. NEJMAN, D., LIVYATAN, I., FUKS, G., GAVERT, N., ZWANG, Y., GELLER, L. T., ROTTER-MASKOWITZ, A., WEISER, R., MALLEL, G., GIGI, E., MELTSEER, A., DOUGLAS, G. M., KAMER, I., GOPALAKRISHNAN, V., DADOSH, T., LEVIN-ZAIDMAN, S., AVNET, S., ATLAN, T., COOPER, Z. A. R. - The human tumor microbiome is composed of tumor type-

- specific intracellular bacteria. **Science (New York, N.Y.)**. ISSN 19433654. 2020). doi: 10.1126/science.aay9189.
22. PLOTTEL, C. S., & BLASER, M. J. - Microbiome and Malignancy. **Cell host & microbe**, **10(4)**, 324–335. 10:4 (2011) 324–335. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.003.
23. FENG, Qiang *et al.* - Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. **Nature Communications**. ISSN 20411723. 6:2015). doi: 10.1038/ncomms7528.
24. DAVANI-DAVARI, Dorna *et al.* - Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. **Foods**. ISSN 23048158. 8:3 (2019) 1–27. doi: 10.3390/foods8030092.
25. SAUS, Ester *et al.* - Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. **Molecular Aspects of Medicine**. ISSN 18729452. 69:March (2019) 93–106. doi: 10.1016/j.mam.2019.05.001.
26. RAJAGOPALA, Seesandra V. *et al.* - The human microbiome and cancer. **Cancer Prevention Research**. ISSN 19406215. 10:4 (2017) 226–234. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249.
27. SHUNPEI, Mukaisho - Barretts' s carcinogenesis. **Pathology International**. ISSN 1320-5463. 69:6 (2019) 319–330. doi: 10.1111/pin.12804.
28. STAWSKI, Robert S. *et al.* - Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. **NIH Public Access**. ISSN 15378276. 61:6 (2015) 515–525. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.046.Inflammation.
29. SERRA, Nicola *et al.* - Bactibilia in women affected with diseases of the biliary tract and pancreas. A STROBE guidelines-adherent cross-sectional study in Southern Italy. **Journal of Medical Microbiology**. ISSN 00222615. 67:8 (2018) 1090–1095. doi: 10.1099/jmm.0.000787.
30. PATEL, Sagar; NAPOLITANO, Brian; MACDONALD, Shannon M. - Early breast cancer. **Medical Radiology**. ISSN 21974187. 67:2014) 207–214. doi: 10.1007/174\_2014\_993.
31. KWA, Maryann *et al.* - The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**. ISSN 14602105. 108:8 (2016) 1–10. doi: 10.1093/jnci/djw029.
32. GRIFFITH, L. J. *et al.* - romycin-resistant Staphylococcus is be-ing treated. Since no evidence of a physical or chemical reaction between the two drugs was demonstrated, it seems possible that with erythromycin-resistant staphylococci, erythromycin stimulates a metabolic pathway . 1964) 3–4.

33. GUARNER, F.; G, Schaafsma - Probiotics. **International Journal of Food and Microbiology**. ISSN 21593450. 39 (3):1998) 237–238. doi: 10.1109/TENCON.1999.818713.
34. BRAVO, Javier A. *et al.* - Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. ISSN 00278424. 108:38 (2011) 16050–16055. doi: 10.1073/pnas.1102999108.
35. HIBBERD, Ashley A. *et al.* - Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. **BMJ Open Gastroenterology**. ISSN 20544774. 4:1 (2017). doi: 10.1136/bmjgast-2017-000145.
36. PINEIRO, Maya *et al.* - FAO Technical meeting on prebiotics. **Journal of clinical gastroenterology**. ISSN 1539-2031. 42 Suppl 3:2008). doi: 10.1097/MCG.0B013E31817F184E.
37. YANG, Jae Jeong *et al.* - Association of Dietary Fiber and Yogurt Consumption With Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis. **JAMA oncology**. ISSN 2374-2445 (Electronic). 6:2 (2020) e194107. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4107.
38. WEI, Dang *et al.* - Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 1469493X. 2018:8 (2018). doi: 10.1002/14651858.CD008831.pub3.
39. LI, Jun *et al.* - Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. ISSN 10916490. 113:9 (2016) E1306–E1315. doi: 10.1073/pnas.1518189113.