



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Beatriz Lopes Elias

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Elizabete Alves e da Dra. Clementina Varelas e Monografia intitulada “The gut microbiota in colorectal carcinoma: friend or foe?” sob a orientação da Professora Doutora Bárbara Rocha, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Ana Beatriz Lopes Elias

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Elizabete Alves e da Dra. Clementina Varelas e Monografia intitulada “*The gut microbiota in colorectal carcinoma: friend or foe?*” sob a orientação da Professora Doutora Bárbara Rocha, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2023

Eu, Ana Beatriz Lopes Elias, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, como n.º 2018277765, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "*The gut microbiota in colorectal carcinoma: friend or foe?*" 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, 1 de setembro de 2023.

Ana Beatriz Lopes Elias

(Ana Beatriz Lopes Elias)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio incondicional, pelos sacrifícios que fizeram para que, ao fim de 5 anos, pudesse estar a concluir o mestrado. Esta conquista é nossa!

Aos meus avós, por terem sempre demonstrado o orgulho que sentem pelo meu percurso e por me incentivarem a dar sempre o meu melhor.

À minha madrinha por ter marcado presença em momentos chave deste meu percurso, demonstrando sempre o orgulho que sente.

A toda a minha família por todo o apoio que me dão.

Ao André, por mesmo neste curto período, me ter sempre apoiado e incentivado para que não desistisse, mesmo nos piores momentos.

A todas as minhas amigas, em especial à Sara, Matilde, Daniela e Mariana, por terem sido fundamentais em todos estes anos. Tenho muito orgulho em tudo o que fizemos e sou muito feliz pelas memórias que tenho com vocês.

Em especial à Sara, que foi o meu maior apoio desde o início, ajudou-me sempre que precisei e sei que, mesmo longe, continuaremos unidas.

À Professora Doutora Bárbara Rocha, pela orientação que me deu e pelos conselhos que me deu no sentido de fazer um trabalho melhor.

À Dra. Elizabete Alves e à restante equipa da Farmácia Alves por me terem recebido com tanto carinho, são como amigos para mim. Levo muitos bons momentos destes 4 meses de estágio.

À minha colega de estágio, Camila, que tornou esse período bem mais tranquilo e divertido.

A todas as pessoas que, tendo-se cruzado comigo, tiveram impacto no meu percurso, um sincero obrigada.

Esta conquista deve-se a todos vocês!

Obrigada.

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

<u>Lista de Abreviaturas</u>	<u>7</u>
<u>1. Introdução.....</u>	<u>8</u>
<u>2. Contextualização sobre a farmácia</u>	<u>9</u>
<u>3. Análise SWOT</u>	<u>9</u>
3.1. <i>Pontos Fortes</i>	9
3.1.1. Ambiente da farmácia e acessibilidade na integração da equipa.....	9
3.1.2. Plano faseado de aprendizagem	10
3.1.3. Heterogeneidade de utentes	10
3.1.4. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	11
3.1.5. Formação contínua	11
3.1.6. Programa de Troca de Seringas (PTS).....	12
3.1.7. Fidelização dos utentes	12
3.1.8. Metodologia <i>Kaisen</i>	13
3.1.9. Diversidade dos serviços prestados	13
3.1.10. Contacto com diferentes tipos de receitas.....	14
3.2. <i>Pontos Fracos</i>	14
3.2.1. Escassez de realização de medicamentos manipulados	14
3.2.2. Proximidade dos pontos de atendimento	15
3.2.3. Lacunas de conhecimento	15
3.2.4. Erros de <i>stock</i>	16
3.3. <i>Oportunidades</i>	16
3.3.1. Existência de outros estabelecimentos de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	16
3.3.2. Existência de medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF)	16
3.3.3. Desafios diários que conduzem à aprendizagem	17
3.4. <i>Ameaças</i>	18
3.4.1. Medicamentos esgotados ou rateados	18
3.4.2. A <i>internet</i> como fonte de autodiagnóstico.....	18
<u>4. Casos Práticos.....</u>	<u>19</u>
4.1. <i>Infeção urinária</i>	19
4.2. <i>Medição do Colesterol Total</i>	20
4.3. <i>Jovem com herpes labial</i>	20
4.4. <i>Conjuntivite alérgica</i>	21
4.5. <i>Parasitose intestinal</i>	21
4.6. <i>Contraceção de emergência</i>	22
<u>5. Considerações Finais.....</u>	<u>23</u>
<u>6. Bibliografia.....</u>	<u>24</u>

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

<u>Lista de Abreviaturas</u>	<u>27</u>
<u>1. Introdução</u>	<u>28</u>
<u>2. Serviços Farmacêuticos do IPO de Coimbra</u>	<u>28</u>
<u>3. Análise SWOT</u>	<u>29</u>
3.1. <i>Pontos Fortes</i>	29
3.1.1. Plano de Estágio.....	29
3.1.2. Única estagiária.....	29
3.1.3. Existência da Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC).....	29
3.1.4. Sistema Informático.....	30
3.1.5. Medidas para evitar Erros de Dispensa de Medicamentos.....	30
3.1.6. Contacto com o doente oncológico.....	31
3.2. <i>Pontos Fracos</i>	31
3.2.1. Lacunas de conhecimento.....	31
3.2.2. Curta permanência em alguns setores.....	32
3.3. <i>Oportunidades</i>	32
3.3.1. Novas tecnologias que auxiliam na distribuição.....	32
3.3.3. Medicina Nuclear.....	32
3.4. <i>Ameaças</i>	33
3.4.1. Medicamentos esgotados.....	33
3.4.2. Falta de privacidade dos doentes no ambulatório.....	33
<u>4. Considerações Finais</u>	<u>34</u>
<u>5. Bibliografia</u>	<u>35</u>

PARTE III – THE GUT MICROBIOTA IN COLORECTAL CARCINOMA: FRIEND OR FOE?

<u>List of Abbreviations</u>	<u>37</u>
<u>Resumo</u>	<u>39</u>
<u>Abstract</u>	<u>40</u>
<u>1. Introduction</u>	<u>41</u>
<u>2. Colorectal cancer</u>	<u>42</u>
<u>3. Gut microbiota</u>	<u>44</u>
<u>4. Gut microbiota and colorectal cancer</u>	<u>49</u>
4.1. <i>The microbiota as a therapeutic approach</i>	52
4.2. <i>Role of the gut microbiota in anticancer therapy</i>	54
4.2.1. Chemotherapy.....	54
4.2.2. Radiotherapy.....	56
4.2.3. Immunotherapy.....	56
<u>5. Conclusion and Future Perspectives</u>	<u>58</u>
<u>6. Bibliography</u>	<u>60</u>

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Alves

Orientado pela Dra. Elizabete Alves

Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional das Farmácias

DCI – Denominação Comum Internacional

FA – Farmácia Alves

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PTS – Programa de Troca de Seringas

PUV – Preparações de Uso Veterinário

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

I. Introdução

Segundo a Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro 2013, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), concretamente o que é lecionado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) tem como última etapa a realização do estágio curricular, parte dele obrigatoriamente em farmácia comunitária.¹

O papel do farmacêutico comunitário, na área da saúde pública, tem-se revelado determinante ao longo dos últimos anos. Graças à proximidade para com os doentes, o farmacêutico é muitas vezes o primeiro e único contacto dos destes com serviços prestadores de cuidados de saúde. Desta forma, é possível evitar deslocações desnecessárias a hospitais e centros de saúde, sendo que os doentes têm na mesma acesso a aconselhamento para uso correto dos medicamentos.²

A área da farmácia comunitária acaba por ser uma das áreas mais desafiantes, muito devido à sua componente de atendimento ao público, pelo facto de os utentes serem cada vez mais detentores de informação, mas nem sempre corretamente fundamentada, o que aumenta o grau de exigência a cada atendimento.

O presente relatório diz respeito ao estágio que realizei na Farmácia Alves (FA), de 9 de janeiro a 27 de abril, sob a orientação da Dra. Elizabete Alves, diretora técnica da farmácia, bem como com o apoio da restante equipa técnica.

É uma etapa crucial do curso, que me permitiu complementar e integrar o conhecimento teórico adquirido ao longo do meu percurso académico. Este contacto com a realidade profissional tem particular importância nesta fase, pois, enquanto futuros farmacêuticos, conseguimos adquirir uma base sólida de conhecimentos que, inevitavelmente, traz uma maior confiança, sentido de responsabilidade e autonomia.

O relatório é essencialmente constituído por três partes. A primeira parte contém uma breve contextualização da FA, das suas instalações, equipa técnica e tarefas que lá desempenhei. Numa segunda parte, o relatório tem como base uma análise SWOT, consistindo numa análise crítica das suas forças, fraquezas, oportunidades e ameaças. Numa terceira parte, em modo de conclusão, são apresentados 5 casos clínicos com que me deparei durante esse período de estágio.

2. Contextualização sobre a farmácia

A Farmácia Alves situa-se na zona urbana de Lordemão, no número 1 do Largo da Lapa, tendo sido aberta ao público no dia 24 de janeiro de 2011. Dispõe de uma localização privilegiada, uma vez que se trata de uma zona habitacional, com um hospital nas proximidades, bem como com uma Clínica Dentária, um Hospital Veterinário e um lar de idosos, sendo, por isso mesmo, procurada por diversos utentes, residentes, fidelizados e até mesmo turistas. A atividade da FA, vai além da dispensa e aconselhamento de medicamentos, o seu foco é a promoção do bem-estar, da literacia em saúde e da prevenção da doença, através da disponibilização de diversos serviços que serão mencionados mais à frente.²

A equipa técnica da FA, é constituída pela Dra. Elizabete Alves, a diretora técnica e por outros sete elementos, três deles farmacêuticos. Todos trabalham no sentido de tornar a farmácia num local de trabalho agradável, apostando numa estreita relação de confiança, tendo como princípio orientador a satisfação contínua dos utentes.

Durante o período de estágio pude realizar praticamente todas as tarefas levadas a cabo pelos restantes membros da equipa, o que me permitiu compreender como é realmente o trabalho em farmácia comunitária.

3. Análise SWOT

A análise SWOT que se segue permite apresentar e discutir os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças com que me deparei ao longo do estágio. Por um lado, os fatores positivos que serão os Pontos Fortes (aspectos mais vantajosos do estágio) e as Oportunidades (aspectos que, não estando diretamente relacionados com o estágio, contribuíram de forma positiva) e, por outro lado, os fatores negativos, como os Pontos Fracos (aspectos menos vantajosos do estágio) e as Ameaças (contribuíram, ainda que indiretamente, de forma menos positiva, não devendo ser ignoradas).

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Ambiente da farmácia e acessibilidade na integração da equipa

O início de um estágio é, só por si, um momento desafiante. O ambiente desconhecido, o receio de cometer algum erro, a falta de confiança inicial, são tudo aspectos que dificultam a adaptação. Assim, a equipa que nos recebe tem um papel muito importante. A equipa da

Farmácia Alves, para além do profissionalismo que demonstrou desde início, sempre me deixou à vontade para esclarecer todas as dúvidas que surgissem. Há um grande espírito de interajuda e todos os membros estão sempre motivados para ultrapassar todas as adversidades e obstáculos, o que transmite confiança e segurança também para os utentes. O espírito de cooperação, o respeito mútuo e um ambiente de constante bem-estar são apenas algumas das qualidades que descrevem a equipa da Farmácia Alves. Uma vez que a qualidade de uma Farmácia depende, em grande parte, dos profissionais que nela trabalham, este é sem dúvida um aspeto com enorme relevância e que não podia deixar passar sem o mencionar. A equipa é muito dinâmica e a aprendizagem é constante. Cada atendimento é feito com enorme rigor e cuidado, avaliando cada caso em particular, de modo a fornecer o melhor aconselhamento possível, promovendo sempre a adesão à terapêutica, bem como o cumprimento de medidas não farmacológicas. Desde início que me foi transmitido que nenhum utente deveria sair da farmácia com qualquer tipo de dúvidas, quer ao nível de potenciais efeitos secundários, modos de administração ou posologia. Assim, com o término do estágio, permito-me dizer que me foram transmitidas práticas cruciais e rigorosas que me ajudarão a ser melhor farmacêutica.

3.1.2. Plano faseado de aprendizagem

Uma grande mais-valia para a minha aprendizagem foi o facto de as minhas tarefas ao longo do período de estágio estarem divididas por fases e ter progredido de forma gradual para funções mais exigentes. Numa fase inicial fiz trabalho de *backoffice*, tendo aprendido a dar entrada das encomendas de medicamentos dos diferentes fornecedores, a realizar e regularizar devoluções e a arrumar os medicamentos nos seus devidos lugares, de acordo com o princípio ativo e forma farmacêutica. Comecei a assistir progressivamente a cada vez mais atendimentos, de forma a ficar familiarizada com o Sifarma® e com o atendimento ao público. Mais tarde, estando já mais confiante, iniciei o atendimento e aconselhamento de forma autónoma. Isto permitiu que a integração de conhecimentos fosse gradual e não houvesse um choque muito grande da passagem do *backoffice* para o atendimento, tendo-me sentido sempre acompanhada pela equipa que me transmitiu confiança no desempenhar de todas as tarefas.

3.1.3. Heterogeneidade de utentes

Ao longo deste processo de aprendizagem para me tornar na melhor profissional possível compreendi, desde o início, que é fundamental que o farmacêutico consiga ajustar o seu diálogo à pessoa que tem à frente, consoante a sua literacia, idade, entre outros, tendo sempre

em conta que cada pessoa tem a sua individualidade, precisando de necessidades e cuidados também eles ajustados.

Devido à sua localização numa zona habitacional e próxima de edifícios que oferecem outro tipo de serviços, a Farmácia Alves tem contacto direto com uma população heterogénea, apresentando-se utentes com características distintas, quer a nível demográfico (sexo, idade, estado civil, habilitações literárias), quer na postura e conhecimentos clínicos. Os desafios são superiores perante utentes que possuem mais conhecimentos clínicos e farmacológicos (médicos, enfermeiros), que recorrem frequentemente à farmácia pela proximidade e pela fidelização à mesma. Enquanto estagiária, este contacto com diferentes pessoas tornou-se extremamente pertinente, uma vez que me deu a possibilidade de enfrentar situações distintas, sendo obrigada a aplicar conhecimentos teóricos que adquiri ao longo do curso, de forma a fornecer um atendimento o mais personalizado possível.

3.1.4. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Este serviço consiste na organização da medicação de cada utente, de acordo com terapêutica prescrita pelo médico. A medicação é organizada num dispositivo com vários compartimentos, cada um corresponde a um determinado momento do dia, para cada um dos dias da semana. Estas preparações são efetuadas no laboratório da FA, onde se encontram armazenados os medicamentos de todos os utentes, devidamente identificados e separados, seguindo as condições de conservação, garantindo a sua qualidade, segurança e eficácia.³

O público-alvo da PIM na FA são essencialmente utentes idosos, polimedicados, aos cuidados de diferentes instituições ou que vivem sozinhos e já não têm autonomia suficiente para tomar a medicação conforme está indicado. Aquando do término do meu estágio, a farmácia preparava-se para receber uma máquina de preparação de PIM, de modo a agilizar o trabalho das farmacêuticas, uma vez que iriam começar a fornecer para um número de utentes consideravelmente maior, devido à construção de um lar de idosos nas proximidades da farmácia.

3.1.5. Formação contínua

Durante todo o estágio fui incentivada e convidada a participar em diversas formações, tanto em horário de estágio, como posteriormente. Fiz formações na área de produtos veterinários, suplementos alimentares, ortopedia e dermocosmética, o que me permitiu estar mais à vontade no aconselhamento dos utentes, uma vez que durante a formação do MICEF, existem algumas lacunas relativamente a estas temáticas. Para além disso, permitiu-me

conhecer produtos novos com diversas finalidades, ficando na posse de informação relevante que me facilitou o processo de aconselhamento.

3.1.6. Programa de Troca de Seringas (PTS)

O PTS, implementado em 1993 em Portugal na sequência de uma parceria entre a Comissão Nacional de Luta Contra a Sida e a Associação Nacional das Farmácias (ANF), tem como principal objetivo a prevenção de infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e pelos vírus das Hepatites B e C, por via endovenosa, parentérica e sexual em pessoas que utilizam drogas injetáveis. O programa consiste na distribuição, através de um *kit*, de material esterilizado, posterior recolha e destruição do material utilizado, evitando o abandono e reutilização de seringas. O *kit* disponibilizado contém duas seringas, um preservativo, dois toalhetes desinfetantes, duas ampolas de água bidestilada, dois filtros, dois recipientes, duas carteiras de ácido cítrico e um folheto informativo.⁴

O impacto deste programa é notório na redução de casos diagnosticados por infeção VIH em toxicod dependentes, bem com na sensibilização da população em geral. Deve ser prática recorrente nas farmácias, o aconselhamento para a adoção de comportamentos de injeção mais seguros, bem como a prática de sexo seguro através da utilização de preservativos. Todas estas medidas visam proteger o utilizador de drogas, mas também a restante comunidade, devido à elevada infecciosidade das doenças supramencionadas.

3.1.7. Fidelização dos utentes

A maior percentagem de utentes recai sobre a população mais idosa que vive nos arredores da farmácia. Assim, existe um elevado número de utentes fidelizados, o que é uma grande vantagem, pois esses utentes terão uma ficha no Sifarma®, através da qual conseguimos consultar os seus dados pessoais que poderão ser úteis no atendimento, bem como qual é a medicação habitual que fazem. Deste modo, é possível assegurar a dispensa dos medicamentos com maior segurança, verificando se há interações medicamentosas, ou algum risco para o doente consoante as patologias que possui. Para além disso, permite ainda a dispensa a crédito de medicação crónica, que é regularizada posteriormente, evitando a suspensão da terapêutica por uma falta esporádica de receita. A FA tem também disponível um serviço de entrega de medicação ao domicílio, serviço esse essencialmente utilizado pelos utentes fidelizados que vivem nos arredores da farmácia.

3.1.8. Metodologia *Kaisen*

A metodologia *Kaisen* é uma metodologia que visa a organização, produtividade, melhoria contínua e eficiência operacional, tendo em conta a ideia de que pequenas mudanças realizadas de forma contínua, geram melhorias significativas a longo prazo. Desta forma é possível melhorar a rentabilidade das farmácias, capacidade de resposta ao cliente e reduzir o desperdício. Tem como base uma filosofia em que o foco é a mudança (“*Kai*”) para melhor (“*Zen*”), onde esta mudança e melhoria contínua envolve toda a equipa, todos os espaços e todos os dias, através da realização de reuniões diárias. É aplicada em todos os processos, desde a receção de encomendas, arrumação dos produtos, atendimento e aconselhamento.⁵

3.1.9. Diversidade dos serviços prestados

Nos últimos anos, tem sido notória a evolução das farmácias comunitárias no sentido de orientar o trabalho para o utente e para as suas necessidades, fornecendo o melhor aconselhamento possível e uma diversidade de serviços que contribuam para a promoção da saúde e de um estilo de vida saudável. Na Portaria n.º 97/2018 de 1 de abril estão indicados os serviços que são permitidos nas farmácias comunitárias, bem como os requisitos exigidos para a execução destes.⁶

A FA tem diversos serviços farmacêuticos disponíveis para os seus utentes, de modo a promover a saúde e o bem-estar. Para isso tem 2 gabinetes para atendimento personalizado. No gabinete 1 realizam-se colheitas de amostras biológicas para análise laboratorial, que decorrem todas as quartas e sábados, entre as 8h30 e as 11h, sendo este procedimento levado a cabo pelo *Actualab*. É igualmente neste gabinete que decorrem mensalmente consultas de podologia e de rastreio auditivo. Quer no gabinete 1, quer no gabinete 2, são realizados os seguintes serviços: determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente: pressão arterial, glicémia capilar, colesterol total, bem como administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), tratamento de feridas e prestação de primeiros socorros e, ainda, determinação da bioimpedância. Os dois gabinetes proporcionam um atendimento individual, com a possibilidade de oferecer ao utente a privacidade tantas vezes desejada e necessária, pois torna possível um diálogo confidencial com o farmacêutico.

Para além disto, encontra-se também disponível para os utentes o Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM), gerido pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED), cujo objetivo passa pela recolha de medicamentos fora do prazo e dos resíduos existentes nas embalagens vazias, impedindo

que estes fiquem acessíveis ao público e não tratados no meio ambiente. Enquanto farmacêuticos, temos a responsabilidade de informar a população para a importância deste serviço. Durante o meu estágio, tive oportunidade de confirmar que a farmácia fazia um bom trabalho de sensibilização da população, uma vez que verifiquei, por diversas vezes, a deslocação de utentes à farmácia exclusivamente para esse fim.⁷

3.1.10. Contacto com diferentes tipos de receitas

A maioria das receitas que chegam à farmácia são eletrónicas, mas, esporadicamente, ainda aparecem utentes com receitas manuais. Este tipo de receitas precisam de ser todas revistas com bastante atenção, uma vez que há determinados pontos a ter em conta: verificar se a receita contém o número de utente, se não foi ultrapassado o limite máximo de 4 medicamentos distintos prescritos, se tem a vinheta do prescritor e a sua assinatura, se está dentro do prazo de validade (30 dias desde o dia da sua emissão), se tem especificado qual o motivo da prescrição numa receita manual, ver no verso da receita se o que foi aviado é o que estava prescrito, se está assinada pelo utente e se está assinada, datada e carimbada pela farmácia. Por fim, as receitas manuais têm de ser agrupadas em lotes de 30 de acordo com os diferentes organismos de comparticipação.⁸

Este processo é essencial para a deteção de erros, garantindo o reembolso para a farmácia do valor da comparticipação e evitando que a saúde do utente seja colocada em risco. Durante o meu estágio foi-me permitido desempenhar esta tarefa, o que me ajudou a compreender mais facilmente os mecanismos de comparticipação. No caso particular das receitas eletrónicas, estas são diretamente conferidas pelo sistema e os organismos de comparticipação são também tratados automaticamente.⁸

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Escassez de realização de medicamentos manipulados

Entende-se por “medicamento manipulado” qualquer medicamento preparado, em farmácia comunitária ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina (fórmula magistral) ou, então, segundo indicações compendiais de uma farmacopeia ou formulário (preparado oficial).⁹

Na FA é pouco frequente a realização de medicamentos manipulados e, por este motivo, apenas tive a oportunidade de contactar com esta valência uma vez. Considero este como um dos pontos fracos do meu estágio, pois, apesar de não serem tão pedidos como outrora,

continuam a ser prescritos por alguns médicos e considero que a terapêutica personalizada é uma prática importante. Adicionalmente, gostaria de ter ficado mais a par dos procedimentos de receção de material de embalagem e matérias-primas, de preenchimento da ficha de preparação do manipulado e de cálculo do preço de venda ao público.

3.2.2. Proximidade dos pontos de atendimento

Um dos aspetos que considero fundamentais no atendimento ao público em farmácia comunitária é conseguir que o utente se sinta totalmente à vontade com aquilo que nos quer transmitir, de forma a conseguirmos proceder a um aconselhamento o mais correto possível. Para isso, é necessário que o utente sinta que tem privacidade suficiente para explicar a sua situação ao farmacêutico.

Durante o meu estágio na FA, percebi que um dos pontos que fragilizavam o atendimento era a proximidade dos pontos de atendimento. Deparei-me diversas vezes com situações em que não conseguia perceber bem o utente, devido às conversas que se ouviam ao redor do balcão em que me encontrava e até houve momentos em que utentes do lado interrompiam o meu atendimento dando a sua opinião, o que acabava por comprometer a privacidade e conforto da pessoa que eu estava a atender.

3.2.3. Lacunas de conhecimento

Ao longo de todo o curso adquirimos conhecimentos nas mais diversas áreas, permitindo-nos criar uma base sólida a nível técnico-científico. No entanto, em vários momentos senti que, apesar dessa aprendizagem, havia algumas lacunas de conhecimento, nomeadamente ao nível de regimes especiais de comparticipação, despachos, portarias, utilização do Sifarma® antigo e novo, produtos de uso veterinário e de ortopedia. O aconselhamento de produtos veterinários não foi fácil numa fase inicial, uma vez que ao longo de toda a minha formação académica, os conhecimentos adquiridos nesta área não são de todo os mais adequados tendo em conta a realidade da maioria das farmácias comunitárias, tendo sido obrigada muitas vezes a recorrer à ajuda dos restantes colaboradores. Considero que a cadeira de Preparações de Uso Veterinário (PUV) deveria sofrer uma remodelação, direcionando-se mais para as formulações presentes no mercado e para as principais condições veterinárias que levam os utentes a procurar as farmácias, direcionando-se mais para a componente prática. Todas estas dificuldades, com o passar do tempo foram ultrapassadas, mediante a minha persistência, participação em formações e questionamento da equipa técnica.

3.2.4. Erros de stock

Um dos aspetos que pude constatar que ocorria com maior frequência que o desejável, era a deteção de produtos com o *stock* incorretamente indicado. Esta situação causava alguns problemas durante os atendimentos, uma vez que julgávamos ter determinado produto e comunicávamos isso ao utente e, no entanto, esse produto afinal não estava disponível para ser cedido, ficando as suas necessidades por satisfazer naquele momento. Para além disso, ao ocorrer esta situação, o período de espera do utente durante o atendimento também se prolongava. Perante estas situações, tentei sempre explicar ao utente o motivo da falta do produto, bem como apresentar-lhe as alternativas existentes. Tanto a falta de *stock*, como o excesso de *stock* têm impactos económicos negativos para a farmácia. Estes erros podem surgir aquando da receção das encomendas ou à saída de algum produto. Importa sempre perceber a causa dessa falha, de forma a minimizar ao máximo a sua ocorrência.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Existência de outros estabelecimentos de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Segundo o Decreto-Lei n.º 134/2005, é possível a venda de MNSRM fora das farmácias. Ainda que este aspeto possa constituir uma ameaça, uma vez que estes estabelecimentos conseguem aplicar preços bastante mais apelativos, concorrendo com os que são praticados nas farmácias, é também uma oportunidade de o farmacêutico se diferenciar através do seu aconselhamento, atuando como agente de saúde pública. Por este motivo, é importante incutir na população a necessidade de se dirigir à farmácia para aquisição destes produtos, em detrimento de outros locais de venda onde não está presente um farmacêutico que faça o seu devido aconselhamento.¹⁰

3.3.2. Existência de medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF)

Os MNSRM-EF fazem parte de uma sub-categoria de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, diferenciando-se destes pelo facto de poderem ser dispensados sem prescrição médica, desde que a sua dispensa seja feita por um farmacêutico com base em protocolos de dispensa. Todos os MNSRM-EF estão devidamente regulamentados e listados por Denominação Comum Internacional (DCI), pelo INFARMED.¹¹

Considero que se trata de uma oportunidade para o estágio, uma vez que, quem pretenda adquirir estes produtos, terá mesmo de se deslocar à farmácia. Adicionalmente, é uma boa altura para demonstrarmos todas as nossas competências no momento do aconselhamento, diferenciando-nos de outros estabelecimentos de cedência de MNSRM. Para esse efeito, são cedidos aos alunos diversos protocolos de dispensa, para que os possamos ler antes de iniciarmos a fase de aconselhamento ao utente.

3.3.3. Desafios diários que conduzem à aprendizagem

Durante todo o meu período de estágio fui, por diversas vezes, confrontada com situações novas, com as quais nem sempre sabia como lidar e que, na altura, considerei como possíveis ameaças. No entanto, avaliando-as com mais atenção, foram sem dúvida uma oportunidade de aprendizagem enquanto estagiária. Durante esta fase, é importante encarar todos os desafios como uma forma de aprendizagem e não apenas como um obstáculo no nosso percurso, para que, no futuro, não sejam cometidos os mesmos erros. Neste sentido, dois dos principais problemas que ocorreram durante o meu estágio e que estão inseridos nos desafios em questão, foram:

- Carências económicas de diversos utentes da farmácia: durante o meu período de estágio deparei-me com algumas pessoas que, mesmo necessitando de determinados tratamentos e, apesar do meu aconselhamento nesse sentido, rejeitavam a hipótese de adquirir esses mesmos produtos pelo seu preço. O facto de, durante este mesmo período ter havido uma subida de preço dos medicamentos mais baratos, acentuou esta situação, causando algumas vezes desconforto e reticência na aquisição dos mesmos.
- Tentativa de aquisição de medicamentos sujeitos a receita médica, sem apresentação da mesma: foi muito frequente durante o meu estágio, a tentativa de aquisição de MSRMs sem a apresentação da mesma, o que causava sempre descontentamento por parte dos utentes, quando essa possibilidade lhes era rejeitada. Chegou a acontecer a perda de utentes fidelizados por esse mesmo motivo, pois argumentavam que noutras farmácias, determinado medicamento lhes era cedido e naquela não. Nestas situações tentei sempre explicar os motivos da não cedência da medicação em questão, esclarecendo todas as questões e explicando os riscos associados à utilização daqueles medicamentos sem prescrição pelo médico. As únicas situações em que era feita a cedência esporádica do medicamento, mesmo sem apresentação da receita, era no caso de se tratar de medicação de uso crónico, cuja interrupção da toma, poderia ter

implicações graves na saúde dos utentes. Ainda assim, os utentes eram sempre informados da necessidade de trazerem a receita na próxima ida à farmácia.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos esgotados ou rateados

Os medicamentos esgotados ou rateados foram uma das maiores dificuldades com que me deparei ao longo do estágio. Os medicamentos esgotados são aqueles que por diversos motivos se encontram temporariamente indisponíveis. Por sua vez, os medicamentos rateados são aqueles cuja comercialização se encontra consideravelmente reduzida. Aconteceu por diversas vezes não conseguir, durante o atendimento, suprir as necessidades do utente, tendo apresentando sempre alternativas, quando possível. Uma das alternativas é o utente levar o mesmo medicamento, mas de outro laboratório, se existir, algo que normalmente não acontecia uma vez que os utentes estão habituados a um laboratório e não querem mudar. Muitos utentes continuam a encarar os medicamentos genéricos como uma alternativa de baixa qualidade. Outra solução que era proposta era recorrer a outra farmácia. Nestes casos contactávamos outras farmácias nos arredores para saber se ainda tinham *stock* do produto esgotado e informávamos o utente, podendo este deslocar-se lá diretamente, ou então também era possível a deslocação de um membro da equipa para esse efeito. Num caso extremo, em que o utente não está disposto a mudar de laboratório e não há *stock* do medicamento em nenhuma farmácia, propõem-se ao utente a marcação de uma consulta médica para arranjar outra alternativa.

Diariamente é feita uma encomenda específica para este tipo de medicamentos, tanto pelo Sifarma®, como pelo telefone, porém tendo em conta a dificuldade na sua aquisição, ficam em falta por longos períodos.

3.4.2. A internet como fonte de autodiagnóstico

Hoje em dia, a *internet* é uma ferramenta utilizada pela grande maioria das faixas etárias e, de facto, apresenta inúmeros benefícios, sendo uma fonte rápida de informação, no entanto, também tem os seus aspetos mais negativos. O excesso de informação e, muitas vezes, a falta de veracidade da mesma, constitui um problema de grande escala, uma vez que qualquer pessoa poderá publicar acerca de todos os temas que desejar, sendo ou não profissional na área em questão. Desta forma, a população acaba por ler falsas informações, retendo-as como se fossem verdadeiras, o que é notório ao longo dos atendimentos em farmácia comunitária.

Durante o meu percurso na FA, pude constatar que os utentes recorrem frequentemente à *internet* para se autodiagnosticarem e, até, para procurarem pelo melhor tratamento para a situação em causa. Depois, dirigem-se à farmácia e pedem por um produto em concreto, que nunca utilizaram antes e que não sabem que riscos tem associados. Em muitos destes casos, os utentes nem demonstram interesse em ouvir a opinião do farmacêutico, pois confiam de olhos fechados na informação que obtiveram anteriormente.

4. Casos Práticos

4.1. Infecção urinária

Uma utente do sexo feminino, com 20 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de ardor ao urinar, vontade frequente e urgente de urinar, urina com cheiro fétido e calafrios. Uma vez que já o tinha experienciado antes, estava desconfiada de um possível início de infecção urinária, tendo-me questionado se haveria alguma coisa que pudesse tomar de forma a aliviar a sintomatologia e impedir que progredisse para um quadro mais exacerbado. Assim sendo, recomendei-lhe a toma do Cistisil[®], um suplemento alimentar que contém Arando Vermelho (*Vaccinium macrocarpon*), Cavalinha (*Equisetum arvense*), Uva Ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*) e FOS (Fruto-oligossacáridos). O arando vermelho tem sido usado tradicionalmente para combater as infeções urinárias e pensa-se que a sua ação se deve ao facto de impedir que as bactérias se fixem às paredes do trato urinário. Aconselhei que tomasse um comprimido a cada 12h. Adicionalmente, recomendei a adoção de algumas medidas não farmacológicas de forma a aumentar a eficácia do tratamento, como a ingestão abundante de água, a realização da limpeza no sentido da vagina para o ânus, evitar a utilização de pensos diários, não estar muitas horas sem ir à casa de banho, urinar após a atividade sexual e a não utilização de roupas apertadas.¹² Para além disso, não se tratando da primeira ocorrência, achei importante questionar que produto utilizava durante a higiene íntima, ao que me respondeu que não utilizava nenhum produto específico. Como tal, recomendei-lhe o Lactacyd[®] Gel Higiene Íntima, um gel para higiene íntima da mulher de uso diário, como forma de a ajudar ao equilíbrio do pH da flora vaginal e promover uma melhor higienização, ajudando também a prevenir o aparecimento de infeções. Realcei ainda que, no caso de não haver melhoria dos sintomas nos dias seguintes, que deveria contactar o médico o mais rapidamente possível, de modo a obter prescrição para um antibiótico e iniciar o tratamento farmacológico mais específico.¹³

4.2. Medição do Colesterol Total

Um utente do sexo masculino, com 56 anos, dirigiu-se à farmácia com o intuito de adquirir a sua medicação habitual. Durante o atendimento questiona também se seria possível proceder a uma avaliação dos níveis de colesterol total, ao qual respondi prontamente que sim, solicitando que me acompanhasse a um dos gabinetes. Não sendo o colesterol total um parâmetro totalmente fidedigno para avaliação de uma situação de dislipidémia, quando avaliado individualmente (pois não permite inferir os valores absolutos de HDL e LDL), o mesmo poderá fornecer-nos uma ideia relativamente ao controlo da doença. Assim, após a medição, constatei que os valores de colesterol total do senhor se encontravam substancialmente acima dos valores de referência (190mg/dL).¹⁴ Posto isto, questionei o utente relativamente à sua medicação, bem como possíveis hábitos ao nível da alimentação que pudessem estar por detrás dos valores obtidos. Este respondeu que, apesar de o médico lhe ter prescrito atorvastatina já há algum tempo, na dosagem de 20mg, ele tinha parado de a tomar há cerca de um mês, uma vez que leu no folheto informativo os efeitos secundários do referido medicamento, tendo ficado reticente relativamente à sua toma. A atorvastatina é um fármaco pertencente à classe das estatinas, tendo como mecanismo de ação a inibição seletiva e competitiva da HMG-CoA.¹⁵ Posto isto, informei o senhor que, apesar de a atorvastatina possuir alguns efeitos secundários descritos na literatura, como seja mialgias, os benefícios superam esses riscos e alertei para a importância da toma da mesma para evitar complicações futuras, como AVCs. Esta situação demonstra a importância do farmacêutico no incentivo que pode dar de adesão à terapêutica por parte dos utentes.

4.3. Jovem com herpes labial

Uma jovem de 16 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de sensação de ardor, prurido e com pequenas bolhas com líquido, no lábio superior. Referiu ainda que tem andado mais cansada e ansiosa por se encontrar em época de exames finais.

Comentei com a utente a possibilidade de se tratar de herpes, ao qual a jovem demonstrou alguma estranheza por nunca ter tido anteriormente. Expliquei à utente que se trata de uma infeção viral em que o vírus pode ficar “adormecido”, mas que, mediante determinados fatores, como a ansiedade, pode ser despoletada uma crise. Foi também alertada para o facto de estarmos na presença do vírus *Herpes simplex*, e de, por essa razão, haver a possibilidade de contágio de outras pessoas. Deste modo, enquanto houver lesões não deve beijar, partilhar copos ou outros objetos que possam transportar o vírus, deve evitar tocar nas lesões para evitar alastrar para outras zonas do corpo, lavar bem as mãos e evitar ingerir alimentos ou

sumos ácidos. Indiquei também o uso de um creme de aciclovir 50mg/g, 5 vezes por dia, em intervalos de aproximadamente 4h, durante 4 dias.¹⁶ Alertei para o facto de que, se após quatro dias não houver cicatrização da ferida, o tratamento poderá ser continuado até 10 dias. Se as lesões ainda estiverem presentes ao fim de 10 dias, a utente deverá consultar o médico.

O aciclovir é um antiviral altamente ativo *in vitro* contra os vírus *Herpes simplex* tipo I e II e *Varicella zoster*. O aciclovir é fosforilado no composto ativo, aciclovir trifosfato, após entrada nas células infetadas com o vírus *Herpes simplex*. O trifosfato, funcionando como um inibidor da polimerase do DNA, impede a síntese de DNA viral.¹⁶

4.4. Conjuntivite alérgica

Um utente do sexo masculino com 35 anos, em altura do ano de alergias, dirigiu-se à farmácia com queixas nos dois olhos de prurido, vermelhidão e secreção aquosa. Concluí que o mais provável era tratar-se de uma conjuntivite alérgica.

Neste sentido, e tendo confirmado o quadro de conjuntivite alérgica sazonal, indiquei-lhe que fizesse o Cloridrato de Azelastina 0,5mg/ml em colírio (Allergodil®). Indiquei ao doente a dose usual para estes casos, que é de 1 gota em cada olho, duas vezes ao dia, podendo ser aumentada, se necessário, para quatro vezes ao dia. Se for prevista uma exposição ao alergénio, o colírio deve ser administrado profilaticamente antes dessa exposição e o contacto com lentes de contacto deve ser evitado. Alertei também o utente para que se esta situação não estivesse resolvida no prazo de um mês, que deveria consultar um médico, porque o uso deste colírio por um período superior a 6 semanas, deve ser feito sob supervisão médica.¹⁷

A Azelastina é um anti-histamínico, com propriedades antagonistas H1 seletivas. Este composto inibe a síntese ou libertação dos mediadores químicos que estão envolvidos na fase precoce e tardia das reações alérgicas, como os leucotrienos, a histamina, os inibidores do PAF e a serotonina.¹⁷ No que diz respeito às medidas não farmacológicas aconselhei-o a evitar esfregar os olhos e a limpar os olhos com soluções de lavagem suaves, como soro fisiológico estéril.

4.5. Parasitose intestinal

Uma utente do sexo feminino, com 40 anos, dirigiu-se à farmácia com a filha de 6 anos, dizendo que a filha apresentava queixas de dor na vagina durante a noite. Após a descrição destes sintomas, concluí que uma das hipóteses mais provável seria uma infeção por oxiúros, ou seja, uma parasitose intestinal causada pelo *Enterobius vermicularis*. As fêmeas dos *Enterobius*, durante a noite, migram do cólon para a região perianal e, mesmo para a vagina, onde poderão

depositar milhares de ovos. É este comportamento que origina o intenso prurido na zona perianal e vaginal, sendo possível visualizar as lombrigas em movimento. Uma das técnicas mais utilizadas para diagnóstico é a colocação de fita adesiva na zona perianal de modo a constatar se há ou não ovos ou vermes adultos.¹⁸

Assim, indiquei para a criança a suspensão oral de mebendazol 20mg/mL (Pantelmin[®]), porque, nestes casos, não é aconselhado o uso de comprimidos em pessoas com menos de 12 anos, e indiquei a posologia de 5ml numa dose única. Mencionei ainda que o tratamento deve ser repetido 2 a 4 semanas mais tarde. Sugeri também a necessidade de desparasitar o resto da família e, para tal, indiquei o mebendazol em comprimidos de 100mg, com a toma única de um comprimido. Como aconselhamento não farmacológico, referi a necessidade de ter cuidado com a higiene sanitária e das mãos, evitando o contacto com fezes contaminadas, para diminuir a possibilidade de transmissão.¹⁹

O mebendazol faz parte do grupo farmacoterapêutico dos anti-helmínticos e interfere com a formação de tubulina no parasita. Este processo interrompe a absorção de glucose, interrompendo as funções digestivas normais do parasita, provocando autólise.¹⁹

4.6. Contraceção de emergência

Uma jovem, com cerca de 23 anos dirigiu-se à farmácia visivelmente preocupada e até constrangida, com a possibilidade de uma gravidez não desejada. De modo a tornar a conversa mais fácil para a senhora, mantendo a sua privacidade, dirigimo-nos a um dos gabinetes. Assim, questionei-a acerca do método contraceptivo que utilizava, tendo-me explicado que toma a pílula há vários anos, tendo, há cerca de 2 semanas, feito o intervalo normal sem toma, ocorrendo a hemorragia de privação. No entanto, referiu que deveria ter começado a tomar o novo blister no final dessa semana (dia 1), mas só o fez 7 dias mais tarde (dia 7). Para além disso, teve relações sexuais durante essa semana, não utilizando qualquer proteção. No dia 8 decidiu então dirigir-se à farmácia com o receio de estar grávida.

A utente perguntou se ainda havia a possibilidade de tomar a contraceção de emergência e eu sugeri-lhe a toma do Acetato de Ulipristal, visto que tem eficácia até 120 horas após a relação sexual desprotegida, ressaltando o facto de que esta toma poderia não ser 100% eficaz. O Acetato de Ulipristal atua tanto na fase pré-ovulatória precoce como na tardia através do bloqueio temporário da ovulação, em média por 5 dias. Alertei a utente para fazer a toma assim que possível e caso experienciasse vômitos ou diarreia 3 horas após a ingestão do comprimido, deveria repetir a toma. Adverti também para continuar a tomar normalmente a

pílula contraceptiva e para utilizar um método contraceptivo de barreira durante os catorze dias seguintes.²⁰

5. Considerações Finais

O meu período de estágio em farmácia comunitária foi, sem dúvida alguma, um ponto fulcral do meu percurso académico, no qual pude consolidar os conhecimentos que adquiri ao longo dos 5 anos de curso. Fruto da reflexão apresentada ao longo deste relatório, faço um balanço muito positivo desta experiência. Não só adquiri uma visão aprofundada de todas as tarefas realizadas pelos farmacêuticos comunitários, bem como pude compreender melhor o seu importante papel no sistema de saúde. Durante estes meses desenvolvi determinadas características, como a comunicação e a escuta ativa, essenciais para proporcionar um bom atendimento ao utente. Ganhei o à vontade necessário para transmitir os conhecimentos que adquiri durante o curso a todos os utentes que atendi. Importa salientar que considero que muito do que aprendi foi graças à equipa da FA que me recebeu, permitindo-me ter uma experiência tão positiva. Desde início que me senti um elemento da equipa e não uma simples estagiária, permitindo-me aprender com os erros que fui cometendo, sem qualquer julgamento.

Posto isto, concluo que esta etapa do estágio curricular, foi uma fase exigente a todos os níveis, mas também de constante aprendizagem e desenvolvimento, não só académico, mas também profissional e pessoal, dotando-me de ferramentas valiosas para, num futuro próximo, estar mais apta a exercer a profissão farmacêutica, atuando como especialista do medicamento e agente de saúde pública.

A toda equipa da FA um muito obrigada, especialmente à Dra. Elizabete Alves pela simpatia, cuidado, boa disposição e apoio que me deu ao longo de todo este percurso.

6. Bibliografia

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/ASPECTO do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2013.
2. **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação. **Norma Geral**. 2018.
4. ANF - Programa de Troca de Seringas nas Farmácias. 2008.
5. **What is KAIZEN™ | Meaning Of Kaizen** - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em <https://kaizen.com/what-is-kaizen/>
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 97/2018 de 9 de Abril. **Diário da República Portuguesa, 1ª série - nº69**. 2018.
7. **SIGREM - Valormed Institucional** - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em <https://valormed.pt/como-fazemos/sigrem/>
8. INFARMED, I. P. - Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. **Ministério da Saúde**. 2019.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 2004.
10. Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto - **Diário da República n.º 156/2005, Série I-A**. 2005.
11. INFARMED - Deliberação n.º 25/CD/2015. ISSN 1098-6596. 2015.
12. **CISTISIL: Silfarmaplus** - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em <https://silfarmaplus.pt/produto/cistisil/>
13. **Lactacyd® Íntimo | Lactacyd®** - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em <https://www.lactacyd.pt/product/lactacydr-intimo>
14. **Alimentação e Colesterol - Fundação Portuguesa Cardiologia** - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em <https://www.fpcardiologia.pt/alimentacao-e-colesterol/#>
15. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento - Atorvastatina 20mg.

2023.

16. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento - Aciclovir 50mg/g. 2016.

17. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento - Allergodil 0,5 mg/ml. 2018.

18. FERNANDES, Sofia *et al.* - Protocolo de parasitoses intestinais. **Sociedade Portuguesa de Pediatria**. 2008.

19. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento - Pantelmin 20 mg/ml. 1967.

20. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento - ellaOne 30 mg. ISSN 1008-682X. 2010.

21. **IPO Coimbra - História** - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em <https://www.ipo.coimbra.min-saude.pt/category/institucional/historia/>

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil

Orientado pela Dra. Clementina Varelas

Lista de Abreviaturas

AO – Assistente Operacional

DIDDU – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

IPOCFG – Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil

MICF – Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

PET – Tomografia de Emissão de Positrões

SGICM – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

TDT – Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui a realização do estágio curricular para os estudantes do 5º ano. A realização do estágio passa obrigatoriamente pela Farmácia Comunitária. No entanto, podemos optar por incluir outras áreas da atividade farmacêutica no sentido de complementar e diversificar o nosso estágio.

Neste sentido, decidi então envergar pela área da Farmácia Hospitalar, interesse esse motivado por querer conhecer o trabalho realizado pelos farmacêuticos, desde a seleção, aquisição, gestão de *stocks*, armazenamento e conservação, reembalagem, preparação/produção e distribuição de medicamentos, bem como a sua vertente mais clínica que compreende um conjunto de atividades relacionadas com o acompanhamento farmacoterapêutico. Para além disso trata-se de uma experiência única, baseada em relações humanas e com uma vertente emocional diferente, que me cativou.

O Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. (IPOCFG, E.P.E.) foi a minha escolha por se tratar de um hospital especializado da região Centro e por já ter realizado lá um estágio de verão, tendo gostado da experiência. O presente relatório diz respeito ao estágio em farmácia hospitalar que decorreu de 2 de maio a 30 de junho totalizando 280h e, através de uma análise SWOT, pretendo descrever e demonstrar os conhecimentos obtidos e a experiência desenvolvida no decorrer do estágio, bem como todas as situações que considero relevantes e que contribuíram para a sua valorização. À semelhança do efetuado no relatório de estágio de Farmácia Comunitária, também neste serão evidenciados os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) inerentes aos dois meses de estágio.

2. Serviços Farmacêuticos do IPO de Coimbra

A 29 de Dezembro de 1927 foi inaugurado o primeiro pavilhão do I.P.O. – o primeiro Centro Regional da luta contra o cancro em Portugal, mas, apenas em 1962 foi criado como um centro anticancerígeno. Situa-se na Avenida Bissaya Barreto e tem como diretora dos serviços farmacêuticos a Dra. Clementina Varelas.¹

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são dotados de autonomia técnica e científica e asseguram que os doentes tenham acesso à terapêutica medicamentosa com a qualidade, eficácia e segurança necessárias. Algumas das funções dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares são as seguintes:

- Aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
- Distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde;
- Participação em Comissões Técnicas (Farmácia e Terapêutica);
- Participação em Ensaio Clínicos.

A vasta e experiente equipa de profissionais é constituída por Farmacêuticos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), Assistentes Operacionais (AO) e Administrativos. Cada um destes possui tarefas individuais específicas que, em conjunto, garantem que o circuito do medicamento seja o mais seguro e eficaz possível.²

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Plano de Estágio

Durante os 2 meses de estágio fui sendo integrada nos diferentes serviços farmacêuticos do IPO. A cada 2 semanas troquei de serviço, tendo começado pela distribuição tradicional, de seguida passei para a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), seguindo-se a Unidade de Preparação de Citoxicos (UPC) e terminando no ambulatório. Num dos últimos dias de estágio pude ainda ir à Medicina Nuclear, onde aprendi um pouco mais sobre radiofármacos.

A forma como o plano de estágio se encontra organizado, possibilitou-me compreender melhor o circuito do medicamento em ambiente hospitalar, bem como as funções desempenhadas pelos diferentes profissionais em cada setor.

3.1.2. Única estagiária

Durante todo o período de estágio fui a única estagiária do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Considerei este um aspeto muito positivo, uma vez que, com a elevada carga de trabalho dos farmacêuticos no dia-a-dia, nos diferentes serviços, às vezes torna-se difícil terem tempo para nos explicar o modo de funcionamento de cada setor, bem como as suas responsabilidades em cada um deles. Assim, sendo a única estagiária, considero que a atenção e o tempo que me foi dado foi suficiente para eu me sentir útil e bem integrada.

3.1.3. Existência da Unidade de Preparação de Citoxicos (UPC)

A UPC tem como função a preparação de fármacos citotóxicos, utilizados no tratamento do cancro quando a cirurgia e a radioterapia não são possíveis ou são insuficientes. Foi um

setor que me cativou particularmente, uma vez que pude constatar o cuidado que é preciso ter no manuseamento deste tipo de fármacos.

Diariamente o trabalho inicia-se com a validação das prescrições médicas, função essa que está a cargo do farmacêutico. Trata-se de uma etapa particularmente importante, pois é necessário algum sentido crítico por parte do farmacêutico, aquando da análise dos dados do doente, do médico e do protocolo de quimioterapia, verificando sempre a dose prescrita, via de administração, soro de diluição, volume e tempo de perfusão e a terapêutica de suporte prescrita. De seguida um TDT é responsável pela manipulação da medicação na câmara de fluxo laminar vertical. De seguida, o farmacêutico é responsável por conferir a preparação, rotular e embalar, sendo a mesma transferida para o respetivo serviço.³

Apesar do pouco tempo que permaneci neste serviço, houve certos aspetos que pude reparar, nomeadamente o facto de ser necessário administrar um antitóxico (mesna) antes da administração de fármacos como a ciclofosfamida e a ifosfamida, de modo a evitar cistite hemorrágica.⁴

3.1.4. Sistema Informático

O sistema informático utilizado nos Serviços Farmacêuticos do IPO é o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM). É um sistema que está presente em todo o circuito do medicamento, desde a sua aquisição à cedência, sendo uma importante ferramenta de gestão e organização.

Um dos aspetos que considerei mais importantes foi o facto de possibilitar a validação das prescrições feitas aos doentes, pois permite o acesso a todo o perfil farmacoterapêutico do doente, tornando possível fazer uma boa avaliação do perfil de segurança e eficácia da medicação que cada doente está a fazer. Considero igualmente útil ser possível visualizar o stock de cada medicamento, pois assim é possível fazer uma melhor gestão das quantidades de cada um, evitando faltas e desperdícios.

3.1.5. Medidas para evitar Erros de Dispensa de Medicamentos

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) define erro de medicação como uma falha não intencional no processo de tratamento farmacológico que leva a, ou tem potencial para produzir dano ao doente.⁵

Durante o meu período de estágio fui, por diversas vezes alertada para o cuidado que é necessário ter para evitar esses erros, bem como para algumas das estratégias utilizadas.

A Norma n.º 020/2014, da Direção-Geral da Saúde, tem uma lista de medicamentos LASA, ou seja, medicamentos “*Look-Alike Sound-Alike*”. Trata-se de medicamentos com ortografia e aspeto semelhante (*Look-Alike*) ou com fonética semelhante (*Sound-Alike*), sendo necessário inserir letras maiúsculas no meio das suas designações para facilitar a sua diferenciação.⁶

Para além disso, os medicamentos de alto risco estão devidamente assinalados, com uma etiqueta vermelha, para que se crie um alerta mental ao(s) TDT aquando da dispensa, cumprindo então o estabelecido pela Norma n.º 014/2015 referente a Medicamentos de alerta máximo.⁷

3.1.6. Contacto com o doente oncológico

Foi com muito gosto que realizei parte do meu estágio curricular no IPOFG, E.P.E, uma vez que se trata de uma instituição de saúde de referência a nível nacional e internacional e que, graças à sua elevada diferenciação, é para onde são direcionados os casos mais complexos.

Durante o período em que lá estive, foi possível circular pelo hospital e contactar com os doentes. Neste sentido, considero que, para além de se tratar de uma experiência enriquecedora do ponto de vista de aquisição de conhecimentos técnico-científicos, é igualmente enriquecedora do ponto de vista humanístico. Pude contactar com doentes que, apesar do mau prognóstico, demonstravam esperança e vontade de viver. É, sem dúvida alguma, uma experiência marcante, mas bastante enriquecedora a nível pessoal, permitindo-me ver como é possível encarar a vida com otimismo, mesmo nos piores momentos.

Importa realçar que o farmacêutico, principalmente no setor do ambulatório, tem um papel importante na melhoria da qualidade de vida do doente, sensibilizando-o acerca de possíveis efeitos secundários das terapêuticas, bem como medidas para os minimizar.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Lacunas de conhecimento

Apesar de considerar que, durante o período de estágio, é natural sentirmos várias dificuldades e lacunas, penso que, apesar do plano curricular do MICF ser bastante diversificado, a área da Farmácia Hospitalar não é tão abordada como deveria. A unidade curricular de Farmácia Hospitalar transmite-nos os conhecimentos necessários para compreendermos o circuito do medicamento nos hospitais, no entanto não nos informa acerca do trabalho desenvolvido pelo farmacêutico nos diferentes setores, dificultando a transição da aprendizagem teórica para a prática.

3.2.2. Curta permanência em alguns setores

Apesar de, como foi dito anteriormente, considerar que o plano de estágio que está definido é uma mais valia devido à sua rotatividade pelos diferentes setores, senti também que, tratando-se apenas de 2 meses de estágio, a permanência em determinados setores foi demasiado reduzida, nomeadamente na UPC e na Medicina Nuclear. Nesses locais, pude perceber os aspetos mais importantes e as tarefas desempenhadas pelo farmacêutico, no entanto, acabei por não poder executar qualquer tarefa, nem de perceber o dia-a-dia de cada profissional nesses setores.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Novas tecnologias que auxiliam na distribuição

O meu período de estágio coincidiu com a instalação do Kardex[®], um sistema semiautomático instalado no setor da DIDDU, que permite auxiliar na distribuição, contribuindo simultaneamente para a diminuição da ocorrência de erros, bem como para o aumento da produtividade e melhoria da gestão dos *stocks*.

Considero que foi uma mais valia ter tido este primeiro contacto com um sistema automatizado de distribuição, ter assistido às formações para funcionamento com o mesmo e ter visto a sua utilização em pleno já na parte final do estágio. Trata-se de um sistema importante por auxiliar o TDT na preparação da medicação, tornando o processo mais rápido e menos suscetível a erros.

3.3.2. Contacto com medicamentos de uso exclusivamente hospitalar

Um aspeto bastante positivo que realço da realização de estágio em farmácia hospitalar é a oportunidade que temos de contactar com medicamentos totalmente diferentes dos que estão disponíveis nas farmácias comunitárias. Sendo o IPOCFG, E.P.E um hospital especializado em tratamentos oncológicos, pude conhecer muitos fármacos direcionados para o tratamento do cancro, bem como ficar a perceber os regimes excecionais de comparticipação aplicados.⁸

3.3.3. Medicina Nuclear

No final no estágio tive a oportunidade de visitar a Radiofarmácia, tendo sido guiada pela farmacêutica responsável pelo serviço de Medicina Nuclear. A Medicina Nuclear é uma especialidade que aplica pequenas fontes de radiação ligadas a radiofármacos, para realizar exames auxiliares de diagnóstico e também algumas terapêuticas.

Durante essa visita fui alertada para os cuidados a ter por parte de quem opera com radiofármacos (hotte blindada, acesso restrito, contacto por tempo limitado, utilização de seringas, entre outros), bem como para o funcionamento de técnicas de diagnóstico utilizadas, nomeadamente a Tomografia de Emissão de Positrões (PET). Conheci verdadeiramente o conceito de radiofármaco (fármaco com elemento radioativo capaz de participar ativamente num processo fisiológico) bem como a importância da sua utilização em oncologia.⁹

O farmacêutico é o profissional mais indicado para garantir a efetividade e segurança dos radiofármacos, assegurando o controlo da sua qualidade e da sua gestão.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos esgotados

Um problema notório, tanto durante o meu estágio em farmácia comunitária, como em farmácia hospitalar, foi as ruturas de *stock* de determinados medicamentos. Deparei-me com essa realidade enquanto estive no ambulatório, em que eramos obrigados a dar medicação apenas para um número reduzido de dias para que todos os doentes tivessem acesso a ela.

Considero este aspeto uma ameaça pelo facto de, durante o atendimento, sempre que tinha de explicar ao doente o porquê da escassez de determinado medicamento, a reação era bastante negativa e demonstravam incompreensão pelo sucedido. Felizmente, o IPOFG, E.P.E possui um sistema de entrega de medicação ao domicílio, permitindo desta maneira assegurar os doentes têm acesso a ela, mesmo que vivam noutros locais. Ainda assim, as ruturas de *stock* continuam a ser uma preocupação constante e os farmacêuticos são obrigados a arranjar alternativas, nomeadamente a utilização de outras dosagens do mesmo medicamento e o contacto com outros hospitais pedindo empréstimos.

3.4.2. Falta de privacidade dos doentes no ambulatório

Durante as duas semanas em que estive no serviço de ambulatório pude constatar a falta de privacidade que existe durante os atendimentos. O balcão tem uma dimensão reduzida e os doentes esperam pela sua vez muito próximos uns dos outros, por mais que tentássemos contrariar esta situação. Este aspeto impossibilita que os doentes tenham à vontade para abordar determinados temas, nomeadamente possíveis efeitos secundários da medicação que estão a fazer. Esta questão é ainda mais importante tendo em conta que se trata de patologias graves e que afetam emocionalmente os doentes.

4. Considerações Finais

O balanço final que faço do meu estágio no IPOPFG, E.P.E é bastante positivo. Consegui ter a noção concreta daquele que é o papel do farmacêutico na equipa multidisciplinar que constitui a farmácia hospitalar. Foi, sem dúvida alguma, uma experiência enriquecedora a vários níveis, tanto a nível pessoal como profissional, sendo um marco importante na minha formação, não só pelos conhecimentos que adquiri, como também pela vertente humanística que constituiu um desafio importante para mim.

O facto de ter passado por diversos setores no hospital permitiu-me compreender as diferentes intervenções que o farmacêutico tem num hospital, realçando o seu papel imprescindível e a sua pluralidade.

O meu fascínio pela oncologia ficou ainda mais acentuado, não só por ser um dos maiores desafios científicos da atualidade, mas também pelo contacto com os doentes oncológicos que nos faz encarar a vida com outros olhos e com outra motivação.

Assim, resta-me agradecer a todos os profissionais com quem contactei ao longo destes 2 meses pelos conhecimentos que me transmitiram. Sabendo que há ainda um longo caminho a percorrer, mesmo no que diz respeito à valorização do papel do farmacêutico em ambiente hospitalar, concluo que é com muita satisfação que escolhi este curso por saber a importância que os farmacêuticos têm na vida dos doentes, melhorando a sua qualidade de vida e promovendo o seu bem-estar.

5. Bibliografia

1. **História Categoria - IPO Coimbra** - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em <https://www.ipocoimbra.min-saude.pt/category/institucional/historia/>
2. BROU, Maria Helena Lamas *et al.* - Manual da Farmácia Hospitalar. **Ministério da Saúde**. ISSN 1098-6596. 2005.
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Preparação Citotóxicos** Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-preparacao-de-citotoxicos/> ISBN 9788578110796
4. Resumo das Características do Medicamento - Ciclofosfamida - 2014.
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - Good practice guide on recording, coding , reporting and assessment of medication errors. **European Medicines Agency**. 2015.
6. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - Norma n.º 020/2014, de 30 de dezembro. 2015.
7. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - Norma n.º 014/2015, de 6 de agosto. 2015.
8. INFARMED, I. P. - **Regimes excecionais de participação** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>
9. **Diagnostic radiopharmaceuticals, radioactive drugs for diagnosis | IAEA** - [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em <https://www.iaea.org/topics/diagnostic-radiopharmaceuticals>

Parte III

Monografia

“The gut microbiota in colorectal carcinoma: friend or foe?”

Orientado pela Professora Doutora Bárbara Rocha

List of Abbreviations

- AMP** – Antimicrobial peptides
- APC** – Adenomatous polyposis coli
- BDNF** – Brain-Derived Neurotrophic Factor
- BFT** – *B.fragilis* toxin
- CagA** – Cytotoxin- associated gene A
- CIMP** – CpG island methylator phenotype
- CIN** – Chromosomal instability
- COX-2** – Cyclooxygenase-2
- CRC** – Colorectal cancer
- CTLA-4** – Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4
- ENS** – Enteric nervous system
- ETBF** – Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*
- Fap2** – Fibroblast activation protein 2
- FMT** – Fecal microbiota transplantation
- FOS** – Fruit-oligosaccharides
- GI** – Gastrointestinal
- GOS** – Galacto-oligosaccharides
- HPs** – Hyperplastic polyps
- IBD** – Inflammatory bowel disease
- IgA** – Immunoglobulin A
- IRF** – Interferon regulatory transcription factor
- LAB** – Lactic acid bacteria
- LPS** – Lipopolysaccharide
- MAMP's** – Microbe-associated molecular patterns

MIC-I – Macrophage inhibitory cytokine

MSI – Microsatellite instability

NF- κ B – Nuclear factor kappa B

PAMP's – Pathogen-associated molecular patterns

PDL1 – Programmed Death Ligand 1

PO₂ – Partial pressure of oxygen

Reg3 – islet-derived regenerators 3

ROS – Reactive species of oxygen

SCFA's – Short-chain fatty acids

SDF-1 – Stromal-cell-derived factor 1

SSPs – Sessile serrated polyps

TAK-1 – Growth Factor Kinase 1

TLRs – Toll-like receptors

TNF- α - Tumor necrosis factor

TSA's – Traditional serrated adenomas

VacA – Vacuolating cytotoxin A

Resumo

Um ecossistema complexo, dinâmico e diverso habita o intestino humano, constituindo o microbiota intestinal. Sabe-se que desempenha um papel fundamental em muitos processos metabólicos e imunológicos, estando relacionado com muitas doenças.

O cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo e o carcinoma colorretal é um dos mais comuns, apesar do sucesso dos rastreios através de colonoscopias e dos novos tratamentos.

Sabe-se que o conteúdo bacteriano intestinal pode ser influenciado por diversos fatores e, nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado a relação existente entre o microbiota intestinal humano e o cancro colorretal, com evidências crescentes de que alterações na composição do microbiota podem levar a um estado de disbiose, aumentando a suscetibilidade ao desenvolvimento desta doença.

O objetivo principal desta monografia é discutir o papel da microbiota intestinal como possível causa ou como abordagem terapêutica para o cancro colorretal. A modulação da microbiota intestinal, a intervenção dietética, o transplante de microbiota fecal, a utilização de probióticos e prebióticos são exemplos de algumas abordagens que podem ser implementadas. Uma melhor compreensão da correlação entre a microbiota intestinal e o carcinoma colorretal, bem como a influência da dieta e das respostas biológicas, como a inflamação, danos no DNA, entre outras, poderá ajudar, num futuro próximo, a prevenir e melhorar o prognóstico desta doença.

Palavras-Chave: Microbiota Intestinal; Cancro; Cancro Colorretal; Disbiose; Probióticos; Prébióticos; Terapêutica do cancro.

Abstract

A complex, dynamic and diverse ecosystem inhabits the human intestine and constitutes the intestinal microbiota. Gut microbiota is known to play a key role in many metabolic and immunological processes, being related to many gastrointestinal and systemic diseases.

Cancer is a leading cause of death all over the world and colorectal carcinoma is one of the most common, despite the success of colonoscopy screening and new cancer treatments.

It is known that gut bacterial content can be influenced by several factors and in recent past years, studies have shown the relationship that exists between the human gut microbiota and colorectal cancer, with increasing evidence that alterations in the composition of the microbiota can lead to a state of dysbiosis, which increases susceptibility to the development of this disease.

This dissertation's main purpose is to debate the role of the gut microbiota as a possible cause or as a therapeutic approach for colorectal cancer. Intestinal microbiota modulation, dietary intervention, fecal microbiota transplantation, probiotics and prebiotics are examples of some approaches that can be implemented. A better understanding of the links between the intestinal microbiota and colorectal carcinoma, as well as the influence of diet and biological responses such as inflammation, DNA damage among others, may help, in the near future, to prevent and improve the prognosis of this disease.

Keywords: Intestinal Microbiota; Cancer; Colorectal Cancer; Dysbiosis; Probiotics; Prebiotics; Anticancer Therapy.

I. Introduction

In recent years, the understanding of this complex ecosystem consisting of more than three trillion microorganisms, called microbiota, has advanced, demonstrating that it plays a critical role in functions that sustain health. The gut microbiota seems to participate actively in the maintenance of human health, influencing not only the gastrointestinal (GI) tract, but also other organs such as the brain, liver and pancreas.^{1,2}

The gut microbiota is composed of several species of microorganisms, including bacteria, yeast, and viruses. The microbiota begins to develop in early life (4–36 months) and it varies, within the same individual, depending on several factors, namely gestational age, type of delivery, breastfeeding methods, weaning period, lifestyle, eating habits and use of antibiotics.³ After a child reaches 2–3 years old, a relative stability in gut microbiota composition has been achieved. Richness and diversity of gut microbiota shaped in early life characterize a healthy gut microbiota composition, which is critical to the development of a healthy immune system.^{3,4}

The microbiota presents several advantages for the host, such as reinforcing gut integrity, energy production, protecting against pathogens and regulating host immunity. Therefore, changes of the microbiota composition and/or metabolic activity can affect all these mechanisms, a process called dysbiosis. In recent years, it has been shown that there is a causal relationship between intestinal microbial dysbiosis and colorectal cancer (CRC) pathogenesis. The increase in certain bacteria such as in *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobius* and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, have been identified to contribute to colorectal carcinogenesis by inducing tumor proliferation, promoting inflammation, causing DNA damage, and protecting tumor from immune attack. On the contrary, some bacteria, mostly probiotics, such as *Lachnospiraceae* species, *Bifidobacterium animalis* and *Streptococcus thermophilus*, are found to be decreased in CRC.⁵

The present review is divided in five chapters, starting with a contextualization about colorectal cancer, explaining its epidemiology and discussing its etiology. Then, the importance of the microbiota and consequences of its dysbiosis are exploited. In the fourth chapter, the link between colorectal cancer and the gut microbiota is discussed, especially as a possible therapeutic strategy against this type of cancer. The final chapter provides a short summary of the aspects mentioned throughout the work, mainly the importance of using the microbiota as a therapeutic target in the treatment of CRC.

2. Colorectal cancer

Cancer is characterized by the continuous and uncontrolled growth and migration of abnormal cells that can invade and spread into surrounding and distant tissues.⁶

Colorectal cancer accounts for approximately 10% of all annually diagnosed cancers and cancer-related deaths worldwide. Its incidence and mortality is 25% lower in women compared to men, which is explained by several factors, namely, by sex hormones. Several studies show that female sex hormones, specifically estrogens and progesterone, provide protection against CRC. Similarly, the use of oral hormonal contraception has been shown to reduce the risk of CRC by 10-20%. On the other hand, studies in animal models indicate that testosterone (a hormone with much higher levels in men) has a promoting role in the development of CRC. Furthermore, differences in lifestyle and diet contribute to this discrepancy. Women generally have a healthier diet, with less consumption of meat and alcohol compared to men. Additionally, men are more likely to accumulate visceral fat, which is also associated with a higher risk of CRC.⁷

Likewise, a history of CRC or Inflammatory Bowel Disease (IBD) are also important risk factors. Patients with IBD, whether with ulcerative colitis or Crohn's disease, due to the chronic inflammation, may develop dysplasia (abnormal cell development) caused by changes in the DNA of intestinal epithelial cells, such as methylation, oxidation and deamination. Cell dysplasia has a malignant potential, since the inflammatory environment that is generated leads to the recruitment of innate immunity cells, such as macrophages, dendritic cells and neutrophils, and adaptive immunity cells, T and B cells, which secrete reactive species of oxygen (ROS), pro-inflammatory cytokines such as interleukins 6 and 8, as well as tumor necrosis factor (TNF- α) and growth factors. All these inflammatory mediators, through different major signaling pathways, contribute to angiogenesis, invasion and metastasis, strongly related to the development of CRC.^{8,9}

In addition to all the non-modifiable factors already mentioned, there are also modifiable ones, such as lifestyle, diet, alcohol and tobacco consumption, as well as physical exercise, all factors that can contribute to the development of CRC. Diet is one of the most important factors, and a higher intake of fiber, green leafy vegetables, folic acid, and calcium has been linked to protection against CRC. On the other hand, the consumption of red meat is associated with the release of heme groups in the intestine, forming N-nitroso compounds that, in the colon, through bacteria, originate DNA adducts that, during the replication process, originate mutations in the DNA. In turn, high alcohol consumption has been

associated with the development of CRC, as acetaldehyde (the main metabolite of ethanol) has carcinogenic effects.^{8,9,10}

Colorectal cancer generally starts with a polyp, which corresponds to a non-cancerous abnormal cell proliferation in the intestinal mucosa. They are quite common, but only about 10% progress to cancer. This situation occurs when, gradually, over several years, cells accumulate various genetic alterations, managing to invade the intestinal wall and, eventually, the local lymph nodes, metastasizing.^{8,11}

There are essentially two types of polyps with malignant potential, adenomas and serrated polyps, which, in turn, are further classified into sessile serrated polyps (SSPs), traditional serrated adenomas (TSAs), and hyperplastic polyps (HPs). It is also known that SSPs are the most difficult to detect through colonoscopy, due to their flat structure and the mucous layer they have.^{12,13,14}

The accumulation of a series of genetic and epigenetic changes results in various histological and morphological changes in polyps that ultimately develop into cancer. Once this happens, the polyp can grow into the wall of the colon or rectum and invade blood and lymph vessels. Dissemination usually starts through the lymph nodes, but it can also reach more distant organs, namely the liver and lungs, with metastases occurring.^{11,15}

Depending on the origin of the mutations, CRC can be classified as: sporadic, inherited and familial. Sporadic CRC is so designated when the patient has the disease, even without having a family history of the same cancer or genetic predisposition to it. This type of cancer makes up about 70% of CRC cases.^{8,9,11}

There are three different mechanisms that currently explain the development of this type of cancer: chromosomal instability (CIN), microsatellite instability (MSI), and CpG island methylator phenotype (CIMP). The CIN mechanism is the most prevalent, accounting for 80 to 85% of all CRC cases and is characterized by chromosome segregation, telomere dysfunction and DNA damage response. Normally, the first mutation occurs in the Adenomatous polyposis coli (APC) gene, a CRC suppressor gene, causing the translocation of β -catenin (one of the subunits of the cadherin complex, responsible for the adhesion of neighboring cells) to the nucleus, which causes the transcription of genes responsible for the appearance of tumors and their dissemination. On the other hand, mutations in the KRAS gene and in the PI3K enzymes cause permanent activation of the MAP kinase protein, increasing cell proliferation. Over time, all these mutations can cause loss of function in the TP53 gene, which encodes the p53 protein, which is known as the "guardian of the genome",

as it interrupts the cell cycle when there is any damage to the DNA, preventing the formation of tumors.^{9,11,16,17,18}

The microsatellite instability pathway is a process in which the ability to repair DNA damage is lost, with accumulation of mutations in short tandem repeats (STRs - 1 to 6 base pairs), which may affect non-coding zones as well as codifying regions. Generally, this type of tumors presents a better prognosis than the one referred previously, what is thought to be associated with tumor-infiltrating lymphocytes that are activated and cytotoxic.^{9,19}

CpG island methylator phenotype consists of hypermethylation of the promoter region of the gene, preventing the transcription and expression of certain proteins. A good example of this effect is what occurs with the chemokine CXCL12, also known as stromal-cell-derived factor 1 of the bone marrow (SDF-1) which, when hypermethylated, promotes the metastasis of CRC cell lines.^{9,20}

In most cases, colorectal cancer is asymptomatic until it reaches a more advanced stage. However, certain patients may show some symptoms such as occult or overt rectal bleeding, change in bowel habits, anaemia, or abdominal pain. For diagnosing colorectal cancer, colonoscopy is the method of choice, in which an endoscope is inserted through the rectum into the colon to look for polyps, abnormal areas and cancer.²¹

3. Gut microbiota

The human gut is one of the most complex networks in the body and is colonized by trillions of microorganisms, including bacteria, archaea, fungi, protists and viruses, of which bacteria are the predominant inhabitants. There is variation in the amount and diversity of microorganisms present along the gastrointestinal tract, with an increase of both from the oral cavity to the colon. This variation occurs due to several factors such as pH, oxygen gradient, availability of nutrients and antimicrobial peptides. For example, compared to the colon, the small intestine has a higher acidity, greater partial pressure of oxygen (PO₂) and antimicrobial agents. Therefore, the small intestine is dominated by the Families Lactobacillaceae and Enterobacteriaceae, while the colon is essentially constituted by species of the Families Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae, Lachnospiraceae and Ruminococcaceae. The Bacteroidetes and Firmicutes phyla make up about 70 to 75% of the bacterial intestinal microbiota in the adult organism. The phyla Cyanobacteria, Actinobacteria, Proteobacteria,

Fusobacteria and Verrucomicrobia, which include other bacterial species, are found in lesser abundance.^{3,5}

The presence of these commensal microorganisms, in addition to maintaining a symbiotic relationship with the host and its homeostasis, enables the performance of several important functions for the host. The intestinal microbiota plays an active role in the digestive process, in the development and strengthening of the immune system, as well as in inflammatory processes, bringing benefits to human health. These bacteria, when colonizing the GI tract, benefit from a warm, nutrient-rich environment and perform protective, metabolic, immunological and neurological functions, namely maintenance of epithelial barrier, monitoring the adhesion of pathogens to intestinal surfaces and the production of different metabolites.²² Thus, the main functions attributed to the intestinal microbiota are:

- Nutrient metabolism and digestion

The intestinal microbiota is essential for the digestive process of the host, since it can generate nutrients from substrates that, otherwise, would be indigestible for the host, namely lignin dietary fibers, non-starch polysaccharides and oligosaccharides, such as fruit - oligosaccharides (FOS) and galacto-oligosaccharides (GOS).²³

This ability results in a greater energy intake through the digestion of essential and non-essential amino acids, non-digestible carbohydrates and lipids. Furthermore, the fermentation of non-digestible carbohydrates by anaerobic bacteria in the colon results in the release of short-chain fatty acids (SCFA's), such as butyrate, propionate, and acetate which, on the one hand, are an important source of energy for the colonocytes and, on the other, play a critical role by modulating immune responses, through different mechanisms, namely histone deacetylase inhibition, G-protein-coupled receptor signaling, acetyl-CoA production, and metabolic integration. For example, in the innate immune system, they regulate the NLRP3 inflammasome by binding to intestinal epithelial cells through the GPR43 receptor, which leads to the outflow of potassium ions and inflow of calcium ions, causing hyperpolarization, thus activating the inflammasome. They are also capable of regulating the cells of the innate immune system, namely neutrophils, macrophages, eosinophils, as well as the adaptive immune system, through T and B cells.^{23,24}

It has been well established that colonocytes utilize SCFA's as an energy source, however, tumor cells can switch to glycolysis causing the incorporation of nutrients into amino acids, lipids and nucleotides, in order to meet their energy needs due to their rapid proliferation. These cells, when using glucose as a primary source of energy, lead to the production of high

amounts of lactate through a less efficient aerobic glycolysis, a process known as the "Warburg effect". It is currently known that lactate plays an important role in the proliferation of cancer cells, as well as in the metastasis and resistance of tumor cells to the immune system. Thus, the increase in the amount of lactate causes a decrease in the extracellular pH, affecting several metabolic processes whose enzymes function only at alkaline pH, namely the lactate dehydrogenases and the gluconeogenic enzyme phosphofructokinase.²⁵

- Modulation of Immune System

Since the gut microbiota is the largest area of the human body that is in contact with antigens, the commensal bacteria prevent the colonization of the intestine by pathogenic bacteria through two distinct mechanisms: through competition for the same binding sites and through the production of several antimicrobial compounds, the so-called antimicrobial peptides (AMP) that prevent the proliferation of pathogenic microorganisms.²³

In addition, immune system cells in the intestinal mucosa, mainly antigen presenting cells such as dendritic cells and macrophages, have several pattern recognition receptors, such as Toll-like receptors (TLRs), that recognize microorganism-specific molecular patterns. These receptors have been identified as important mediators of inflammatory pathways in the gut, which serve as crucial regulators in maintaining the balance between commensal bacteria in the gut and the mucosal immune system. Ten TLRs have already been identified, with TLR 1, 2, 4, 5, 6 and 10 being present on cell surfaces, recognizing extracellular organisms, and the remaining ones thought to recognize viral particles. Any change in the composition of the microbiota could modify the response of these receptors, resulting in uncontrolled inflammation. Activation of TLRs in cancer cells increases several pro-inflammatory cytokines, namely IL-1 β , TNF α and IL-6, which lead to activation of the NF- κ B signaling pathway which, in turn, increases the transcription of pro-inflammatory genes, being an important mediator of acute and chronic inflammation.²⁶

The signaling cascades of TLRs are directly related to abnormal cell multiplication, as well as resistance to death of this type of cell and its metastasis. NF- κ B activation triggers anti-apoptotic cascades and, specifically in CRC, it has been shown to trigger tumor cell survival. There are essentially two types of signaling cascades of TLRs: mediated by MyD88 adaptor proteins and mediated by MyD88-independent adaptor proteins (TRIF). TLR3 is the only one that only activates the TRIF cascade. In turn, TLR4 (main signaling receptor for LPS present in gram-negative bacteria) triggers the activation of NF- κ B, IRF (interferon regulatory transcription factor) 3 and 7, as well as the release of inflammatory cytokines.²⁶

releasing cytokines that help differentiate CD4⁺ T into T helper (TH1, TH2 and TH17) as well as regulatory T lymphocytes (Treg). When microbial dysbiosis occurs, there is the induction of an inflammatory response mediated by TH1 and TH2, which express pro-inflammatory cytokines such as IL-4, IL-5, IFN- γ and IL-13.^{8,23}

- Intestinal Adaptive Immune Cells

Peyer's patches are small clusters of lymphatic tissue found in the wall of the small intestine and are the main sites where adaptive immune responses occur, since they have specialized cells, microfold cells (M cells), that have the ability to transport antigens to dendritic cells, which in turn present them to naive T cells, activating B lymphocytes, which contributes to the maintenance of gut immune homeostasis.^{8,30}

- Structural function

The intestine is one of the main interfaces between the external environment, and its epithelium forms two types of barriers: physical barriers and chemical barriers. Physical barriers include the mucus layer (secreted by goblet cells) and cell junctions, and chemical barriers are composed of AMP and islet-derived regenerators 3 (Reg3). AMPs include the proteins defensins and cathelicidins which, when interacting with the microbial cell membrane, cause its rupture. Reg3 is essentially active against gram-positive bacteria. The junctional complex includes tight junctions and adherent junctions that together are able to prevent microbial invasion via the paracellular pathway.³¹

As shown in Figure 2, unlike the small intestine, which is essentially made up of chemical barriers (AMPs produced by Paneth cells), not having many goblet cells, the large intestine, because it has a much higher number of bacteria, constitute a much larger mucus layer.³¹

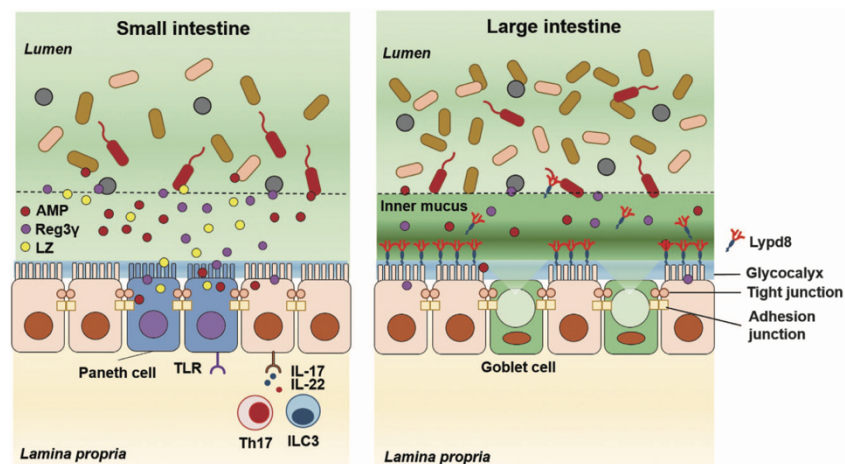


Figure 2 – Mucosal barriers in the gut. Adapted from.³¹

- Neurological function

The gut is connected to the brain through the enteric nervous system (ENS), by what is known as the gut-brain axis. The gut microbiota manages to control the ENS through several mechanisms, namely by the production, expression and turnover of neurotransmitters and neurotrophic factors such as BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) by maintaining the integrity of the intestinal barrier and tight junctions, modulation of enteric sensory neurons, production of antimicrobial metabolites and by immune regulation of the mucosa.²³ In turn, the brain can influence the composition and function of the gut microbiota, both indirectly through changes in intestinal permeability and directly through the release of signaling molecules, including catecholamines, serotonin, dynorphin, and cytokines, into the intestinal lumen.³²

More than 90% of serotonin and 50% of dopamine originate in the intestine, being mostly produced by the intestinal microbiota. With that in mind and taking into account that these two neurotransmitters play a very important role in transmitting messages to the brain regarding the control of emotions such as mood, happiness and pleasure, as well as the fact that serotonin has the ability to stimulate the nervous system sympathetic and influence memory and the learning process, it becomes even more evident that there is a direct relationship between the health of the intestinal microbiota and our neurological functions.²³

4. Gut microbiota and colorectal cancer

The microbiota and the host form a complex superorganism, in which symbiotic relationships confer benefits to both. However, changes in the microbiota, through environmental changes (infection, diet, lifestyle, drug therapies, intestinal motility), can disrupt this symbiotic relationship, from which a variety of disease states arise, including CRC. When there is dysbiosis, a state of microbial composition that is characterized by differences in the abundance of bacterial subgroups in the gut microbiota compared with the regular proportion in a healthy state, the interaction between epithelial cells and the microbiota undergoes changes, resulting in alteration of protective barriers and failure to regulate cell homeostasis, contributing to the carcinogenic process, by deregulating proliferation/death pathways cells, immune system evasion and influence on host metabolism.^{33,34}

There are essentially two hypotheses that can explain the contribution of the microbiota to CRC. One of them is called "The Alpha-Bug Hypothesis" and is related to the fact that certain commensal bacteria produce epithelial genetic mutations, either directly or indirectly.

It is thought that neoplastic lesions may begin with the colonization of certain pathogenic bacteria, such as Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF), *Streptococcus bovis*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli*, causing inflammation, cell proliferation and production of genotoxins. According to what was proposed in 2010, one of the "alpha-bugs" is ETBF, which secretes the *B.fragilis* toxin capable of cleaving E-cadherin, increasing permeability to bacterial antigens. These antigens, by inducing the activation of immune system cells, can cause inflammation in the colon, an aspect known to be a precursor to cancer. Another is *E.coli* which, by producing the toxin colibactin 26, promotes tumor growth. The third "alpha-bug" known so far is *Fusobacterium spp.*^{35,36}

The other hypothesis is called the "passenger driver" theory. This theory characterizes intestinal bacteria by dividing them into two groups – the "driver bacteria", which initiate CRC by inducing epithelial DNA damage and tumorigenesis, promoting the proliferation of another group of bacteria called "passenger bacteria", which have an advantage in growth in the tumor microenvironment.⁴ According to this model, the "driver" bacteria will not always exist and will be replaced by "passenger" bacteria. Examples of "driver" bacteria are the enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* and genotoxic *Escherichia coli*, and considered as "passenger" bacteria include members of the Streptococcaceae and Coriobacteriaceae families.³⁶

In addition to the two hypotheses previously mentioned, there are certain bacteria that have been associated with the development of CRC, namely *H. pylori* (a carcinogen that promotes directly gastric cancer), *Fusobacterium spp.* (*Fusobacterium nucleatum* – the gram-negative anaerobic pathogenic bacteria most frequently associated with CRC), *Escherichia coli*, *Streptococcus gallolyticus* (the first bacterium associated with CRC), *Bacteroides fragilis* and *Enterococcus faecalis* (facultative anaerobic commensal bacterium of the oral cavity and gastrointestinal tract).³⁷

The existence of a causal relationship between certain bacteria and the development of CRC has already been demonstrated. Therefore, the main bacteria known to have implications in CRC will now be enumerated, as well as the mechanisms by which they occur.

- *Escherichia coli*

It corresponds to one of the gram-negative bacteria that exists in greater numbers in the normal intestinal flora, however, it has been shown that its genotoxic strains, especially the polyketide synthase-positive (pks+), are responsible for the production of the genotoxin colibactin that causes damage in DNA, as well as microsomal instability, increasing the risk of CRC. It also promotes tumor cell survival through induction of macrophage inhibitory

cytokine I (MIC-1) and increased expression of β -activated transforming growth factor kinase I (TAK1).^{38,39}

- *Fusobacterium nucleatum*

It is a gram-negative anaerobic bacterium capable of causing a pro-inflammatory environment favorable to the development of CRC. This is believed to be done through virulence factors such as FadA, which binds to E-cadherin (tumor suppressor), activating the β -catenin pathway, promoting DNA damage. Furthermore, through the lectin fibroblast activation protein-2 (Fap2) it binds to the Gal-GalNAc polysaccharide expressed by cancer cells. Furthermore, it can activate the TLR2/TLR4/MYD88 pathway, which in turn activates the NF- κ B transcription factor, causing an increase in the expression of oncogenes and pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor, contributing to the production of ROS, which results in cellular damage, causing protein aggregation or fragmentation, DNA breaks, and cell membrane dysfunction.^{4,38,40}

- Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*

Enterotoxigenic *B. fragilis* expresses *B. fragilis* toxin (BFT), also known as fragilisin, which is a zinc-dependent metalloprotease that binds to epithelial receptors, altering the structure and function of colonic epithelial cells by cleaving E-cadherin (a tumor suppressor protein) that results in the activation of nuclear Wnt/ β -catenin and nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathways. While the former leads to increased cell proliferation of colonic carcinoma and the expression of pro-oncogenes; the latter causes the release of pro-inflammatory mediators such as cytokines by colonic epithelial cells, inducing DNA damage.^{38,41}

- *Helicobacter pylori*

It has been associated with an increased risk of CRC, namely due to its virulence factor, cytotoxin-associated gene A (CagA), as well as vacuolating cytotoxin A (VacA). CagA activates NF- κ B, increasing IL-8, an inflammatory cytokine, and reducing apoptosis. In turn, LPS can bind to the TLR4 receptor, causing chronic inflammation and the production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-18 and TNF- α . Finally, another mechanism known to cause its carcinogenicity is the overexpression of gastrin and cyclooxygenase-2 (COX-2), causing a decrease in apoptosis and increased angiogenesis.^{2,38}

- *Enterococcus faecalis*

Bacteria capable of causing CIN and activating macrophages, leading to the Wnt/ β -catenin signaling pathway that reprograms epithelial cells into cancerous cells. Bacterial biofilms are also formed by this route, causing DNA damage, interrupting the cell cycle and inducing pluripotent transcription factors (Oct4 and Sox2), causing mutations responsible for the development of CRC.²

4.1. The microbiota as a therapeutic approach

Certain medications, especially antibiotics, can induce intestinal dysbiosis. However, prebiotics and probiotics may maintain eubiosis and improve the effectiveness of anticancer treatment.¹⁰

- Prebiotics

Prebiotics are non-digestible but fermentable polysaccharides, such as inulin, fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides, or lactulose, which selectively stimulate the growth, activity or both of various bacterial species already existing in the body, such as *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, culminating in improving intestinal barrier function, since through their fermentation they give rise to SCFAs that provide energy to colon cells, producing mucus, reducing inflammation and regulating the immune system.⁴²

Prebiotics are selectively fermented by colonic probiotics (“live microorganisms that can confer a health benefit when administered in adequate amounts”) leading to the production of SCFAs, including acetate, propionate and butyrate. Butyrate is used by colonocytes as an energy source, while propionate and acetate are metabolized by the liver and muscle through gluconeogenesis, producing energy. Butyrate, being a histone deacetylase inhibitor, may have beneficial effects in patients with CRC, by inducing apoptosis, regulating inflammation, modulating oxidative stress and improving the function of the epithelial barrier.⁴³

Prebiotics may also have a direct action in the intestine, namely by imitating the glycoconjugates of microvilli, as they can interact with the bacterial receptor and prevent pathogens from binding to epithelial cells.⁴⁰

Therefore, a good dietary control, through the ingestion of fibers and prebiotics, can be a promising approach to decrease the incidence of cancer.⁴³

- Probiotics

Probiotics are bacteria that already exist in the gut and can have several beneficial effects on the host, through immunomodulation (reduce inflammation), inhibiting the colonization of pathogenic bacteria and improving intestinal barrier function. The most common types of probiotics are lactic acid bacteria (LAB), mainly *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, also including *Enterococcus*, *Streptococcus* and *Leuconostoc*. The mechanisms underlying such beneficial effects include the inhibition of adhesion of pathobionts to the intestinal mucosa, stabilization of the microbial activity or the improvement of mucosal integrity and barrier function.⁴⁴

Furthermore, it has been shown that probiotics help maintain intestinal microbial balance, preventing colonization by pathogenic bacteria. Certain specific bacteria are known to perform this function, namely *Clostridium difficile* and *Staphylococcus aureus*, thereby supporting the use of probiotics to prevent intestinal infection. Probiotics, competing for nutrients and adhering to the surface of epithelial cells and mucus, confer resistance to colonization. Furthermore, they can also produce metabolites such as lactic and acetic acid which, by reducing the pH, inhibit the growth of pathogenic bacteria. Consequently, probiotics, by reducing invasion by pathogenic bacteria, reduce the risk of infection, as well as inflammation, preventing the development of CRC..^{44,42}

With regard to modulating the immune system, through the activation of dendritic cells, reducing Th17 and increasing Treg, probiotics can reduce existing inflammation in the colon. They also have the ability to improve the function of the intestinal barrier, increasing the production of mucin and proteins present in tight junctions. Despite all these advantages, there are some risks associated with the use of probiotics, namely the risk of systemic invasion by bacteria and the transmission of resistant genes to the commensal microbiota, increasing antimicrobial resistance.⁴⁰

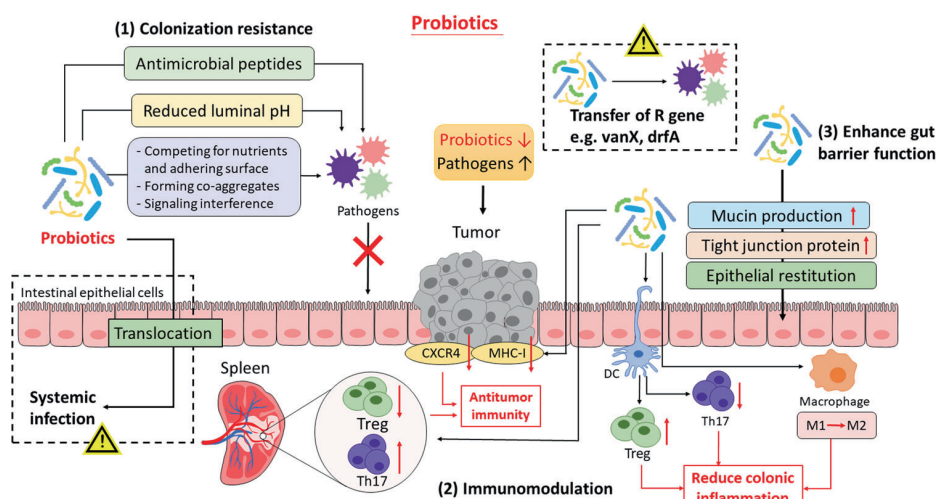


Figure 3 – Mechanisms of actions of probiotics. Adapted from.⁴⁰

- Fecal microbiota transplantation

Fecal microbiota transplantation (FMT) can restore, in an organism in dysbiosis, the balance of the intestinal microbiota, being particularly useful in improving diseases such as irritable bowel syndrome. Additionally, this method has the important advantage of, unlike the use of probiotics and prebiotics, having a long-term effect and not just a temporary one.⁴⁰

4.2. Role of the gut microbiota in anticancer therapy

Recently, it has become evident that the gut microbiota modulates response to cancer treatment and susceptibility to side effects. In this chapter, the ability of the intestinal microbiota to modulate anticancer therapies, such as chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy, will be discussed, highlighting the mechanism of action through which they exert this effect..⁴⁵

4.2.1. Chemotherapy

The intestinal microbiota modulates host responses to chemotherapy drugs, which essentially includes three aspects: promoting drug efficacy, modulating toxicity and eliminating anticancer effects, which implies that the intestinal microbiota is essential for the development of new strategies for cancer treatment.⁴⁶

Cytostatic drugs are classified according to their mechanisms of action, such as alkylating agents, heavy metals, antimetabolites, topoisomerase inhibitors, among others. Most of these exhibits their activity at the DNA level, either directly or during replication, and may also affect other cellular components, such as mitochondria or membranes (heavy metals).⁴⁶

- Platinum-based antineoplastic drugs – Oxaliplatin and Cisplatin

The antitumor activity of these agents is mediated by DNA damage, through the formation of adducts, leading to apoptosis of cancer cells. One of the best-known side effects of this type of therapy is gastrointestinal toxicity, which can cause septicemia and inflammation if the function of the intestinal barrier is modified, allowing the translocation of microorganisms.⁴⁶

In studies carried out in animal models of heterotopic subcutaneous tumors using germ-free mice (kept in completely sterile conditions) or subjected to the administration of broad-spectrum antibiotics, it was verified that the antitumor effect of oxaliplatin or cisplatin decreases drastically. Although gut microbiota is not required for the drug to penetrate the

tumor and form platinum adducts in the DNA, it appears that the DNA damage induced by oxaliplatin in tumor cells is decreased in mice with reduced microbiota. This is thought to be related to the fact that its effectiveness is dependent on the activation of myeloid cells by the intestinal microbiota that release ROS capable of increasing the activity of oxaliplatin.^{47,48}

Platinum compounds induce cytotoxic effects through the production of ROS, causing tumor cell death. Studies have shown that Toll 4-like receptor agonist microbiota members promote ROS production by innate immune system cells in the tumor microenvironment, thereby helping to induce tumor cell death. This reaction is altered when the microbiota is compromised by antibiotics. In animal models, the use of *Lactobacillus acidophilus*, as a probiotic, led to recovery of the antitumor response to treatment with cisplatin.⁴⁹

In conclusion, these studies demonstrate that species such as *L. acidophilus* can promote the antineoplastic activity of this group of drugs and decrease the incidence of toxic effects by regulating ROS production in both healthy tissues and tumor cells.

- Alkylating agents – Cyclophosphamide

Cyclophosphamide is an alkylating agent that is known to promote immunogenic killing of tumor cells. The process begins with autophagy (cell degradation that removes dysfunctional components through a lysosomal-dependent regulated mechanism), which stimulates APC, causing an increase in the antitumor activity of the immune system. This process leads to the production of Th17, Th1 and CD8+ T cells. For this immunomodulatory effect to occur, there is alteration of the intestinal mucosa, leading to the shortening of the villi of the small intestine and the rupture of the epithelial barrier, so that commensal bacteria move to the lymph nodes and stimulate conversion into Th17 cells.⁵⁰

The antitumor effects of cyclophosphamide treatment are reduced in germ-free mice and in mice treated with antibiotics for Gram-positive bacteria. In contrast, oral supplementation of *Lactobacillus johnsonii* and *Enterococcus hirae* in mice treated with antibiotics for Gram-positive bacteria restores the therapeutic effect of cyclophosphamide.⁴⁹

- Irinotecan

Irinotecan, a topoisomerase inhibitor, is metabolized by liver and small intestine carboxylesterases (I and II) and gives rise to its active metabolite, SN-38. In the liver, it is further detoxified by UDP-glucuronosyltransferases, originating SN-8-G, its inactive form.

Many bacteria of the microbial flora have β -glucuronidases, which cleave a portion of this metabolite, inducing an increase in the concentration of active irinotecan in the intestine, which causes diarrhea. This side effect ends up reducing the therapeutic efficacy. Supplementation with the probiotic *Bifidobacterium* can reverse this effect since it reduces the activity of β -glucuronidase.^{34,49}

4.2.2. Radiotherapy

There are two types of radiation incidence: external beam radiation, using a machine external to the body, and internal radiotherapy (brachytherapy), through the placement of radioactive material near the area to be treated. This type of therapy has genotoxic effects, either through the production of ROS or directly causing damage to DNA.⁵¹

Radiotherapy induces apoptosis of the intestinal crypts, breaking the intestinal barrier and leading to changes in the composition of the microbiota. In this way, pathobionts gain access to the intestinal immune system, leading to inflammation of the intestine. In addition to this side effect, radiotherapy can also contribute to the occurrence of oral mucositis and diarrhea. It has already been shown that the intestinal microbiota undergoes significant changes after radiation to the pelvic region in patients with neoplasms in the abdominal region. In fact, when comparing the microbial profiles of fecal samples from patients who, after radiotherapy, developed diarrhea or not, it was found that in the former there was an increase in Actinobacteria, Bacilli and a decrease in Clostridia.⁴⁶

Some clinical studies have shown that the use of probiotics can be beneficial in preventing radiation-induced enteropathy. Formulations containing *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus casei* or with *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Streptococcus spp.* were found to be protective against radiotherapy-induced intestinal toxicity, significantly reducing the incidence of severe diarrhea.⁴⁶

4.2.3. Immunotherapy

Many patients treated with conventional therapies have developed resistance to treatments. For this reason, immunotherapy has been increasingly used, although its effectiveness is sometimes limited, due to the variability in the immune response that each patient has.⁵²

Furthermore, its effectiveness is still limited due to tumor heterogeneity, which influences therapeutic efficacy and the variability of the immune response in different patients. In

particular, the effectiveness of immune checkpoint inhibitors such as CpG-oligodeoxynucleotide, anti-CTLA-4 and anti-PDL1 appears to be dependent on the patient's gut microbiome, which interacts intimately with the immune system. Therefore, the interaction between intestinal microbiota and immune checkpoint inhibitors may explain the observed variation in clinical responses.^{46,53}

- Intratumoral treatment with the TLR9 agonist - CpG-oligodeoxynucleotide

Unmethylated cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotides are potent agonists of TLR-9 and TLR3, which are important type I transmembrane proteins that form part of the innate immune system.⁴⁶

In mice subjected to normal maintenance and growth conditions and germ-free, it was found that CpG-ODN induce a pro-inflammatory microenvironment in tumors, which leads to their elimination. In contrast, in mice treated with antibiotics, in which the treatment of tumors with CpG-ODN proved to be inefficient, allowing tumor evolution. These studies suggest that poor microbiota decrease the effectiveness of CpG-ODN therapy.⁴²

Another of the mechanisms of action of CpG-ODN is associated with the secretion of TNF- α . The existence of Gram-negative *Alistipes* and Gram-positive *Ruminococcus* is related to TNF- α production while *Lactobacillus*, including *Lactobacillus murinum*, *Lactobacillus intestinalis* and *Lactobacillus fermentum*, are negatively related to TNF- α production. In rats treated with antibiotics, the production of TNF- α is reduced, with an ineffective response to therapy. However, if the intestinal microbiota is recolonized with *Alistipes shahii*, the ability to produce TNF- α is restored.^{42,50}

- Anti-CTLA-4 treatment

The immune system is able to recognize cancer cells, but their destruction may be compromised due to cancer cells escaping from the immune system. Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), expressed by T cells, binds to CD80 and CD86 receptors with much greater affinity than CD28. CTL-4, when bound to its receptor, is responsible for preventing T cell activation. One class of immune checkpoint inhibitors is comprised of CTLA-4 inhibitors, which, by decreasing inhibitory signals, promote recognition and destruction of cancer cells by the immune system.^{46,50}

After blocking the CTLA-4 receptor, intraepithelial lymphocytes damage the mucosa of the ileum and colon, altering the composition of the intestinal and fecal microbiota. The antitumor effects of this therapy also depend on the intestinal microbiota, especially *Bacteroides Fragilis*. When rat food is rich in *Bacteroides Fragilis* and *Burkholderia cepacia* is also combined, the response to anti-CTLA4 is improved, in addition to a significant decrease in intestinal damage associated with the antitumor response.⁵⁰

- Tratamento com anti-PDL1

In treatment with Programmed Death Ligand 1 (PDL1) antagonists, the presence of *Bifidobacterium* was associated with an improved anti-tumor response. There was a reduction in tumor size and an increase in CD8+ cytotoxic T cells. This suggests that this bacterial strain contributes to a better CD8+ T cell response and to the effectiveness of anti-PDL1 treatment. In contrast to anti-CTLA4, the anti-PDL1 therapy does not promote intestinal toxicity, presenting itself as an advantage over the aforementioned treatment.^{46,54}

5. Conclusion and Future Perspectives

Microbiota is able to modulate the immune system, maintaining a state of immunological surveillance, in addition to allowing the maintenance of the barrier function, which blocks the passage of microorganisms, microbial metabolites and other xenobiotics. If there is an imbalance in the microbiota, then there is a change in the immune function, which can lead to a state of inflammation, thus influencing the outcome of certain pathologies, such as cancer. Therefore, gut microbiota seem to be able to control cancer initiation, progression and dissemination and to regulate the response to the therapy, chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy, and toxicity effects as well. It is known that the administration of prebiotics, probiotics and antibiotics can also regulate the composition of the microbiota. For example, administration of *Bifidobacterium spp.* and *Lactobacillus spp.* is related, in several cases, to the reduction of adverse effects of different oncological therapies.

The microbiota can interfere with the effectiveness of various cancer therapies, but more recently several researchers have developed the concept of “immunotherapy”, which works as a way to compensate for the lack of effectiveness that other cancer therapies may have. The main goal is to use the host's own immune system to respond to the cancer. Taking into

account that the microbiota also interferes with the immune system, good maintenance of the microbial community can be an asset for the best effectiveness of immunotherapy.

In short, the most important objective is to determine bacterial species that can control the therapy in order to allow the reduction of adverse effects and improve its effectiveness. The microbiota is considered a promising strategy in the treatment of cancer and the main objective is to improve the quality of life of patients, always considered the main objective of therapy.

6. Bibliography

1. ZOUGGAR, Aïcha; HAEBE, Joshua R.; BENOIT, Yannick D. - Intestinal microbiota influences dna methylome and susceptibility to colorectal cancer. **Genes**. ISSN 20734425. 2020). doi: 10.3390/genes11070808.
2. KARPIŃSKI, Tomasz M.; OŹAROWSKI, Marcin; STASIEWICZ, Mark - Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development. **Seminars in Cancer Biology**. ISSN 10963650. 2022). doi: 10.1016/j.semcan.2022.01.004.
3. RINNINELLA, Emanuele *et al.* - What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**. ISSN 20762607. 2019). doi: 10.3390/microorganisms7010014.
4. GAGNIÈRE, Johan *et al.* - Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 2016). doi: 10.3748/wjg.v22.i2.501.
5. SI, Huifang *et al.* - Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora. **Seminars in Cancer Biology**. ISSN 10963650. 2021). doi: 10.1016/j.semcan.2020.05.004.
6. LIN, Yan; KONG, De Xia; ZHANG, You Ni - Does the Microbiota Composition Influence the Efficacy of Colorectal Cancer Immunotherapy? **Frontiers in Oncology**. ISSN 2234943X. 2022). doi: 10.3389/fonc.2022.852194.
7. ABANCENS, Maria *et al.* - Sexual Dimorphism in Colon Cancer. **Frontiers in Oncology**. ISSN 2234943X. 10:December (2020) 1–27. doi: 10.3389/fonc.2020.607909.
8. LUCAS, Cécily; BARNICH, Nicolas; NGUYEN, Hang Thi Thu - Microbiota, inflammation and colorectal cancer. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 2017). doi: 10.3390/ijms18061310.
9. MÁRMOL, Inés *et al.* - Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 2017). doi: 10.3390/ijms18010197.
10. LEE, Seung Yun *et al.* - Relationship between gut microbiota and colorectal cancer: Probiotics as a potential strategy for prevention. **Food Research International**. ISSN 18737145. 2022. doi: 10.1016/j.foodres.2022.111327.
11. SIMON, Karen - Colorectal cancer development and advances in screening. **Clinical Interventions in Aging**. ISSN 11781998. 2016. doi: 10.2147/CIA.S109285.
12. CONTEDEUCA, Vincenza *et al.* - Precancerous colorectal lesions (Review).

- International Journal of Oncology**. ISSN 10196439. 2013. doi: 10.3892/ijo.2013.2041.
13. ØINES, Mari *et al.* - Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**. ISSN 15321916. 2017. doi: 10.1016/j.bpg.2017.06.004.
14. REX, Douglas K. *et al.* - Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. **American Journal of Gastroenterology**. ISSN 00029270. 2012. doi: 10.1038/ajg.2012.161.
15. NAGY, J. A. *et al.* - Why are tumour blood vessels abnormal and why is it important to know? **British Journal of Cancer**. ISSN 00070920. 2009. doi: 10.1038/sj.bjc.6604929.
16. MAREI, Hany E. *et al.* - P53 Signaling in Cancer Progression and Therapy. **Cancer Cell International**. ISSN 14752867. 2021. doi: 10.1186/s12935-021-02396-8.
17. YANG, Jing *et al.* - Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. **Molecular Cancer**. ISSN 14764598. 2019.
18. KOVEITYPOUR, Zahra *et al.* - Signaling pathways involved in colorectal cancer progression. **Cell and Bioscience**. ISSN 20453701. 2019. doi: 10.1186/s13578-019-0361-4.
19. DE'ANGELIS, Gian Luigi *et al.* - Microsatellite instability in colorectal cancer. **Acta Biomedica**. ISSN 25316745. 2018. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7960.
20. MOJARAD, Ehsan Nazemalhosseini *et al.* - The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. **Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench**. ISSN 20082258. 2013).
21. THANIKACHALAM, Kannan; KHAN, Gazala - Colorectal cancer and nutrition. **Nutrients**. ISSN 20726643. 2019. doi: 10.3390/nu11010164.
22. BELIZÁRIO, José E.; NAPOLITANO, Mauro - Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 2015. doi: 10.3389/fmicb.2015.01050.
23. ADAK, Atanu; KHAN, Mojibur R. - An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**. ISSN 14209071. 2019. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4.
24. LIU, Xiao Feng *et al.* - Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186892.
25. PÉREZ-TOMÁS, Ricardo; PÉREZ-GUILLÉN, Isabel - Lactate in the tumor microenvironment: An essential molecule in cancer progression and treatment. **Cancers**.

ISSN 20726694. 2020. doi: 10.3390/cancers12113244.

26. FANG, Yongkun *et al.* - The Association Between Gut Microbiota, Toll-Like Receptors, and Colorectal Cancer. **Clinical Medicine Insights: Oncology**. ISSN 11795549. 16:2022. doi: 10.1177/11795549221130549.
27. NAGPAL, Ravinder *et al.* - Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. **Nutrition and Healthy Aging**. ISSN 24519502. 2018. doi: 10.3233/NHA-170030.
28. SHREINER, Andrew B. *et al.* - The gut microbiome in health and in disease. **Current opinion in gastroenterology**. ISSN 00280836. 2015. doi: 10.1097/MOG.000000000000139.The.
29. SHEIKH, Aadil; TAUBE, Joseph; GREATHOUSE, K. Leigh - Contribution of the microbiota and their secretory products to inflammation and colorectal cancer pathogenesis: The role of toll-like receptors. **Carcinogenesis**. ISSN 14602180. 2021. doi: 10.1093/carcin/bgab060.
30. KOBAYASHI, Nobuhide *et al.* - The Roles of Peyer's Patches and Microfold Cells in the Gut Immune System: Relevance to Autoimmune Diseases. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.02345.
31. OKUMURA, Ryu; TAKEDA, Kiyoshi - Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. **Experimental and Molecular Medicine**. ISSN 20926413. 2017. doi: 10.1038/emm.2017.20.
32. RHEE, Sang H.; POTHOUKAKIS, Charalabos; MAYER, Emeran A. - Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 17595045. 2009. doi: 10.1038/nrgastro.2009.35.
33. SCHWABE.ROBERT, Jobin. Christia. - The microbiome and cancer. **Nature Reviews - Cancer**. ISSN 15378276. 2012. doi: 10.1038/nrc3610.The.
34. CARDING, Simon *et al.* - Dysbiosis of the gut microbiota in disease. **Microbial Ecology in Health & Disease**. ISSN 0891-060X. 2015. doi: 10.3402/mehd.v26.26191.
35. CHENG, Yiwen; LING, Zongxin; LI, Lanjuan - The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.615056.
36. AVRIL, Marion; DEPAOLO, R. William - "Driver-passenger" bacteria and their metabolites in the pathogenesis of colorectal cancer. **Gut Microbes**. ISSN 19490984. 2021. doi: 10.1080/19490976.2021.1941710.
37. RAHMAN, Md Mominur *et al.* - Microbiome in cancer: Role in carcinogenesis and impact

- in therapeutic strategies. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 2022. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112898.
38. LI, Jing *et al.* - Alterations in the Gut Microbiota and Their Metabolites in Colorectal Cancer: Recent Progress and Future Prospects. **Frontiers in Oncology**. ISSN 2234943X. 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.841552.
39. PLEGUEZUELOS-MANZANO, Cayetano *et al.* - Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks + E. coli. **Nature**. ISSN 14764687. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2080-8.
40. FONG, Winnie; LI, Qing; YU, Jun - Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. **Oncogene**. ISSN 14765594. 39:26 (2020) 4925–4943. doi: 10.1038/s41388-020-1341-1.
41. SEARS.CYNTHIA, Garrett. Wend. - Microbes, Microbiota and Colon Cancer. **Cell Host Microbe**. 2015. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.007.Microbes.
42. ZITVOGEL, Laurence *et al.* - The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. **Science**. ISSN 10959203. 2018. doi: 10.1126/science.aar6918.
43. WANG, Baohong *et al.* - The Human Microbiota in Health and Disease. **Engineering**. ISSN 20958099. 2017. doi: 10.1016/j.ENG.2017.01.008.
44. MENDES, Fernando *et al.* - The role of immune system exhaustion on cancer cell escape and anti-tumor immune induction after irradiation. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**. ISSN 18792561. 2016. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.02.002.
45. BHATT, Aadra P.; REDINBO, Matthew R.; BULTMAN, Scott J. - The role of the microbiome in cancer development and therapy. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. ISSN 0007-9235. 2017. doi: 10.3322/caac.21398.
46. ROY, Soumen; TRINCHIERI, Giorgio - Microbiota: A key orchestrator of cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**. ISSN 14741768. 2017. doi: 10.1038/nrc.2017.13.
47. DASARI, Shaloam; BERNARD TCHOUNWOU, Paul - Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 18790712. 2014. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
48. YIN, Beibei *et al.* - Research progress on the effect of gut and tumor microbiota on antitumor efficacy and adverse effects of chemotherapy drugs. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.899111.

49. BASHIARDES, Stavros *et al.* - The microbiome in anti-cancer therapy. **Seminars in Immunology**. ISSN 10963618. 2017. doi: 10.1016/j.smim.2017.04.001.
50. WONG, Sunny H. *et al.* - Clinical applications of gut microbiota in cancer biology. **Seminars in Cancer Biology**. ISSN 10963650. 2019. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.05.003.
51. BASKAR, Rajamanickam *et al.* - Biological response of cancer cells to radiation treatment. **Frontiers in Molecular Biosciences**. ISSN 2296889X. 2014. doi: 10.3389/fmolb.2014.00024.
52. GONZALEZ, Hugo; HAGERLING, Catharina; WERB, Zena - Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. **Genes and Development**. ISSN 15495477. 2018. doi: 10.1101/GAD.314617.118.
53. BULK, Jitske VAN DEN; VERDEGAAL, Els M. E.; MIRANDA, Noel F. C. C. DE - Cancer immunotherapy: broadening the scope of targetable tumours. **Open Biology**. ISSN 20462441. 2018. doi: 10.1098/rsob.180037.
54. NARAYANAN, Vilvathy; PEPPELENBOSCH, Maikel P.; KONSTANTINOV, Sergey R. - Human fecal microbiome-based biomarkers for colorectal cancer. **Cancer Prevention Research**. ISSN 19406215. 2014. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0273.