



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Micaela Rodrigues Bernardo

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Bárbara Santos e da Dra. Cláudia Barros e Monografia intitulada “Parasitic Infections and the Gut Microbiota: Implications for Children Malnutrition” sob orientação da Professora Doutora Maria do Céu Sousa, 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 D
COIMBRA

Micaela Rodrigues Bernardo

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Bárbara Santos e da Dra. Cláudia Barros e
Monografia intitulada “Parasitic Infections and the Gut Microbiota: Implications for Children
Malnutrition” sob orientação da Professora Doutora Maria do Céu Sousa, 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

Eu, Micaela Rodrigues Bernardo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018288713, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Parasitic Infections and the Gut Microbiota: Implications for Children Malnutrition” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 8 de setembro de 2023.

Micaela Rodrigues Bernardo

(Micaela Rodrigues Bernardo)

“Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador
Tem de passar além da dor.
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.”

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Aos meus pais, por acreditarem em mim e por todos os sacrifícios que fizeram.

Ao meu irmão, um exemplo de força e dedicação.

Aos meus avós paternos, pelo carinho e por rezarem por mim.

Aos meus avós maternos, que vivem para sempre no meu coração.

A toda a restante família, por todo o apoio e gestos de incentivo.

Aos meus amigos, pelas memórias eternas.

A Coimbra, onde cheguei menina e de onde saí mulher.

Um agradecimento especial às minhas orientadoras,

Professora Doutora Maria do Céu Sousa, Dra. Bárbara Santos e Dra. Cláudia Barros,

por todo o apoio e atenção.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	9
1 Introdução	10
2 Centro Hospitalar Universitário de Santo António	10
2.1 Serviços Farmacêuticos.....	11
3 Análise SWOT	12
3.1 Pontos Fortes.....	12
3.1.1 Equipa dos SF.....	12
3.1.2 Organização do plano de estágio	12
3.1.3 Farmacotecnia	13
3.1.3.1 Unidade de Farmácia Oncológica (UFO)	14
3.1.3.2 Produção de Medicamentos Não Estéreis (PNE).....	14
3.1.3.3 Produção de Medicamentos Estéreis (PE) e Preparação de Bolsas de Nutrição Parentérica (NP).....	15
3.2 Pontos Fracos.....	17
3.2.1 Estágio de curta duração.....	17
3.2.2 Pouca ação a nível da área de Farmácia Clínica.....	17
3.3 Oportunidades	18
3.3.1 Contacto com a realidade hospitalar	18
3.3.2 Familiarização com terapêuticas hospitalares	18
3.4 Ameaças.....	20
3.4.1 Distanciamento farmacêutico-doente.....	20
4 Conclusão	21
Referências Bibliográficas	22

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	24
1 Introdução.....	25
2 Farmácia Barreiros.....	26

3 Análise SWOT	26
3.1 Pontos Fortes	27
3.1.1 Receção e Integração na Equipa da FB	27
3.1.2 Localização e Fidelização dos Utentes	27
3.1.3 Preparação de Medicamentos Manipulados.....	28
3.1.4 Protocolos com Instituições	29
3.1.5 Extensão e Multiplicidade de Produtos Disponíveis na Farmácia	30
3.2 Pontos Fracos.....	31
3.2.1 Dificuldade na Associação do Nome Comercial à Nomenclatura Por DCI	31
3.2.2 Inexperiência e Insegurança no Contacto com o Público	31
3.2.3 Dificuldade no Aconselhamento de Produtos de Ortopedia	32
3.3 Oportunidades	32
3.3.1 Formações.....	32
3.3.2 Dispensa Individualizada de Medicação - Farmapack®	33
3.4 Ameaças.....	34
3.4.1 Medicamentos Esgotados.....	34
3.4.2 Desvalorização do Medicamento e do Farmacêutico	34
4 Casos Práticos.....	35
5 Conclusão	39
Referências Bibliográficas	40

Parte III - Monografia "Parasitic Infections and the Gut Microbiota: Implications for Children Malnutrition

List of Abbreviations	44
Abstract	45
Resumo	46
1 Introduction.....	47
2 Intestinal Microbiota.....	48
2.1 Composition of the Intestinal Microbiota in Infancy and Early Childhood	48

2.2 Factors that Shape Development of the Gut Microbiota in Infancy and Early Childhood	50
2.2.1 Delivery Method	50
2.2.2 Breastfeeding and Formula Feeding.....	51
2.2.3 Introduction to Solid Foods and Diet.....	52
2.2.4 Socioeconomic and Environmental Factors.....	53
3 Parasitic Infections and the Gut Microbiota.....	55
3.1 Epidemiology of Intestinal Parasitic Infections in Children	56
3.2 Soil-Transmitted Helminths and Gut Microbiota Interactions.....	57
3.3 Protozoan Parasites and Gut Microbiota Interactions.....	60
4 Interplay between Intestinal Parasites, Gut Microbiota and Malnutrition in Children.....	62
4.1 Reduced Nutrient Availability.....	63
4.2 Disruption of the Intestinal Epithelial Barrier	65
5 Intervention and Control Strategies	67
6 Conclusions	69
References.....	71

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar



santo
antónio

CENTRO HOSPITALAR
UNIVERSITÁRIO DE SANTO ANTÓNIO

Sob orientação da Dra. Bárbara Santos

Lista de Abreviaturas

APF	Armazém de Produtos Farmacêuticos
CdM	Circuito do medicamento
CES	Comissão de Ética
CF	Comissão de Farmacovigilância
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CGMJM	Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães
CHKS	<i>Caspe Heathcare Knowledge Systems</i>
CHUdSA	Centro Hospitalar Universitário de Santo António
CICA	Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório
CMIN	Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso
CTX	Citotóxicos
DIDDU	Distribuição Individual em Dose Unitária
HGSA	Hospital Geral Santo António
ICBAS	Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
NP	Nutrição Parentérica
PE	Produção de Medicamentos Estéreis
PNE	Produção de Medicamentos Não Estéreis
SF	Serviços Farmacêuticos
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UEC	Unidade de Ensaio Clínicos
UFA	Unidade de Farmácia de Ambulatório
UFO	Unidade de Farmácia Oncológica

I Introdução

O Farmacêutico, enquanto agente de saúde pública e especialista do medicamento, pode exercer a sua atividade profissional em diversas vertentes do setor, nomeadamente na Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, Assuntos Regulamentares, Análises Clínicas, Investigação, entre outras. Assim, após a conclusão do primeiro semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o aluno tem a oportunidade de realizar o estágio curricular numa destas valências, de modo a integralizar todo o conhecimento teórico e prático que foi sendo adquirido ao longo do curso. Deste modo, o presente relatório foi elaborado no âmbito do estágio curricular em Farmácia Hospitalar realizado no Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), EPE, com a duração total de 280 horas, sob a orientação da Dra. Bárbara Santos e com a colaboração de toda a equipa de trabalho.

Com a realização deste estágio, procurava conhecer mais sobre o papel do Farmacêutico Hospitalar, nomeadamente as funções que desenvolve e participa, de modo a adquirir novos conhecimentos e competências, tanto a nível científico como profissional. O presente relatório de estágio retrata o culminar destes dois meses de aprendizagem, sob o formato de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), que permite avaliar quatro fatores: dois externos, ameaças e oportunidades e dois internos, pontos fortes e pontos fracos.

2 Centro Hospitalar Universitário de Santo António

O CHUdSA é um hospital central e universitário, que partilha o Centro Académico Clínico com o Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto. O CHUdSA, anteriormente denominado Centro Hospitalar Universitário do Porto, foi fundado a janeiro de 2023, resultante da fusão entre o Centro Hospitalar Universitário do Porto e o Hospital de Magalhães Lemos. Marcado por um forte desenvolvimento e grau de diferenciação, atualmente o CHUdSA integra quatro polos físicos: o Hospital Geral Santo António (HGSA), incluindo o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA), o Hospital Magalhães Lemos, o Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN) e o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGMJM).¹

Instalado num edifício de grande valor histórico e arquitetónico no centro da cidade do Porto, o CHUdSA conta com mais de dois séculos de história, reunindo um notável património cultural e científico. Tem por missão a prestação de cuidados de saúde humanizados, competitivos e de referência, procurando desenvolver a articulação com as

restantes instituições de saúde, promovendo ao mesmo tempo a valorização do ensino pré e pós-graduado e da formação profissional, assim como o incentivo à investigação contribuindo para o desenvolvimento da ciência e tecnologia da saúde.^{1,2}

2.1 Serviços Farmacêuticos

Os Serviços Farmacêuticos (SF) do CHUdSA, situados no edifício neoclássico da instituição, constituem um serviço de apoio clínico provido de autonomia técnico-científica, cuja direção é assegurada pela Dra. Patrocínia Rocha. A ação dos SF centra-se no doente, proporcionando suporte ao tratamento farmacoterapêutico no processo assistencial dos utentes atendidos no hospital, contribuindo para a melhoria da qualidade e da eficiência do uso do medicamento. Neste sentido, os SF promovem o uso racional do medicamento, garantindo que a terapêutica instituída atinge os resultados terapêuticos pretendidos segundo os princípios de qualidade, segurança e eficácia, através da gestão e monitorização do circuito do medicamento (CdM). Os SF garantem ainda que as opções terapêuticas são usadas de uma forma custo-efetiva, com a melhor aplicação dos recursos financeiros, facultando informação e apoio aos serviços clínicos na área do medicamento, assegurando uma minimização dos erros e uma maximização da segurança do doente.³

Os SF do CHUdSA encontram-se certificados pela Norma ISO 9001 desde 2012 e acreditados pelo *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS).⁴ Constituem um órgão com atividade assistencial e técnico-científica, exercendo funções nas áreas de:

- Seleção, aquisição e armazenamento de produtos farmacêuticos;
- Produção (farmacotecnia e citotóxicos);
- Controlo de qualidade;
- Medicamentos experimentais;
- Radiofarmaca;
- Informação e distribuição do medicamento;
- Farmacovigilância;
- Ensino e investigação.

Os farmacêuticos, para além de integrarem os SF, integram também várias comissões técnicas do CHUdSA, como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão de Ética (CES), e a Comissão de Farmacovigilância (CF).

Os SF do CHUdSA estão estruturados nos seguintes setores:

- Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF);
- Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA);
- Unidade de Ensaio Clínicos (UEC);
- Unidade de Farmácia Oncológica (UFO);
- Distribuição de Medicamentos: Distribuição Clássica, Distribuição;
- Individual em Dose Unitária (DIDDU);
- Produção de Medicamentos Não Estéreis (PNE), Produção de Medicamentos Estéreis (PE) e Preparação de Bolsas de Nutrição Parentérica (NP).

3 Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Equipa dos SF

A equipa dos SF do CHUdSA caracteriza-se pela motivação, dedicação, competência e profissionalismo em todas as funções que exercem diariamente, garantindo o controlo de todo o CdM e assegurando a disponibilidade do medicamento certo, para o doente certo, no momento certo. Desde o início do período de estágio, todos os membros da equipa demonstraram disponibilidade total, concedendo a todos os estagiários autonomia na realização das tarefas concedidas, proporcionando a total integração na equipa técnica. Como parte de uma equipa multidisciplinar, foi evidente a importância da cooperação entre os profissionais, baseada numa boa comunicação, existindo uma capacidade de entreatajuda entre todos os elementos da equipa, contribuindo assim para o bom funcionamento dos SF.

Deste modo, considero este aspeto um ponto forte, que se revelou fulcral na minha integração, dado que, por um lado permitiu compreender melhor a realidade da prática farmacêutica em ambiente hospitalar, aproximando, de certo modo, a situação de estágio curricular, a um cenário real no mercado de trabalho. Por outro lado, senti-me, rapidamente, bem recebida, muito acolhida e como parte integrante da equipa, contribuindo assim para o meu bem-estar e entusiasmo, desde o início.

3.1.2 Organização do plano de estágio

Nos SF do CHUdSA, o plano de estágio foi programado e organizado de modo a incluir a passagem por todos os setores dos SF, permitindo uma melhor perceção das funções desempenhadas em cada setor e do papel do farmacêutico hospitalar nas mesmas. Durante o

estágio, tive a oportunidade de passar uma semana em cada setor, cumprindo a seguinte planificação:

- Dois dias no APF e três dias na UEC;
- Uma semana na UFO;
- Dois dias na PNE e três dias na PE e Preparação de Bolsas de NP;
- Uma semana na UFA;
- Uma semana no setor de DIDDU e uma manhã em Radiofarmácia, no serviço de Medicina Nuclear.

A organização do plano de estágio foi indispensável, devido à presença concomitante de 5 alunos em período de estágio. A atribuição, divisão e alternância dos estagiários pelos diferentes setores dos SF demonstrou ser bastante ordenada, garantindo a participação dos estagiários nas diferentes funções desempenhadas nos SF.

Considero a planificação do estágio um ponto forte, uma vez que permitiu uma melhor compressão da interligação e interdependência entre todos os setores, possibilitando aplicar, em contexto profissional, os conhecimentos adquiridos nas Unidades Curriculares de Farmácia Clínica e Farmácia Hospitalar.

3.1.3 Farmacotecnia

Nos SF do CHUdSA, o setor de Farmacotecnia efetua a preparação de medicamentos citotóxicos (CTX), PNE, PE e NP, onde cada unidade possui instalações específicas de modo a garantir a segurança e controlo de qualidade das formulações e preparações realizadas.

Todas as atividades praticadas no setor de Farmacotecnia visam permitir a personalização da terapêutica, através da preparação de formulações que não se encontram disponíveis no mercado, em segurança. As preparações que se fazem atualmente no CHUdSA, destinam-se essencialmente a doentes oncológicos, pediátricos e geriátricos, onde por vezes é necessário modificar formas farmacêuticas, doses ou complementar formulações já existentes, de modo a suprir determinadas lacunas terapêuticas. Além disto, o fracionamento de fármacos executado no setor de farmacotecnia permite uma redução do desperdício relacionado com a preparação de medicamentos, contribuindo para uma gestão mais racional dos recursos.⁵

As atividades exercidas neste setor asseguram as necessidades dos doentes em regime de internamento, ambulatório, neonatologia, pediatria, Hospital de Dia, pedidos da UEC e requisições de doentes externos.

3.1.3.1 Unidade de Farmácia Oncológica (UFO)

No CHUdSA, a UFO é a unidade responsável pela validação e monitorização da prescrição médica de medicamentos CTX e pela sua manipulação, dando apoio ao Hospital de Dia Polivalente.

Durante a semana que estive na UFO tive oportunidade de observar a validação e monitorização de prescrições médicas por parte dos farmacêuticos, de modo a assegurar que os fármacos prescritos são adequados à patologia do doente em questão, assim como a dose estabelecida, de acordo com os protocolos da instituição. O farmacêutico hospitalar também é responsável por verificar a adequabilidade da via de administração e duração do tratamento, sendo necessário confirmar se os tratamentos obtiveram aprovação da CFT. Além disto, ainda está encarregue da verificação da rotulagem e acondicionamento do produto preparado, antes de serem transportados para o respetivo serviço clínico.

Considero a minha passagem pela UFO um ponto forte, uma vez que tive a possibilidade de acompanhar o circuito do medicamento CTX e de vivenciar o trabalho diário executado nesta unidade pela equipa dos SF. Assisti à intervenção do farmacêutico quando era detetado algum erro na prescrição médica, destacando assim o papel preponderante do farmacêutico hospitalar, de maneira a assegurar que todos os CTX preparados são administrados na dose certa, na forma farmacêutica certa e para o doente certo. Além disto, tive oportunidade de contactar com diversos protocolos de quimioterapia e de entrar na área de produção dos CTX onde pude observar todo o processo de manipulação dos CTX, sendo um fator bastante enriquecedor para o meu estágio curricular.

3.1.3.2 Produção de Medicamentos Não Estéreis (PNE)

Na unidade de PNE são preparadas formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas e pós, formas farmacêuticas semissólidas, como pomadas e pastas e formas farmacêuticas líquidas, como é o caso das soluções e suspensões. Estas preparações destinam-se essencialmente a tratamentos para situações clínicas específicas ou populações especiais que requerem ajuste de dose, com necessidade de terapêutica personalizada. Muitas das formas farmacêuticas preparadas nesta unidade destinam-se a uso pediátrico e são posteriormente enviadas para o CMIN, contudo algumas formas farmacêuticas preparadas são para doentes em regime de ambulatório, dispensadas na UFA, enquanto outras servem para reposição de stock do APF.

Durante o tempo que estive na PNE observei a receção de pedidos de medicamentos manipulados e a sua respetiva validação pelo farmacêutico. Cada pedido de preparação de medicamentos manipulados segue uma ordem de preparação que vem descrita numa ficha de

preparação, elaborada pelo farmacêutico responsável, onde se encontram as matérias-primas utilizadas, o lote, as quantidades, o laboratório de origem e o prazo de validade. Juntamente com a ficha de preparação o farmacêutico emite também os respetivos rótulos. Após a preparação do medicamento manipulado, maioritariamente realizada pelo Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) sob supervisão do farmacêutico, é necessário realizar ensaios de controlo de qualidade do produto final descritos na ordem de preparação, de maneira a comprovar a sua segurança e eficácia.

A minha experiência na PNE constitui um ponto forte, uma vez que, além de me ter permitido compreender a dinâmica de funcionamento deste setor, ainda tive oportunidade de colocar em prática alguns conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico. Particpei na preparação de alguns manipulados como, solução oral de bicarbonato de sódio, solução aquosa de ácido cítrico a 25% e solução de banho de alfazema e também auxiliei no preenchimento das ordens de preparação, na rotulagem e embalamento dos produtos preparados e na realização dos ensaios de controlo de qualidade, tornando-se assim numa experiência marcante essencialmente por me ter sentido mais confiante e como parte integrante da equipa.

3.1.3.3 Produção de Medicamentos Estéreis (PE) e Preparação de Bolsas de Nutrição Parentérica (NP)

Na unidade de PE e de preparação de bolsas de NP, as tarefas são executadas e supervisionadas por farmacêuticos, com o auxílio de um TSDT. Esta unidade é responsável pelas preparações que exigem esterilidade e apirogenicidade, requerendo a utilização de técnicas asséticas. Deste modo, são preparados medicamentos estéreis como, intravítreos, colírios, Medicamentos Experimentais provenientes de ensaios clínicos, fracionamentos de medicamentos estéreis, produção ou aditivção de bolsas de NP e preparação de produtos estéreis para outros setores, como a UFA.⁵ A produção é feita em áreas limpas, denominadas “salas brancas”, equipada com filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*), câmara de biossegurança de classe II A2 e atmosfera com pressão positiva, de modo a evitar a contaminação do meio interno com partículas do exterior. A entrada e saída de todo o material é feita através do *transfer*.

As bolsas de NP estão indicadas em situações onde as necessidades energéticas e proteicas dos doentes não são satisfeitas por via oral ou entérica durante um período prolongado, como é o caso de doentes com isquemia intestinal, síndrome do intestino curto, malformações congénitas onde a perfusão intestinal está comprometida ou recém-nascidos

prematturos. Embora já existam atualmente algumas bolsas de NP no mercado, existem casos em que estas não conseguem dar resposta às necessidades nutricionais dos doentes, deste modo é necessário a aditivacão de bolsas comercializadas ou a preparacão de bolsas personalizadas para cada doente. Normalmente as bolsas de NP preparadas, são posteriormente enviadas para o para o serviço de Neonatologia do CMIN, o serviço de Cuidados Intensivos de Pediatria e Internamento Médico-Cirúrgico e ainda para doentes em regime de ambulatório. No caso da preparacão de bolsas de NP, o farmacêutico procede à validacão da prescriçã, na qual verifica os dados e a conformidade dos valores contidos na prescriçã com o limite estabelecido nos *standards*. De seguida, as emite as Ordens de Preparacão com os respetivos rótulos. No final da preparacão das bolsas de NP, procede-se ao controlo gravimétrico, de modo a constatar se o peso está em conformidade com o intervalo definido na Ordem de Preparacão. Adicionalmente, é feito um controlo microbiológico da primeira bolsa de cada sessã de trabalho e da última bolsa de cada dia, onde as amostras são posteriormente enviadas para o serviço de microbiologia do hospital.

Deste modo, classifico a minha passagem pela unidade de PE e de preparacão de bolsas de NP como um ponto forte. Nesta unidade, o farmacêutico hospitalar assume um papel crucial, validando todas as prescrições que chegam ao longo do dia, garantindo também a segurancã e eficácia de todas as preparações realizadas. Explicaram-me todos os processos envolvidos na preparacão dos diferentes produtos, observando de perto a sua preparacão e colaborando sempre que possível, fazendo-me sentir como parte integrante da equipa. Neste unidade observei o modo de preparacão de formulações que nunca tinha contactado na prática, como é o caso dos intravítreos, como bevacizumab e ranibizumab, observei ainda a preparacão de seringas de morfina, colírios, fracionamento de medicamentos e bolsas de NP. Além disto, tive a oportunidade de preparar, em colaboraçã com o farmacêutico e sob a supervisã, bolsas de NP. Auxiliei ainda na realizacão do controlo gravimétrico das bolsas de NP, pesando estas e verificando se o seu peso estava dentro do intervalo previamente definido. Tive também a possibilidade de aprender a forma correta de fardamento antes de entrar na sala branca, uma vez que todos os profissionais que integram a equipa de produçã devem utilizar equipamentos de proteçã individual. Assim, de modo a evitar a contaminacão o fardamento deve ser feito de cima para baixo. Por fim, além de me terem disponibilizado material de apoio como *guidelines* e artigos de revisã sobre nutriçã parentérica na neonatologia, era constantemente incentivada a pesquisar e a procurar mais informacão, permitindo assim alargar os meus conhecimentos no âmbito da farmácia hospitalar, fomentando também o meu espírito crítico face aos desafios que iam surgindo.

De um modo geral, considero a minha experiência no setor da farmacotecnia como um fator diferenciador na minha formação académica. Contactei diariamente com medicamentos e terapêuticas de contexto hospitalar, ficando a conhecer novas terapêuticas. Consegui compreender a dinâmica de funcionamento do setor de farmacotecnia, alargando também os meus conhecimentos na área da oncologia e consolidando outros na área da tecnologia farmacêutica e farmácia galénica.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Estágio de curta duração

Apesar de considerar uma oportunidade a realização de um estágio curricular em Farmácia Hospitalar, a duração que lhe é atribuída impossibilita a aquisição de um conhecimento sólido das funções desempenhadas por um farmacêutico hospitalar, não sendo suficiente para nos preparar para a realidade profissional.

Como referi anteriormente, a estruturação de um plano de estágio possibilitou-me contactar com diversos setores dos serviços farmacêuticos, onde tive a oportunidade de auxiliar os farmacêuticos em muitas tarefas desempenhadas nesses setores. Porém o tempo de permanência em cada unidade é relativamente curto para uma aprendizagem prática e uma absoluta assimilação dos conhecimentos, limitando o desenvolvimento de um grau de autonomia. Acresce a isto o facto de as atividades executadas em âmbito hospitalar fazerem parte de uma realidade de certa forma desconhecida ao longo de toda a nossa formação académica. A curta duração do estágio impediu também que algumas das áreas de intervenção do farmacêutico hospitalar não fossem devidamente experienciadas durante o período de estágio, como é o caso da Unidade de Ensaio Clínicos, onde não tive a oportunidade de assistir a uma visita de qualificação, de início ou de monitorização de diferentes ensaios clínicos, o que impossibilitou também que contactasse com os vários intervenientes num ensaio clínico.

3.2.2 Pouca ação a nível da área de Farmácia Clínica

A Farmácia Clínica é uma área de intervenção farmacêutica centrada no doente, promovendo o uso racional dos medicamentos e uma melhoria da qualidade dos cuidados prestados aos doentes com os menores riscos possíveis. Deste modo, o farmacêutico tem de pertencer à equipa clínica, acompanhando os doentes nos serviços, prestando auxílio contínuo aos médicos e enfermeiros desses serviços clínicos.⁵ Nos SF do CHUdSA esta prática ainda não está implementada na totalidade, acabando por ser uma lacuna do meu estágio uma vez que não tive oportunidade de participar nas visitas médicas aos serviços, não sendo possível

ter um contacto mais próximo com uma das áreas de intervenção do farmacêutico em ambiente hospitalar.

Considero que este foi um ponto fraco do meu estágio visto que considero o farmacêutico hospitalar um elemento fulcral nas reuniões clínicas, na medida em que este é detentor do conhecimento necessário para sugerir alterações terapêuticas e alertar para possíveis interações medicamentosas que levam à redução drástica da morbidade e mortalidade associadas a complicações relacionadas com reações adversas a medicamentos. Todavia, os farmacêuticos hospitalares do CHUdSA fazem um controlo ativo da terapêutica instituída aos doentes através da validação das prescrições médicas, entrando em contacto com os médicos sempre que seja necessário o esclarecimento de dúvidas relativamente à terapêutica prescrita.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Contacto com a realidade hospitalar

O presente estágio curricular permitiu-me estabelecer o primeiro contacto com a realidade do farmacêutico em ambiente hospitalar, contribuindo para a elucidação das funções que o farmacêutico hospitalar desempenha e da organização e funcionamento do meio em qual se insere. Durante o período de estágio, apliquei os conhecimentos que fui adquirindo ao longo do curso, procurando sempre saber mais acerca de assuntos que me eram pouco familiares, como os benefícios da utilização de radiação para diagnóstico e tratamento de algumas patologias associadas ao carcinoma do fígado ou da mama no âmbito da radiofarmácia, as vantagens da imunoterapia associada à quimioterapia ou a compreensão do circuito do medicamento experimental e do papel dos principais intervenientes num Ensaio Clínico.

Deste modo, o meu estágio no CHUdSA permitiu-me abrir horizontes, contactar com a realidade de preparação de medicamentos não estéreis, estéreis e bolsas de NP, aplicar técnicas laboratoriais estudadas e estabelecer o contacto com a prática e com o dia-a-dia de um Farmacêutico Hospitalar. A realização de um estágio curricular em Farmácia Hospitalar constituiu uma oportunidade para mim, uma vez que tenho interesse na área, conseguindo compreender melhor a realidade do farmacêutico em ambiente hospitalar, antes de ingressar no mercado de trabalho.

3.3.2 Familiarização com terapêuticas hospitalares

O contacto com a prática farmacêutica em ambiente hospitalar, conferido pela realização do estágio curricular, permitiu a aplicação dos conceitos adquiridos ao longo do

curso e a familiarização com medicamentos e terapêuticas utilizados em contexto hospitalar. Durante o meu estágio, em diversos setores deparei-me com medicamentos ou terapêuticas que desconhecia. Durante a minha semana de estágio na DIDDU, tive a oportunidade de contactar com inúmeros medicamentos e terapêuticas utilizadas no CHUdSA, aquando da validação das prescrições médicas dos doentes internados, o que permitiu associar os medicamentos com a respetiva patologia e com a situação em que o doente se encontrava, por exemplo pré ou pós-operatório. Nesta unidade, também me foi explicado como se processa a distribuição de psicotrópicos e estupefacientes, que devido às suas características, exigem uma requisição especial que assegura o seu controlo rigoroso. Na DIDDU, tive a possibilidade de auxiliar na dispensa destes medicamentos, o que contribui para a minha familiarização com os fármacos, os seus mecanismos de ação e respetivas indicações clínicas. Da mesma forma, pude colaborar no processo de dispensa dos hemoderivados, que por serem derivados do plasma humano, apresentam um risco biológico associado, sendo essencial um circuito de distribuição especial que garanta a sua rastreabilidade. As tarefas desempenhadas na DIDDU permitiram um contacto mais próximo com estes medicamentos, como é o caso da albumina e imunoglobulinas, e com as respetivas indicações clínicas.

Na UFA, os medicamentos são dispensados a custo zero e encontram-se listados no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, nos diplomas legais ou sob deliberação específica do Conselho de Administração e da CFT. O síndrome do Intestino Curto, Hepatite B e C, Fibrose Quística, Doença de Crohn, Esclerose Múltipla, são alguns exemplos de patologias em que a medicação é exclusivamente dispensada em meio hospitalar.⁶ Deste modo, devido à existência de vários grupos farmacoterapêuticos, como fatores de crescimento e imunomoduladores, tive oportunidade de me familiarizar com os mesmos, associá-los às respetivas patologias e esquemas posológicos. Por fim, na UFA o contacto diário com os antineoplásicos e com os respetivos protocolos de quimioterapia permitiu alargar os meus conhecimentos relativamente à classificação das várias classes de antineoplásicos, os seus mecanismos de ação, indicações terapêuticas e às condições de estabilidade e de conservação de cada fármaco.

Deste modo, este contacto próximo com medicamentos e terapêuticas utilizados em ambiente hospitalar, contribuiu para a complementação da minha formação teórica, ficando a par de novas terapêuticas.

3.4 Ameaças

3.4.1 Distanciamento farmacêutico-doente

Durante o decorrer do estágio foi notório o distanciamento entre o farmacêutico hospitalar e o doente, não havendo um contacto próximo entre ambos. Apenas na UFA é possível estabelecer algum tipo de proximidade. Este distanciamento reflete-se sobretudo sobre a validação das prescrições médicas. Como o farmacêutico não participa nas visitas médicas aos diferentes serviços do CHUdSA, a validação resume-se apenas ao que consta no sistema informático. Esta limitação acaba por limitar a qualidade do trabalho executada pelo farmacêutico que não têm possibilidade de acompanhar e observar o doente, ficando impedido de fazer anotações relevantes no processo clínico. Desta forma, o farmacêutico fica impossibilitado de realizar tarefas que acabariam por beneficiar o doente como a reconciliação da terapêutica e o acompanhamento farmacoterapêutico.

Deste modo, considero este fator uma ameaça ao estágio uma vez que este distanciamento acaba por criar uma visão limitada do papel do farmacêutico como profissional de saúde. Fazendo parte da nova geração de farmacêuticos, cabe a nós, tentar mudar mentalidades e lutar pelo futuro da profissão à qual nos entregámos.

4 Conclusão

A realização do estágio curricular em farmácia hospitalar permitiu-me cumprir o meu objetivo primordial, dar-me a conhecer a multiplicidade de funções desempenhadas por um farmacêutico hospitalar. O farmacêutico hospitalar desempenha um papel fundamental em todo o circuito do medicamento, onde integra uma vasta equipa multidisciplinar. Porém, ao longo do estágio, foi possível verificar que farmacêutico hospitalar ainda tem um longo caminho a percorrer até à valorização e dignificação da sua profissão. O farmacêutico ainda tem pouco reconhecimento em ambiente hospitalar e a sua inclusão na resolução de problemas clínicos, julgamento e tomada de decisão, bem como um aumento da proximidade do farmacêutico ao doente, representaria uma mais-valia tanto para os doentes, como para os outros profissionais de saúde. A colaboração entre os diferentes profissionais de saúde é fundamental para uma prestação de serviços cada vez melhor, de maneira a garantir o bem-estar do doente.

Considero que o estágio realizado nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António teve um grande contributo para a minha formação, possibilitando a minha evolução quer a nível profissional quer a nível pessoal, através da aquisição de vários conhecimentos e valores. Este estágio demonstrou-me também que ainda existe uma enorme margem de evolução, cabendo a nós, futuros farmacêuticos, lutar por essa evolução.

Referências Bibliográficas

1. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE SANTO ANTÓNIO – **Apresentação**. [Consultado a 20 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>
2. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE SANTO ANTÓNIO – **História**. [Consultado a 20 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0B0E/historia>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo A: Processos de Suporte. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. 1:1 (2018) 3–75.
4. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE SANTO ANTÓNIO – **Farmácia**. [Consultado a 22 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0E0X/farmacia>
5. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR – **Manual da Farmácia Hospitalar**. Gráfica Miradouro. (2005), [Consultado a 25 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
6. INFARMED, I. P. - **Regimes excecionais de participação**. [Consultado a 27 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob orientação da Dra. Cláudia Barros

Lista de Abreviaturas

DCI	Denominação Comum Internacional
EC	Estágio curricular
FB	Farmácia Barreiros
FFUC	Faculdade de Farmácia de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UC	Unidade Curricular

I Introdução

Para adquirir o título de formação de farmacêutico é exigido que, no final de 5 anos de formação teórica e prática, seja realizado um estágio em farmácia comunitária.¹ Neste contexto, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia de Coimbra (FFUC), é constituído por um plano de estudos que contempla um estágio curricular final, na Unidade Curricular (UC) “Estágio Curricular”, no segundo semestre do quinto ano.² O estágio em Farmácia Comunitária é uma etapa fundamental para garantir o contacto com as diferentes vertentes da intervenção farmacêutica junto da comunidade. Este estágio, confere-nos a oportunidade de aprofundar e colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico, bem como a aquisição de novas competências, estabelecendo a ponte entre o ensino e a prática profissional.

A farmácia comunitária é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde, sendo um espaço caracterizado pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, exigindo uma constante aposta na inovação, assim como uma permanente atualização de conhecimentos e um desenvolvimento contínuo de valências por parte dos farmacêuticos comunitários.³ O farmacêutico, é um agente de saúde pública que executa atualmente uma intervenção cada vez mais centrada no cidadão, promovendo o direito de acesso a um tratamento com segurança, eficácia e qualidade. O farmacêutico, no contexto de farmácia comunitária, apresenta uma posição privilegiada no que respeita à proximidade com os utentes, sendo muitas vezes, o primeiro ou o último profissional de saúde com o qual o utente tem contacto. Desta forma, o papel do farmacêutico comunitário, no que concerne à saúde pública e ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) tem vindo a relevar-se determinante, contribuindo em áreas como a administração de medicamentos, a gestão da terapêutica, a determinação de parâmetros bioquímicos, a identificação de pessoas em risco, a deteção precoce de diversas patologias, interações medicamentosas e eventos adversos e a promoção de estilos de vida mais saudáveis.^{3, 4, 5} Assim, a concretização de um estágio em farmácia comunitária acaba por se tornar numa etapa determinante naquilo que é a formação do estudante de hoje e do farmacêutico de amanhã.

O presente relatório surge no âmbito do estágio curricular (EC) realizado em Farmácia Comunitária, na Farmácia Barreiros (FB), no Porto, no período decorrido entre 1 de março e 7 de julho de 2023, sob orientação da Dra. Cláudia Barros. Este relatório tem como finalidade a avaliação do meu EC na FB, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses,*

Opportunities, Threats), que se refere a dois fatores internos, pontos fortes e pontos fracos, e dois fatores externos, oportunidades e ameaças.

2 Farmácia Barreiros

A FB foi fundada em 1934 pela Dra. Maria Vitória Faria Lapa Barreiros, sendo posteriormente adquirida, por trespasse, pelo Dr. António Névoa, atual proprietário, em 1980. Desde então, FB tem vindo a evoluir de forma significativa em dimensão, serviços e recursos humanos, apostando na inovação e excelência do serviço prestado pelos seus colaboradores.⁶

A FB encontra-se localizada na Rua Serpa Pinto n.º 12, na Ramalda Alta, na cidade do Porto, num edifício de arquitetura moderna, influenciada pelas linhas cúbicas da Casa da Música. A FB está sob a direção técnica da Dra. Cláudia Barros e conta com uma equipa de 41 colaboradores, maioritariamente farmacêuticos, que apresentam as competências e experiência necessárias para a execução das suas funções. A FB destaca-se por proporcionar aos seus utentes um serviço de atendimento ao público sem períodos de enceramento, dispondo de um serviço de 24 horas por dia durante os 365 dias do ano. Esta farmácia oferece atualmente um vasto leque de serviços que coloca à disposição da população, como a administração de vacinas e medicamentos injetáveis, a produção de manipulados alopáticos e homeopáticos, a dispensa individualizada de medicação, a recolha de medicamentos através da VALORMED, entre outros. Para além destes, também são prestados serviços mais pontuais como as consultas de nutrição clínica.^{6,7}

A FB é apenas uma das instalações das quais o grupo Pharma-N é detentor. O grupo é ainda composto por mais duas farmácias, a Farmácia Santa Catarina e a Farmácia Barreiros Bessa, uma ótica e uma ortopedia, onde estas instalações coexistem todas entre si.⁸ Neste contexto, a FB é considerada com uma referência na cidade do Porto pela grande disponibilidade e variedade de produtos, e pela qualidade de serviços que presta ao seus utentes de modo a ir ao encontro das suas expectativas e necessidades.⁷

3 Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de análise que compreende uma dimensão interna onde se incluem os pontos fortes e os pontos fracos, e uma dimensão externa que englobam as oportunidades e as ameaças. Assim, a presente análise SWOT pretende avaliar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do EC realizado na FB.

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Receção e Integração na Equipa da FB

O sucesso de qualquer instituição é dependente, em parte, de uma saudável relação interpessoal no seio do grupo de colaboradores. Deste modo, o bom funcionamento da FB é assegurado através da sua equipa que, para além de um nível de profissionalismo notável, é caracterizada pela sua juvenilidade, dinamismo, espírito de companheirismo, e responsabilidade e preocupação constante com a saúde e bem-estar do utente. A equipa da FB é composta por um grupo numeroso de colaboradores, maioritariamente farmacêuticos, mas onde se incluem também técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia, sendo que cada colaborador tem uma responsabilidade específica. Este facto possibilitou que contactasse com diferentes perspetivas e opiniões, adaptando a diferentes personalidades e métodos de trabalho. Em contrapartida, uma vez que cada colaborador possuía responsabilidades distintas permitiu que, consoante a dúvida que tivesse, me dirigisse à pessoa mais indicada para esclarecer. Desde o primeiro dia de estágio, que todos os elementos da equipa demonstraram disponibilidade e receptividade para esclarecer as minhas questões e para partilhar conhecimentos e conselhos, o que me permitiu uma rápida integração. A simpatia com que me receberam contribuiu para um bom ambiente de trabalho, facilitando a minha aprendizagem, desenvolvimento de capacidades e superação de dificuldades.

Desta forma, considero a minha integração na equipa da FB como um ponto forte do meu estágio, na medida em que me forneceram todas as ferramentas necessárias para evoluir durante o estágio, demonstrando confiança nas minhas competências, conferindo-me liberdade e autonomia na realização de várias tarefas, o que influenciou de forma muito positiva o meu desempenho e contribuiu para o meu crescimento enquanto futura farmacêutica.

3.1.2 Localização e Fidelização dos Utentes

A FB, localizada na Rua Serpa Pinto, no centro da cidade do Porto, possui nas suas proximidades diversas áreas residenciais, estabelecimentos de ensino, zonas de restauração e centros de prestação de cuidados de saúde, proporcionando aos seus utentes um serviço de atendimento ao público de 24 horas por dia, 365 dias por ano. A sua localização privilegiada assim como o horário contínuo sem períodos de encerramento, permite à farmácia ter um leque bastante diversificado de utentes.

Por conseguinte, considero este aspeto um ponto forte, na medida em que tive a oportunidade de contactar com uma heterogeneidade considerável de pessoas no que toca à

faixa etária, fatores socioeconómicos e fatores sociais. O facto de contactar com utentes com realidades distintas exigiu que me adaptasse às exigências de cada utente, fazendo com que cada atendimento fosse único e desafiante, contribuindo para o desenvolvimento das minhas capacidades de atendimento ao público. A FB recebe também bastantes turistas, o que torna ainda mais estimulante toda a atividade farmacêutica. Por outro lado, a FB conta com um elevado número de utentes fidelizados, fruto do atendimento diferenciado, em produtos e serviços de excelência, mantendo o foco no utente, possibilitando um aconselhamento mais personalizado e um acompanhamento a longo prazo, útil para ambas as partes.

3.1.3 Preparação de Medicamentos Manipulados

A preparação de um medicamento manipulado por um farmacêutico é uma das valências mais valorizadas respetivamente à atividade farmacêutica, sendo considerada uma das áreas de distinção do farmacêutico comunitário, comparativamente a outros profissionais de saúde. Atualmente, apesar de existir um elevado nível de produção por parte da indústria farmacêutica, existem situações clínicas em que não está disponível no mercado um medicamento que configure a opção terapêutica mais adequada para um determinado doente. Neste contexto, recorre-se à manipulação de medicamentos para colmatar estas situações.⁹

Segundo o Decreto-Lei n.º95/2004, de 22 de abril, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.¹⁰ A FB possui uma atividade laboratorial extremamente bem desenvolvida, composta por uma equipa especializada de farmacêuticos, responsáveis por desenvolver técnicas eficientes na produção de medicamentos, com o mais completo conteúdo técnico-científico. Na FB são preparados inúmeros medicamentos alopáticos como, cápsulas, papéis medicamentosos, soluções, suspensões, loções, pomadas, cremes, géis e champôs. Além disto, a FB está especializada na preparação e comercialização de medicamentos homeopáticos. A homeopatia é uma abordagem terapêutica baseada no princípio da similitude “semelhante cura o semelhante”, onde as doenças são tratadas pela diluição e dinamização de substâncias que causariam, numa pessoa saudável, sintomas semelhantes aos da doença em questão.¹¹ Para este efeito, a FB dispõe de um laboratório segmentado em quatro zonas distintas: um laboratório para produção de manipulados homeopáticos, dois laboratórios para produção de medicamentos alopáticos e um quarto espaço destinado à coordenação e processamento dos pedidos para produção. Neste quarto espaço também é efetuado o embalamento, rotulagem e expedição dos manipulados.

Durante o período em que estive no laboratório de medicamentos manipulados da FB, tive a oportunidade de proceder à elaboração de inúmeros medicamentos alopáticos e homeopáticos sob supervisão de um farmacêutico. Dos medicamentos alopáticos preparados destaco, a preparação de cápsulas de minoxidil para o tratamento da alopecia e queda de cabelo, de cápsulas de bupropiona para o tratamento da ansiedade, de cremes de hidroquinona com efeito despigmentante, de pomadas de permetrina para o tratamento da escabiose e de pós para podologia. Em contrapartida, no laboratório de homeopatia da FB tive a possibilidade de elaborar múltiplos medicamentos homeopáticos segundo as matrizes e respetivas diluições que eram anexas ao pedido do utente. Este laboratório encontra-se equipado com inúmeras matrizes compostas por álcool a 70° com compostos exógenos a vários graus de dinamização, onde tive a oportunidade de manipular grânulos multidose e unidose, soluções simples e compostas e florais, utilizando como matriz os florais de Bach. Deste modo, classifico a minha passagem pelo laboratório de manipulados da FB como um ponto forte na medida em que desenvolvi aptidões para manipular medicamentos alopáticos e homeopáticos de forma autónoma, respeitando as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados. Os conhecimentos adquiridos durante este período revelaram-se fulcrais quando iniciei o atendimento ao público, quer para responder às questões dos utentes relativamente a produtos homeopáticos, quer para aconselhamento de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) para patologias comuns, como a queda de cabelo, onde a solução de minoxidil com glicerina é uma opção. Assim, considero a minha experiência no laboratório de manipulados como um fator diferenciador na minha formação académica, que permitiu alargar os meus conhecimentos na área da homeopatia e consolidar outros na área da tecnologia farmacêutica e farmácia galénica, colocando em prática os conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico.

3.1.4 Protocolos com Instituições

A FB colabora com diversas instituições, procedendo ao fornecimento de medicação em grande escala. Todos os dias chegavam pedidos de várias instituições e como estagiária foi-me possível auxiliar na preparação dos mesmos. Contactei com esta realidade numa primeira fase do meu estágio o que foi uma vantagem uma vez que desenvolvi uma boa capacidade de organização e rigor desde cedo respetivamente ao fornecimento de medicação aos utentes. Por outro lado, esta prática permitiu-me contactar com uma grande diversidade de produtos disponíveis na farmácia, proporcionando uma familiarização com os nomes comerciais dos medicamentos, princípios ativos, dosagens e a sua indicação terapêutica. Ainda durante esta fase, a realização repetida desta tarefa possibilitou-me inferir acerca dos padrões de utilização

da medicação crónica, nomeadamente pela população geriátrica, permitindo fazer a analogia com algumas patologias.

Adicionalmente, o trabalho desenvolvido durante esta etapa proporcionou a familiarização com o *software* informático da farmácia, Sifarma 2000®. Este *software* é uma enorme mais-valia para a farmácia, permitindo a otimização de inúmeras tarefas, assim como a poupança de tempo e recursos. Este sistema constitui uma ferramenta de trabalho extremamente útil e de uso intuitivo, possuindo diversas funcionalidades que facilitam o trabalho dos colaboradores da farmácia. A utilização deste *software* durante esta fase do estágio permitiu-me uma habituação ao programa onde tive a possibilidade de explorar a imensidão de funcionalidades que o programa contém. Por conseguinte, a utilização deste sistema passou a ser mais rápida e automática ao longo do tempo, o que se revelou fulcral no futuro, aquando do atendimento ao balcão, contribuindo para a otimização do aconselhamento farmacêutico.

3.1.5 Extensão e Multiplicidade de Produtos Disponíveis na Farmácia

A FB distingue-se pela variedade de produtos que apresenta aos seus utentes, dispondo de profissionais que primam pelo aconselhamento exemplar. A extensão e multiplicidade de produtos disponíveis na FB espelha a elevada afluência e heterogeneidade considerável de pessoas a frequentar a farmácia, procurando responder às necessidades e expectativas do utentes. A FB não só dispõe de uma variedade de medicamentos, de marca e genéricos, de diferentes laboratórios, como também apresenta uma extensão de produtos, nomeadamente, medicamentos e/ou produtos naturais, homeopáticos, veterinários, fitofarmacêuticos, suplementos alimentares, cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e de ortopedia e dispositivos médicos. Posto isto, considero o contacto com uma pluralidade de produtos disponíveis na farmácia um ponto forte. O contacto diário com uma vasta gama de produtos proporcionou o desenvolvimento de uma base de conhecimentos versátil permitindo adaptar às necessidades dos utentes, respondendo às suas questões de forma eficaz, fornecendo recomendações precisas. Desta forma, considero que a aquisição de novos conhecimentos em diversas áreas, complementou a formação teórica obtida ao longo do curso.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Dificuldade na Associação do Nome Comercial à Nomenclatura Por DCI

Desde 2012 que foi instituída a prescrição e dispensa de medicamentos por Denominação Comum Internacional (DCI), isto é, segundo a substância ativa, conferindo ao utente liberdade de escolha entre um medicamento genérico ou um de marca.¹² Desta forma, durante o MICF somos familiarizados com o nome das substâncias ativas. No entanto, na prática farmacêutica, a maioria dos utentes conhece os medicamentos através da sua denominação comercial, que possui maior destaque na embalagem do medicamento. Neste sentido, numa fase inicial, tive alguma dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo de vários medicamentos, uma vez que além da diversidade de genéricos existentes no mercado, existem substâncias ativas ou associações de substâncias ativas que exibem várias denominações comerciais. Estes fatores constituíram um dos principais obstáculos para a fluidez dos atendimentos, criando uma certa falha de comunicação, o que levou a atendimentos mais demorados e a uma redução da minha autoconfiança em relação ao aconselhamento e esclarecimento das questões dos utentes. No entanto, este aspeto menos positivo foi mais notório numa fase inicial, visto que encarei a capacidade de correlacionar a denominação comercial ao princípio ativo como um processo de familiarização gradual. Este conhecimento é algo que é adquirido ao longo da experiência profissional, sendo que esta dificuldade foi sendo ultrapassada através da experiência adquirida ao balcão e em tarefas de *backoffice*.

3.2.2 Inexperiência e Insegurança no Contacto com o Público

A farmácia é, muitas vezes, o primeiro local onde as pessoas se deslocam quando surge um problema de saúde, sendo habitualmente os farmacêuticos comunitários o primeiro ponto de contacto entre o cidadão e o SNS. Neste sentido, o farmacêutico deve manter uma formação constante e atualizada, garantindo a máxima qualidade de serviço que é prestado.¹³

Quando iniciei o contacto com o público fui confrontada com uma grande diversidade de situações que exigiam respostas e aconselhamentos muito diferentes. Apesar de ter adquirido os conhecimentos necessários ao longo do MICF, quando me encontrava perante uma situação específica sentia dificuldade em transpô-los para a prática. Esta dificuldade era exacerbada pela falta de confiança inicial, incerteza e inexperiência. Estes fatores traduziram-se num atendimento com um discurso pouco fluido e insuficientemente esclarecedor, acabando por recorrer frequentemente a algum membro da equipa. Porém, a confiança que

foi depositada em mim pelos colaboradores da FB, assim como os constantes encorajamentos, constituíram os motores centrais para superar este obstáculo. Progressivamente, passei a demonstrar um maior grau de autonomia e o próprio atendimento tornou-se mais natural. Neste âmbito, a experiência é fundamental para enraizarmos o que aprendemos, após o contacto com situações reais senti uma maior facilidade em relacionar toda a informação teórica, conseguindo realizar um aconselhamento de qualidade. Apesar de todas as dificuldades sentidas, o atendimento ao público tornou-se uma excelente ferramenta de aprendizagem, acabando por ser a tarefa mais gratificante que desempenhei.

3.2.3 Dificuldade no Aconselhamento de Produtos de Ortopedia

A FB contém uma grande diversidade de produtos de ortopedia, o que contribuiu para a elevada afluência e heterogeneidade de público a frequentar a FB. Embora o plano de estudos do MICF se encontre bastante abrangente, permitindo a aquisição de conhecimentos em diversas áreas, a preparação que tinha relativamente aos produtos de ortopedia eram insuficientes para fazer um bom aconselhamento. Neste sentido, numa fase inicial do atendimento ao público, este aspeto acabou por se tornar num obstáculo para a fluidez do atendimento, uma vez que o meu conhecimento nesta área era muito escasso. Porém encarei esta dificuldade como uma oportunidade de crescimento. Assim, mantive-me atenta ao aconselhamento prestado pelos membros da equipa da FB nesta área, esclarecendo todas as minhas dúvidas e, ao mesmo tempo, procurei informar-me mais sobre os produtos de ortopedia, expandindo a minha base de conhecimentos. À semelhança do ponto explorado anteriormente, este é um processo de aprendizagem gradual, que depende da experiência profissional e do contacto frequente com este tipo de produtos.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Formações

Dada a magnitude do mercado farmacêutico e os constantes avanços científicos e tecnológicos na área da saúde, o farmacêutico deve manter uma frequente e ativa atualização das suas capacidades técnicas e científicas, de maneira a acompanhar a evolução da indústria farmacêutica.⁵ Desta forma, a formação contínua é uma necessidade que confere ao farmacêutico aptidão para providenciar os melhores cuidados aos utentes da farmácia.

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de adquirir diversos conhecimentos através de formações apresentadas na FB por delegados de informação médica. De entre as formações que assisti, destaco as da: ISDIN[®], Uriage[®], Papillon[®] e Caudalie[®]. Além de

informarem sobre produtos e gamas já existentes no mercado, estas formações na área da dermocosmética permitiram o conhecimento de novidades, explicando os constituintes dos produtos e as suas funções, assim como o conhecimento de reformulações e de técnicas de venda. Possibilitaram ainda uma ótima oportunidade para a troca de impressões entre os diversos profissionais envolvidos, contribuindo para a constante melhoria dos produtos e do aconselhamento farmacêutico. Deste modo, a formação contínua constitui uma parte integrante e imprescindível da atividade farmacêutica, proporcionando uma oportunidade de aquisição de novos conhecimentos e de melhoria, sendo uma mais-valia para a farmácia e para os utentes. Estas formações permitiram alargar a minha base de conhecimentos, tendo-me auxiliado a realizar um atendimento mais personalizado e detalhado, face ao utente em questão.

3.3.2 Dispensa Individualizada de Medicação - Farmapack®

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) define-se como um serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, conforme a posologia prescrita, por exemplo, em uma fita organizada por toma em saquetas, selada hermeticamente na farmácia e descartada após utilização.¹⁴

O Farmapack® é o serviço de PIM da FB, que garante ao utente o uso seguro do medicamento e o cumprimento da terapêutica indicada pelo médico, tranquilizando o doente, familiares e cuidadores.¹⁵ No Farmapack®, a PIM é feita de forma automática num laboratório com condições apropriadas, seguindo as boas práticas de farmácia comunitária.¹⁴ Os medicamentos são reacondicionados para as diferentes tomas em saquetas individuais devidamente identificadas com o nome do utente, nome dos medicamentos, dose e hora certa e via de administração correta para consumo.¹⁶ Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de integrar a equipa responsável pelo sistema Farmapack®, constituindo um fator diferenciador na minha aprendizagem. Fui-me tornando familiarizada com as diferentes máquinas de dispensa que incorporam esta área e fiquei mais consciente acerca da importância que este serviço traz à comunidade, exigindo muita responsabilidade e atenção por parte da equipa responsável pelo Farmapack® para que não sejam feitas trocas ou erros. Este serviço constitui uma mais-valia para os utentes, reduzindo erros associados à administração de medicamentos e promovendo uma melhor adesão à terapêutica.

3.4 Ameaças

3.4.1 Medicamentos Esgotados

Um dos principais pontos-chave para o sucesso de uma farmácia consiste numa eficiente gestão de *stocks*, garantindo a disponibilidade de qualquer artigo, evitando ruturas de *stock*. Deste modo, a FB procura manter uma excelente relação de parceria e lealdade com os laboratórios e com todos os seus fornecedores.⁷

No entanto, atualmente, a existência de medicamentos esgotados a nível nacional é um problema muito frequente, comprometendo a missão do farmacêutico de assegurar o bem-estar e saúde dos utentes. No decorrer do meu estágio, presenciei diversas situações em que não foi possível responder às necessidades do utentes, uma vez que vários medicamentos se encontravam esgotados nos diferentes fornecedores e não seria possível informar sobre quando o medicamento voltaria a estar disponível. Deste modo, de maneira a assegurar a terapêutica farmacológica do utente, caso seja possível, o doente pode substituir o medicamento que tomava habitualmente por um de outro laboratório. Porém, na maioria dos casos, os utentes demonstravam-se reticentes às trocas de laboratório, com receio de que o efeito farmacológico não fosse o mesmo. Por conseguinte, estes fatores descentralizaram o atendimento, prejudicando a relação com o utente. Efetivamente, a existência de medicamentos esgotado é uma situação que é extrínseca à farmácia, no entanto a maioria dos utentes não compreende isto, o que cria desconfiança no trabalho executado por nós. Assim, este aspeto representa uma ameaça na medida em que comprometeram a confiança do utente, causando insatisfação e impossibilitaram-me de prestar os cuidados de saúde necessários aos utentes que visitavam à farmácia.

3.4.2 Desvalorização do Medicamento e do Farmacêutico

Desde 2005 que foi autorizada a comercialização de MNSRM, de uso humano, fora das farmácias. Isto permitiu o crescimento significativo de novos espaços, como parafarmácias e espaços de saúde, onde a venda de MNSRM é realizada sem supervisão de um farmacêutico, sendo o serviço prestado por profissionais menos sensibilizados para a importância do medicamento. A existência destes locais origina dificuldades económicas para as farmácias, uma vez que estes locais estão muitas vezes associados a grandes monopólios comerciais, onde é possibilitada a prática de margens de lucro mais baixas e, portanto, preços de venda ao público mais reduzidos, impossíveis de praticar numa farmácia.¹⁷ Assim, devido à prática de preços extremamente competitivos, alguns utentes optam por se dirigir a estes locais, onde a aquisição de MNSRM é feita sem qualquer tipo de aconselhamento farmacêutico.

Consequentemente, esta situação, acaba por promover a automedicação irresponsável e o uso irracional do medicamento, conduzindo à desvalorização e descredibilização da profissão farmacêutica.

Estas circunstâncias, contribuem ainda para a banalização do uso de medicamentos, tanto de MNSRM, como de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). Durante o meu estágio, fui várias vezes confrontada com pedidos de dispensa de MSRM, nomeadamente antibióticos e antidepressivos, sem a apresentação de prescrição médica. Logo no início do estágio fui alertada pela equipa da FB sobre o modo de atuação nestes casos, porém os utentes demonstravam, na maioria das vezes, alguma falta de compreensão e insatisfação perante a minha recusa em ceder o medicamento. Estes fatores constituem assim uma forte ameaça à saúde pública, ao medicamento e aos farmacêuticos, sendo imperativo, enquanto profissionais de saúde, os farmacêuticos diferenciarem-se pela qualidade do atendimento e aconselhamento prestados, procurando ainda combater a falta de importância dada à toma de medicamentos, de maneira que os utentes passem a tomar decisões mais conscientes.

4 Casos Práticos

Ao longo do meu EC, deparei-me com diversas situações que permitiram a transposição dos conhecimentos adquiridos durante o MICF para a prática profissional. Neste sentido, o meu papel enquanto futura farmacêutica revelou-se determinante, no qual tive de assumir uma posição e intervir, aconselhando o utente acerca de qual seria a melhor alternativa.

Caso Prático I

Utente do sexo feminino com cerca de 40 anos dirige-se à farmácia requisitando algo para aliviar a sua crise hemorroidária. Quando questionei a sintomatologia associada a utente referiu prolapso, dor durante e após a evacuação e prurido na região anal. Assim, pude concluir que se tratava de uma situação de hemorroidas externas, sendo que a utente também referiu que não era a primeira vez que tinha uma crise. Em primeiro lugar, recomendei algumas medidas não farmacológicas como o aumento da ingestão de líquidos e de fibras, de maneira a evitar a formação de fezes duras, a redução do consumo de gorduras, evitar alimentos muito condimentados e picantes, assim como álcool e café, realizar exercício físico regularmente, evitar o esforço durante a evacuação e limpar a região anal suavemente. Ainda aconselhei a utente a realizar banhos de assento com água tépida, de modo a atenuar a dor e o desconforto. De seguida, de maneira a tratar a crise hemorroidária aconselhei a toma de Daflon® 1000 que contém compostos venotrópicos, bioflavonóides, que diminuem a distensibilidade venosa e reduzem a estase venosa local, aliviando os sintomas associados à crise. Na crise

hemorroidária, nos primeiros 4 dias deve ser tomado 1 comprimido 3 vezes ao dia, nos 3 dias seguintes 1 comprimido 2 vezes ao dia e, de modo a evitar recidivas, uma vez que estas crises hemorroidárias são frequentes, deve tomar continuamente 1 comprimido por dia.¹⁸ Adicionalmente, para aliviar a dor e o desconforto, aconselhei a aplicação do creme retal Procto-Glyvenol[®] 2 vezes por dia, de manhã à noite, até alívio dos sintomas. Este creme contém dois compostos, o tribenosido, com ação anti-inflamatória, que reduz a permeabilidade capilar e melhora o tónus vascular e o cloridrato de lidocaína, um anestésico local, que alivia o prurido, o ardor e a dor associado às hemorroidas.¹⁹

Caso Prático 2

Utente do sexo feminino com cerca de 40 anos dirige-se à farmácia referindo estar com diarreia desde a tarde do dia anterior, pedindo algo para um alívio rápido uma vez que lhe causava bastante incómodo. A fim de identificar a causa da situação, perguntei à utente se tinha alterado algum hábito alimentar ou medicamentoso, ao que respondeu que não. Questionei ainda se teve vômitos, febre ou se verificou a presença de sangue nas fezes. Dado que nenhum destes sintomas se verificava, dispensei o Imodium Rapid[®] 2mg para um alívio rápido. Este antidiarreico contém loperamida que reduz o peristaltismo propulsivo, aumentando o tempo de trânsito intestinal e aumenta o tónus do esfíncter anal, reduzindo a incontinência. Dada a crise diarreica da utente informei que deve fazer uma dose inicial de 2 comprimidos e depois 1 comprimido após cada dejeção líquida, alertando que o tratamento deve ser interrompido assim que se verificasse a inexistência de fezes líquidas.²⁰ No tratamento da diarreia é muito importante assegurar a reposição de fluídos e eletrólitos, para prevenir a desidratação. Desta forma, aconselhei a toma de Dioralyte[®], dissolvendo uma saqueta num copo grande de água após cada dejeção diarreica.²¹ Para além da terapêutica farmacológica, aconselhei outras medidas não farmacológicas, nomeadamente aumentar a ingestão de água e ter uma alimentação cuidada evitando alimentos muito condimentados, produtos lácteos e gorduras. Por fim, alertei que, caso a situação não melhorasse ou piorasse nas 48h seguintes, o indicado seria consultar um médico.

Caso Prático 3

Utente do sexo masculino com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia relatando que, desde há três dias sente dor de garganta. Com o objetivo de despistar a etiologia da dor de garganta, questionei se sentia dor ao engolir ou apenas irritação, uma vez que, mediante isso, poderia aconselhar um antisséptico ou um anti-inflamatório, ao que o utente me respondeu ter dor ao engolir. No seguimento de algumas perguntas o utente referiu não ter tosse, febre

ou dores musculares, porém referiu apresentar também congestão nasal. Questionei ainda se tinha algum problema de saúde, ao que este referiu que não. Perante a sintomatologia, aconselhei a toma de pastilhas Strepfen[®], que contêm 8,75mg de flurbiprofeno, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, ideais para o alívio da dor e redução da inflamação da garganta. Alertei para a toma máxima diária de 5 pastilhas, sendo que se recomenda a sua toma, no máximo, durante 3 dias.²² Para a congestão nasal, dado que esta era ligeira, recomendei a utilização de água do mar hipertónica Marimer[®], referindo que podiam ser feitas 1 a 2 pulverizações em cada narina, 1 a 3 vezes por dia, quando necessário.²³ Alertei ainda o utente que o produto dispensado não era para ser utilizado futuramente para lavagem nasal diária. Por fim, como medidas não farmacológicas indiquei a ingestão de bebidas quentes e evitar beber álcool e cafeína enquanto a dor persistir uma vez que estes secam a garganta.

Caso Prático 4

Utente do sexo feminino com aproximadamente 20 anos dirige-se à farmácia referindo sentir uma vontade frequente de urinar, sentindo um ligeiro desconforto e uma sensação de peso na bexiga. Uma vez apresentada a queixa da utente, procurei saber mais informações acerca da situação de forma a fazer uma correta avaliação e um aconselhamento seguro. Deste modo, questionei a utente acerca da duração da sintomatologia ao que me respondeu que se sentia assim há um dia. Quando questionada acerca de outros sintomas, a utente nega a presença de sangue na urina ou febre. Perante esta descrição concluí que se tratava de uma infeção urinária em estado inicial. Assim, optei por aconselhar a toma de um suplemento alimentar adequado à situação, o Cysticlean[®], onde recomendei que tomasse uma cápsula de manhã e outra à noite durante 15 dias. Este suplemento é rico em proantocianidinas, derivados do extrato de arando vermelho, que impede a formação e adesão do filme bacteriano às paredes das vias urinárias.²⁴ Para além disto, também referi as medidas não farmacológicas que devia ter em conta como manter uma higiene íntima diária usando um gel de lavagem apropriado, ingerir bastante água ao longo do dia, evitar o uso de roupa muito justa e optar por usar roupa íntima de algodão. No fim, alertei para o facto de, numa situação de persistência ou agravamento dos sintomas, a utente deveria dirigir-se ao médico.

Caso Prático 5

Utente do sexo feminino com cerca de 20 anos dirige-se à farmácia e solicita uma pílula do dia seguinte referindo ter tido relações sexuais desprotegidas no dia anterior e que, atualmente, não tomava nenhum tipo de contraceção oral. Perante esta situação, questionei a

utente em que fase do ciclo menstrual se encontrava, ao qual respondeu que teve a menstruação a semana passada, estando assim na fase de pré-ovulação. Visto que a relação sexual desprotegida tinha acontecido no dia anterior, aconselhei a toma de Postinor[®], um contraceptivo de emergência que contém levonorgestrel, eficaz até 72 horas após a relação sexual desprotegida. Informei a utente que a contraceção de emergência deve ser tomada o mais rápido possível após a relação sexual, uma vez que a sua eficácia é maior e em caso de vômitos 3 a 4 horas após a administração, seria necessário a repetição da toma. Para além disto, adverti para possíveis efeitos secundários e alterações na próxima menstruação, podendo ocorrer um atraso de 1 ou 2 dias.²⁵ Alerttei ainda a utente que este não é um método 100% eficaz e não protege de infeções sexualmente transmissíveis, reforçando também o uso racional da contraceção de emergência, uma vez que este não é um método de contraceção e sim um último recurso. Assim, aconselhei a utente a consultar um médico ginecologista ou agendar uma consulta de planeamento familiar para que lhe seja indicado um método contraceptivo regular apropriado.

5 Conclusão

O estágio em Farmácia Comunitária representa o culminar de um longo percurso académico, promovendo um contacto intensivo com a realidade de um farmacêutico comunitário. A realização deste estágio permitiu-me concluir que os farmacêuticos comunitários são o primeiro ponto de contacto entre os cidadãos e o sistema de saúde, sendo responsáveis pela saúde e bem-estar da população. Embora o farmacêutico seja o especialista do medicamento, cada vez mais o principal foco do farmacêutico comunitário é o utente, sendo, por isso, essencial, criar uma relação farmacêutico-utente moldável, adaptada a cada circunstância.

Toda a experiência que vivenciei na FB superaram, a todos os níveis, as minhas expectativas. Apesar dos receios e dúvidas iniciais, consegui encarar gradualmente cada desafio com mais segurança e confiança, existindo sempre uma grande margem para aprender. O constante acompanhamento por parte da equipa da FB, assim como todas as oportunidades e competências desenvolvidas durante o estágio, contribuíram para o meu crescimento, tanto a nível profissional, como pessoal. Ao mesmo tempo, os conhecimentos adquiridos ao longo do curso foram determinantes para o êxito desta etapa final. Neste sentido, considero o meu estágio em farmácia comunitária como uma experiência bastante positiva, onde concluí que ser farmacêutico comunitário requer muito de nós, nomeadamente muita responsabilidade e necessidade de estar em constante formação e atualização de conhecimentos. Termina com uma palavra de agradecimento a toda a equipa da Farmácia Barreiros, pela disponibilidade, simpatia e partilha, contribuindo para a minha formação e crescimento enquanto futura farmacêutica e pelo ensinamento do verdadeiro valor desta tão nobre profissão.

Referências Bibliográficas

1. JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA - **DIRETIVA 2013/55/UE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 20 de novembro de 2013.** [Consultado a 1 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055>
2. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Estágio Curricular.** [Consultado a 1 de agosto de 2023]. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2020-2021?common_core=true&type=ram&id=1172
3. SANTOS, H.J.; CUNHA, I.N.; COELHO, P.V.; CRUZ, P.; BOTELHO, R.; FARIA, G.; MARQUES, C.; GOMES, A. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF).** Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos. 3a edição (2009).
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária.** [Consultado a 1 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** [Consultado a 1 de agosto de 2023]. Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aa0a805.pdf
6. FARMÁCIA BARREIROS - **Quem Somos.** [Consultado a 1 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.farmaciabarreiros.com/conteudo/quem-somos>
7. FARMÁCIA BARREIROS - **Missão, Visão e Valores.** [Consultado a 1 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.farmaciabarreiros.com/conteudo/missao-visao-valores>
8. FARMÁCIA BARREIROS - **As Nossas Lojas.** [Consultado a 1 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.farmaciabarreiros.com/lojas>
9. INFARMED - **Medicamentos Manipulados.** [Consultado a 10 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.** Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22. I4:2004) 1-4.
11. INFARMED I.P. - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - **Decreto-Lei n.º 94/95, de 9 de Maio.** D.R. I Série - A. 107 (1995) 2603-2605.

12. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n.º 11/2012, 8 de março**. [Consultado a 10 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/542271>
13. GRUPO DE BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA; GRUPO DO GUINCHO - **Linhas de Orientação - Indicação Farmacêutica**. Ordem dos Farmacêuticos. 2006) 4.
14. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - N.º 30-NGE-00-010-02 - **Preparação Individualizada de Medicação**. Norma Geral. 2018) 9–10.
15. FARMAPACK - **A Quem se Destina**. [Consultado a 10 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.farmapack.pt/para-quem/>
16. FARMÁCIA BARREIROS - **Farmapack - Dispensa Individualizada de Medicação**. [Consultado a 10 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.farmaciabarreiros.com/conteudo/farmapack-dispensa-individualizada-de-medicacao>
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto**. Diário da República. 1ª Série:156 (2005) 4763–4765.
18. INFARMED, I. P. - **Daflon 1000, 1000 mg comprimido revestido por película - Resumo das Características do Medicamento**. [Consultado a 10 de julho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
19. INFARMED, I. P. - **Procto-Glyvenol 50 mg/g + 20 mg/g, Creme rectal - Resumo das Características do Medicamento**. [Consultado a 10 de julho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
20. INFARMED, I. P. - **Imodium Rapid 2 mg comprimido orodispersível - Resumo das Características do Medicamento**. [Consultado a 10 de julho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
21. INFARMED, I. P. - **Dioralyte, pó para solução oral - Resumo das Características do Medicamento**. [Consultado a 10 de julho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
22. INFARMED, I. P. - **Streptfen Mel e Limão 8,75mg pastilhas - Resumo das Características do Medicamento**. [Consultado a 15 de julho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
23. MARIMER - **Nariz entupido – Constipação**. [Consultado a 15 de julho de 2023]. Disponível em: <https://marimer.pt/higiene-nasal/nariz-entupido-constipacao/>
24. FARMÁCIA BARREIROS - **Cysticlean 240 - 30 cápsulas**. [Consultado a 15 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.farmaciabarreiros.com/suplementos/suplementos-naturais/infecoes-urinarias/cysticlean-240-30-capsulas>

25. INFARMED, I. P. - Postinor 1500 microgramas comprimido. [Consultado a 16 de julho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Parte III

Monografia

“Parasitic Infections and the Gut Microbiota: Implications for Children
Malnutrition”

Sob orientação da Dra. Maria do Céu Sousa

List of Abbreviations

BCFAs	Branched chain fatty acids
BF	Breastfed
EED	Environmental enteric dysfunction
GI	Gastrointestinal
HMOs	Human milk oligosaccharides
IPIs	Intestinal Parasitic Infections
LMICs	Low- and middle-income countries
RUFT	Ready-to-use therapeutic food
SCFAs	Short-chain fatty acids
SES	Socioeconomic status
STHs	Soil-transmitted helminths
Th2	T helper type 2
WASH	Water, sanitation, and hygiene
WHO	World Health Organization

Abstract

Intestinal protozoa and soil-transmitted helminths infections represent a significant public health problem, particularly in underdeveloped areas, with children being the most affected. Intestinal parasitic infections and its effects on the human gut microbiota have been linked to the multifaceted web of elements involved in children malnutrition. During early life, gut microbiota has very low diversity and significant instability making it more susceptible to disturbances, such as parasitic infections. Since intestinal parasites need a host to thrive and reproduce, it interacts very closely with the gut microbial community. When parasites colonize the gut, the balance between the host and the microbiota can be disturbed. Parasitic invasion in the gut can induce shifts in gut microbial composition, alter immune response, promote local gut inflammation and environmental enteric dysfunction, reduce nutrient availability, and deteriorate gut barrier function. These alterations reduce a host's ability to extract and absorb nutrients from food and cause a lack of energy and nutrient intake, contributing to malnutrition. As a result, children can experience significant growth retardation, impairment of cognitive functions, micronutrient deficiency, and weakened immunity. Intestinal parasitic infections and the gut microbiota interact through numerous pathways that should be addressed concurrently to combat malnutrition among children in low-resource settings. Paving the way to implement intervention strategies aimed at mitigating the impact of parasitic infection on children is critical to improve their nutritional status.

Keywords: Gut microbiota; Helminths; Protozoa; Dysbiosis; Malnutrition; Children

Resumo

As parasitoses intestinais provocadas por protozoários e helmintas transmitidos pelo solo representam um grave problema de saúde pública, particularmente em países em desenvolvimento, sendo as crianças as mais afetadas. As parasitoses intestinais e os seus efeitos na microbiota intestinal têm sido associados como possíveis causas da desnutrição infantil. Durante os primeiros anos de vida, a microbiota intestinal tem uma diversidade muito baixa e uma instabilidade significativa, o que a torna mais suscetível a alterações, nomeadamente a parasitoses intestinais. Uma vez que os parasitas intestinais necessitam de um hospedeiro para se desenvolverem e reproduzirem, estes interagem profundamente com a microbiota intestinal. Os parasitas, ao colonizarem o intestino, têm capacidade de alterar o equilíbrio entre o hospedeiro e a microbiota intestinal. As parasitoses intestinais podem induzir alterações na composição microbiana intestinal e na resposta imunitária, promover inflamação intestinal local e a enteropatia, reduzir a disponibilidade de nutrientes e degradar o epitélio intestinal. Estas alterações reduzem a capacidade do hospedeiro para absorver os nutrientes dos alimentos e provocam uma falta de energia e de nutrientes, contribuindo para a desnutrição. Consequentemente, as crianças podem sofrer um atraso significativo no crescimento, um comprometimento das funções cognitivas, deficiência de micronutrientes e um enfraquecimento do sistema imunitário. As parasitoses intestinais e a microbiota intestinal interagem através de numerosas vias, que devem ser abordadas em simultâneo para combater a desnutrição entre as crianças em países em desenvolvimento. A implementação de estratégias de intervenção destinadas a atenuar o impacto das infeções parasitárias nas crianças é fundamental para melhorar o seu estado nutricional.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal; Helmintas; Protozoários; Disbiose; Desnutrição; Crianças

I Introduction

Parasitic infections, dysbiosis of the gut microbiome, and malnutrition are a major public health concern affecting millions of children. The interaction between these three components has gained increasing attention in recent years because of their intertwined effects on children's health and development (Debash, Alemu e Bisetegn, 2023).

The children population in developing countries is especially susceptible to parasitic infections due to low socioeconomic conditions, limited or no access to safe drinking water, healthcare, and sanitation facilities, contributing to the high level of intestinal parasites transmission (Opara, 2012; Peterson e Artis, 2014). Parasitic infections caused by intestinal helminths and protozoan are among the most prevalent infections in developing countries allowing the alteration of the human gut microbiota composition and diversity, leading to dysbiosis (Toro-Londono *et al.*, 2019).

Humans are known to be colonized by a wide range of non-pathogenic bacteria, viruses, fungi and eukaryotic microorganisms, an ecosystem that plays an effective role in digestion and absorption, regulation of fat storage, vitamin production, protection against pathogens and regulation of immune system (Wu e Wu, 2012; Beyhan e Yıldız, 2023). As a result, when the normal gut microbiota balance is disrupted by parasitic infections, it can lead to loss of integrity of the gastrointestinal mucosa, compromised nutrient absorption and alterations in immune responses (Peterson e Artis, 2014). These alterations of the normal gastrointestinal microbiota contribute to malnutrition in children, perpetuating a vicious cycle of poor health, growth, nutritional status and cognitive development, and increased susceptibility to recurrent parasitic infections (Toro-Londono *et al.*, 2019).

Gut microbiota imbalances and infections by helminths and protozoa have all been linked to the multifaceted web of elements involved in malnutrition (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022). Besides, both intestinal parasitic diseases and malnutrition are common in underdeveloped areas (Debash, Alemu e Bisetegn, 2023). It is known that malnutrition has a synergistic relationship with gastrointestinal infections since these can cause malnutrition by damaging the integrity of the intestinal mucosa (Peterson e Artis, 2014). On the other hand, malnutrition can impair the host's immune function, potentially increasing susceptibility to infections (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022). Therefore, malnutrition is a risk factor and a consequence of an intestinal parasitic infections (IPs) (Toro-Londono *et al.*, 2019). The study of the association between parasitic infections, dysbiosis and malnutrition in children plays a

critical role in outlining successful interventions and improving child health outcomes (Fauziah *et al.*, 2022).

The aim of this review is to analyse the impact of IPIs on the gastrointestinal microbiota composition, the mechanisms underlying gut imbalances and the nutritional consequences detected in infected children. Furthermore, this review will examine the repercussions for child health and potential intervention strategies.

2 Intestinal Microbiota

The community of *Bacteria*, *Archaea* and *Eukarya* colonizing the Gastrointestinal (GI) tract is termed the “gut microbiota”, while the genome of all these microorganisms in the body is called microbiome, which is at least 100 times larger than the human genome (Qin *et al.*, 2010; Thursby e Juge, 2017; Beyhan e Yildiz, 2023). Everyone is provided with a unique gut microbiota profile. This diversity is caused by many factors such as genetics, early life exposures, mode of birth, diet, and environmental influences (Beyhan e Yildiz, 2023). The human gut microbiota plays a crucial role in human health, having a profound influence on strengthening gut integrity, shaping the intestinal epithelium, harvesting energy, protecting against pathogens, and regulating host immunity (Qin *et al.*, 2010; Thursby e Juge, 2017).

Previous research has established that the gut microbiota often has a symbiotic relationship with their host, where both benefit from the interaction. Microorganisms use the host for shelter and nutrition while assisting them in a variety of nutritional and physiological functions, therefore being quite beneficial (Coyte, Schluter e Foster, 2015; Douglas e Werren, 2016; Foster *et al.*, 2017). However, there are also occasions where only the microorganism are benefited and the host suffers damage, resulting in an altered gut microbiota, known as dysbiosis (Thursby e Juge, 2017).

Children population in developing countries are especially susceptible to alterations of the gut microbiota due to their immature immunity, lack of proper sanitation and undernutrition (Toro-Londono *et al.*, 2019).

2.1 Composition of the Intestinal Microbiota in Infancy and Early Childhood

Early life is a critical period as the gut microbiota establishes here and may impact both current and future health (Yatsunenکو *et al.*, 2012). Starting from birth, the gut microbiota has three important roles: protective, metabolic, and trophic. Not only does the gut microbiota provide protection against the proliferation of pathogenic organisms but also aids in nutrient metabolism and digestion while promoting the growth and differentiation of the epithelial cells

lining the intestinal lumen, and the homeostatic maintenance of the immune system (Yang *et al.*, 2016). Throughout infancy, the gut microbiota changes substantially regarding taxonomic composition and diversity (Yatsunenکو *et al.*, 2012). The initial microbiota has very low diversity and high instability compared to microbiota profiles later in life, making it more susceptible to disturbances such as illness and dietary changes (Koenig *et al.*, 2011).

During and following birth, the neonatal immediately becomes exposed to complex microbial communities in the external environment and the GI tract rapidly becomes colonized with an assembly of microorganisms, reaching $>10^8$ microorganisms per gram of wet stool in a matter of hours to days (Obermajer *et al.*, 2017; Pham *et al.*, 2016; Robertson *et al.*, 2019). The first colonizers of the neonatal microbiota are typically facultative anaerobes, such as *Enterobacteriaceae*, but their proportions drastically decrease within days to weeks and the intestinal lumen in breastfed (BF) infants becomes dominated by species involved in human milk oligosaccharides (HMOs) metabolism, such as *Bifidobacteriaceae*, *Clostridiaceae* and *Bacteroidaceae* (Figure 1) (Lozupone *et al.*, 2012; Robertson *et al.*, 2019).

The introduction of solid foods at around 4-6 months marks another rapid shift in the gut microbiota, triggering an increase in species capable of degrading glycans, mucin, and complex carbohydrates as well as the production of short-chain fatty acids (SCFAs). In this stage, there is an expansion of clostridial species (*Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae*, and *Ruminococcaceae*) and decrease in *Bifidobacterium* and *Enterobacteriaceae* (Figure 1) (Arrieta *et al.*, 2014). As the gut microbiota develops during infancy and early childhood, abundance of other anaerobic bacterial families, like *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, and *Ruminococcaceae* increase and then remain stable into adulthood (Figure 1) (Lozupone *et al.*, 2012). Overall, the gut microbiota of the paediatric population increases in diversity and richness while becoming more stable over time, mainly once solid foods are introduced into the diet, until the microbial community resembles an adult-like state at around three years old (Schulfer e Blaser, 2015).

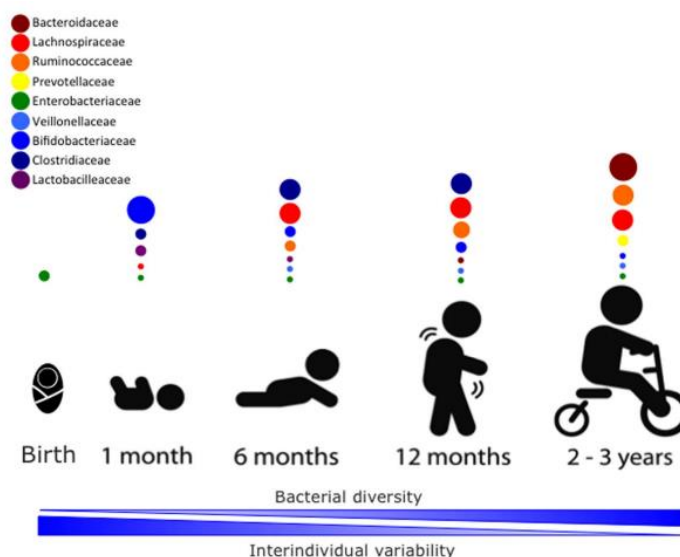


Figure 1: Different stages of microbial colonization of the infant and toddler gut microbiota. Most abundant microbial communities are illustrated in circles, where the size of each circle is equivalent to the relative abundance of bacterial families at each growth stage. The gut bacteria of the neonatal is initially colonized by *Enterobacteriaceae* but within days the anaerobic bacteria dominate the microbial community. During the first month, the gut microbiota becomes dominated by *Bifidobacteriaceae*, and at 6 months, with the introduction of solid foods, clostridial species, such as *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae*, and *Ruminococcaceae* predominate in the gut. The following months are accompanied by an expansion of *Ruminococcaceae* and around 2-3 years of age, the intestinal microbiota assembly consists of mainly *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, and *Ruminococcaceae*, where an adult-like microbiota has established. (Adapted from Arrieta et al., 2014a).

2.2 Factors that Shape Development of the Gut Microbiota in Infancy and Early Childhood

The infant gut microbiota is highly dynamic and undergoes rapid changes in composition (Obermajer et al., 2017). Developing a diverse and rich gut microbiome during the first years of life is crucial to setting up a stable gut microbiome into adulthood and to prevent gut dysbiosis. The gut microbiota in infants is influenced by a combination of factors, including delivery method, infant feeding practices, diet, socioeconomic factors, and antibiotic exposure. Therefore, the development of the GI microbiome remains highly plastic and easily influenced by different factors (Parkin et al., 2021). For this reason, knowing which factors may influence the gut microbiota provides opportunities for the development of strategies to improve gut health and overall well-being (Nel Van Zyl et al., 2021).

2.2.1 Delivery Method

The microorganisms initially colonising the neonatal gut microbiome are greatly affected by the delivery method, whether vaginal delivery or caesarean delivery. This critical event is one of the most important determinants for newborn gut microbiome development (Parkin et al., 2021). To date, several studies have suggested that the bacterial community

composition of caesarean section born infants differ greatly from children born vaginally (Arrieta *et al.*, 2014). Previous research has demonstrated that the differences in the microbial composition within the neonatal gut are similar to the type of microbiota that the infant encounters at birth, resembling the maternal skin or vaginal microbiome depending on the delivery method (Dominguez-Bello *et al.*, 2010; Lozupone *et al.*, 2013).

The first week after birth, infants born by caesarean section have reduced *Bifidobacterium*, and higher levels of *Klebsiella*, *Haemophilus*, and *Veillonella* (Dogra *et al.*, 2015). By 6 months of age, the microbial community is nearly identical between caesarean section and vaginal born infants. Although, *Bacteroides* and *Parabacteroides* continue to be higher in vaginal born infants, and *Clostridium* species are dominant in caesarean section born infants (Rutayisire *et al.*, 2016). Caesarean section born infants have limited exposure to the maternal vaginal and faecal microbiomes, as well as delayed contact with their mothers, and a delayed start to breastfeeding (Parkin *et al.*, 2021). These circumstances will alter microbial type and diversity that colonize the gut microbiota at birth (Jeong, 2022). Subsequently, caesarean section born infants can have altered immune development and higher immune and allergic disease risk caused by gut dysbiosis (Parkin *et al.*, 2021).

2.2.2 Breastfeeding and Formula Feeding

Infant breastfeeding and formula feeding have a significant influence on the composition of the early gut microbiota in the first year of life (Parkin *et al.*, 2021). Human milk is a direct and major source of microbiome for the offspring. It has a complex and dynamic composition which is very distinct when compared to infant formula in all aspects including nutritional value and its composition (Guaraldi e Salvatori, 2012; Scholtens *et al.*, 2012). Researchers have shown the short-term and long-term benefits of breastfeeding. Human breast milk contains IgA and IgG immunoglobulins, antimicrobial compounds, lymphocytes, growth factors, vitamins, and cytokines, which are passed on to the infant promoting the development of a healthy immune system and the establishment of a diverse and balanced gut microbiota (Iyengar e Walker, 2012; Dzidic *et al.*, 2020).

Human milk accommodates its own microbial community that is transmitted to the infant along with complex non-digestible HMOs that stimulate the proliferation of specific microorganisms (Arrieta *et al.*, 2014). Therefore, BF infants tend to have a gut microbiome enriched with *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus acidophilus*, which are known for inhibiting pathogen colonization and for promoting the production of vitamins, the modulation of the immune response and the maintenance of intestinal barrier function (Iddrisu *et al.*, 2021).

On the other hand, formula-fed infants exhibit higher proportions in the gut microbiota of *Clostridium difficile*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.*, *Granulicatella adiacens* and *Bifidobacterium wadsworthia* (Arrieta et al., 2014; Iddrisu et al., 2021). HMOs are a type of prebiotic present in human milk who promote the growth and proliferation of specific *Bifidobacterium*. Bifidobacteria thrive on HMOs, effectively metabolizing these bioactive compounds, resulting in the production of lactate and SCFAs, which in turn increased the acidity of the surrounding environment, preventing pathogen colonization (Arrieta et al., 2014). By contrast, infant formulas are commonly fortified with prebiotics to confer similar beneficial components as those found in human milk (Gibson et al., 2017). The common prebiotics found in infant formula are galacto-oligosaccharides (GOS) and long-chain fructooligosaccharides (FOS), who have shown to have a positive impact on the gut microbiota of infants by selectively enhancing the growth of *Bifidobacterium* (Borewicz et al., 2019). However, GOS and FOS are structurally different from HMO, so they do not entirely replicate the beneficial effects of HMOs on the infant gut microbiota (Iddrisu et al., 2021).

It is important to note that both feeding methods can support infant growth and development. Although, human milk contains a diverse microbiome and oligosaccharides with prebiotic properties, promoting the establishment of a healthy gut microbiota (Davis et al., 2020).

2.2.3 Introduction to Solid Foods and Diet

At some point during infancy milk-based feeding is no longer adequate to cover the nutritional requirements of the infant. Therefore, the introduction of solid foods is needed (Laursen, 2021). Complementary feeding refers to the timely introduction of safe and nutritious foods in addition to continued breastfeeding (Prendergast e Humphrey, 2014). It is recommended by the World Health Organization (WHO) to start complementary feeding around 6 months of age (Laursen, 2021). The introduction of solid foods to an infant's diet is a significant milestone that initiates a rapid increase in the structural and functional diversity of the infant microbiota, creating a mature, adult-like state (Robertson et al., 2019). Studies have shown that major shifts in the taxonomic groups of the microbiome have been observed with changes in diet such as introduction to solid foods (Koenig et al., 2011).

Shifts in diet significantly alter the gut microbiota due to the presence of new substrates that promote the survival and proliferation of varied types of microbial species (Arrieta et al., 2014). With the introduction of solid foods, the milk-based component is gradually replaced by foods containing protein and dietary fibres that modulate the infant gut microbiota, resulting

in a decline in HMO-degrading *Bifidobacteriaceae* and a prominent increase in *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, and *Ruminococcaceae* species (Laursen, 2021; Jeong, 2022). These gut microbes ferment indigestible carbohydrates, generating SCFAs, consisting of acetate, propionate, and butyrate, and utilize various amino acids from dietary proteins to form branched chain fatty acids (BCFAs) (Laursen, 2021). SCFAs have been reports to have several health benefits to the host, including influence on intestinal barrier function, host metabolism, immune system, and nervous system (Koh *et al.*, 2016). A comparative study of the gut microbiota of infants, from 1 to 6 years, in a rural area in West Africa and an urban area of Italy, revealed a difference in the gut microbiota of the two groups associated with differences in the diet. The diet of West African infants was higher in dietary fibres and lower in fat, whereas the diet of the European infants was higher in fat and sugar and lower in fibre. This resulted in an abundance of Actinobacteria and Bacteroidetes in West African infants, allowing the maximisation of energy intake from dietary fibre and providing a protective effect on inflammation influences through the generation of SCFAs (Filippo, De *et al.*, 2010).

It is important to note that an imbalanced diet, lacking essential nutrients and reduced fibre intake can lead to malnutrition in children, with a reduction in beneficial bacteria and an increase in potentially harmful bacteria. This is typically associated with low-income settings, where food insecurity poses a risk of undernutrition, and consequently exposure to pathogens, which may perturb the intertwining gut microbial and growth pathways (Prendergast e Humphrey, 2014). Prior studies in infants from sub-Saharan Africa, India and Bangladesh have shown an increase in Proteobacteria and anaerobic Firmicutes in faecal samples of children suffering malnutrition. Overall, shifts in the diet can modulate the bacterial composition, therefore a balanced diet is crucial for supporting a healthy gut microbiota (Iddrisu *et al.*, 2021).

2.2.4 Socioeconomic and Environmental Factors

Early life exposures are likely to be affected by socioeconomic status (SES) associated differences in lifestyle, education and healthcare, all which influence gut microbiota composition, resulting in differences between infants from low and high SES (Amaruddin *et al.*, 2020). According to the World Bank classification of the world's economies, countries with a gross national income of USD 13,846 or less are recognized as low- and middle-income countries (LMICs). These nations are usually affected by poor hygiene and sanitation conditions, undernutrition, air and water pollution, substandard access to healthcare. and high rates of infectious diseases, such as soil-transmitted helminths (STHs) (Llinás-Caballero e Caraballo, 2022).

The gut microbiota varies in diversity and abundance of specific bacterial taxa depending on SES and lifestyle factors (Amaruddin *et al.*, 2020). This view is supported by Chong CW *et al.* who compared the gut microbial richness and composition of children in Northern Malaysia with socioeconomic discrepancies. The study claimed that the highest bacterial diversity was detected in economically deprived infants living in a rural area in Malaysia, while the lowest diversity was recorded in relatively wealthy infants, living in the same rural area in Malaysia (Chong *et al.*, 2015). These differences in microbiota structure most likely result from lifestyle differences since infants from low SES are expected to have higher exposure to microorganisms and parasites. Moreover, as previously stated, diet is also a main driver of gut microbiota composition. This is consistent with the data obtained by a cross-sectional study involving Indonesian schoolchildren from two public schools with distinct SES. This study showed that the abundance of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* was higher in high SES children since dairy products and probiotic drinks were available in the canteen of the high SES school, but not in the low SES school. On the other hand, in low SES children, the relative abundance of *Prevotella* was higher, associated with a higher intake of vegetables and fibre (Amaruddin *et al.*, 2020).

Several lines of evidence suggest that helminth infected individuals may have increased microbial diversity relative to uninfected individuals (Amaruddin *et al.*, 2020). This theory can be supported by a previous study that compared the stool microbiota of 51 residents from two villages in Malaysia, where the majority (n=30; 58.8%) of the participants were children. The study reported an increase in diversity of gut microbiota in helminth colonised people in rural Malaysia due to the impact of parasitic infections on the gut ecosystem and immune system (Figure 2) (Lee *et al.*, 2014).

Antibiotic administration in early life is another major factor that interferes with the composition of the GI microbiome (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022). Antibiotic overuse may disrupt the natural assembly of the gut microbiome, which plays an important role in pathogen regulation, resulting in a reduced diversity of the gut bacteria and decreased resistance to opportunistic pathogens, leading to enteropathy (Parkin *et al.*, 2021). Antibiotic administration can also increase antibiotic resistance, where pathogens develop novel mechanisms to achieve drug resistance, which necessitates substantial efforts to defeat (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022).

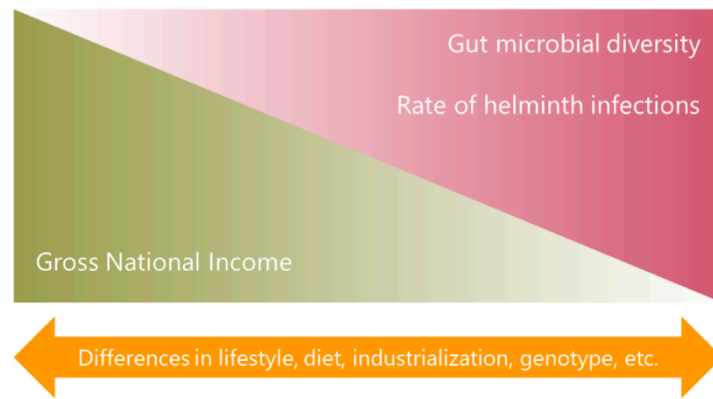


Figure 2: Gross national income and gut microbiota diversity. Populations from LMICs exhibit a high diversity of the gut microbiota which coincides with a high rate of STHs infections in those nations, suggesting that parasites, along with other factors, could be involved in these findings. (Adapted from Llinás-Caballero & Caraballo, 2022).

3 Parasitic Infections and the Gut Microbiota

It is known that the initial development of the intestinal microbiota in infants is a critical and dynamic process with profound effects for their health and overall well-being. The first years of life play a crucial role in determining the phylogenetic structure of the adult human gut microbiota (Partida-Rodriguez *et al.*, 2021). As previously reviewed, the gut microbiome plays a key role in digestion, production of nutrients, detoxification, protection against pathogens and regulation of the immune system, thus maintaining and balancing host homeostasis (Prommi *et al.*, 2020). Furthermore, the commensal microbiota contributes to the “barrier effect” of the intestinal epithelium, providing protection to the host and restricting pathogen invasion (Berrilli *et al.*, 2012).

However, disruption of this equilibrium, known as dysbiosis, may result in shifts in gut microbial composition and consequently changes in metabolic activities and physiological functions (Prommi *et al.*, 2020). Within this complex scenario, intestinal parasites interact with the gut microbial community modifying the balance between host and the intestinal microbiota (Berrilli *et al.*, 2012). IPIs caused by a wide range of both helminths and protozoans, are among the most prevalent infections in LMICs with an estimated 3.5 billion people affected worldwide (Berry *et al.*, 2020). Parasitic infections are more common in children from families with low SES. This could be a consequence of their inability to provide nutritious food, a lack of knowledge regarding childcare delivery, inadequate sanitation facilities, and insufficient access to healthcare facilities (Fauziah *et al.*, 2022). Colonization of the GI tract by helminths and protozoa exert a negative impact on the microbial ecosystem (Berrilli *et al.*, 2012). Intestinal parasites can trigger immune response in the gut, leading to inflammation, and compromise the intestinal epithelial barrier, damaging the absorptive capacity of the intestine.

Consequently, infection with eukaryotic pathogens often result in nutritional deficiencies, anaemia, reduced growth and cognitive development, and increased susceptibility to infections, which has significant consequences for morbidity and mortality (Leung, Graham e Knowles, 2018; Berry *et al.*, 2020).

3.1 Epidemiology of Intestinal Parasitic Infections in Children

IPIs represent a significant public health problem, particularly in LMICs, with children being the most affected (Huth, von *et al.*, 2021). Children have a less developed immune system, poor hygiene practices, and a habit of playing in contaminated soil and water sources. Therefore, they are at a higher risk of developing IPIs. According to estimates of the WHO, over 270 million preschool children and over 600 million school-aged children worldwide are living in areas where IPIs are endemic (Debash, Alemu e Bisetegn, 2023). Enteric parasites flourish in settings characterized by warm temperatures, humidity, poor sanitary and environmental conditions, and contaminated water sources. The majority of this burden is concentrated in the poorest and deprived communities of LMICs, mainly in sub-Saharan Africa (SSA), followed by Asia, Latin America, and the Caribbean (Harhay, Horton e Olliaro, 2010).

Helminths and protozoans are two types of enteric parasites. STHs are among the most common helminthic parasites, estimated to affect more than 1.75 billion people worldwide (Debash, Alemu e Bisetegn, 2023). STHs include *Ascaris lumbricoides* (*A. lumbricoides*), *Trichuris trichiura* (*T. trichiura*), *Necator americanus* (*N. americanus*) and *Ancylostoma duodenale* (*A. duodenale*). Additionally, among the most common protozoan infections are, *Giardia lamblia* (*G. lamblia*), which infects more than 250 million people worldwide, *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*), and *Cryptosporidium parvum* (*C. parvum*) (Huth, von *et al.*, 2021). Children in LMICs are at a greater risk of getting parasitic infections due to a combination of factors related to low SES, substandard housing conditions, inadequate nutrition, limited or no access to safe drinking water and to healthcare and sanitation facilities. Therefore, accidental ingestion of parasites can occur through unsanitary practices such as ingesting ova or cysts from unwashed hands and fingernails or eating and drinking contaminated food and water. Infections can also occur via cutaneous penetration by larval stage when children walk barefoot on contaminated soil (Fauziah *et al.*, 2022; Debash, Alemu e Bisetegn, 2023). Following parasitic infections, children can experience nutrient malabsorption and depletion and chronic blood loss, with long-term effects on the physical and cognitive development of children (Kantzanou *et al.*, 2021).

To determine the prevalence and risk factors associated with IPIs, a cross-sectional study was conducted in preschool and school-aged children in Egypt. The study revealed high rates (46.2%) of IPIs among children in the study region. Ten intestinal parasites were detected, in which *E. histolytica* and *A. lumbricoides* were the most prevalent parasites (12.7% per each). In general, highest IPIs prevalence rates were recorded among preschool children, rural residents and children belonging to a low-income family. Shortage of safe water, eating raw or unwashed vegetables and lack of hand washing after soil contact and bathroom use were risk factors for IPIs in the study region. Moreover, higher odds for exposure to potential parasites were evident in children with pets or ruminants in their household since they're natural reservoirs for many parasites (Elmonir *et al.*, 2021).

3.2 Soil-Transmitted Helminths and Gut Microbiota Interactions

STHs and gut microbiota interactions are a complex and dynamic area of research. Understanding the intricacies of these interactions is essential to comprehend the specific mechanisms by which STHs alter the gut microbiota, and its implications for human health (Castañeda, Paniz-Mondolfi e Ramírez, 2022). STHs, such as roundworms (*Ascaris lumbricoides*), whipworms (*Trichuris trichiura*), and hookworms (*Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale*) primarily infect humans through contact with soil contaminated with parasitic eggs or larvae (Ellwanger e Cavallero, 2023).

Understanding life cycle patterns of STHs is important to decode the morbidity caused by them and to further customize treatment and preventive strategies for their control (Bharti, Bharti e Khurana, 2018). The life cycle of STHs typically involve stages outside the human body, as well as stages within the human host (Loukas, Maizels e Hotez, 2021). There are three main life cycles stages: eggs, larvae, and adults. Adult worms commonly infect the definitive host, defined as the organism in which sexual maturation and subsequent egg production take place, whereas larval stages may be free-living in the environment or have one or more intermediate hosts. However, STHs generally follow a direct life cycle, meaning they do not require intermediate hosts to complete their development and life cycle stages (Bharti, Bharti e Khurana, 2018). The life cycle of STHs differ considerably between the major species. The larval stages of roundworms and hookworm species undergo extraintestinal migration through the body (Loukas, Maizels e Hotez, 2021). Humans become infect with *A. lumbricoides* after ingesting embryonated eggs, which contain 3rd larval stage (L3). The infective eggs enter the small intestine where the larvae hatch. *Ascaris* L3 experiences an extensive migration through the body, where they enter the proximal parts of the colon and migrate to the liver and lungs, where upon they roam up the trachea and are swallowed, re-entering the GI tract where their

transform into L4 (Figure 3). In the small intestine they mature into adult worms that can produce eggs that will be eliminated in the faeces to continue its infections process (Loukas, Maizels e Hotez, 2021; Castañeda, Paniz-Mondolfi e Ramírez, 2022; Schlosser-Brandenburg et al., 2023). In *A. lumbricoides* infection, inflammation, as well as cellular remodelling and modulation, are detected in the small intestine, liver, and lungs (Midha et al., 2021). In contrast, *N. americanus* and *A. duodenale* hookworm eggs hatch in soil (Bethony et al., 2006). Humans become infected with hookworm through percutaneous penetration of infective 3rd larval stage (L3)(Loukas, Maizels e Hotez, 2021). After skin penetration, they are transported through the blood vessels to the lungs. Like, *Ascaris* larvae, hookworm larvae enter the alveoli, ascend the bronchial tree to the pharynx, and migrate into the GI tract (Figure 3). In the small intestine, hookworm L3 mature into adult worms and attach to the intestinal wall to feed on blood (Schlosser-Brandenburg et al., 2023). In comparison, humans become infected with *T. trichiura* by ingesting eggs, which contain 1st larval stage (L1). The larvae hatch in the small intestine and mature intestinally without body migration. Adult worms establish and dwell in the large intestine where they penetrate the mucosa with the anterior part (Figure 3). In the intestine, each adult female of all three STHs produce thousands of eggs per day that are shed with the faeces (Bethony et al., 2006; Schlosser-Brandenburg et al., 2023).

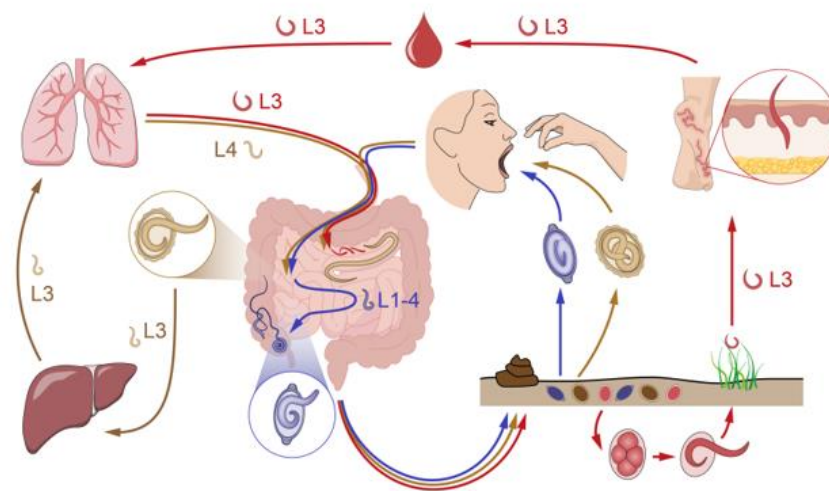


Figure 3: Combined STHs life cycle for *A. lumbricoides*, hookworms, and *T. trichiura*. All three STHs excrete unembryonated eggs in the faeces, which develop into distinct larval stages in the soil. After oral ingestion, the embryonated eggs of *A. lumbricoides* (beige) and *T. trichiura* (purple), which contain the 3rd and 1st larval stages (L3, L1), respectively, hatch in the small intestine to release larvae. In contrast, hookworm eggs (red) hatch in soil and mature into infective L3 larvae, where they infect the human host through percutaneous penetration. From the skin, hookworm L3 enter the blood circulation to reach the lungs. Like hookworms, *Ascaris* larvae also undergo extensive tissue migration to complete their life cycle. The L3 larvae undergo a hepato-tracheal migration, where they penetrate the intestinal mucosa and migrate via the portal blood vessels to the liver before reaching the lungs via bloodstream. In the lungs, *Ascaris* L3 and hookworm L3 penetrate the alveolar spaces and then crawl up the bronchial tree to the pharynx, where they are coughed up and swallowed. Hookworm L3 and

Ascaris L3 enter the small intestine where they develop to adult and sexually mature worms. Adult hookworms parasitize the proximal small intestine, whereas adult *Ascaris* worms parasitize the small intestine. In comparison, *T. trichiura* larvae do not require body migration. They mature intestinally and establish as adult worms in the large intestine, where they penetrate the mucosa. Eggs produced by the female of all the STHs are shed with the faeces of the infected host. STHs, Soil-transmitted helminths. (Adapted from Schlosser-Brandenburg *et al.*, 2023).

STHs can induce changes in the diversity of the intestinal microbiota and in the relative abundance of certain bacterial taxa leading to metabolic changes that could promote infectiveness, dissemination, and persistence of infection (Castañeda, Paniz-Mondolfi e Ramírez, 2022). This view is supported by a cross-sectional study of the gut microbiota disturbances in 23 children from four different children's care centres in Colombia. The study found that the children infected with either a mix of helminths such as *A. lumbricoides* along with *T. trichiura*, and other parasitic protozoa, show an abundance of *Prevotellaceae* and a decrease of *Bacteroidaceae*, inducing metabolic changes that could promote the infectivity of helminths (Llinás-Caballero e Caraballo, 2022).

To better understand the relationship between the host gut microbiota and STHs, most studies have focused on deciphering interactions between helminths and the host immune system. Helminths that reside in the gut can directly affect the host immune system, given the important immunomodulatory and immunoregulatory effects exerted by these parasites (Castañeda, Paniz-Mondolfi e Ramírez, 2022). STHs are able to survive within the host by subverting the host immune response to create niches that increase infectiveness, dissemination and persistence in the infected host. Given the immune system's role in maintaining and managing gut microbiota species, disruption, and readjustment of immunological homeostasis result in changes in microbiota communities (Yousof *et al.*, 2023). Intestinal helminths modify the composition of gut bacterial communities, increasing microbial-derived SCFAs that regulate the expression of regulatory T cells (Tregs) and induce production of interleukin-10 (IL-10) by effector cells (Kupritz *et al.*, 2021). This proceeding is known as the T helper type 2 (Th2) immune response, a distinguish hallmark of helminthiasis, particularly in chronic cases (Yousof *et al.*, 2023). The Th2 response can lead to downregulation of pro-inflammatory responses, beneficial to helminths, since these modifications assume resistance and tolerance roles, creating an environment that favours parasite survival and a longer reproductive phase (Guernier *et al.*, 2017). STHs also have the ability to induce changes in the host microbiota structure and composition through the production of metabolites and different excretory/secretory products. These proteins with great immunomodulatory capacity are involved in creating an anti-inflammatory and immune-

tolerant environment that promotes helminth survival (Castañeda, Paniz-Mondolfi e Ramírez, 2022).

It is important to note that the association between helminth infections and the gut microbiota composition, is complex and may vary depending on different factors such as the type of helminth. Each helminth is associated with distinct changes in microbiota species diversity or prevalence, given that they occupy different niches within the host and induce a range of different immunological effects (Yousof *et al.*, 2023). Moreover, the interaction between these STHs and the commensal microbes within the GI tract are bidirectional, meaning that both the helminths and the gut microbiota can influence each other (Rosa *et al.*, 2018).

3.3 Protozoan Parasites and Gut Microbiota Interactions

Just like helminths, protozoa parasites affect the composition of the human bacterial gut microbiota (Toro-Londono *et al.*, 2019). *G. lamblia*, *E. histolytica*, and *C. parvum* are the most common enteric protozoa that live in the intestinal mucosa and surround the intestinal microbiota (Beyhan e Yıldız, 2023). *C. parvum* and *G. lamblia* both inhabit the duodenum, jejunum, and ileum and are the most prevalent causal agents of persistent diarrhoea, cryptosporidiosis and giardiasis, respectively, whilst *E. histolytica* colonizes the colon, and can spread to other organs resulting in life-threatening amebiasis (Hemphill, Müller e Müller, 2019). Protozoa parasites are a diverse group of unicellular eukaryotic organisms, that undergo several stages during its life cycle that differ in structure and activity, playing a major role in their ability to function as pathogens and infect various hosts (Brightman, 2021). Some protozoans can form a cyst, a resting or dormant stage that helps the microorganism to survive in unfavourable environmental conditions outside of a host for prolonged periods of time, allowing their transmission from one host to another. Cysts or oocysts, in the case of *C. parvum*, are excreted in the faeces and infection occurs via ingestion of these stages, mostly by consuming contaminated food or water (Figure 4). After ingestion, cysts encounter favourable environmental conditions and excystation occurs, releasing trophozoites, the active, feeding and multiplying stage of most protozoa parasites. Trophozoites transform back into cyst form through a process called encystation, becoming immediately infectious when passed through the stool or shortly after (Figure 4) (Hemphill, Müller e Müller, 2019). It is important to note that *C. parvum* is a coccidian parasite with a complex life cycle. After excystation, sporozoites are released and parasitize the epithelial cells of the GI tract where they undergo both asexual and sexual reproduction. Upon fertilization, oocyst develop and undergo sporulation, a process by which coccidian oocysts develop into a mature, infective form (Tandel *et al.*, 2019).

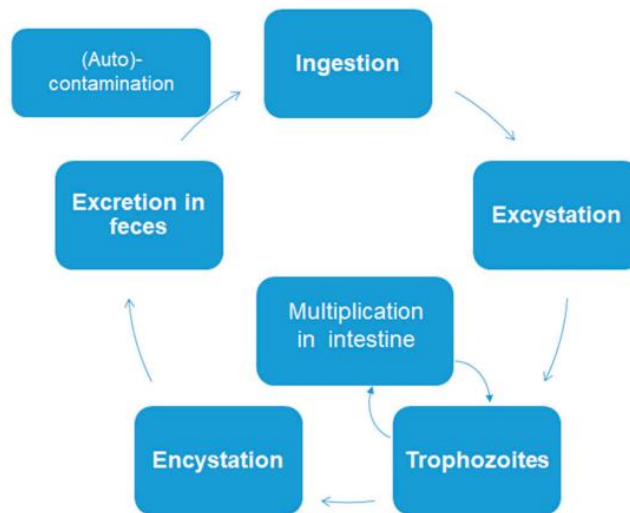


Figure 4: Simplified life cycle of *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, and *Giardia lamblia*. (Adapted from Hemphill, Müller e Müller, 2019).

The parasite-host relationship is highly complex, and at the present time is only partly understood. Therefore, to enhance understanding of this interaction some focus over the last few years has been on how enteric parasites interact with the commensal microbes within the hosts' GI tract. It has been proposed that the dynamic interplay between the protozoan parasite, host microbiota and immune system, may determine infection symptomatology, virulence, and outcome (Huth, von *et al.*, 2021). Immunity-microbiota interactions during the early stages of life have long-term consequences on immune homeostasis, susceptibility to infections and inflammatory disorders later in life. Alterations in the gut microbiota composition can affect systemic immunity against protozoan parasites and decrease resistance to infection in the intestinal lumen. Several lines of evidence suggest that the commensal microbes in the intestine influence the degree of infectivity and infection with the intestinal protozoa. *Entamoeba* is strongly associated with shifts in the composition of the gut microbiota and diversity, with an abundance of *Prevotellaceae* (Huth, von *et al.*, 2021; Ulsan Bagci e Caner, 2022). A prospective longitudinal study in a slum community in Bangladesh studied the natural history of *E. histolytica* among infants. The study reported that the prevalence of *E. histolytica* infection was prevalent in this population, and that symptomatic amebiasis was associated with both a high parasite burden and the composition of the microbiota, which showed increased levels of a pathobiont, *Provetella copri*. This pathobiont, associated with excessive immune activation, may favour the development of amebic diarrhoea upon *E. histolytica* infection. Since children in this study had had intense exposure to enteric infection, environmental enteropathy can occur. Therefore, intestinal dysbiosis, the domination of the gut environment by a pathobiont, and the inflammatory state of the gut can affect the virulence of an *E. histolytica*

infection (Gilchrist *et al.*, 2016). Repeated enteric infections during the first two years of life can result in impaired intestinal absorptive function, causing environmental enteropathy. Protozoal infections can directly affect the intestinal barrier by attaching to cell surface molecules, causing cell damage and apoptosis. Moreover, these parasites trigger immune responses in the host which can affect the gut microbiota, causing intestinal damage (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022). In this context, *G. lamblia* was found to interact with the gut microbiota, shifting immunopathology and infection outcomes. In fact, trophozoites may induce dysbiosis resulting in an immunological effect supporting infection (Hemphill, Müller e Müller, 2019; Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022).

4 Interplay between Intestinal Parasites, Gut Microbiota and Malnutrition in Children

The assembly of microbial communities within the GI tract during early childhood has a significant role in gut development, maturation, and immune system differentiation. Disruptions of this optimal microbial succession by IPIs may contribute to lifelong deficits in growth and development (Robertson *et al.*, 2019). As previously stated, IPIs are responsible for an altered microbiota composition, causing either an increase or decrease of certain species, thus compromising the host's ability to efficiently absorb nutrients and to maintain a healthy gut environment (Kane, Dinh e Ward, 2015). Apart from that, intestinal parasites also have immunomodulatory properties that interfere with the host immune response to ensure their persistence within the host. Persistent local gut inflammation resulting from environmental enteropathy, derived from the adaptive immune reaction, also cause disruption of nutrient absorption and gut integrity. Furthermore, competition between IPIs and beneficial gut bacteria can result in decreased availability of essential nutrients for the host. These interactions between intestinal parasites and the gut microbiota, and their combined effects, play a key role on children malnutrition (Kane *et al.*, 2015; Siagian, 2023).

Malnutrition is a significant global public health problem, which refers to deficiencies or excesses in nutrient intake, imbalance of essential nutrients or impaired nutrient utilization. Malnutrition presents in several forms, including undernutrition (underweight, wasting, stunting, and deficiencies in vitamins and minerals) (Siagian, 2023). Undernutrition is a lack of energy and nutrient intake in a person's diet and is a condition that can be further aggravated by the presence of IPIs, negatively impacting children growth and development. In order to assess the nutritional status of children, anthropometric measurements are commonly used. Wasting is defined as a low weight-for-height, associated with recent or severe weight loss. Stunting refers to a low height-for-age value and is a result of chronic and recurrent

undernutrition, whereas underweight is defined as low weight-for-age value. A child who is underweight may be stunted, wasted, or both (Fauziah *et al.*, 2022) (Siagian, 2023). Based on its aetiology, undernutrition is classified as acute or chronic. Inadequate food intake causes primary acute undernutrition in children, whilst secondary acute undernutrition is caused by abnormal nutrient loss, increased energy expenditure, or decreased food intake, and its commonly associated with underlying chronic conditions. On the other hand, chronic undernutrition is caused by a lack of particular nutrients during early life, which inhibits physical and cognitive growth. The most common indicator of chronic malnutrition is stunting (Kane *et al.*, 2015; Fauziah *et al.*, 2022). Worldwide, the prevalence of malnutrition in children under five years of age remain high. In 2020, 45.5 million wasted children and 149.2 million stunted children were reported, with the highest prevalence detected in West and Central Africa, East and Southern Africa, and South Asia (Fauziah *et al.*, 2022). IPIs have been reported as one of the contributing factors to malnutrition in preschool children worldwide. Enteric parasites can cause malnutrition by compromising gut epithelial barrier integrity and reducing nutrient absorption. On the other hand, malnutrition can also lead to fatal disruptions in the immune system, increasing a child's susceptibility to parasitic infections, perpetuating a vicious cycle of impaired immunity, recurrent infections, and worsening malnutrition (Toro-Londono *et al.*, 2019).

4.1 Reduced Nutrient Availability

There are several mechanisms by which the interaction between enteric parasites and the commensal microbes may cause or aggravate malnutrition in children, including poor uptake of nutrients resulting in a micronutrient deficiency (Opara, 2012). Infections with *G. lamblia* and the majority of STHs have been shown to alter the nutrient pool by affecting food intake, metabolism, and the micronutrient intake in the gut (Mrimi *et al.*, 2022). As these parasites reside in the small intestine, where digestion and absorption of nutrients occur, parasite-host nutrient competition cause nutrient deficiencies. *G. lamblia* resides in the lumen of the small intestine, and it survives and replicates by utilizing and sequestering nutrients, such as arginine, and bile, which is known to facilitate nutrient absorption. As a result, *G. lamblia* infection is frequently associated with nutrient deficiency, such as Vitamin A, an oil-soluble vitamin that requires bile acid to be released, and zinc, which plays a vital role in protein synthesis and cellular growth during childhood. Zinc deficiency can ultimately lead to poor weight and height gain, affecting the overall growth trend (Fauziah *et al.*, 2022; Mrimi *et al.*, 2022). Iron is a common deficient micronutrient and the leading cause of anaemia, especially among infants. An intense correlation between intestinal parasites and iron deficiency anaemia

was established, mainly caused by hookworm who use their teeth to get fixed into the host's intestinal mucosa, feeding on the blood of the host tissue leading to loss of iron and protein (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022). Alteration of the gut microbiota composition induced by IPIs can also impact the nutritional status of children. When parasitic infections disrupt the balance of the gut microbiota, it can lead to a decrease in abundance of the beneficial bacteria responsible for producing vitamins (B3, B5, B6, B12, biotin, tetrahydrofolate, and vitamin K) and for promoting the absorption of minerals, and pathogenic species may proliferate (Kane, Dinh e Ward, 2015).

Vitamins, A, C, D, E, B6, B12, folate, zinc, selenium, copper, and iron all have immunomodulatory properties and are essential for growth and development (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022). A study undertaken to assess the nutritional status of Nepalese children, demonstrated that deficiency of specific nutrients like Vitamin B12, iron and protein was strongly associated with stunting, a form of undernutrition. These nutrients are essential for physical growth and brain development, and deficiencies can lead to impairment of cognitive and neuromuscular functions (Ghosh, Chowdhury e Ghosh, 2012). When intestinal parasites establish themselves in the host's gut, they start consuming these nutrients for their own growth and reproduction, resulting in reduced nutrient availability for the host (Fauziah *et al.*, 2022). Moreover, intestinal parasites can also reduce food intake and increase nutrient wastage through vomiting, diarrhoea, and loss of appetite, impacting the nutritional status among children (Rajoo *et al.*, 2017).

During the first years of life, demand for nutrients is high, and if faced with poor nutrient intake children will be undernourished. Short or long periods of nutrient deficiencies can also affect the production and function of immune cells, weakening the host immune system, which leads to increasing susceptibility to infection, exacerbating malnutrition (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022; Fauziah *et al.*, 2022). Furthermore, immune activation, in response to parasitic infections, is both energetically and metabolically costly and this may directly divert calories and nutrients away from other physiological processes, such as linear growth, in an energetic trade-off, leading to stunting (Gabain, Ramsteijn e Webster, 2023). This view is supported by a study conducted by Urlacher *et al.* in Amazonian children, which demonstrated that an increase in total IgE level, antibody produced against parasites as an adaptive immune response, was associated with growth reductions (Urlacher *et al.*, 2018). Therefore, intestinal parasites may deplete amino acids by using them up as a source of nutrition, or via increased requirement by the immune system during infection, further depleting their availability. Essential amino acids are critical for cellular replication, and nucleic

acid and hormone biosynthesis, like insulin-like growth factor-I (IGF-I), playing a key role in child growth and development (Gabain, Ramsteijn e Webster, 2023).

4.2 Disruption of the Intestinal Epithelial Barrier

Parasites that infect the GI tract can disrupt intestinal structure and function, damaging the mucosa and interfering with the absorption of essential nutrients, contributing to malnutrition (Rajoo *et al.*, 2017). Malabsorption of nutrients can also occur due to gut inflammation and gut microbiota dysbiosis. IPIs often trigger immune response and gut inflammation, impairing nutrient absorption. For instance, exposure to *A. lumbricoides* antigens activate Th2 immune response, and stimulate immune cells, such as T helper cells, eosinophils, mast cells, and the release of specific cytokines, altering the gut microbiota balance (Kupritz *et al.*, 2021; Fauziah *et al.*, 2022). These events contribute to undernutrition by causing an overgrowth of pathogenic bacteria resulting in bile acid deconjugation on the epithelial surface of the gut, in other words, modification of bile acids, which are essential for digestion and absorption of fats. The cumulative effects of these actions result in local irritation and damage to the intestinal mucosa, compromising the intestine ability to absorb nutrients effectively, contributing to children malnutrition (Fauziah *et al.*, 2022). *G. lamblia* is another common parasite that disrupts the normal digestive and absorptive process in the small intestine, playing an important role in malnutrition (Bartelt e Sartor, 2015). During an infection, *G. lamblia* trophozoites attach themselves to the lining of the small intestine and cause chloride ion secretion, interfering with the normal functioning of the host's small intestine. *G. lamblia* trophozoites can damage the microvilli on the surface of the intestine lining, which impairs nutrients absorption, resulting in an accumulation of undigested carbohydrates. The accumulation of undigested carbohydrates and ion secretion create an osmotic gradient within the small intestine lumen, leading to water loss, intestinal distension, and rapid peristalsis. This chain of events causes malabsorptive and hypersecretory diarrhoeal disease (Fauziah *et al.*, 2022). Ultimately, repeated diarrhoeal episodes caused by *G. lamblia* infection can cause malnutrition in the form of wasting (Iddrisu *et al.*, 2021).

IPIs have been implicated in the aetiology of environmental enteric dysfunction (EED), which is an acquired subclinical enteropathy of the small intestine and is considered one of the leading causes of malnutrition (Iddrisu *et al.*, 2021). Furthermore, children who are undernourished and parasitized may have insufficient or rate-limiting stores of essential nutrients needed for the repair and maintenance of the intestinal mucosa, thus exacerbating the effects of EED. This condition is characterized by increased mucosal permeability, allowing microbes and microbial-associated macromolecules to translocate into the lamina propria,

triggering an immune response and leading to an influx of inflammatory cells. This sequence of events creates a self-perpetuating cycle of deteriorating barrier function, nutritional status, and chronic inflammation. Additionally, gut microbiota also plays a significant role in EED. Reduced gut epithelial surface area and increased inflammation caused by EED creates a gut environment that supports different microbial populations than those found in a healthy gut, whereas an imbalanced gut microbiota may exacerbate EED (Iddrisu *et al.*, 2021; Fauziah *et al.*, 2022). Changes in the intestinal structure recorded in EED during IPIs, like in *G. lamblia* infection, include, villus atrophy, causing them to become shorter and blunted, crypt hyperplasia, an increase in the number and depth of the invaginations in the intestinal lining between the villi, inflammatory cell infiltration, such as lymphocytes and plasma cells, damage to the microvilli and increased permeability (Figure 5) (Bartelt e Sartor, 2015; Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022).

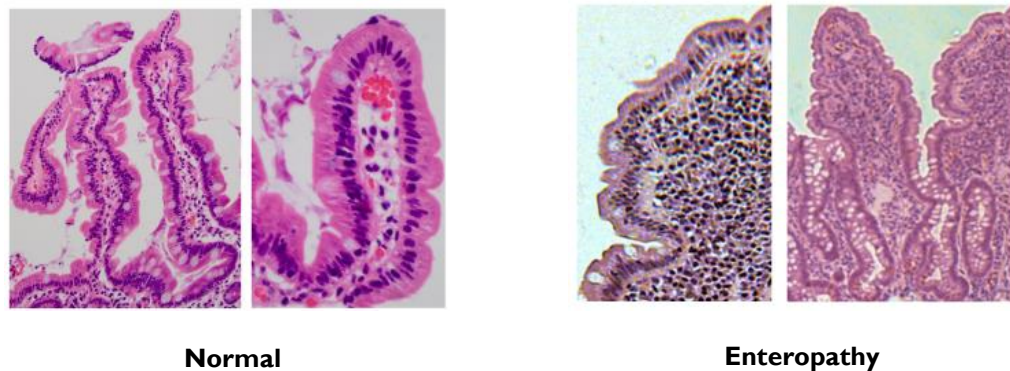


Figure 5: Histological changes of the small intestine in *G. lamblia* infection vary from normal histopathology (left) to villus shortening and chronic inflammatory infiltrate (enteropathy) (right). (Adapted from Bartelt e Sartor, 2015).

Therefore, EED which arises from parasitic infections and gut microbiota imbalances can cause disruption of the gut barrier function, leading to chronic inflammation and nutrient malabsorption, contributing to the development of malnutrition, and this, in turn, and lead to growth stunting in children (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022). Human height is determined, in part, by an individual's genotype, and by environmental factors, which influence phenotypic expression of that genotype (Gabain, Ramsteijn e Webster, 2023). Stunting is a visible indicator of a deficient environment often caused by chronic malnutrition and repeated parasitic infections (Mrimi *et al.*, 2022). Chronic malnutrition and recurrent infection, force the body to break down its own fat and muscle tissue to provide adequate energy and nutrients for basic functionality. This condition causes linear growth failure, iron deficiency anaemia, and weakened immunity, establishing a vicious cycle of increased risk of reinfection and severity (Fauziah *et al.*, 2022).

5 Intervention and Control Strategies

Interactions between helminthic and protozoan parasitic infections and the gut microbiota can occur very early in life, leading to adverse health implications, especially in LMICs. Understanding these interactions is important to effectively implement therapeutic interventions and prevention controls (Iddrisu *et al.*, 2021). Water, sanitation, and hygiene (WASH) interventions, dietary improvement, health education, and drug treatment may help break the transmission cycle (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022). *A. lumbricoides* is one of the main culprits of malnutrition in children under five years old. Mass deworming programs using albendazole, mebendazole, and ivermectin can be effective in reducing the burden of STHs (Fauziah *et al.*, 2022). Although, a network meta-analysis carried out by Welch *et al.* reported that, mass deworming alone is not sufficient to improve growth or cognition of children living in worm-endemic areas (Welch *et al.*, 2016). To address these multidimensional challenges an integrated approach is needed, this includes combining mass deworming programs with nutritional intervention programs, and the need to invest in interventions that provide better living conditions, access to clean water and sanitation (Fauziah *et al.*, 2022).

IPIs and vitamin A deficiency often coexists among children in LMICs, resulting in serious health consequences, such as impaired growth and weakened immune system. To overcome this deficiency, supplementation of deworming drugs with vitamin A might show synergistic health benefits, improving immune function and health outcomes in children (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022). Understanding how diet impacts the gut microbiota is also important to identify factors that counter malnutrition through microbiota driven effects. For example, high-fiber diets lead to enrichment of beneficial bacteria that help ferment SCFAs, which help improve gut barrier integrity (Fu *et al.*, 2022). Additionally, treatment of malnourished children with ready-to-use therapeutic food (RUFT) impacts the composition of the gut microbiota potentially improving resistance to parasitic infections. RUFT it's an energy dense, micronutrient paste made from peanuts, sugar, milk powder, oil, vitamins, and minerals, that allow malnourished children to gain weight quickly (Iddrisu *et al.*, 2021). RUFT treatment of severe protein malnutrition in Malawian twins from birth until 3 years of age resulted in the maturation of the gut microbiota, characterized by an increase in *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium prausnitzii* and *Lactobacillus* spp, and a reduction in Bacteroidetes, that could potentially lower the presence of harmful bacteria (Smith *et al.*, 2013). These changes are predicted to provide protection against enteropathogens by contributing to the production of antimicrobial peptides and supporting the stimulation of the immune system. Surprisingly, these gut microbiota modifications were only partially maintained once RUFT treatment was

withdrawn. This implies that continued nutritional interventions and monitoring is required to sustain gut microbiota improvements (Iddrisu *et al.*, 2021). It is possible that probiotic interventions may also help support the gut microbiota to combat IPIs and offer some benefits in managing malnutrition. Probiotics are defined as live microorganisms that are intended to have health benefits when consumed (Kane, Dinh e Ward, 2015). Certain probiotics species, including *Lactobacillus*, may help protect against helminthic infections. Previous studies suggest that protection by *Lactobacillus* may involve interaction with the immune system, inducing an effective Th2 immune response or helminth specific antibodies (Leung, Graham e Knowles, 2018). Similarly, several *Lactobacillus* strains, including *Lactobacillus casei*, have been shown to inhibit protozoan infection, for instance by reducing adherence of *G. lamblia* trophozoites to the mucosal surface (Shukla, Devi e Sehgal, 2008). However, it is worth noting that further studies are needed to explore how specific probiotic species enhance host immune response against IPIs (Leung, Graham e Knowles, 2018).

Poor WASH conditions are increasingly becoming a focus of targeted interventions aimed at improving nutritional status of children. Governments, donors, foundations, and non-governmental organizations (NGOs) are increasingly seeking to maximize health outcomes through greater integration and joint monitoring of nutrition and WASH conditions (Abou-Seri, Abdalgaber e Zahran, 2022; Mrimi *et al.*, 2022). Nutritionists are now collaborating with experts in the fields of WASH, and their combined effects are assisting regional programs in countries with high stunting rates. Access to clean water, improved sanitation facilities and education on proper hygiene are all fundamental WASH interventions, and its development and improvement can disrupt transmission of parasitic infections (Mrimi *et al.*, 2022). In addition, nutritional practices should be integrated with WASH efforts such as, improving nutrition of pregnant and lactating woman and appropriate complementary feeding at around 6 months of age. Implementing behaviour change by empowering communities with knowledge about WASH practices and nutrition is crucial to combat IPIs and improve nutritional status, especially among children (World Health Organization, 2015).

6 Conclusions

Gut microbiota imbalances and helminthic and protozoan parasitic infections have all been linked to nutritional consequences in children from LMICs. The interaction between these components have been the focus of extensive research in recent years, to outline successful intervention strategies to mitigate the adverse effects of IPIs on the gut microbiota and the nutritional status of children. Children in LMICs are more likely to contract parasitic infections due to a combination of factors, including immature immunity, exploratory behaviours, low SES, limited or no access to safe drinking water, healthcare, and sanitation facilities. Intestinal parasites may disrupt the normal gut microbiota composition, affecting early childhood physical growth and cognitive development. A healthy gut microbiota is essential to human health, performing a wide range of protective structural, and metabolic functions. When intestinal parasites establish themselves in a child's gut, they can induce changes in the gut microbiota diversity. STHs can contribute to an increase in *Prevotellaceae* and a decrease of *Bacteroidaceae* leading to shifts in the production of SCFAs, associated with gut barrier integrity. In the small intestine, parasite-nutrient competition also occurs, reducing availability of essential nutrients for the host, conveying nutrients away from child growth and development. Intestinal parasites also affect the hosts immune response through the production of metabolites and different excretory/secretory products with immunomodulatory capacities, promoting infectiveness, dissemination, and persistence of infection. Moreover, IPIs trigger persistent local gut inflammation, as a result of EED, deteriorating gut barrier function, leading to chronic inflammation and nutrient malabsorption. This chain of events causes malnutrition in children, in the form of undernutrition, by compromising intestinal epithelial barrier integrity, and reducing nutrient availability and absorption. A damaged intestinal mucosa may reduce a child's ability to extract and absorb nutrients from food and a decreased nutrient availability causes a lack of energy and nutrient intake by the host, impacting the nutritional status. These conditions, in turn, lead to significant growth retardation, impairment of cognitive functions, micronutrient deficiency, and weakened immunity, creating a cycle of increased risk of reinfection and severity.

Accordingly, intestinal parasite carriage, gut microbiota imbalances, micronutrient deficiency, and EED, interact through numerous pathways, that should be addressed concurrently to combat malnutrition among children in poor resource settings. As result, paving the way for implementing therapeutic and behavioural changes is critical for treating children with IPIs and improving their nutritional status. Suggested strategies include implementing routine screening for IPIs in stool, along with monitoring growth follow-up

among children in primary health care facilities and schools. Mass deworming programs using albendazole, mebendazole, and ivermectin, have shown promise in reducing infection, although their impact on mitigating adverse effects of IPIs remains limited. To overcome this is crucial to integrate mass deworming programs with nutritional interventions, such as the use of vitamin A supplementation, RUFT, and probiotics. Integrating WASH interventions into nutrition policies and programmes also provides a means to achieve greater health gains while also reinforcing the benefits of primary intervention. Additionally, monitoring and evaluating integrated WASH and nutrition programmes is needed to evaluate progress and to identify specific areas that need improvement. Therefore, with effective therapeutic and control measures children and their communities, particularly in resource-constrained settings, will have a greater opportunity for a better future.

References

ABOU-SERI, Hanan; ABDALGABER, Mohammad; ZAHRAN, Fatima - Enteric parasitic infections: From environmental enteric dysfunction to gut microbiota and childhood malnutrition. **Parasitologists United Journal**. . ISSN 2090-2646. 15:3 (2022) 216–223. doi: 10.21608/puj.2022.147176.1173.

AMARUDDIN, Aldian I. *et al.* - The Bacterial Gut Microbiota of Schoolchildren from High and Low Socioeconomic Status: A Study in an Urban Area of Makassar, Indonesia. **Microorganisms**. . ISSN 2076-2607. 8:6 (2020) 961. doi: 10.3390/microorganisms8060961.

ARRIETA, Marie-Claire *et al.* - The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. **Frontiers in Immunology**. . ISSN 1664-3224. 5:2014). doi: 10.3389/fimmu.2014.00427.

BARTELT, Luther A.; SARTOR, R. Balfour - Advances in understanding *Giardia*: determinants and mechanisms of chronic sequelae. **FI000Prime Reports**. . ISSN 20517599. 7:2015). doi: 10.12703/P7-62.

BERRILLI, Federica *et al.* - Interactions between parasites and microbial communities in the human gut. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. . ISSN 2235-2988. 2:2012). doi: 10.3389/fcimb.2012.00141.

BERRY, Alexander S. F. *et al.* - Natural Infection with *Giardia* Is Associated with Altered Community Structure of the Human and Canine Gut Microbiome. **mSphere**. . ISSN 2379-5042. 5:4 (2020). doi: 10.1128/mSphere.00670-20.

BETHONY, Jeffrey *et al.* - Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. **The Lancet**. . ISSN 01406736. 367:9521 (2006) 1521–1532. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68653-4.

BEYHAN, Yunus E.; YILDIZ, Muhammed R. - Microbiota and parasite relationship. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**. . ISSN 07328893. 106:4 (2023) 115954. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115954.

BHARTI, Bhavneet; BHARTI, Sahul; KHURANA, Sumeeta - Worm Infestation: Diagnosis, Treatment and Prevention. **The Indian Journal of Pediatrics**. . ISSN 0019-5456. 85:11 (2018) 1017–1024. doi: 10.1007/s12098-017-2505-z.

BOREWICZ, Klaudyna *et al.* - The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. **Scientific Reports**. . ISSN 2045-2322. 9:1 (2019) 2434. doi: 10.1038/s41598-018-38268-x.

BRIGHTMAN, Christopher - Amoebiasis, cryptosporidiosis and giardiasis. **Trends in Urology & Men's Health**. . ISSN 2044-3730. 12:6 (2021) 23–27. doi: 10.1002/tre.828.

CASTAÑEDA, Sergio; PANIZ-MONDOLFI, Alberto; RAMÍREZ, Juan David - Detangling the Crosstalk Between Ascaris, Trichuris and Gut Microbiota: What's Next? **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. . ISSN 2235-2988. 12:2022). doi: 10.3389/fcimb.2022.852900.

CHELKEBA, Legese *et al.* - Epidemiology of intestinal parasitic infections in preschool and school-aged Ethiopian children: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**. . ISSN 1471-2458. 20:1 (2020) 117. doi: 10.1186/s12889-020-8222-y.

CHONG, Chun Wie *et al.* - Effect of ethnicity and socioeconomic variation to the gut microbiota composition among pre-adolescent in Malaysia. **Scientific Reports**. . ISSN 2045-2322. 5:1 (2015) 13338. doi: 10.1038/srep13338.

COYTE, Katharine Z.; SCHLUTER, Jonas; FOSTER, Kevin R. - The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. **Science**. . ISSN 0036-8075. 350:6261 (2015) 663–666. doi: 10.1126/science.aad2602.

DAVIS, Erin C. *et al.* - Microbiome Composition in Pediatric Populations from Birth to Adolescence: Impact of Diet and Prebiotic and Probiotic Interventions. **Digestive Diseases and Sciences**. . ISSN 0163-2116. 65:3 (2020) 706–722. doi: 10.1007/s10620-020-06092-x.

DEBASH, Habtu; ALEMU, Megbaru; BISETEGN, Habtye - The prevalence of intestinal parasites, undernutrition and their associated risk factors among school-age children in Sekota Town, Northeast Ethiopia: A community-based cross-sectional study. **Health Science Reports**. . ISSN 2398-8835. 6:3 (2023). doi: 10.1002/hsr2.1137.

DOGRA, Shaillay *et al.* - Dynamics of Infant Gut Microbiota Are Influenced by Delivery Mode and Gestational Duration and Are Associated with Subsequent Adiposity. **mBio**. . ISSN 2161-2129. 6:1 (2015). doi: 10.1128/mBio.02419-14.

DOMINGUEZ-BELLO, Maria G. *et al.* - Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proceedings**

of the **National Academy of Sciences**. . ISSN 0027-8424. 107:26 (2010) 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.

DOUGLAS, Angela E.; WERREN, John H. - Holes in the Hologenome: Why Host-Microbe Symbioses Are Not Holobionts. **mBio**. . ISSN 2161-2129. 7:2 (2016). doi: 10.1128/mBio.02099-15.

DZIDIC, Majda *et al.* - Allergy development is associated with consumption of breastmilk with a reduced microbial richness in the first month of life. **Pediatric Allergy and Immunology**. . ISSN 0905-6157. 31:3 (2020) 250–257. doi: 10.1111/pai.13176.

ELLWANGER, Joel Henrique; CAVALLERO, Serena - Editorial: Soil-transmitted helminth infections from a One Health perspective. **Frontiers in Medicine**. . ISSN 2296-858X. 10:2023). doi: 10.3389/fmed.2023.1167812.

ELMONIR, Walid *et al.* - Prevalence of intestinal parasitic infections and their associated risk factors among preschool and school children in Egypt. **PLOS ONE**. . ISSN 1932-6203. 16:9 (2021) e0258037. doi: 10.1371/journal.pone.0258037.

FAUZIAH, Nisa *et al.* - Intestinal Parasitic Infection and Nutritional Status in Children under Five Years Old: A Systematic Review. **Tropical Medicine and Infectious Disease**. . ISSN 2414-6366. 7:11 (2022) 371. doi: 10.3390/tropicalmed7110371.

FILIPPO, Carlotta DE *et al.* - Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. . ISSN 0027-8424. 107:33 (2010) 14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.

FOSTER, Kevin R. *et al.* - The evolution of the host microbiome as an ecosystem on a leash. **Nature**. . ISSN 0028-0836. 548:7665 (2017) 43–51. doi: 10.1038/nature23292.

FU, Jiongxing *et al.* - Dietary Fiber Intake and Gut Microbiota in Human Health. **Microorganisms**. . ISSN 2076-2607. 10:12 (2022) 2507. doi: 10.3390/microorganisms10122507.

GABAIN, Isobel L.; RAMSTEIJN, Anouschka S.; WEBSTER, Joanne P. - Parasites and childhood stunting – a mechanistic interplay with nutrition, anaemia, gut health, microbiota, and epigenetics. **Trends in Parasitology**. . ISSN 14714922. 39:3 (2023) 167–180. doi: 10.1016/j.pt.2022.12.004.

GHOSH, Arijit; CHOWDHURY, Sutanu Dutta; GHOSH, Tusharkanti - Undernutrition in Nepalese children: a biochemical and haematological study. **Acta Paediatrica**. . ISSN 08035253. 101:6 (2012) 671–676. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02613.x.

GIBSON, Glenn R. et al. - Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. . ISSN 1759-5045. 14:8 (2017) 491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.

GILCHRIST, Carol A. et al. - Role of the Gut Microbiota of Children in Diarrhea Due to the Protozoan Parasite *Entamoeba histolytica*. **Journal of Infectious Diseases**. . ISSN 0022-1899. 213:10 (2016) 1579–1585. doi: 10.1093/infdis/jiv772.

GUARALDI, Federica; SALVATORI, Guglielmo - Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. . ISSN 2235-2988. 2:2012). doi: 10.3389/fcimb.2012.00094.

GUERNIER, Vanina et al. - Gut microbiota disturbance during helminth infection: can it affect cognition and behaviour of children? **BMC Infectious Diseases**. . ISSN 1471-2334. 17:1 (2017) 58. doi: 10.1186/s12879-016-2146-2.

HARHAY, Michael O.; HORTON, John; OLLIARO, Piero L. - Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children. **Expert Review of Anti-infective Therapy**. . ISSN 1478-7210. 8:2 (2010) 219–234. doi: 10.1586/eri.09.119.

HEMPHILL; MÜLLER; MÜLLER - Comparative Pathobiology of the Intestinal Protozoan Parasites *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, and *Cryptosporidium parvum*. **Pathogens**. . ISSN 2076-0817. 8:3 (2019) 116. doi: 10.3390/pathogens8030116.

HUTH, Sebastian VON et al. - Intestinal protozoan infections shape fecal bacterial microbiota in children from Guinea-Bissau. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. . ISSN 1935-2735. 15:3 (2021) e0009232. doi: 10.1371/journal.pntd.0009232.

IDDRISU, Ishawu et al. - Malnutrition and Gut Microbiota in Children. **Nutrients**. . ISSN 2072-6643. 13:8 (2021) 2727. doi: 10.3390/nu13082727.

IYENGAR, Shuba R.; WALKER, W. A. - Immune Factors in Breast Milk and the Development of Atopic Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**. . ISSN 0277-2116. 55:6 (2012) 641–647. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182617a9d.

JEONG, Sujin - Factors influencing development of the infant microbiota: from prenatal period to early infancy. **Clinical and Experimental Pediatrics**. . ISSN 2713-4148. 65:9 (2022) 438–447. doi: 10.3345/cep.2021.00955.

KANE, Anne V.; DINH, Duy M.; WARD, Honorine D. - Childhood malnutrition and the intestinal microbiome. **Pediatric Research**. . ISSN 0031-3998. 77:1–2 (2015) 256–262. doi: 10.1038/pr.2014.179.

KANTZANO, Maria *et al.* - Prevalence of Intestinal Parasitic Infections among Children in Europe over the Last Five Years. **Tropical Medicine and Infectious Disease**. . ISSN 2414-6366. 6:3 (2021) 160. doi: 10.3390/tropicalmed6030160.

KOENIG, Jeremy E. *et al.* - Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. . ISSN 0027-8424. 108:supplement_1 (2011) 4578–4585. doi: 10.1073/pnas.1000081107.

KOH, Ara *et al.* - From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. **Cell**. . ISSN 00928674. 165:6 (2016) 1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.

KUPRITZ, Jonah *et al.* - Helminth-Induced Human Gastrointestinal Dysbiosis: a Systematic Review and Meta-Analysis Reveals Insights into Altered Taxon Diversity and Microbial Gradient Collapse. **mBio**. . ISSN 2150-7511. 12:6 (2021). doi: 10.1128/mBio.02890-21.

LAURSEN, Martin Frederik - Gut Microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood. **Annals of Nutrition and Metabolism**. . ISSN 0250-6807. 77:Suppl. 3 (2021) 21–34. doi: 10.1159/000517912.

LEE, Soo Ching *et al.* - Helminth Colonization Is Associated with Increased Diversity of the Gut Microbiota. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. . ISSN 1935-2735. 8:5 (2014) e2880. doi: 10.1371/journal.pntd.0002880.

LEUNG, Jacqueline M.; GRAHAM, Andrea L.; KNOWLES, Sarah C. L. - Parasite-Microbiota Interactions With the Vertebrate Gut: Synthesis Through an Ecological Lens. **Frontiers in Microbiology**. . ISSN 1664-302X. 9:2018). doi: 10.3389/fmicb.2018.00843.

LLINÁS-CABALLERO, Kevin; CARABALLO, Luis - Helminths and Bacterial Microbiota: The Interactions of Two of Humans’ “Old Friends”. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 1422-0067. 23:21 (2022) 13358. doi: 10.3390/ijms232113358.

LOUKAS, Alex; MAIZELS, Rick M.; HOTEZ, Peter J. - The yin and yang of human soil-transmitted helminth infections. **International Journal for Parasitology**. . ISSN 00207519. 51:13–14 (2021) 1243–1253. doi: 10.1016/j.ijpara.2021.11.001.

LOZUPONE, Catherine A. *et al.* - Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**. . ISSN 0028-0836. 489:7415 (2012) 220–230. doi: 10.1038/nature11550.

LOZUPONE, Catherine A. *et al.* - Meta-analyses of studies of the human microbiota. **Genome Research**. . ISSN 1088-9051. 23:10 (2013) 1704–1714. doi: 10.1101/gr.151803.112.

MIDHA, Ankur *et al.* - Trilateral Relationship: Ascaris, Microbiota, and Host Cells. **Trends in Parasitology**. . ISSN 14714922. 37:3 (2021) 251–262. doi: 10.1016/j.pt.2020.09.002.

MRIMI, Emmanuel C. *et al.* - Malnutrition, anemia, micronutrient deficiency and parasitic infections among schoolchildren in rural Tanzania. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. . ISSN 1935-2735. 16:3 (2022) e0010261. doi: 10.1371/journal.pntd.0010261.

NEL VAN ZYL, Kristien *et al.* - Association between clinical and environmental factors and the gut microbiota profiles in young South African children. **Scientific Reports**. . ISSN 2045-2322. 11:1 (2021) 15895. doi: 10.1038/s41598-021-95409-5.

OBERMAJER, Tanja *et al.* - Microbes in Infant Gut Development: Placing Abundance Within Environmental, Clinical and Growth Parameters. **Scientific Reports**. . ISSN 2045-2322. 7:1 (2017) 11230. doi: 10.1038/s41598-017-10244-x.

OPARA, Kenneth - The Impact of Intestinal Parasitic Infections on the Nutritional Status of Rural and Urban School-Aged Children in Nigeria. **International Journal of MCH and AIDS (IJMA)**. . ISSN 21618674. 1:1 (2012). doi: 10.21106/ijma.8.

PARKIN, Kimberley *et al.* - Risk Factors for Gut Dysbiosis in Early Life. **Microorganisms**. . ISSN 2076-2607. 9:10 (2021) 2066. doi: 10.3390/microorganisms9102066.

PARTIDA-RODRIGUEZ, Oswaldo *et al.* - Exposure to Parasitic Protists and Helminths Changes the Intestinal Community Structure of Bacterial Communities in a Cohort of Mother-Child Binomials from a Semirural Setting in Mexico. **mSphere**. . ISSN 2379-5042. 6:4 (2021). doi: 10.1128/mSphere.00083-21.

PETERSON, Lance W.; ARTIS, David - Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. **Nature Reviews Immunology**. . ISSN 1474-1733. 14:3 (2014) 141–153. doi: 10.1038/nri3608.

PHAM, Van T. *et al.* - Early colonization of functional groups of microbes in the infant gut. **Environmental Microbiology**. . ISSN 14622912. 18:7 (2016) 2246–2258. doi: 10.1111/1462-2920.13316.

PRENDERGAST, Andrew J.; HUMPHREY, Jean H. - The stunting syndrome in developing countries. **Paediatrics and International Child Health**. . ISSN 2046-9047. 34:4 (2014) 250–265. doi: 10.1179/2046905514Y.0000000158.

PROMMI, Ajala *et al.* - Intestinal parasites in rural communities in Nan Province, Thailand: changes in bacterial gut microbiota associated with minute intestinal fluke infection. **Parasitology**. . ISSN 0031-1820. 147:9 (2020) 972–984. doi: 10.1017/S0031182020000736.

QIN, Junjie *et al.* - A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**. . ISSN 0028-0836. 464:7285 (2010) 59–65. doi: 10.1038/nature08821.

RAJOO, Yamuna *et al.* - Neglected Intestinal Parasites, Malnutrition and Associated Key Factors: A Population Based Cross-Sectional Study among Indigenous Communities in Sarawak, Malaysia. **PLOS ONE**. . ISSN 1932-6203. 12:1 (2017) e0170174. doi: 10.1371/journal.pone.0170174.

ROBERTSON, Ruairi C. *et al.* - The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. **Trends in Microbiology**. . ISSN 0966842X. 27:2 (2019) 131–147. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008.

ROSA, Bruce A. *et al.* - Differential human gut microbiome assemblages during soil-transmitted helminth infections in Indonesia and Liberia. **Microbiome**. . ISSN 2049-2618. 6:1 (2018) 33. doi: 10.1186/s40168-018-0416-5.

RUTAYISIRE, Erigene *et al.* - The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. **BMC Gastroenterology**. . ISSN 1471-230X. 16:1 (2016) 86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0.

SCHLOSSER-BRANDENBURG, Josephine *et al.* - Infection with soil-transmitted helminths and their impact on coinfections. **Frontiers in Parasitology**. . ISSN 2813-2424. 2:2023). doi: 10.3389/fpara.2023.1197956.

SCHOLTENS, Petra A. M. J. *et al.* - The Early Settlers: Intestinal Microbiology in Early Life. **Annual Review of Food Science and Technology**. . ISSN 1941-1413. 3:1 (2012) 425–447. doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120.

SCHULFER, Anjelique; BLASER, Martin J. - Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. **PLOS Pathogens**. . ISSN 1553-7374. 11:7 (2015) e1004903. doi: 10.1371/journal.ppat.1004903.

SHUKLA, Geeta; DEVI, Pushpa; SEHGAL, Rakesh - Effect of Lactobacillus casei as a Probiotic on Modulation of Giardiasis. **Digestive Diseases and Sciences**. . ISSN 0163-2116. 53:10 (2008) 2671–2679. doi: 10.1007/s10620-007-0197-3.

SIAGIAN, Forman Erwin - Role of Intestinal Parasitic Infection in Stunting. **South Asian Journal of Research in Microbiology**. . ISSN 2582-1989. 15:2 (2023) 41–50. doi: 10.9734/sajrm/2023/v15i2285.

SMITH, Michelle I. *et al.* - Gut Microbiomes of Malawian Twin Pairs Discordant for Kwashiorkor. **Science**. . ISSN 0036-8075. 339:6119 (2013) 548–554. doi: 10.1126/science.1229000.

TANDEL, Jayesh *et al.* - Life cycle progression and sexual development of the apicomplexan parasite *Cryptosporidium parvum*. **Nature Microbiology**. . ISSN 2058-5276. 4:12 (2019) 2226–2236. doi: 10.1038/s41564-019-0539-x.

THURSBY, Elizabeth; JUGE, Nathalie - Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical Journal**. . ISSN 0264-6021. 474:11 (2017) 1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.

TORO-LONDONO, Miguel A. *et al.* - Intestinal parasitic infection alters bacterial gut microbiota in children. **PeerJ**. . ISSN 2167-8359. 7:2019) e6200. doi: 10.7717/peerj.6200.

ULUSAN BAGCI, Ozlem; CANER, Ayse - The interaction of gut microbiota with parasitic protozoa. **Journal of Parasitic Diseases**. . ISSN 0971-7196. 46:1 (2022) 8–11. doi: 10.1007/s12639-021-01443-5.

URLACHER, Samuel S. *et al.* - Tradeoffs between immune function and childhood growth among Amazonian forager-horticulturalists. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. . ISSN 0027-8424. 115:17 (2018). doi: 10.1073/pnas.1717522115.

WELCH, Vivian A. *et al.* - Deworming and adjuvant interventions for improving the developmental health and well-being of children in low- and middle-income countries: a

systematic review and network meta-analysis. **Campbell Systematic Reviews**. . ISSN 1891-1803. 12:1 (2016) 1–383. doi: 10.4073/csr.2016.7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **IMPROVING NUTRITION OUTCOMES WITH BETTER WATER, SANITATION AND HYGIENE: PRACTICAL SOLUTIONS FOR POLICIES AND PROGRAMMES**. [Consultado a 12 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/improving-nutrition-outcomes-with-better-wash_9789241565103_eng.pdf

WU, Hsin-Jung; WU, Eric - The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. **Gut Microbes**. . ISSN 1949-0976. 3:1 (2012) 4–14. doi: 10.4161/gmic.19320.

YANG, Irene et al. - The Infant Microbiome. **Nursing Research**. . ISSN 0029-6562. 65:1 (2016) 76–88. doi: 10.1097/NNR.000000000000133.

YATSUNENKO, Tanya et al. - Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**. . ISSN 0028-0836. 486:7402 (2012) 222–227. doi: 10.1038/nature11053.

YOUSOF, Hebat-Allah S. A. - **INTESTINAL PARASITES-GUT MICROBIOTA INTERACTIONS: A REVIEW**. [Consultado a 20 de julho de 2023] Disponível em: <https://orcid.org/0000-0001-7214-0991>