



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Cristiana Isabel Lima Cabral

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Microbiota e a Relação com o Cancro e a Resposta à Terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Cremilde Barreiro, da Dra. Capitolina Pinho e da Dra. Cátia Domingues e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Imagem de capa retirada de:

<https://www.biocote.com/blog/human-microbiome-human-health/>

Cristiana Isabel Lima Cabral

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A microbiota e a relação com o cancro e a resposta à terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dr.^a Cremilde Barreiro, Dr.^a Capitolina Pinho e da Dr.^a Cátia Sofia da Costa Domingues e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



Eu, Cristiana Isabel Lima Cabral, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013149669, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A microbiota e a relação com o cancro e a resposta à terapêutica” 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 a informação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de setembro de 2018.

Cristiana Isabel Lima Cabral

(Cristiana Isabel Lima Cabral)

AGRADECIMENTOS

Aos meus Pais, que lhes devo a vida e me deram a educação e formação necessárias para ultrapassar todos os obstáculos ao longo da vida e ao longo desta caminhada! Coimbra tanto mudou a minha vida como mudou a vossa, para sempre, e isso foi a maior demonstração de amor! Quero ser como vocês! Obrigada pela força que demonstraram sempre! Pelas palavras! Pelo carinho! Pela transmissão de energia e profissionalismo! Pelo amor sem fim!

Ao meu Irmão, obrigada por ouvir todas as lamentações, pelos conselhos, pelos festejos e por entender o que os pais nunca entendiam! Já acabei a minha jornada e espero daqui a uns anos ver-te acabar a tua e que sejamos sempre o orgulho dos pais! Serás para sempre o meu pequenino!

Aos meus avós, por me fazerem as vontades desde que me lembro e por me defenderem sempre das ofensas dos pais! Obrigada por tudo!

Ao meu Jorge, por me ter conseguido aturar mais estes cinco anos e pelas horas ao telefone que passou comigo! Obrigada pelas visitas, pelas surpresas, pela força e paciência nas alturas mais difíceis, apesar da distância! Foi graças a ti que consegui manter a minha sanidade mental ao longo destes cinco anos e que me tornei na mulher que sou hoje! Amo-te!

À restante família por me dar um aconchego extra quando os meus pais não estavam presentes e por terem ouvido os meus problemas e me terem aconselhado sempre!

Aos amigos de Alpiarça, por compreenderem a minha ausência em muitos dos momentos e pelas visitas anuais durante a Queima, que permitia juntar o útil ao agradável! Se já somos amigos à mais de 7 anos, é provável que dure uma vida inteira, e disso não tenho dúvidas!

Aos amigos de Coimbra, que permitiram que a minha estadia por Coimbra se tornasse inesquecível! À Joana, por aturar todas as minhas coisas e pelos desatinos mútuos, que não passavam de demonstrações de amor! À Sara, por ser melhor colega de casa do mundo e por estar sempre lá quando mais precisava!

Aos Professores Doutores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me transmitirem todos os conhecimentos que me permitiram chegar até onde cheguei hoje!

À Dr.^a Cátia Domingues, por todos os conselhos e anotações importantes, por todo o apoio e por toda a disponibilidade! A sua ajuda foi essencial!

A toda a equipa do Hospital Distrital de Santarém por me terem ensinado tudo o que se passa numa farmácia hospitalar! Um obrigada especial à Dr.^a Cremilde e ao Dr. João Cotrim!

A toda a equipa da Farmácia Figueiredo, por me terem acolhido durante quatro meses e me ajudarem a ultrapassar algumas barreiras! Não esqueço os colegas de estágio, Kevin e Tânia que me aturaram sempre e sei que vão ficar para a vida!

Um obrigado é pouco a todos estes com quem partilhei esta etapa tão feliz da minha vida académica!

ÍNDICE

PARTE I: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	9
1. Introdução.....	12
2. Descrição Geral dos Serviços Farmacêuticos do HDS	12
3. Análise SWOT	13
PONTOS FORTES	14
I. Formação multidisciplinar do MICF	14
II. Estagiária única	14
III. Diálogo e dúvidas com a orientadora e restantes membros da equipa.....	14
IV. Espírito de Organização e disponibilidade de materiais	15
PONTOS FRACOS	15
I. Introversão pessoal	15
II. Desconhecimento do uso de termos específicos e siglas.....	16
OPORTUNIDADES	16
I. Conhecimento da Gestão e acondicionamento dos medicamentos.....	16
II. Conhecimento dos diversos locais	20
III. Estadia no Ambulatório	22
IV. Área da Informação sobre Medicamentos e Dispositivos Médicos.....	22
V. Conhecimento da Terapia Antirretroviral combinada	23
VI. Acompanhamento da área da Farmacotecnia.....	23
VII. Acompanhamento Visual da Área da Farmacocinética.....	25
PONTOS FRACOS	25
I. Fraco domínio do SGICM.....	25
II. Pouca comunicação com o doente internado	26
III. Reduzido número de Farmacêuticos	26
4. Casos Clínicos.....	27
5. Conclusão	28

6. Bibliografia.....	29
7. Anexos.....	30
PARTE II: Relatório de estágio em Farmácia Comunitária.....	36
1. Introdução.....	38
2. A Farmácia Figueiredo.....	38
3. Análise SWOT	39
PONTOS FORTES.....	40
I. Background.....	40
II. Contributo da Equipa.....	40
III. Planificação do estágio	40
IV. Capacidade de organização.....	41
V. Estratégias de Marketing	42
VI. Tentativas de <i>Cross Selling</i>	42
VII. Transparência com o utente	43
PONTOS FRACOS.....	43
I. Insegurança inicial e falta de confiança	43
II. Línguas estrangeiras.....	44
III. Aconselhamento de certos produtos.....	44
OPORTUNIDADES.....	44
I. Localização e heterogeneidade dos clientes	44
II. Comunicação com diversas áreas	45
III. Sistema Kaizen.....	45
IV. Prestação de diversos serviços	46
V. Preparação Individualizada da medicação	47
IV. Relação com Homeopatia e Fitoterapia	48
V. Formação adicional.....	50
PONTOS FRACOS.....	51
I. Receitas Manuais e Materializadas.....	51

II. Rotura de <i>stocks</i>	51
III. Concorrência com as grandes superfícies comerciais.....	52
4. Conclusão	53
5. Bibliografia.....	54
6. Anexos.....	55
PARTE III: A microbiota e a relação com o cancro e a resposta à terapêutica ...	56
1. Introdução.....	60
2. Microbiota humana, disbiose e cancro.....	62
2.1. CANCRO ORAL.....	65
2.1. CANCROS DO TRATO GASTROINTESTINAL.....	67
2.1.1. Cancro do esófago	67
2.1.2. Cancro do estômago.....	67
2.1.3. Cancro colo-retal.....	68
3. Influência da microbiota no tratamento do cancro.....	68
3.1. QUIMIOTERAPIA.....	69
3.1.1. Compostos à base de platina – Oxiplatina e Cisplatina.....	69
3.1.2. Agentes alquilantes – Ciclofosfamida	70
3.1.3. Irinotecan.....	70
3.2. RADIOTERAPIA	71
3.3. IMUNOTERAPIA.....	72
3.3.1. Tratamento intratumoral com o agonista de TLR9 - CpG-oligodesoxinucleótido	73
3.3.2. Tratamento com anti-CTLA-4.....	74
3.3.3. Tratamento com anti- PDL1	74
4. A microbiota como terapêutica alvo.....	75
5. Conclusão	75
6. Bilbiografia.....	77

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELA

Figura 1: O microbioma humano é personalizado.....	62
Figura 2: A contribuição da microbiota no desenvolvimento de tumores sólidos das mucosas humanas.....	66
Figura 3: Influência da microbiota na eficácia da quimioterapia.....	73
Figura 4: Influência da microbiota na eficácia da imunoterapia.....	74
Tabela I: Microorganismos designados como Classe I (carcinogénicos) pela <i>International Agency for Cancer Research</i> (IARC).....	66

PARTE I

**Relatório de estágio em Farmácia
Hospitalar**

Abreviaturas

CAPS: Catálogo de Aproveitamento Público de Saúde

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

CIM: Centro de Informação de Medicamentos

DGS: Direção Geral de Saúde

FDS: *Fast Dispensing System*

FEC: Epirrubicina + Ciclofosfamida + 5-Fluorouracilo

FHNM: Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

FOLFIRI: 5-Fluorouracilo+ Florinato cálcio + Irinotecano

FOLFOX: 5-Fluorouracilo +Florinato de cálcio + Oxiplatina

HDS: Hospital Distrital de Santarém

LASA: *Look Alike Sound Alike*

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PKS: *Pharmacokinetic Software*

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SABA: solução antisséptica de base alcoólica

SF: Serviços Farmacêuticos

SGICM: Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TARc: Terapêutica anti-retroviral combinada

VHC: Vírus da Hepatite C

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

I. Introdução

O farmacêutico é o profissional de saúde especialista do medicamento, porém, o Farmacêutico Hospitalar insere-se numa realidade diferente do Farmacêutico Comunitário, uma vez que integra uma vasta equipa multidisciplinar, trabalhando assim de forma mais direta com outros profissionais de saúde. Tendo em conta que os hospitais são um local que recebe vários doentes com diferentes patologias e num estado mais debilitado do que os que frequentam a farmácia de oficina, o farmacêutico hospitalar tem nas suas mãos o compromisso de assegurar que a qualidade de vida do doente não é prejudicada pela administração ou cedência incorreta dos diferentes produtos medicamentosos. Assim sendo, como farmacêutico que é, cabe-lhe a ele garantir o uso racional dos medicamentos, permitindo assim um melhor acompanhamento do doente no hospital.

Apesar do principal papel do Farmacêutico Hospitalar se recair na boa manutenção ou melhoramento da saúde do doente, este profissional tem um leque amplo de atividades, as quais é importante saber dominá-las, tais como: Gestão e Aquisição dos Medicamentos, Controlo Qualidade Serviços, Preparação e Manipulação, Análise e Controlo Qualidade, Informação de Medicamentos, Participação em Comissões Clínicas, Farmacocinética e Monitorização Clínica, Análise Farmacoeconómica, Estudos Utilização Medicamentos, entre outras.

Assim sendo, tendo a oportunidade de realizar estágio curricular em Farmácia Hospitalar, considero desafiante esta escolha, uma vez que permite conhecer mais uma área na qual o Farmacêutico se integra e desempenha um papel fundamental.

O presente relatório irá ter como molde a análise SWOT, sendo possível identificar os pontos fracos e pontos fortes da realização do estágio, tal como as oportunidades e ameaças que pude constatar ao longo dos dois meses de aprendizagem.

2. Descrição Geral dos Serviços Farmacêuticos do HDS

Os Serviços Farmacêuticos do Hospital Distrital de Santarém encontram-se localizados no piso 0 do hospital funcionando das 9h às 17h, todos os dias do ano, exceto fins-de-semana e feriados, não sendo assegurada a presença de um Farmacêuticos ou Técnico durante os restantes períodos de tempo.

A equipa é constituída pelo seu Diretor Técnico, Dr. João Cotrim e ainda por 7 Farmacêuticos Hospitalares, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos e por Administrativas.

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta usada para fazer uma análise de determinado cenário, neste caso, o estágio curricular.

A análise do ambiente interno vai determinar os pontos fortes e os pontos fracos deste estágio, sendo definido como o que depende apenas de mim. Reconhecer os pontos fracos é a chave para os tornar fortes e os pontos fortes terão de ser trabalhados, para não se tornarem fracos.

Por outro lado, a análise externa determina as oportunidades e ameaças e estes são caracterizados por não depender apenas de mim. A estratégia é estar atento às ameaças que nos rodeiam, para que consigamos evoluir.

Análise Interna	PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
	Formação multidisciplinar do MICF	Introversão pessoal
	Estagiária única	Desconhecimento de termos específicos e siglas
	Diálogo e dúvidas com orientadora de estágio	
	Espírito de Organização e disponibilidade de materiais	
Análise Externa	OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
	Conhecimento da Gestão e acondicionamento dos medicamentos	Fraco domínio do SGICM
	Conhecimento de diversos locais	Pouca comunicação com o doente internado
	Estadia no ambulatório	Reduzido número de Farmacêuticos
	Área da Informação sobre Medicamentos e Dispositivos Médicos	
	Conhecimento da Terapêutica Antirretroviral Combinada	
	Acompanhamento da área da farmacotecnia	
Acompanhamento visual da farmacocinética		

PONTOS FORTES

I. Formação multidisciplinar do MICF

Ao longo do estágio pude aplicar o conhecimento adquirido ao longo do MICF, através das várias unidades curriculares, o que me permitiu um maior conhecimento, tanto do perfil dos doentes como do funcionamento da Farmácia Hospitalar em si.

Nos primeiros dias de estágio, sob a orientação da Dr.^a Cremilde, foram-me dadas várias prescrições de diferentes doentes com determinadas patologias, cujo objetivo era analisar os fármacos prescritos pelo médico, de modo a ficar com uma noção do tipo de medicamentos usados nas diferentes patologias. Apesar de relembrar os conhecimentos adquiridos nas diferentes unidades curriculares (Farmacologia Geral, Fisiopatologia Clínica, Farmacologia I, Farmacologia II, Farmacoterapia, Farmácia Clínica), foi também possível consolidá-los através da consulta de informação no Prontuário Terapêutico e no respetivo RCM.

Tendo em conta que analisei a medicação de doentes com VIH, o conhecimento adquirido em Virologia também foi importante para me poder integrar dentro do tema.

A unidade curricular Sociologia da Saúde também me permitiu compreender melhor o comportamento de diferentes doentes, quer no ambulatório, quer no Hospital de dia de Oncologia ou nos Internamentos. Também a unidade curricular de Farmácia Hospitalar também foi uma mais-valia para entender melhor a forma como os SF funcionam e o papel que o farmacêutico hospitalar pode ter na saúde do doente.

Para além das unidades curriculares referidas, existem tantas outras que se pode aplicar no âmbito deste estágio.

II. Estagiária única

Dos dois meses que estagiei na farmácia Hospitalar do HDS, apenas nos dois últimos dias tive a presença de outra colega estagiária. Assim, foi possível um acompanhamento mais personalizado do meu estágio por parte da Dr.^a Cremilde.

III. Diálogo e dúvidas com a orientadora e restantes membros da equipa

No primeiro dia, tanto o Dr. João como a Dr.^a Cremilde me deixaram à vontade para expor todas as minhas dúvidas. Ao longo dos dias os restantes membros da equipa também se mostraram sempre disponíveis para resolver qualquer dúvida que poderia ter, tentando sempre responder de forma clara às minhas questões.

Ao longo do estágio a minha orientadora, a Dr.^a Cremilde chamava-me para assistir ao trabalho que estava a desenvolver e muitas das vezes era-me pedida ajuda para responder a algumas questões mais simples, que mais tarde eram debatidas em conjunto, permitindo assim desenvolver uma boa relação orientadora-estagiária, apesar de também desenvolver as minhas capacidades de organização e rapidez na resposta.

IV. Espírito de Organização e disponibilidade de materiais

Durante este estágio curricular tive a vantagem de me ser disponibilizado um computador na mesma sala das 7 Farmacêuticas dos SF. Assim, foi possível organizar a informação que me ia sendo dada todos os dias e, tendo acesso à Internet podia procurar dados complementares que enriqueciam os meus conhecimentos. Este acesso à Internet também foi muito importante, uma vez que acedendo ao site do Infarmed e da Direção Geral de Saúde poderia aceder às várias normas que se aplicavam ao trabalho de um farmacêutico hospitalar.

Estando na mesma sala das Farmacêuticas podia estar a par dos diferentes acontecimentos que iam ocorrendo, permitindo ficar com uma noção do ambiente que se vive no hospital e na própria Farmácia.

Também me foi dada a liberdade de consultar os vários manuais e *dossiers* disponíveis no gabinete: o manual da Farmácia Hospitalar, Normas de Orientação Terapêutica, *dossier* do registo dos hemoderivados, vários manuais de oncologia, perfil terapêutico dos doentes de oncologia, Manual dos Gases Medicinais, etc.

PONTOS FRACOS

I. Introversão pessoal

O meu momento de início de estágio coincidiu com um momento mais complicado para o HDS, em que o sistema informático não estava a funcionar corretamente. Apesar de ser visível o esforço de toda a equipa para me tentarem integrar, devido ao elevado trabalho que se vivia na altura e tendo em conta a minha maneira de estar, mais introvertida e um pouco tímida, foi difícil mostrar o meu melhor lado desde princípio. Como o estágio durou dois meses, este tempo não foi suficiente para me sentir à vontade para expor todas as minhas dúvidas e mostrar o interesse que tinha em conhecer outras áreas da farmácia hospitalar. Apesar destas adversidades, hoje ao escrever o presente relatório, posso afirmar que este estágio, juntamente com o realizado depois em Farmácia Comunitária, me fez ver que por vezes é necessário contrariar os nossos defeitos e tentar mostrar mais as nossas qualidades.

II. Desconhecimento do uso de termos específicos e siglas

Tendo em conta que nunca estive inserida no meio de uma Farmácia Hospitalar, no início do estágio verifiquei que havia termos usados entre as Farmacêuticas que eu desconhecia, porém, ao longo das semanas foi possível ir associando ao que eles estavam ligados. Por vezes, são usadas siglas pelos vários profissionais de saúde, tanto como em normas da DGS, de modo a facilitar a escrita, porém, para quem está no início desta caminhada pode ser um pouco confuso.

Considero que estes entraves são normais, mas é importante arranjar estratégias que simplifiquem a linguagem do dia-a-dia, sendo que a única forma de ultrapassar este obstáculo é mesmo o passar do tempo.

OPORTUNIDADES

I. Conhecimento da Gestão e acondicionamento dos medicamentos

No decorrer do estágio foi-me possível compreender de que forma se realiza a gestão de medicamentos. Esta área tem por objetivo garantir a disponibilidade dos medicamentos necessários para tratar os doentes do hospital.¹ É dividida em várias fases, começando pela seleção dos medicamentos e outros produtos e pela consequente aquisição e armazenagem, passando depois pela distribuição, acabando na administração ao doente.¹

- Seleção

A seleção de medicamentos para o hospital tem por base o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) e as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital. Esta seleção é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

- Aquisição

A aquisição dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos é da responsabilidade do Farmacêutico Hospitalar e recorre-se à consulta do “Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde”. No HDS, a realização de concursos para a aquisição de medicamentos, é feita através da plataforma *online Vortal*. O Diretor dos SF é responsável por este processo, e estabelece um preço limite de determinado produto, e a empresa que cumpra com esse requisito e que apresente maior vantagem económica é a selecionada para a aquisição destes produtos.

- Armazenamento

Aquando da chegada das encomendas aos serviços farmacêuticos verifica-se quantidades, validade, número de lote, preço, etc. e procede-se à receção através da entrada dos produtos no SGICM.

No HDS, após a receção das encomendas, as mesmas são reencaminhadas para os respetivos armazéns, que estão organizados em módulos e divididos em prateleiras onde os medicamentos se encontram por ordem alfabética de princípio ativo, por tipo de produto e tendo por base o método “*First in, first out*”.

Este armazenamento deve ser feito de modo a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos mesmos.

- Distribuição

A distribuição é a face mais visível da atividade farmacêutica hospitalar, representando um processo fundamental no circuito do medicamento.² Na farmácia hospitalar existem diferentes tipos de distribuição que estão associados às diferentes necessidades do hospital, podendo dividir-se em três grandes grupos: a distribuição a doentes em regime de internamento, a doentes em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a legislação especial.¹

- Sistema de distribuição diária em dose unitária

Este sistema de distribuição é o que mais se pratica no HDS, uma vez que permite aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir os riscos de interações, racionalizar melhor a terapêutica, atribuir mais corretamente os custos e reduzir os desperdícios.¹ A distribuição é feita diariamente, exceto aos fins de semanas e feriados, em que nestes casos a distribuição para esses dias é assegurada.

A prescrição feita pelos médicos é feita *online*, e depois de validada pela Farmacêutica, procede-se à preparação dos medicamentos e posterior distribuição. A preparação dos medicamentos é realizada tendo por base a informação enviada através do SGICM, e recorre-se a equipamentos semi-automáticos ou automáticos, como o Kardex ou o FDS (*Fast Dispensing System*), respetivamente.

O Kardex destina-se aos comprimidos que não podem ser desemblistados ou outras formas farmacêuticas, e neste caso os técnicos vão preenchendo as gavetas dos doentes, de acordo com as indicações dadas no monitor do aparelho.

O FDS permite a embalagem dos fármacos em unidose, sendo que apenas é necessário um técnico, que vai separando a medicação consoante os doentes. A medicação fica numa saqueta, devidamente identificada, com o nome do doente, denominação do medicamento por DCI, lote e prazo de validade (que corresponde a ¼ do que está na embalagem, mas nunca superior a 6 meses).

- Sistema de Reposição por Níveis

Este sistema de distribuição é feito no Serviço de Urgência, sendo que para secção existem medicamentos específicos, procedendo-se à sua reposição consoante os níveis estabelecidos, de modo a conseguir responder às necessidades de novos doentes que cheguem ao hospital.

- Distribuição em regime de ambulatório

A distribuição em regime de ambulatório apresenta várias vantagens, tanto para o doente como para o hospital: há uma redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar e dos riscos que lhe possam estar associados e permite ao doente continuar o tratamento no seu ambiente familiar.¹

Os medicamentos que são dispensados em ambulatório são os que estão abrangidos pelos Regime Excecional de Comparticipação em Farmácia Hospitalar, tendo que ter indicação clínica aprovada (com RCM) ou com indicações “*off-label*”, autorizada pelo Conselho de Administração. Como exemplo destes medicamentos temos os direcionados para doenças oncológicas, hepatite C, VIH/SIDA, Esclerose Múltipla, Doenças do foro reumatismal, Psoríase, Doença de Crohn, Colite Ulcerosa etc.

- Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial

- Estupefacientes e psicotrópicos*

A distribuição destes medicamentos exige um tipo de distribuição especial, dadas as suas características. Neste sentido, é necessário um circuito especial de distribuição³ que obedece a determinadas legislações especiais - Lei n.º 45/96 de 3 de setembro, que altera o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro relativo ao “Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes”.

O fornecimento destes fármacos na maioria dos serviços é feito por via eletrónica e noutros é feita ainda em papel (Urgência, Gastrenterologia, Consulta Externa e Cirurgia de Ambulatório). Apesar das vias de requisição serem diferentes, a base é a mesma: o anexo X do Diário da República – II série, n.º 216, 18/09/1998 (Anexo I).

O anexo X permite a requisição destes medicamentos e nele têm que ser preenchidos vários dados: identificação e respetiva dosagem do medicamento, lote, prazo de validade,

quantidade movimentada, nome e localização do doente no hospital e as assinaturas do Médico e do Farmacêutico responsáveis, tal como a do Enfermeiro que fará a administração e a sua respetiva data. A informatização do anexo X na maioria dos serviços foi possível através de uma prévia autorização do INFARMED no ano de 2010, sendo que neste caso as assinaturas dos profissionais de saúde envolvidos passaram a ser digitais, facilitando assim o processo de distribuição.

O stock dos serviços são repostos todas as sextas-feiras, sendo que os carros de distribuição são preparados todas as quintas-feiras por uma das Farmacêuticas responsáveis. Estes carros são compostos por módulos (gavetas), identificados por serviços e que depois de preenchidos, são fechados pela Farmacêutica e posteriormente entregues à Enfermeira-Chefe ou Enfermeira-Coordenadora. Em cada módulo segue a guia de distribuição assinada pela Farmacêutica responsável, sendo que a Enfermeira tem que o assinar, como comprovativo de que recebeu e conferiu os medicamentos em questão. Posteriormente, este documento regressa novamente à farmácia, para que possa ser arquivado.

Este processo de aquisição envolve um outro anexo: o anexo VII (Anexo 2), que é utilizado para as notas de encomenda. Este possui um duplicado e um original, que são enviados ao fornecedor com a assinatura digital do Diretor dos Serviços Farmacêuticos do Hospital. O documento duplicado permanece na empresa fornecedora, enquanto que o original que chega à farmácia junto com os medicamentos vem com a assinatura do Diretor Técnico do Laboratório fornecedor. A este anexo junta-se a fatura dos medicamentos, cujo, juntamente com o anexos X são guardados por um período de 5 anos.

Hemoderivados

Todos os hemoderivados têm um certificado de autorização de lote, que contém: n.º de lote, nome do medicamento, dosagem, substâncias ativas, número de unidades do lote, embalagem, número de Registo, identificação e endereço do Titular AIM ou seu representante legal, prazo de validade do lote, data do certificado Europeu de Libertação do lote e data da receção da totalidade da documentação no INFARMED.

A distribuição de Hemoderivados está associada a um circuito especial e obedece ao Despacho Conjunto n.º 1051/2000 (2ª série) de 14 de setembro, que regula o registo de medicamentos derivados do plasma.

A distribuição de Hemoderivados é a única área no HDS que ainda não é informatizada, em que a requisição, distribuição e administração de Hemoderivados são registadas no Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, SA (INCM, SA), intitulado de

“Medicamentos Hemoderivados – Requisição/Distribuição/Administração”. Este documento é composto por 2 vias:

-Via Farmácia (Anexo 3): em que o farmacêutico preenche o Quadro C, com o nome do hemoderivado, quantidade dispensada, lote, laboratório fornecedor, o número de certificado do Infarmed e o registo de distribuição. Este documento permanece nos Serviços Farmacêuticos, arquivado num *dossier* para esse fim.

-Via Serviço (Anexo 4): neste documento são preenchidos os quadros A e B, com a identificação do médico e do doente, o hemoderivado requisitado, tal como a sua dose, duração do tratamento e a justificação clínica para a sua utilização. Neste documento o enfermeiro que administra o hemoderivado indica a data de administração, o nome do hemoderivado, a quantidade, o lote (com etiqueta que existe no hemoderivado) e coloca também a sua assinatura. Este documento fica arquivado no processo clínico do doente.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de ficar a conhecer alguns dos hemoderivados usados no HDS, tais como: Albumina humana, Imunoglobulina humana normal, Imunoglobulina humana contra o antigénio D, Toxina botulínica, Trombina humana, Complexo protrombina, Fibrinogénio Humano e também algumas vacinas (Influvac, Istivac, Engerix B).

Medicamentos com justificação clínica

Neste grupo são incluímos os medicamentos extra-formulário que são submetidos à avaliação da CFT e os medicamentos do FNM com justificação.

Para que estes medicamentos possam ser usados no hospital e cedidos aos doentes é necessário preencher um formulário para a justificação clínica (Anexo 5). O Médico prescriptor deve preencher a identificação do doente, a identificação do medicamento, tal como a justificação da opção terapêutica e o tempo de tratamento. Depois, esta justificação é entregue aos SF, onde o Farmacêutico responsável dá o seu parecer, com a confirmação das indicações terapêuticas do medicamento e o custo total do tratamento.

A CFT dá parecer de introdução do medicamento solicitado e submete à apreciação do Conselho de Administração. (Anexo 6)

Quando não existe um suporte legal, o pedido é encaminhado para o Conselho de Administração para autorizar a sua cedência, como por exemplo acontece com Tenofovir, em que tem indicação para o VIH/SIDA, mas também é usado no tratamento da Hepatite B.

II. Conhecimento dos diversos locais

Ao longo do estágio, por iniciativa da Dr.^a Cremilde foi possível eu ficar a conhecer vários locais, tanto da própria Farmácia como do HDS.

Conhecimento geral

Logo no primeiro dia, o Dr. João, Diretor Técnico, fez-me uma visita guiada por todos os locais onde os Farmacêuticos e Técnicos passavam, com uma explicação do que se fazia em determinado local. Aqui fiquei a conhecer o armazém dos produtos medicamentosos e de que modo este era organizado.

Visita a serviços do hospital

Tendo em conta que cada Farmacêutica tem determinados serviços no qual é responsável de validar prescrições e de orientar o *stock*, e sendo a Unidade 4 Mulheres um dos serviços pertencentes à minha orientadora, Dr.^a Cremilde, foi possível conhecer este mesmo serviço. Tive assim a oportunidade observar a atividade dos enfermeiros e conhecer a conhecer a sala no qual estava o *stock* de medicamentos. Esta sala tinha diferentes armários, que separavam os produtos medicamentosos. Foi-me explicado que a organização destes produtos medicamentosos é muito importante, tendo que obedecer às normas 014/2015 e 020/2014 da DGS, que dizem respeito aos medicamentos de alerta máximo e nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes (LASA - look alike sound alike), de modo a não haver erros na distribuição da medicação aos doentes.⁴

Conhecimento da sala de inflamáveis

Esta sala destina-se ao armazenamento de desinfetantes e antissépticos, que se encontra separada das instalações da farmácia por um pequeno degrau desenhado com as riscas de perigo (amarelas e pretas).

Durante a visita foi-me explicada a diferença entre desinfetantes e antissépticos: os primeiros destinam-se a aplicação em superfícies, enquanto que os segundos consistem numa substância antimicrobiana que inativa ou reduz o crescimento de microrganismos em tecidos vivos.⁵ Achei bastante interessante esta visita, uma vez que me permitiu ter uma maior noção do que se usa em meio hospitalar, havendo algumas ideias que achei interessante:

- Existe clorhexidina corada e incolor, na qual o principal uso é durante as intervenções cirúrgicas, de modo a identificar as zonas que foram desinfetadas;
- A solução antisséptica mais usada para a desinfeção das mãos é a SABA, que é considerada a primeira escolha para higiene das mãos⁵.

Visita à sala dos estupefacientes

Com o auxílio de uma das Farmacêuticas, foi possível ficar a conhecer a sala onde eram armazenados os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos do HDS. Estes encontram-se

armazenados numa sala com acesso condicionado, em que o seu acesso é restrito às duas Farmacêuticas responsáveis por esta área. Nesta respetiva sala, estes medicamentos encontram-se separados, cada classe em cada armário, por ordem alfabética. Assim sendo, existem dois armários: um que contém os psicotrópicos (que contém SA incluídas na tabela IV do Decreto Lei 15/93 de 22 de janeiro) e outro que contém os estupefacientes (que contém várias SA incluídas maioritariamente na tabela I-A do Decreto Lei 15/93 de 22 de Janeiro e Fenobarbital (Tabela IV) e Buprenorfina transdérmica (Tabela II-C)).⁶

Para além de ficar a conhecer esta sala, também me foi explicado o circuito destes medicamentos, referindo todos os passos e particularidades importantes, como está referido no ponto I das Oportunidades da Análise SWOT.

III. Estadia no Ambulatório

No HDS, a farmácia de ambulatório localiza-se junto à entrada do hospital, o que permite um fácil acesso por parte do doente, com horário das 09h às 17h, sem horário de almoço. Aqui o Farmacêutico tem acesso à ficha do doente, permitindo obter informações acerca do diagnóstico clínico, das reações adversas, do custo da medicação, das prescrições que foram concedidas até ao momento e do histórico de levantamento. Com isto é possível o farmacêutico assegurar a qualidade da cedência da medicação e averiguar se o doente adere ou não à terapêutica, através do seu histórico de levantamentos. A dispensa em regime de ambulatório está devidamente regulada pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro.¹

No HDS, a medicação é cedida até um mês, porém, podem existir exceções, sendo que estas terão que ser justificadas pelo Conselho de Administração.

Sempre que a medicação era cedida a determinado doente era impressa uma folha A4, na qual o doente assinava, como prova de cedência dos mesmos e como se responsabilizavam pelo correto transporte e armazenamento. Em alguns casos, existe um termo de responsabilidade assinado pelo doente, que permite o levantamento da medicação por outra pessoa que não ele.

Quando a medicação era cedida pela primeira vez, o Farmacêutico presente no ambulatório explicava de forma detalhada a posologia e os possíveis efeitos adversos que poderiam advir.

IV. Área da Informação sobre Medicamentos e Dispositivos Médicos

A crescente complexidade e número de novos medicamentos requer a criação de um Centro de Informação de Medicamentos (CIM), nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, que

compilam e tratam a informação científica sobre medicamentos e a transmitem a outros profissionais de saúde.¹

Ao longo do estágio verifiquei que a maioria dos pedidos de informação referia-se a interações entre fármacos e à segurança de determinados medicamentos em situações específicas (gravidez, pediatria, etc.).

Como forma de responder às questões os SF dispõem de um modelo molde (Anexo 7) que inclui informações do doente e o seu diagnóstico, a história clínica do doente, o requerente e a questão que este colocava aos serviços farmacêuticos e, por fim, a resposta da nossa parte.

V. Conhecimento da Terapia Antirretroviral combinada

A terapêutica antirretroviral combinada deve de ser prescrita de imediato a pessoas com infeção crónica por VIH-I, independentemente da existência ou não de sintomas e da contagem de linfócitos T CD4+, de modo a reduzir a morbilidade e mortalidade e prevenir a transmissão de VIH-I; em pessoas com SIDA ou infeção bacteriana grave e linfócitos T CD4+ <200/ μ L, nas primeiras duas semanas após o início de tratamento antimicrobiano dirigido e em pessoas com infeção aguda por VIH-I.⁸

A terapêutica implementada pelo médico difere de doente para doente, dependendo do seu estado patológico e de possíveis contraindicações que possam haver. Com o lançamento da norma 029/2017 - “Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo I (VIH-I) no Adolescente e no Adulto”, a 29/12/2017 pelo Infarmed, tantos os médicos como os farmacêuticos depararam-se com uma mudança na combinação da terapêutica antirretroviral.

Esta norma estabelece os possíveis esquemas terapêuticos tendo em conta a situação clínica do doente. Nas pessoas com infeção por VIH-I e sem experiência prévia de TARc, o esquema posológico de primeira linha pode ser: Abacavir + lamivudina + dolutegravir; Tenofovir+ emtricitabina+dolutegravir; Tenofovir + emtricitabina + raltegravir.

VI. Acompanhamento da área da Farmacotecnia

A farmacotecnia é o sector dos Serviços Farmacêuticos onde é efetuada a preparação de formulações de medicamentos necessários ao hospital.²

A existência do sector de farmacotecnia permite assegurar uma maior qualidade e segurança na preparação de medicamentos para administrar aos doentes, uma resposta às necessidades específicas de determinados doentes que não podem ser satisfeitas por parte do

mercado, uma redução do desperdício relacionado com a preparação de medicamentos e uma gestão mais racional dos recursos.²

No HDS, a farmacotecnia envolve a reconstituição de medicamentos citotóxicos; a manipulação/adaptação das especialidades farmacêuticas comercializadas e a reembalagem dos medicamentos em dose unitária.

Ao longo do estágio a área da farmacotecnia com a qual tive mais contacto foi a preparação de citotóxicos.

O Hospital de Dia de Oncologia do HDS inclui uma sala com câmara de preparação de citotóxicos, onde durante os cinco dias por semana trabalham duas Farmacêuticas e um Técnico.

Para a preparação dos citotóxicos o pessoal envolvido requer de um equipamento de proteção, que inclui: bata fechada até ao pescoço, de mangas compridas e punhos elásticos e ser repelente de líquidos; luvas; touca; máscaras que cobram o nariz, boca e queixo; óculos de proteção e protetores de sapatos.⁷

A área de trabalho é dividida em duas salas: a sala limpa/asséptica, onde se prepara os citotóxicos e a antecâmara, onde uma das farmacêuticas permanece e recebe os medicamentos, entregando-os depois à sala de tratamentos. É muito importante a manutenção do ambiente asséptico, e para isso a sala limpa deve de ser mantida a uma pressão inferior aos restantes ambientes, enquanto que a antecâmara tem uma pressão superior às restantes áreas. Existe uma área de transferência dos materiais de uma sala para a outra, que consiste num compartimento com duas portas, em que apenas só é possível abrir uma das portas quando a outra está fechada.

O trabalho exercido pelas Farmacêuticas depende do local onde se encontram:

-Antecâmara: a principal função da Farmacêutica é de preparar os dias de trabalho. Esta preparação normalmente é feita no dia anterior e realiza-se com base na planificação fornecida pelo serviço clínico e inclui a verificação e validação das prescrições. Após este passo são impressos os rótulos dos vários fármacos que se irão preparar para cada doente, sendo também emitidas as fichas de preparação dos mesmos. Esta farmacêutica também tem a função de preencher o perfil farmacoterapêutico do doente, que inclui os dados do doente bem como os registos de todos os tratamentos que recebeu até ao momento (com os respetivos lotes dos medicamentos usados em cada tratamento), sendo que este registo é datado e assinado pela farmacêutica em questão.

-Sala asséptica: a farmacêutica que fica na sala asséptica tem como função supervisionar o trabalho realizado pela Técnico. Esta supervisão consiste na verificação do fármaco e dos seus volumes medidos, tendo em conta o que está presente no mapa de produção.

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a algumas preparações, sendo que as mais frequentes se destinavam ao tratamento das neoplasias colo-retais e da mama, havendo alguns protocolos mais usuais, tais como: FOLFOX (5-Fluorouracilo + Florinato de cálcio + Oxiplatina) e FOLFIRI (5-Fluorouracilo + Florinato cálcio + Irinotecano), ambos muito usados nas neoplasias do cólon e do reto; Doxorrubicina + Ciclofosfamida e FEC (Epirrubicina + Ciclofosfamida + 5-Fluorouracilo), muito usados na neoplasia da mama.

VII. Acompanhamento Visual da Área da Farmacocinética

A farmacocinética clínica é uma área da farmácia hospitalar, cujo principal objetivo é uma correta administração de fármacos resultante da medição de níveis séricos dos mesmos.¹

Estes doseamentos são feitos a pedidos dos Médicos, ou por sugestão do Farmacêutico, de modo a ficar a conhecer qual a melhor dosagem e posologia de determinado medicamento a administrar ao doente.

No HDS, existem dois programas: o PKS e o Kinetidex. O mais utilizado é o Kinetidex, que é mais apelativo e permite a impressão do gráfico e respetivos dados, que podem servir de ferramenta para respondermos à questão que foi colocada.

Para se obter uma boa proposta de posologia e dosagem, os cálculos da clearance realizados pelo programa têm que ter um rigor elevado, e para isso é necessária a inserção de vários dados, tais como: nome, idade, peso e altura do doente; n.º da cama do doente; serviço correspondente; nome da médica; o fármaco em questão e a sua forma farmacêutica; o valor da creatinina do doente; a data de início da terapêutica, e por fim a dose e a posologia feitas até ao momento. Os dados das colheitas feitas ao doente também devem ser introduzidos, tal como a data e hora, para permitir o ajuste do gráfico ao doente.

A vancomicina e a gentamicina, ambas antibióticos, glicopeptídico e aminoglicosídeo, respetivamente, são a classe de medicamentos que mais se doseiam no HDS.

PONTOS FRACOS

I. Fraco domínio do SGICM

O Sistema de Gestão Integrado do Medicamento é o programa informático que é usado na maioria dos hospitais, inclusive no HDS. Este permite garantir a rastreabilidade do medicamento durante todo o seu circuito. Este programa é acessível tanto aos SF como aos

Médicos e Enfermeiros, sendo que cada um usa o programa de acordo com as suas competências, o que permite uma melhor interação entre a equipa clínica do hospital.

Para além de permitir uma melhor coordenação da equipa do hospital, permite um acesso completo ao perfil do doente. Desta forma, toda a informação relativa ao diagnóstico, terapêutica, exames e análises realizados e outras informações importantes (alergias, reações adversas, possíveis interações etc.) encontram-se reunidas neste programa, o que permite um bom acompanhamento do doente.

O SGICM possibilita também a obtenção de diferentes informações dos produtos farmacêuticos, tais como: gestão dos *stocks* dos diferentes Serviços Clínicos e dos próprios SF e consulta dos *stocks* máximos e mínimos, visualização da ficha do produto, ficar a par do número de encomendas feitas, saber que doentes consumiram determinado produto, consumo anual do produto, etc.

Tendo em conta as aplicações que este programa tem, o farmacêutico desempenha um papel de muita responsabilidade ao trabalhar com ele, por isso, não me foi possível navegar autonomamente nele. Assim sendo, de modo a sair do estágio com uma maior noção do que o SGICM pode fazer, foi-me comunicado as diferentes funcionalidades do SGICM e de que modo este pode facilitar o funcionamento hospitalar e o acompanhamento ao doente, inclusive tive a oportunidade de visualizar vários trabalhos que se podem realizar com ele.

II. Pouca comunicação com o doente internado

Em vários países os farmacêuticos hospitalares têm um papel importante na comunicação com o doente. Na realidade, em Portugal, os profissionais de saúde que mais contacto têm com os doentes são os Médicos e Enfermeiros. O doente ao ver o ritmo alucinante dos médicos e enfermeiros não exprime abertamente as suas dúvidas e pode sentir-se embaraçado e com vergonha. Assim, a presença de um Farmacêutico na altura da alta e mesmo durante o internamento do doente é uma mais-valia, o que podia contribuir para uma melhor entendimento da terapêutica por parte do doente, e conseqüentemente um melhor diagnóstico

III. Reduzido número de Farmacêuticos

No HDS existem 8 Farmacêuticos, incluindo o Diretor Técnico e tendo em conta que se trata de um Hospital Distrital e o número de camas existentes, responder a todas as necessidades dos doentes internados de maneira rápida e eficaz pode ser um desafio.

Para além disto, este reduzido número de farmacêuticos também impede a comunicação com o doente, referida no tópico acima.

Assim sendo, uma resolução importante seria aumentar o número de Farmacêuticos Hospitalares, o que acabaria por apaziguar o atribulado ambiente que por vezes se vivia nos SF.

4. Casos clínicos

No decorrer do estágio foi-me proposto que tentasse responder a pedidos de informação impostos pelos médicos, nos quais fiz o meu melhor e no fim apresentei uma resposta à minha orientadora, a Dr.^a Cremilde. Das várias tarefas que realizei posso destacar as que considerei mais desafiantes:

- Analisar interação de doente co-infetado com VIH e VHC, em que o doente estava a fazer Eviplera® (Tenofovir disoproxil+Emtricitabina+Rilvipirina) e foi sugerido adicionar Epclusa® (Sofosbuvir+Velpatasvir): A rilviparina inibe a glicoproteína P, o que leva a um aumento da concentração de Epclusa – este aumento por sua vez, aumenta a exposição do Tenofovir disoproxil (que pode provocar IR) – assim sendo, é aconselhável vigiar a função renal, em vez de desistir da terapêutica e piorar o diagnóstico do doente
- A influência que determinados medicamentos tomados por uma grávida poderiam ter impacto na saúde do feto: dos vários casos que realizei um deles foi para estudar de que modo a toma de 1 comprimido diário de Quetiapina e outro de Sertralina numa mulher grávida de 13 semanas poderia ter impacto no feto: conclui que tanto a toma da Quetiapina como da Sertralina apenas deveria ser mantida durante a gravidez de os benefícios justificarem os riscos potenciais
- Informação sobre paracetamol injetável 10 mg/mL para pediatria: recorreu-se ao RCM para ver quais as recomendações para pediatria, concluindo-se que a diferença apenas seria no volume do frasco, de modo a evitar sobredosagem (frasco de 50 mL para pediatria em vez do normal frasco de 100 mL); através de uma pesquisa no Infarmed concluiu-se que não estava disponível em Portugal a apresentação de 50 mL. Depois, foi então comunicado ao médico a nossa conclusão.
- Pedido de importação da Ropivacaína 5 mg/mL (10 mL): este medicamento não se encontrava disponível em Portugal, por isso, foi submetido ao Infarmed um Pedido de Autorização Especial com vista à sua importação.

5. Conclusão

Após este período pude concluir que o Farmacêutico Hospitalar ainda tem um longo caminho a percorrer, no que toca à valorização e dignificação da sua profissão. Ao longo dos tempos foi possível assistir à evolução dos SF, desde a implementação por dose unitária, a importância da farmácia de ambulatório, a informatização do circuito do medicamento, a centralização de medicamentos citotóxicos, etc. Espera-se que com esta evolução, venha uma maior contacto com o doente e uma participação mais ativa do farmacêutico na equipa clínica. Assim, é necessário que os farmacêuticos hospitalares devam ser inigualáveis no que toca ao bom uso do medicamento, procurando demonstrar cada vez mais e melhor que, o circuito do medicamento se torna menos eficaz, mais dispendioso e de certo modo um pouco desequilibrado sem a presença farmacêuticos.

Tendo em conta que no decorrer do curso o farmacêutico hospitalar não é muito referido, estes dois meses de estágio deram-me a oportunidade de conhecer a realidade de uma Farmácia Hospitalar e o dia-a-dia de um Farmacêutico, apesar de ficar também mais consciencializada da importância dos SF nos hospitais.

O estágio no HDS permitiu-me assim adquirir novos conhecimentos que me enriqueceram como pessoa e como futura profissional, tendo também influencia na minha formação, uma vez que me deu a conhecer uma nova área farmacêutica. Tudo isto não seria possível sem o apoio e ensinamento de toda a equipa farmacêutica, que de uma maneira ou de outra será bastante útil para a minha futura vida profissional.

6. Bibliografia

1. BROU, M. H. L., FEIO, J. A. L., MESQUITA, E., RIBEIRO, R. M. P. F., BRITO, M. C. M., CRAVO, C. and PINHEIRO, E. **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde (2005).
2. CRUJEIRA, R., FURTADO, C., FEIO, J., FALCÃO, F., CARINHA, P., MACHADO, F., FERREIRA, A., FIGUEIREDO, A. and LOPES, J. M. **Programa do medicamento hospitalar**. Ministério Da Saúde, Gab. Do Secretário Estado Da Saúde março, (2007).
3. GONÇALVES, C., GALVÃO, C., FERREIRA, S., CARVALHO, A. and CARINHA, P. H. **Procedimento De Distribuição De Estupefacientes E Psicotrópicos No Centro Hospitalar De são João, Epe**. *Actas do VIII Colóquio Farmácia / Proc. from 8th Pharm. Acad. Conf.* (2012).
4. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE. **Medicamentos LASA**. Norma nº 020/2014 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015 (2015).
5. SAÚDE, D. G. DE. **Orientação de Boa Prática para a Higiene das Mãos nas Unidades de Saúde**. *Circ. Norm. Nº 13* (2010).
6. INFARMED I.P. **Decreto-Lei Nº15/93, De 22 De janeiro**. *Diário da República, 1.ª série* (1991).
7. *Guia Prático sobre Quimioterapia Citotóxica - Noções Gerais*. (1993).
8. DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE. **Norma nº029/2017: Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo I (VIH-I) no Adolescente e no Adulto** (2017).

7. Anexos

Anexo I

ANEXO X⁵

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Serviço Farmacêutico
do

Código
SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)		Forma Farmacêutica		Dosagem		Código	
Nome do Doente	Causa/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações	
			Rubrica	Data			
		Total			Total		

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto	Entregue por (ass. Legível) _____
Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Data ___/___/___ N.º Mec. _____	N.º Mec. _____ Data ___/___/___
		Recebido por (ass. Legível) _____
		N.º Mec. _____ Data ___/___/___

⁴ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

⁵ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

Anexo 2

ANEXO VII

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES
COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM
RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____/_____
Nota de encomenda N.º _____/_____

(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. ___/___/___/___		
			Data ___/___/___		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. ___/___/___/___		
			Data ___/___/___		
			Ass. legível _____		

numero de série _____

VIAFARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos ()*)

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____ | | | |

Medico <i>(Nome legível)</i> _____ N.º Mec. _____ ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____		Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> _____ <i>Apor etiqueta autocolante cistógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i>			
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i>		Quadro B	
Dose/Frequência _____		Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____			

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ <i>(A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

I. Instruções relativas à documentação:
 A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVÍÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.
 VIASERVÍÇO - A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.
 VIAFARMÁCIA - Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:
 a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.
 b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

número de série _____

VIASERVIÇO

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico <i>(Nome legível)</i> _____ N.º Mec. _____ ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> _____ <i>Apoor etiqueta autocolante citógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantos as unidades requisitadas</i>	Quadro A
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i>		Quadro B
Hemoderivado <i>(Nome, forma farmacéutica, via de administração)</i> _____ Dose/Frequência _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____	Duração do tratamento _____ _____ _____	

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ <i>(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ser registado e arquivado no serviço de Imuno-hematologia*

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO <i>(A preencher pelo enfermeiro responsável pela administração (**))</i>				Quadro D
Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.

*(**) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento*

Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo as condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico)

Anexo 5

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCECIONAL
Alínea a) artigo 92.º (medicamentos de benefício clínico bem reconhecido)
JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA


Estabelecimento de saúde:			
Serviço proponente:			
Deliberação n.º 1546/2015			
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):	Pertence ao F.H.N.M.;	SIM	NÃO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dosagem:	Apresentação:		
Quantidade unitária:			
Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:			
Estratégia terapêutica para a situação em causa:			
Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise:			
Fundamentação científica da utilização do medicamento:			
Assinatura do Diretor de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

Anexo 6

<p>Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica</p> <p>Introdução de um medicamento à adenda hospitalar do FHNM</p> <p>(Despacho n.º 5542/2004, de 20 de Março e Despacho nº 13 885/2004, de 14 de Julho)</p>

Identificação da Instituição de Saúde		
Substância(s) Activa(s)		
Nome do medicamento		
Dosagem		
Forma farmacêutica		
Via de administração		
Apresentação		
Indicações Terapêuticas propostas		
As indicações constam do Resumo das Características do Medicamento:	Sim <input type="checkbox"/>	Obs.:
	Não <input type="checkbox"/>	
Critérios de prescrição	<input type="checkbox"/>	
	Uso conforme protocolo <input type="checkbox"/>	(Anexar protocolo)
	Uso mediante justificação clínica <input type="checkbox"/>	
Posologia e duração do tratamento		
Custo unitário por dose administrada		
Terapêutica actualmente utilizada com a mesma indicação		
Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica (referir qual a mais valia terapêutica relativamente aos fármacos existentes, nomeadamente em termos de eficácia, segurança, aspectos económicos, etc.)		
Proposta de alguma exclusão a fazer à adenda hospitalar do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, como consequência da introdução deste novo medicamento		

Anexo 7

 <small>HOSPITAL DE SÃO JOÃO</small>	Pedido de Informação sobre os Medicamentos	Serviços Farmacêuticos Nº ___/___	
Serviço:	Data:	Nº Processo clínico:	Hora: h
Nome:			
Data Nascimento:			Diagnóstico:
Carácter de Urgência: <input type="checkbox"/> Elevado <input type="checkbox"/> Médio			Próxima Consulta: _____

Observações/História Clínica do doente:

Pergunta efetuada aos Serviços Farmacêuticos:

Requerente: Dr.

Resposta:

Bibliografia consultada

PARTE II

**Relatório de estágio em Farmácia
Comunitária**

Abreviaturas

ANF: Associação Nacional de Farmácias

FF: Farmácia Figueiredo

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM: Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

SPD: Sistema Personalizado de Dispensação

SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

1. Introdução

O farmacêutico como profissional do medicamento tem como principal função assegurar a terapêutica necessária ao tratamento dos doentes com qualidade, segurança e eficácia, monitorizando os resultados e garantindo a satisfação dos doentes e, acima de tudo, a melhoria da sua qualidade de vida. Assim, tendo em conta que a farmácia é o primeiro local de contacto entre o doente e profissional de saúde, é muito importante assistir a esta realidade através de um estágio curricular, de modo a conseguir emparceirar os conhecimentos científicos e teóricos com os conhecimentos mais práticos e humanísticos.

Este presente relatório tem assim como objetivo, através de uma análise SWOT, dar a entender os pontos fortes e fracos, tal como as oportunidades e as ameaças do estágio realizado.

2. A Farmácia Figueiredo

O meu estágio curricular, com início a 5 de março e término a 3 de julho decorreu na Farmácia Figueiredo, localizada na Rua da Sofia, que se encontra ao serviço da população desde 1928.

A Farmácia Figueiredo é composta por **5 pisos**:

→ **Piso -I – Backoffice**: onde estão armazenados parte dos medicamentos, e onde se procede à sua receção, apesar de ser também aqui que se trata da gestão de *stocks* e de devoluções;

→ **Piso 0 – Atendimento**: onde o utente tem ao seu dispor as várias gamas de Dermocosmética e alguns MNSRM. Também é neste piso que estão armazenados em gavetas os medicamentos com maior rotatividade e que se realiza a medição da pressão arterial;

→ **Piso I - Determinações**: onde se realiza os testes rápidos ao sangue capilar, nomeadamente, as medições de glicémia, de colesterol total, colesterol HDL, e também de triglicéridos. É também aqui que se encontram alguns excedentes dos produtos de Dermocosmética e de outros que também estão localizados no piso I;

→ **Piso 2 - Gabinetes de Atendimento ao público e WC**: onde a FF dispõe de dois gabinetes destinados às consultas de podologia e de nutrição e um WC

→ **Piso 3 - Gabinete da Direção Técnica e Laboratório e WC**: onde se localizam o gabinete da direção técnica é onde se realiza as diversas reuniões, quer com elementos externos ou com a própria equipa, um laboratório devidamente equipado e um WC

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta usada para fazer uma análise de determinado cenário, neste caso, o estágio curricular.

A análise do ambiente interno vai determinar os pontos fortes e os pontos fracos deste estágio, sendo definido como o que depende apenas de mim. Reconhecer os pontos fracos é a chave para os tornar fortes e os pontos fortes terão de ser trabalhados, para não se tornarem fracos.

Por outro lado, a análise externa determina as oportunidades e ameaças e estes são caracterizados por não depender apenas de mim. A estratégia é estar atento às ameaças que nos rodeiam, para que consigamos evoluir.

	PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
Análise Interna	Background	Insegurança inicial e falta de confiança
	Integração na equipa	Línguas estrangeiras
	Planificação do estágio	Aconselhamento de certos produtos
	Capacidade de organização	
	Estratégias de marketing	
	Tentativas de <i>Cross Selling</i>	
	Transparência com o utente	
	OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
Análise Externa	Localização e heterogeneidade dos utentes	Receitas manuais e eletrónicas em papel
	Comunicação com diversas áreas	Rotura de <i>stock</i> nacional
	Sistema <i>Kaizen</i>	Concorrência com as grandes superfícies comerciais
	Prestação de diversos serviços	
	Preparação Individualizada da medicação	
	Relação com homeopatia e fitoterapia	
	Formação adicional	

PONTOS FORTES

I. Background

Sendo o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) muito completo, é possível chegarmos ao estágio curricular com uma noção do que iremos encarar durante esse tempo de aprendizagem prática.

As unidades curriculares mais importantes são sem dúvida as que se enquadram na área da Farmacologia, uma vez que nos permite observar com olhos de farmacêutico o doente que temos à frente. “Organização e Gestão Farmacêutica”, também nos permite entender a forma como se organiza uma Farmácia, o papel do Diretor Técnico, a gestão do espaço, do *staff* e dos serviços, o papel e a imagem da Farmácia na sociedade e a sua relação com outras instituições e também toda a legislação farmacêutica aplicável.

Cada Farmácia é única, mas o facto de ter realizado estágio extracurricular em Farmácia Comunitária permitiu-me ter uma noção básica do seu funcionamento. O contacto prévio com o SIFARMA 2000® foi uma mais-valia, porém, foi durante o presente estágio que adquiri a maior parte dos meus conhecimentos atuais acerca deste programa.

II. Contributo da Equipa

Um bom ambiente de trabalho é essencial para uma melhor aquisição de conhecimentos e para se alcançar o sucesso. A receção acolhedora por parte da equipa permitiu criar um ambiente familiar, no qual todos os estagiários eram postos à vontade para qualquer esclarecimento de dúvidas. O estágio curricular em Farmácia Comunitária funciona como uma antevisão do que poderá ser o nosso futuro emprego, sendo fundamental aproveitar esta experiência para nos prepararmos para o mercado de trabalho, por isso, ultrapassar os obstáculos com o apoio de uma boa equipa de trabalho é muito importante.

O esforço individual de cada elemento da equipa é um ponto-chave para uma boa relação com os utentes, os quais podem depositar a sua confiança no Farmacêutico. Esta qualidade é facilmente transparecida, tanto para os utentes, como para os estagiários, o que nos permite uma diferenciação perante os outros.

III. Planificação do estágio

É imprescindível que o estágio seja dividido em diferentes fases, para uma adaptação e aprendizagem progressivas.

Numa primeira fase, as minhas tarefas focavam-se no trabalho de *backoffice*. A primeira tarefa que realizei foi proceder à verificação de validades, atividade importante que me

familiarizou com a localização e armazenamento dos vários medicamentos e de outros produtos farmacêuticos. Também procedia, juntamente com os outros estagiários à receção das encomendas, sendo que depois éramos responsáveis por arrumar os produtos que eram encomendados nos devidos locais.

Tendo em conta que o *backoffice* localizava-se no piso abaixo do atendimento, muitas vezes era-nos pedido alguns dos medicamentos necessários ao atendimento que estava a ocorrer. Com isto, foi possível tentar responder com rapidez ao que nos era pedido, de modo a evitar o tempo de espera pelo utente. Posso considerar que esta atividade nos preparou para o ambiente de *stress* que poderia ser o atendimento.

Nas alturas de menor afluência tinha a oportunidade de assistir a alguns atendimentos e quando a equipa sentiu que já estava preparada, iniciei esta atividade, sempre com a supervisão, até mostrar autonomia para o fazer de forma correta.

Considero assim que esta planificação de estágio foi crucial para que me sentisse preparada para o atendimento ao balcão, tarefa de elevada exigência e responsabilidade.

IV. Capacidade de organização

Uma das minhas qualidades é a minha capacidade de organização. O estágio na Farmácia Figueiredo permitiu que eu aprimorasse esta minha capacidade.

Tendo em conta que metade do meu tempo de estágio foi passado no *backoffice* e que a pessoa responsável por esta área da farmácia era muito organizada, era imposto aos estagiários que o espírito de organização continuasse, ou, se possível melhorasse.

Todos os processos, desde a entrega das encomendas até à dispensa dos produtos medicamentosos eram orientados de modo a não houver erros, e a organização era o fator preponderante para estes processos se tornarem num só, para que o funcionamento da farmácia corresse da melhor forma possível.

Não era apenas no *backoffice* que este espírito de organização era seguido, também no piso de atendimento nos era pedido que, tanto os produtos dos lineares como os das gavetas estivessem dispostos sempre de uma forma ordenada. Além do mais, a farmácia também dispunha de etiquetas próprias de posologia, o que permitia uma maior organização da informação que passávamos ao utente. (Anexo I)

V. Estratégias de Marketing

Muitas vezes, devido ao ritmo de trabalho da farmácia era-nos pedido, a nós, estagiários que desenvolvêssemos cartazes acerca de promoções que estivessem a ocorrer, ou que divulgássemos algum produto, quer na própria farmácia como na página de *Facebook* da mesma. Com um trabalho mútuo era possível chegar a um bom resultado final.

Também auxiliiei na elaboração das montras da farmácia e em várias alterações na organização dos lineares, para além de criar também nichos de zonas quentes com produtos em destaques ou sazonais. Um apontamento importante era a rotatividade destes nichos, sendo que quando havia produtos com pouca rotatividade e não existia qualquer expositor próprio, recorria aos materiais que estavam disponíveis na farmácia e colocava pequenos apontamentos decorativos, destinados a atrair o olhar do utente.

Também, sempre que nos chegava à farmácia algum expositor, tinha a iniciativa de propor locais onde o podíamos colocar, de modo a potenciar as vendas desse(s) produto(s).

Para além disto, de modo a promover a página de *Facebook* da Farmácia Figueiredo, tive a ideia de realizar um sorteio de produtos de Dermocosmética para o dia da mãe, o que, permitiu a divulgação da farmácia e da marca disponível. (Anexo 2)

Assim, posso concluir que contribuí de certo modo para um bom marketing da farmácia, quer por iniciativa própria, quer pelos pedidos feitos pelos elementos da equipa técnica, sendo que fui aprimorando essa capacidade ao longo do estágio.

VI. Tentativas de Cross Selling

O cross selling, vendas cruzadas em Português, diz respeito a uma metodologia que consiste na venda, ao mesmo utente, de vários produtos que trazem vantagens terapêuticas quando usados em associação. Ao longo do estágio, sempre que me era possível e de modo a tornar o tratamento do utente mais eficaz, tentava realizar vendas cruzadas, o que, para mim também foi vantajoso, uma vez que me permitiu interligar os vários produtos que existiam para determinada patologia.

Caso prático – Fungos

Durante o estágio foram várias as situações de utentes que nos surgiram com fungos nos pés, pedindo um creme para aplicação. Aqui a principal recomendação seria a aplicação de um creme contendo Clotrimazol (Canesten® ou Nalbix®). Juntamente com o creme, aconselhávamos o Clotrimazol pó 10 mg/g (Canesten® Pó) para colocar nos sapatos, de modo a não permitir que os fungos aí ficassem, alertando sempre para o não uso do mesmo par de

sapatos durante dois dias consecutivos. Para além disto, também recomendava um líquido cutâneo contendo Cloro-hexidina, gluconato + Hexamidina, di-isetionato + Clorocresol (Cyteal®) para dissolução em água, para posterior lavagem dos pés, sendo também importante a adequada secagem entre os dedos, com papel absorvente.

Caso prático – Pele arrancada junto às unhas

Tive a oportunidade de referenciar um caso em que uma senhora apareceu com pele arrancada junto às unhas, com muito mau aspeto. Com o auxílio de um dos membros da equipa técnica, foi possível aconselhar a utente. Foi indicado Fusidato de sódio (Fucidine 20 mg/g), juntamente com clorohexidina e com compressa e adesivo. Foi aconselhado à utente que colocasse o dedo em água muito quente, e depois disso que aplicasse a clorohexidina, como modo de desinfetar a zona; depois disso aplicava então o Fusidato de sódio. Foi indicado também que repetisse o processo antes de ir dormir, sendo que neste caso, aplicava o Fusinato de sódio em abundância e cobria o dedo com uma compressa e depois com adesivo.

VII. Transparência com o utente

Uma das “regras” da Farmácia Figueiredo e bastante exaltada pela Diretora Técnica é a transparência que devemos de ter com o utente.

Um exemplo é quando o utente pretende um medicamento e a farmácia não o tinha disponível no momento – neste caso informamos a pessoa que temos à frente que o podemos encomendar, o que satisfaz o utente, uma vez que mostramos que estamos interessados com o seu bem-estar e que vamos pedir o produto exclusivamente para ele. Quando assim é, podemos verificar o *stock* do produto informaticamente ou por via telefónica com o armazenista, sendo que neste último caso a chamada é realizada em frente ao utente, de modo a que este fique a par da situação e note a nossa preocupação para com ele.

Ao longo do estágio consegui sempre transpor esta transparência com o utente, sendo que, no meio em que poderei trabalhar será certamente uma qualidade a destacar.

PONTOS FRACOS

I. Insegurança inicial e falta de confiança

No início do estágio, o maior desejo como estagiário é passar ao atendimento, no qual podemos lidar com a população e pôr alguns dos conhecimentos em prática.

A insegurança inicial nos atendimentos penso que será normal, uma vez que, nesta fase o nosso principal objetivo é fazer todos os passos de forma correta, sem cometer nenhum erro. Acontece que quando foi possível passar para o balcão, a farmácia estava a passar por uma reestruturação da equipa, pelo que a minha performance nos primeiros tempos saiu um pouco prejudicada. Juntamente com isto unia-se a falta de confiança sentida e o medo de falhar. Porém, à medida que a equipa técnica se foi reestruturando, e com o apoio de todos os elementos da farmácia, foi possível notar uma evolução neste meu processo.

II. Línguas estrangeiras

Tendo em conta a localização da Farmácia Figueiredo, o atendimento a turistas é muito frequente e um bom domínio das línguas estrangeiras é muito importante. Considero que ao longo do estágio o meu pouco à vontade com outras línguas me possa ter prejudicado um pouco, porém, tentava sempre dar o meu melhor e dava a conhecer as várias hipóteses existentes na farmácia para o tratamento da patologia que trazia os turistas à farmácia.

III. Aconselhamento de certos produtos

Com o passar do tempo conseguia aconselhar ao utente vários produtos que poderiam auxiliar em certas patologias/estados fisiológicos. Mesmo tendo um estágio com duração de 4 Meses, sinto que ainda existem produtos dos quais o meu poder de aconselhamento não era o melhor, tal como a área da Dermocosmética. Penso que nesta área o utente é muito exigente, uma vez que expõe todas as suas dúvidas, e para que consigamos responder é necessário um bom domínio dos vários produtos e das várias marcas disponíveis no mercado.

OPORTUNIDADES

I. Localização e heterogeneidade dos clientes

A Farmácia Figueiredo fica situada na Rua da Sofia, classificada como Património Mundial da Humanidade, pela UNESCO. Estando localizada no coração da cidade, a proximidade de vários estabelecimentos comerciais, zonas de lazer, consultórios médicos, etc, permitindo que a população abrangida pela farmácia seja elevada e variada, desde idosos, turistas, trabalhadores, estudantes, etc.

Apesar disto, a proximidade com o Terreiro da Erva, um dos locais onde permanecem muitos toxicodependentes, permite aumentar também heterogeneidade de clientes que recorrem à Farmácia. Esta foi uma realidade com o qual nunca tinha convivido, tendo em conta

que estes utentes se deslocam à farmácia muitas das vezes com receitas médicas contendo psicotrópicos e estupefacientes ou para proceder à troca de seringas. O Programa de Trocas de Seringas tem o objetivo de prevenir infeções pelo VIH e pelos vírus das Hepatites B e C, por via sexual, endovenosa e parentérica, nas pessoas que utilizam drogas injetáveis. I

Assim, há uma necessidade de adaptar o atendimento a cada tipo de utente, fator que me permitiu melhorar as minhas capacidades humanas, emocionais e técnico-científicas, que acabam por ser fundamentais para estabelecer uma boa relação Utente-Farmacêutico.

II. Comunicação com diversas áreas

Uma das premissas da FF é a de eliminar todas as dúvidas e questões que possam surgir. Assim, ao longo do estágio foi possível assistir à comunicação, quer com outros profissionais de saúde, quer com indivíduos de outras áreas. Como tal, procedia-se ao contacto com o médico prescriptor quando havia alguma dúvida relativa aos medicamentos prescritos, com os laboratórios para obtermos informação sobre a disponibilidade de certo produto, com o CEDIME, para nos informar acerca de determinados medicamentos, a até mesmo com o OIPM, quando existia dúvidas relativas à Fitoterapia.

III. Sistema Kaizen

O sistema Kaizen, implementado pela ANF e Kaizen™ Institute é uma prática de melhoria contínua, em que os resultados advêm de um acumular de pequenas mudanças ao longo do tempo. Significa Kai “mudar” e Zen “melhor” e foi introduzido por Masaaki Imai no Japão, sendo considerado um importante pilar da estratégia competitiva, estando já implementado em várias organizações em mais de 30 países.²

Uma vez que este sistema se adapta perfeitamente às farmácias, a FF adotou então este sistema. A grande vantagem deste sistema é a organização e a rotina dos processos: todos os espaços, armários, gavetas, prateleiras e *dossiers* estão devidamente identificados, tal como os objetos, sendo que para cada um existe uma “imagem sombra”, que nos obriga a colocá-lo sempre no mesmo local. Estas estratégias, de certo modo também ajudam na rentabilidade do espaço.

Também a existência de quadros de recados e de um panorama com todo o pessoal que trabalha na farmácia, tal como as funções e tarefas que lhes são atribuídas é importante para uma boa organização da equipa.

Ao longo do estágio foi-me possível contribuir para a melhoria continua da farmácia, mais concretamente através de:

- Melhoramento de um documento referente à aplicabilidade dos vários grânulos homeopáticos, passando toda a informação para tabela;
- Melhoramento da organização dos contactos das ações de formação de Dermocosmética;
- Organização dos medicamentos dos vários doentes das instituições das quais fazíamos Preparação Individualizada da medicação e a realização de mapas terapêuticos – este procedimento de PIM começou a ser realizado ainda antes da emissão das Boas Práticas para o efeito, sendo que, na altura se tentou arranjar uma estratégia para manter o processo o mais organizado possível;
- Organização das gavetas de amostras de produtos de Dermocosmética.

IV. Prestação de diversos serviços

Na Farmácia Figueiredo, os utentes têm ao seu dispor um amplo leque de serviços aos quais podem recorrer, quer a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, como consultas de nutrição e consultas de podologia.

A medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, como o peso, pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos é uma hipótese para estabelecer um diálogo com o utente, tentando perceber o motivo da medição, ter a perceção da medicação atual e alertar para a correta adesão à terapêutica e os riscos que lhe podem estar associados em caso de incumprimento, sendo que também podemos sempre alertar para a influência que um estilo de vida saudável poderá ter na sua saúde e bem-estar. Durante o estágio tive a oportunidade de realizar a medição de vários destes parâmetros, o que me permitiu interagir mais com os utentes, e criar um elo de ligação com eles, ao mesmo tempo que aprimorava a minha técnica de medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

Tendo em conta que a Farmácia é um espaço no qual a promoção da saúde é o principal objetivo, um dos objetivos da FF é disponibilizar serviços extra-farmacêuticos que possam contribuir para o bem-estar dos seus utentes e da população em geral. Assim, a farmácia dispõe de um serviço de nutrição, que permite um acompanhamento contínuo dos utentes.

Durante o decorrer do estágio, foi introduzida na FF a dieta EasySlim, associada a uma marca, a Absorvit, na qual havia uma restrição alimentar que era compensada pela toma de suplementos que eram vendidos na farmácia, sendo que também havia a possibilidade de adquirir alimentos também vendidos na FF que obedeciam às normas impostas pela dieta. Pelo

diálogo que tínhamos com o utente era possível ter em conta as suas evoluções, sendo que o feedback relativo a esta dieta foi bastante positivo.

Para além dos serviços de nutrição, também tínhamos ao dispor dos utentes o serviço de Podologia, o qual era divulgado, tanto na própria farmácia, através do nosso aconselhamento ou da existência de *flyers*, como na página de *Facebook*.

V. Preparação Individualizada da medicação

O serviço de Preparação Individualizada de Medicação (PIM) na FF foi algo que se iniciou ainda antes da emissão da Norma pela OF que define os procedimentos para prestar o serviço de PIM. Assim sendo, tiveram que ser implementadas estratégias de organização para que o processo funcionasse o mais eficazmente possível, logo, posso admitir que esta tarefa se enquadrou perfeitamente no plano Kaizen, uma vez que quase todas as semanas havia uma proposta de melhoramento do processo, quer na sua realização quer na sua elaboração. Logo após a emissão da norma, a FF implementou todas as regras descritas nela.

Este serviço consiste numa atividade realizada pelo farmacêutico, o qual procede à organização das formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, num dispositivo de múltiplos compartimentos, selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização.³

Segundo a OMS, um em cada dois cidadãos com terapêutica crónica não toma corretamente a sua medicação, podendo esta não adesão á terapêutica ser intencional ou não intencional. Assim sendo, podem ser desenvolvidos diferentes serviços clínicos de promoção da adesão á terapêutica, sendo que a PIM é uma das soluções possíveis para minimizar a não adesão não intencional à terapêutica, podendo haver necessidade de conjugação com outros serviços farmacêuticos para maximização dos resultados em saúde. Foram desenvolvidos estudos, inclusivamente em Portugal, que reconhecem que os doentes observados melhoram alguns parâmetros clínicos, eventualmente fruto da atenção acrescida por parte do farmacêutico.³ Assim sendo, como um dos principais objetivos do farmacêutico é a promoção da saúde, a FF adicionou aos seus serviços a PIM.

A PIM é um serviço que se destina a vários utentes, tais como: utentes com dificuldade no processo de uso do medicamento; utentes a tomar medicação crónica; utentes com regimes terapêuticos complexos; utentes cuja terapêutica é da responsabilidade de um cuidador que tem dificuldade em gerir a medicação, etc. O farmacêutico também pode identificar possíveis candidatos para beneficiar do serviço, após verificação dos critérios de elegibilidade do doente e da sua medicação.³

Segundo a norma da OF, é recomendável o uso de dispositivos descartáveis, método que a FF sempre seguiu, ainda antes da emissão da presente norma. Na FF o dispositivo usado era o SPD (Sistema Personalizado de Dispensação) (anexo 3), no qual eram então acondicionados os comprimidos/cápsulas correspondentes às tomas diárias de uma semana, sendo estes dispositivos depois selados manualmente.

A PIM era executada no laboratório da farmácia e tinha-se sempre em consideração vários aspetos: o tamanho, a estabilidade à luz e à humidade de cada medicamento, e se se trata de medicação crónica ou temporária. Antes da preparação, procedia-se ao preenchimento do SPD, no qual, era referido o nome da farmácia, o nome do utente, a data de início e fim da toma da medicação à qual o SPD se destinava tal como a altura do dia a que se destinava a toma (menção que já vinha incluída no próprio SPD), a data de preparação, e a medicação que ia incluída no dispositivo, e caso houvesse medicação que não ia incluída na dispositivo esta informação também era discriminada. Finda a PIM, antes de se proceder ao fecho manual do SPD, era feita recontagem das unidades para verificar se estavam de acordo com a ficha de tratamento do utente. Se tudo tivesse correta era então selado o dispositivo e era depois feita uma dupla verificação por outro farmacêutico

Posso concluir que esta atividade foi bastante interessante e enriquecedora, uma vez que me permitiu assistir a todo um trabalho mais prático realizado por um farmacêutico, apesar de ser um fator que valoriza ainda mais o papel que o farmacêutico pode ter na população e na manutenção da sua saúde.

IV. Relação com Homeopatia e Fitoterapia

A FF aposta na diferença, tendo ao dispor dos clientes alternativas homeopáticas e fitoterapêuticas.

A palavra Homeopatia provém do grego *hómolos* que significa *similar* e, *pathos* que significa *doença*. A Homeopatia baseia-se no princípio “coisas semelhantes curam-se com coisas semelhantes”, ou seja, as doenças são tratadas com medicamentos que numa pessoa saudável produziriam sintomas semelhantes ao da doença, ou seja, em vez de combater diretamente a doença, há uma estimulação do organismo para lutar contra ela.⁴

A fitoterapia é um sistema de medicina que utiliza vários remédios á base de plantas e dos extratos “totais” de plantas para tratar problemas (recuperar a saúde) e manter uma boa saúde (prevenção).⁵ (Doutora, a referência é de um documento pdf da DGS, descrito na bibliografia)

Desta forma, a FF consegue oferecer à população alternativas terapêuticas que proporcionam menos efeitos secundários e menos interações, em comparação com as

terapêuticas convencionais. Tendo em conta que a maioria dos utentes são idosos, muitas vezes polimedicados, estas escolhas são muitas vezes tidas em conta na hora do aconselhamento.

No início do estágio, pensei que as áreas de homeopatia e fitoterapia não tinham muito impacto na população, ideia que rapidamente se eliminou, uma vez que fui constatando que há utentes que procuram a FF precisamente por saberem da disponibilidade e variedade de produtos homeopáticos e fitoterapêuticos existentes na própria farmácia.

Apesar de, ao longo do curso existirem unidades curriculares que abordam o papel que as plantas podem ter na saúde, o conceito de homeopatia nunca foi referido, logo, o facto da FF dispor destas terapêuticas permitiu alargar os meus horizontes e adquirir novos conhecimentos, que certamente serão muito úteis para a minha futura vida profissional.

Caso prático – Obstipação

Muitos foram os casos de utentes que recorriam à Farmácia referindo que estavam obstipados, principalmente idosos. Sendo a maioria deles polimedicados, estas situações são muito frequentes. A maioria deles recorria à farmácia com o intuito de levar Dulcolax®, que tem na sua composição bisacodilo, um laxante de contacto que estimula, após hidrólise no intestino grosso, os movimentos peristálticos ao nível do cólon e promove a acumulação de água e eletrólitos, resultando na estimulação da defecação, redução do tempo de trânsito e amolecimento das fezes. A utilização prolongada de Dulcolax® pode provocar desequilíbrio eletrolítico e habituação, sendo uma das suas principais desvantagens.

Assim sendo, recomendava ao utente Sollievo Comprimidos, da marca Aboca. Estes têm na sua composição, maioritariamente, folhas de *Cassia angustifolia* (Sene), Raiz de *Taraxacum officinale* (Dente-de-Leão), Suco de folhas de *Aloe ferox* e óleo essencial de frutos de *Foeniculum vulgare* (Funcho).⁶ Este suplemente alimentar deve a sua função de regular o trânsito intestinal principalmente à presença do Sene, que devido aos 2,4 mg de senósidos B⁶ acaba por ter um papel laxante. As bactérias do cólon atuam nestes senósidos, libertando os metabolitos ativos de um modo gradual, o que explica a ação suave dos comprimidos. Assim sendo, o Sollievo apresenta menos desvantagens em comparação com o Dulcolax®. A posologia aconselhada era de 1 a 3 comprimidos à noite, consoante a condição do utente, para que, no dia seguinte fosse à casa de banho.

Se o utente preferisse uma opção em forma de clister ou tivesse fissuras anais e hemorroidas, uma boa alternativa dentro da fitoterapia para resolução da obstipação seria Melilax. Este dispositivo médico combina uma ação evacuante com uma ação protetora, dupla

ação esta que é conferido pelo Promelaxin, um complexo de méis de néctar e de melada enriquecidos com polissacáridos de Aloé e Malva. Sendo assim, é exercida uma ação evacuante que induz um estímulo e ativação da defecação, e pelo facto das suas propriedades serem semelhantes ao muco e à sua viscosidade, há também uma proteção da mucosa retal durante a passagem das fezes.⁷

Caso prático – Herpes

Durante a minha estadia na FF era vulgar a chegada de utentes à farmácia com queixa de herpes labial. Este vírus é bastante comum durante a Primavera/Verão, uma vez que há um aumento da temperatura e uma reativação do vírus, ou então, quando o sistema imune se encontra mais debilitado. Neste caso recomendava Aciclovir 50 mg/g creme, para aplicação 5x/dia. Informava acerca do cuidado com a lavagem das mãos antes da aplicação e com o cuidado de não tocar nas vesículas, para evitar a propagação do vírus para outras zonas. Juntamente com o creme, apresentava ao cliente uns grânulos homeopáticos, *Rhus toxicodendron*, cujo seu objetivo era reforçar o sistema imune, de modo a acelerar a cicatrização do herpes.

V. Formação adicional

Durante a realização do estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações, quer internas, quer externas.

No contexto da dieta *EasySlim* foi possível ter uma formação interna sobre os produtos usados, quer na dieta em questão como dos restantes produtos da marca (*Absorvit*). Também tive a oportunidade de participar numa formação também interna da Bayer, sobre os produtos de veterinária, que achei bastante interessante, uma vez que serviu de complemento à unidade curricular de 5º Ano de Preparações de Uso Veterinário, permitindo assim aprofundar os meus conhecimentos, de modo a os poder transmitir ao utente.

Como formações externas tive a oportunidade de assistir a duas: uma intitulada de “Contraceção e Pele”, que abordou o modo como a pílula pode interferir na pele; e uma outra “Olho Seco e Alergia ocular”, também bastante interessante, uma vez que foi capaz de abordar um assunto pouco falado hoje em dia e que pelo nosso estilo de vida tem sido um problema cada vez mais comum.

Considerarei assim a existência destas formações importantes para mim, como futura profissional de saúde, mostrando a importância do espírito de aprendizagem constante, tendo em conta as constantes inovações introduzidas no mercado.

PONTOS FRACOS

I. Receitas Manuais e Materializadas

Apesar da transição para as receitas desmaterializadas, ainda surgem algumas receitas manuais e algumas materializadas.

Nas receitas manuais existem alguns fatores que devemos de ter em causa: verificar a presença de vinheta e ter em atenção se não existe informação rasurada, para além do facto de, por vezes, ser um pouco complicada entender o nome dos medicamentos prescritos pelo médico.

Nas receitas materializadas devemos ter em conta a validade de prescrição dos medicamentos e o plano de comparticipação tem que ser inserido manualmente.

Em ambas, todos os medicamentos da receita têm que ser levados pelo utente, não havendo assim tanta flexibilidade na cedência dos medicamentos.

Posso afirmar que estas receitas podem tornar o trabalho do farmacêutico mais complicado e também mais demorado, uma vez que devemos de ter em conta vários pormenores, apesar do facto de ser pedido ao utente uma assinatura no verso da receita de forma legível para comprovar a dispensa efetuada.⁸

II. Rotura de stocks

Durante o tempo de estágio, existiram situações que dificultaram o meu desempenho. Entre elas, o facto de existirem medicamentos esgotados, quer nos armazéns, quer a nível nacional. Estas situações são externas à farmácia, e, como tal esta não pode ser responsabilizada por esses acontecimentos.

Esta situação acaba por prejudicar tanto o utente, uma vez que a normal continuação da sua terapêutica pode ficar comprometida, como a farmácia, uma vez que pode ser culpabilizada pelo próprio utente ou pode perder uma venda. Sendo uma das principais premissas da FF a satisfação do utente, mesmo sabendo que tal medicamento estava esgotado, procedíamos sempre à confirmação da sua disponibilidade nos armazéns, chegando a ligar por vezes para os próprios laboratórios da marca, para que o cliente notasse o nosso esforço e interesse em satisfazê-lo. Sempre que houvesse uma alternativa ao medicamento esgotado, fosse ele MSRM ou MNSRM, essa era apresentada sempre ao utente.

Casos Práticos:

1. Bisoprolol 2,5 mg x 60 comprimidos: durante o meu tempo de estágio, principalmente no mês de Junho, foram vários os utentes que recorriam à farmácia para saberem da disponibilidade deste medicamento genérico. Neste caso, tínhamos disponível na farmácia Concor 2,5 mg, apresentando sempre essa opção, mas, por vezes, o fator preço era posto em causa pelo cliente.
2. Caverject 10 µg: tínhamos um utente que costumava adquirir este produto, sendo que nunca estava disponível em nenhum armazenista. A nossa solução passava pelo contacto com o próprio laboratório, Pfizer, para que o pudéssemos ter disponível para o utente.
3. Freestyle Libre: a 13 de novembro de 2017, o Infarmed lançou um Comunicado de Imprensa no qual referiu a conclusão do financiamento do dispositivo médico FreeStyle Libre.⁹ Tendo em conta o número de diabéticos tipo I existentes em Portugal, a afluência à farmácia por busca deste dispositivos disparou. A FF chegou a ter muitos aparelhos encomendados, em empresa estava em constante rotura de *stock*, porém, através do seu site era disponível a encomenda dos sensores, mas sem participação, o que causava transtorno ao utente.

III. Concorrência com as grandes superfícies comerciais

Uma realidade atual do mundo farmacêutico é a venda de MNSRM em locais fora da farmácia, principalmente em hipermercados e empresas a eles associados. Um preço mais apelativo leva os utentes a recorrerem a estes locais, mas por vezes, nestes locais a presença de um farmacêutico não é sempre constante. Assim, existem alguns fatores que podem influenciar de certo modo o bem-estar da pessoa que têm à frente: a posologia pode não ser devidamente explicada e por vezes pode haver interações dos MNSRM com a medicação habitual do utente que não são tidas em conta na altura da cedência do medicamento.

4. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária permite a aplicação dos conhecimentos que fomos adquirindo ao longo dos cinco anos, permitindo relacioná-los com a prática farmacêutica.

Ao longo do estágio realizado na Farmácia Figueiredo, foi possível um conhecimento completo do que se passa numa farmácia de oficina, desde a realização das encomendas até à sua entrega ao doente. A organização no *backoffice* é essencial para um bom funcionamento da farmácia em si, sendo que todas as falhas que possam existir pode dificultar um eficiente atendimento ao utente. É este utente o principal foco do Farmacêutico, uma vez que a sua entrada numa farmácia é uma prova de confiança de que somos capazes de melhorar a sua saúde, e nós, como farmacêuticos devemos de ter um conhecimento científico suficiente para responder a todas as questões postas. Além desde conhecimento os valores que mostramos ao utente é muito importante, regra que me foi passada desde o princípio do estágio na Farmácia Figueiredo.

É sabido que a desvalorização do farmacêutico é notável, mas cabe-nos a nós, distinguirmo-nos, através de um aconselhamento diferenciado e de uma criação de laços com os utentes. Com esta desvalorização vem também uma dificuldade económica sentida pelas farmácias em geral, sendo que tive a oportunidade de me ser transmitido as várias manobras para poder contrariar este problema: as estratégias de marketing e o foco num atendimento vantajoso tanto para o utente como para a economia da própria farmácia.


A reestruturação inesperada da equipa da farmácia permitiu que houvesse uma relação ainda mais forte entre os estagiários e os próprios funcionários, aumentando o espírito de união e mostrando que as fases más servem para nos fazerem crescer enquanto pessoas e aprendermos a fechar um capítulo e abrir outro, realidade esta que se enquadra bem no início da nova jornada que se avizinha.

5. Bibliografia

1. **Programa de Troca de Seringas – SNS.** Available at: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas> (Acedido a 21 de agosto 2018).
2. **Definição de KAIZEN.** Available at: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>. (Acedido a 21 de agosto 2018).
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. **Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação.** Acessível em <http://www.ordemfarmaceuticos.pt> (Acedido a 2 junho 2018 (2018)
4. SANTOS, D. O. V. DOS. **Homeopatia - Resumo da caracterização da terapêutica.** DGS (2008).
5. NUNES, J. M. D. R. **Fitoterapia - proposta de perfil profissional do Fitoterapeuta.** (2008).
6. **Sollievo Comprimidos | Aboca.** Available at: <https://www.aboca.com/pt/os-nossos-produtos/sollievo-comprimidos>. (Acedido a 31 de agosto 2018).
7. **Melilax | Aboca.** Available at: <https://www.aboca.com/pt/os-nossos-produtos/melilax>. (Acedido 31 agosto 2018).
8. PORTARIA, C. **Portaria n.º 224/2015.** *Legis. Farm. Compil.* (2015).
9. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE. **Dia Mundial da Diabetes.**

6. Anexos

Anexo 1

 <p>Posologia:</p>	<p>SUSPENSÃO ORAL</p> <p>Posologia: _____</p> <p>Duração do tratamento: _____</p> <p>Conservação: _____</p> <p>Data de preparação: / /</p> <p>Validade após preparação: / /</p> <p>AGITAR ANTES DE USAR</p>	<p>Uso OCULAR</p> <p>Aplicar ____ gotas de ____ em ____ horas</p> <p>Olho esquerdo: ____ Olho direito: ____</p> <p>Duração do tratamento: _____</p> <p>Validade após abertura: _____</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Anexo 2



Anexo 3



Retirado de: <http://healthinloc.pt/?cat=127>

PARTE III

A microbiota e a relação com o cancro e a resposta à terapêutica

Resumo

Nas últimas décadas o conhecimento sobre o corpo humano e a sua simbiose com os microrganismos tem evoluído de forma exponencial e inovadora. Atualmente, o ser humano pode ser visto como um superorganismo, constituído por uma complexa e vasta rede de intercomunicações entre células humanas e não humanas.

A microbiota humana compreende o conjunto de microrganismos que habita o corpo do Homem, desde a pele, olhos, boca, aos sistemas respiratório, gastrointestinal e genito-urinário. Esta tem influência na regulação do metabolismo, imunidade, inflamação e outros processos, sendo que existem fatores externos e internos do próprio hospedeiro que podem afetar a sua composição, o que terá impacto na própria saúde do Homem.

Com o desenvolvimento de novas tecnologias, a importância da microbiota tem vindo a ser conhecida, bem como a sua ligação com diversas patologias.

O cancro é uma doença multifatorial que resulta de alterações nas normais vias de proliferação, diferenciação e/ou morte celular. A carcinogénese é processo multifatorial desencadeado por fatores genéticos e/ou epigenéticos, estilo de vida e exposição ambiental. Com a revolução das metodologias de estudo da biologia do cancro, a microbiota foi implicada como um dos principais fatores ambientais responsáveis pelo processo carcinogénico. De facto, as microbiotas oral e intestinal do Homem mostraram influenciar o desenvolvimento e progressão do cancro, e a resposta à terapêutica.

Existem evidências que o ambiente microbiano pode funcionar como biomarcador para o diagnóstico, prognóstico e/ou tratamento de vários cancros, o que poderá contribuir para um melhor resultado clínico do doente. Assim, a avaliação da relação entre a microbiota humana e o desenvolvimento/progressão tumoral e resposta à terapêutica requer uma perspetiva holística.

Neste sentido, é objetivo desta monografia rever as mais recentes descobertas sobre a complexa interação entre a microbiota humana e o cancro, destacando os principais mecanismos que medeiam a carcinogénese e as suas influências no diagnóstico e terapêutica.

Palavras-chave: microbiota intestinal, microbiota oral, cancro, biomarcadores, terapêutica do cancro.

Abstract

In the last decades the knowledge about the human body and its symbiosis with microorganisms increased in an exponential and innovative way. Nowadays, humans can be seen as superorganism, structured by a complex and huge network between human and non-human cells.

The human microbiota is comprised by the group of microorganisms that habits the human body, from the skin, eyes, mouth to the respiratory, gastrointestinal and genitourinary systems. It influences metabolism regulation, immunity, inflammation and other processes, being internal and external factors from the host responsible for alterations in microbiota's composition, which may impacts in human health.

Since the development of new technologies, as the genome sequencing, the importance of microbiota has been recognized, as well as its connections with several pathologies.

Cancer is a multifactorial disease that results from alteration in normal proliferation and differentiation pathways and/or cell death. Carcinogenesis is a process triggered by genetic and/or epigenetic factors, life-style and environmental exposure. Microbiota is recently associated as one of the main environmental factors responsible for carcinogenesis. In fact, oral and intestinal human microbiotas were shown to influence cancer's development, progression, and therapeutic response.

There are evidences that the microbiota environment can work as a biomarker for diagnosis, prognosis and/or cancer treatment, which can contribute to a better patient's clinic outcome. Therefore, understand the relation between human microbiota, cancer development/progression and therapeutic response needs a holistic perspective.

In this sense, this work aims to review the most recent findings related to the complex interaction between the human microbiota and cancer, highlighting the main underlying mechanisms that regulate carcinogenesis and its influence in cancer diagnosis and treatment.

Key Words: gut microbiota, oral microbiota, cancer, biomarkers, cancer therapy.

Lista de Abreviaturas

cagA: Citotoxina associada ao gene A, do Inglês *Cytotoxin-Associated Gene A*

CCR: Cancro Colo-retal (cancro do cólon e/ou do reto)

CpG-ODNs: Oligodesoxinucleótidos de citosina-fosfato-guanosina, do Inglês *Cytosine-phosphate-guanosine oligodeoxynucleotides*

CTLA-4: Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos, do Inglês *Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*

DNA: Ácido Desoxirribonucleico, do Inglês *Deoxyribonucleic acid*

EA: adenocarcinoma esofágico, do Inglês *Esophageal Adenocarcinoma*

ETGF: *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico, do Inglês *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis*

GERD: doença do refluxo gastroesofágico, do Inglês *Gastroesophageal reflux disease*

GERD– BE–EA: Doença do refluxo gastroesofágico - adenocarcinoma esofágico de esófago de Barrett, do Inglês *Gastroesophageal reflux disease - Barrett's esophagus - esophageal adenocarcinoma*

OMS: Organização Mundial de Saúde

OSCC: Cancro oral Espinocelular, do Inglês *Oral squamous cell carcinoma*

PDL: Ligando de morte celular programada I, do Inglês *Programmed Death Ligand 1*

RNA: Ácido Ribonucleico, do Inglês *Ribonucleic acid*

rRNA: RNA ribossomal, do Inglês *ribosomal RNA*

ROS: Espécies reativas de oxigénio, do Inglês *Reactive oxygen species*

TGI: Trato Gastrointestinal

Th: T auxiliares, do Inglês *T helper*

TLR: Recetores do tipo Toll, do Inglês *Toll Like Receptor*

TNF- α : Fator de necrose tumoral α , do Inglês *Tumor Necrosis α Factor*

vacA: Citotoxina vacuolante, do Inglês *Vacuolating cytotoxin A*

I. Introdução

A microbiota humana compreende o conjunto de microrganismos comensais (bactérias, *archaea*, vírus e pequenos eucariontes) que habitam o corpo humano, podendo estabelecer relações simbióticas e patogênicas.¹⁻³ Esta é caracterizada por uma enorme diversidade que pode ser descrita quanto à sua riqueza (número de espécies), ou quanto à sua regularidade (abundância relativa de microrganismos de cada espécie), verificando-se que a quantidade de microrganismos que habita no organismo humano supera, numa razão de 10:1, as células humanas.¹

A maioria dos estudos centra-se na microbiota intestinal, uma vez que representa a comunidade bacteriana mais extensa, no entanto, o trato gastrointestinal começa na cavidade oral, devendo também ser dada atenção à flora específica desta cavidade.⁴ A heterogeneidade da microbiota humana não é apenas interindividual, sendo que, num mesmo indivíduo esta pode diferir, sendo, por exemplo, a composição microbiana da cavidade oral diferente da intestinal (Figura 1).⁵

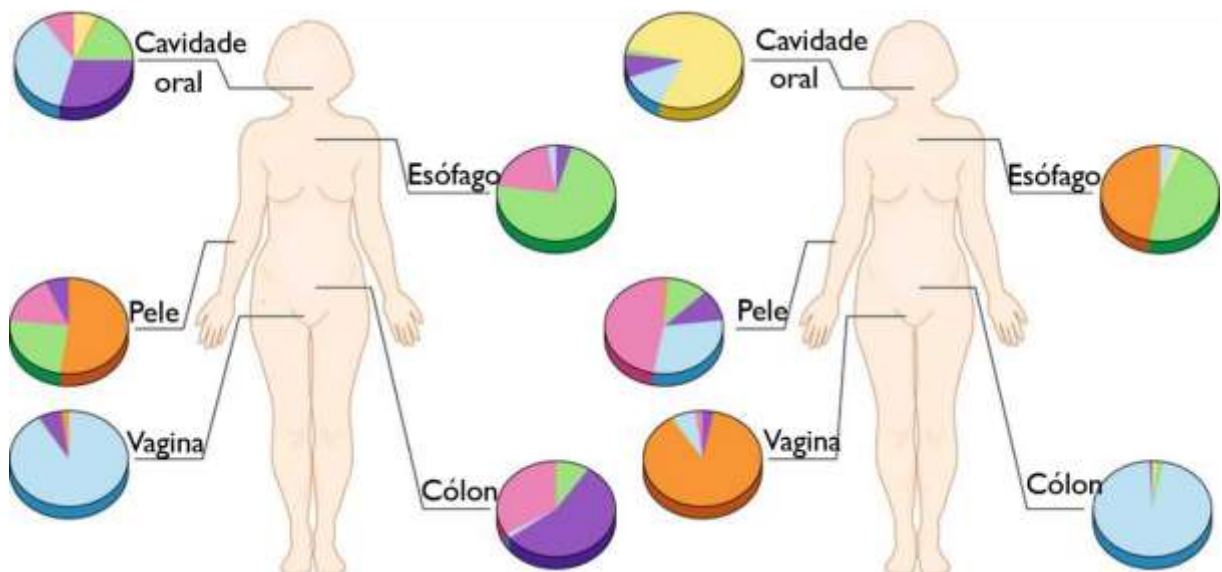


Figura 3: O microbioma humano é personalizado. As diferentes cores nos gráficos circulares representam diferentes tipos de bactérias, expressando a singularidade da microbiota e do microbioma humano. (Adaptado de GILBERT, J. A 2018) ⁵

A microbiota humana desenvolve-se ao longo do tempo e é determinada pela interação entre fatores genéticos, tipo de parto, idade gestacional da mãe, alimentação, exposição precoce a antibióticos, contacto com o meio ambiente e estilos de vida.⁶ Como resultado, cada indivíduo desenvolve uma microbiota única, exposta em dois domínios distintos, temporal e espacial.²⁷

Define-se por microbioma o conjunto da totalidade de micróbios e seus elementos genéticos, estimando-se que tenha 100 vezes mais genes do que os genes presentes no corpo humano.³ Deste modo, o microbioma humano desempenha um papel crítico no equilíbrio entre saúde e doença no Homem, estando envolvido na regulação de funções fisiológicas, neurológicas e cognitivas, hematopoiese, inflamação e imunidade.²

Mais recentemente, a interação entre microbiota humana e cancro foi destacada.⁸⁻¹⁰ A relação entre o cancro e a microbiota é complexa. O cancro é uma doença multifatorial que resulta da interação entre fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e estilo de vida, estando os microrganismos implicados em aproximadamente 20% da modulação do processo carcinogénico.^{9,10} Os microrganismos e a microbiota podem contribuir para a promoção ou inibição da carcinogénese do hospedeiro regulando: o equilíbrio entre proliferação e morte celular; o sistema imunitário; e a resposta metabólica a fatores internos (produzidos pelo hospedeiro) ou externos (dieta ou fármacos).¹⁰

Em estudos recentes, foi demonstrado que a microbiota pode afetar a resposta às terapêuticas anticancerígenas, como a quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia, podendo funcionar ainda como terapia de suporte para o tratamento do cancro.^{2,11} A possibilidade do desenvolvimento de terapêuticas contra o cancro baseadas na utilização de microrganismos tem atraído o interesse dos investigadores desde há 100 anos com o desenvolvimento da toxina de Coley (uma das formas mais antigas de bacterioterapia) até à atualidade da biotecnologia na síntese de microrganismos e da transplantação da microbiota.¹⁰ Assim, a avaliação da relação entre a microbiota humana e o desenvolvimento/progressão tumoral e resposta à terapêutica requer uma perspetiva holística.

Neste sentido, é objetivo deste trabalho aferir sobre o papel da microbiota no desenvolvimento e progressão do cancro e as suas influências no diagnóstico e terapêutica.

2. Microbiota humana, disbiose e cancro

Nas últimas décadas o conhecimento sobre o corpo humano e a sua simbiose com os microrganismos evoluiu de forma exponencial e inovadora. Atualmente, o ser humano pode ser visto como um superorganismo, constituído por uma complexa e vasta rede de intercomunicações entre células humanas e não humanas. Triliões de bactérias colonizam diferentes partes do corpo humano, tais como a pele, boca, vagina e intestino, sendo que o maior aglomerado se encontra no Trato Gastrointestinal (TGI).

A microbiota intestinal humana representa todos os microrganismos que se encontram ao longo do TGI do Homem.¹² Esta microbiota é maioritariamente constituída por microrganismos anaeróbios obrigatórios, havendo uma predominância dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, que representam cerca de 90% do sistema microbiano.¹²⁻¹⁴

O TGI não funciona apenas como uma entrada e saída de alimentos, é também uma parte do nosso organismo com vários microambientes, tendo por isso um ecossistema variado no seu todo.⁴ Esta variabilidade deve-se ao facto da desigual distribuição bacteriana ao longo do TGI, que pode ser comprovada através da realização de biópsias das várias regiões do TGI.¹² Como exemplo temos a composição bacteriana do intestino delgado e do cólon, sendo que no primeiro existe uma prevalência de bactérias do filo Firmicutes, enquanto o segundo é mais rico em bactérias do filo Bacteroidetes.¹⁵ Para além desta diferença também se verifica que a quantidade de bactérias presentes em cada porção do TGI é variável, sendo que é o cólon que apresenta uma maior densidade bacteriana.^{12,15}

Tradicionalmente, o feto humano tem sido considerado estéril, sendo a microbiota materna o primeiro contacto do recém-nascido com microrganismos. Contudo, estudos recentes defendem que a colonização bacteriana do intestino tem início ainda antes do nascimento, uma vez que o feto entra em contacto com bactérias do intestino materno através da circulação placentária e do líquido amniótico.⁶ Como já referido, a microbiota intestinal desenvolve-se ao longo do tempo, existindo várias determinantes que podem influenciar a sua colonização, como o tipo de parto, a idade gestacional da mãe, a alimentação, entre outros.^{12,15} Durante o primeiro ano de vida a composição da microbiota intestinal apresenta amplas variações¹⁵ e é aproximadamente aos 3 anos de idade que a microbiota da criança se assemelha à de um adulto. A microbiota pode permanecer estável durante décadas, mas pode ser perturbada por diversos fatores (quer do próprio hospedeiro, quer externos), levando a uma mudança na sua composição, que se designa por disbiose.¹²

Apesar do intestino abrigar um grande número de microrganismos, a diversidade bacteriana na cavidade oral é superior.⁴ Enquanto a microbiota intestinal é constituída

maioritariamente pelos filos Firmicutes e Bacteroidetes¹², a microbiota oral é composta por cerca de 15 filos, sendo os mais predominantes Fusobacteria, Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes e Spirochaeta, havendo também predominância do gênero *Streptococcus*.⁴ Esta diversidade é possível devido à temperatura média de 37°C, que proporciona às bactérias um meio favorável ao seu crescimento, e ao pH estável da saliva (6,5-7,5), que para além de permitir uma boa hidratação e um bom meio de crescimento, facilita também o transporte dos micronutrientes para estes microrganismos.¹⁶

A microbiota e o hospedeiro formam assim, um superorganismo complexo, no qual as relações simbióticas conferem benefícios ao hospedeiro, como a regulação do sistema imunitário e a intervenção no metabolismo. No entanto, alterações da microbiota, através de mudanças ambientais (infecção, dieta, estilo de vida, terapêuticas medicamentosas, motilidade intestinal), podem perturbar esta relação de simbiose e promover a doença.^{17,18} Logo, a microbiota apresenta um papel importante na regulação da homeostase celular, uma vez que alterações na sua composição (disbiose) podem diminuir as defesas do organismo, tendo impacto na colonização por diferentes microrganismos, que podem adquirir potencial patogénico – organismos patobiontes – conhecidos por induzir doença quando o organismo hospedeiro tem alterações genéticas ou ambientais, acabando por levar a uma resposta imunitária inata ou adquirida anómalas.¹⁹

Esta disbiose está também muitas vezes associada a várias doenças: doenças alérgicas, doenças do foro metabólico, doenças inflamatórias intestinais e cancro. Quando existe uma disbiose, a interação entre as células epiteliais e a microbiota sofre alterações, resultando na alteração das barreiras de proteção e na falha da regulação da homeostase celular, contribuindo para o processo carcinogénico, por desregulação das vias de proliferação/morte celular, evasão do sistema imunitário e influência no metabolismo do hospedeiro (Figura 2).^{2,10,19}

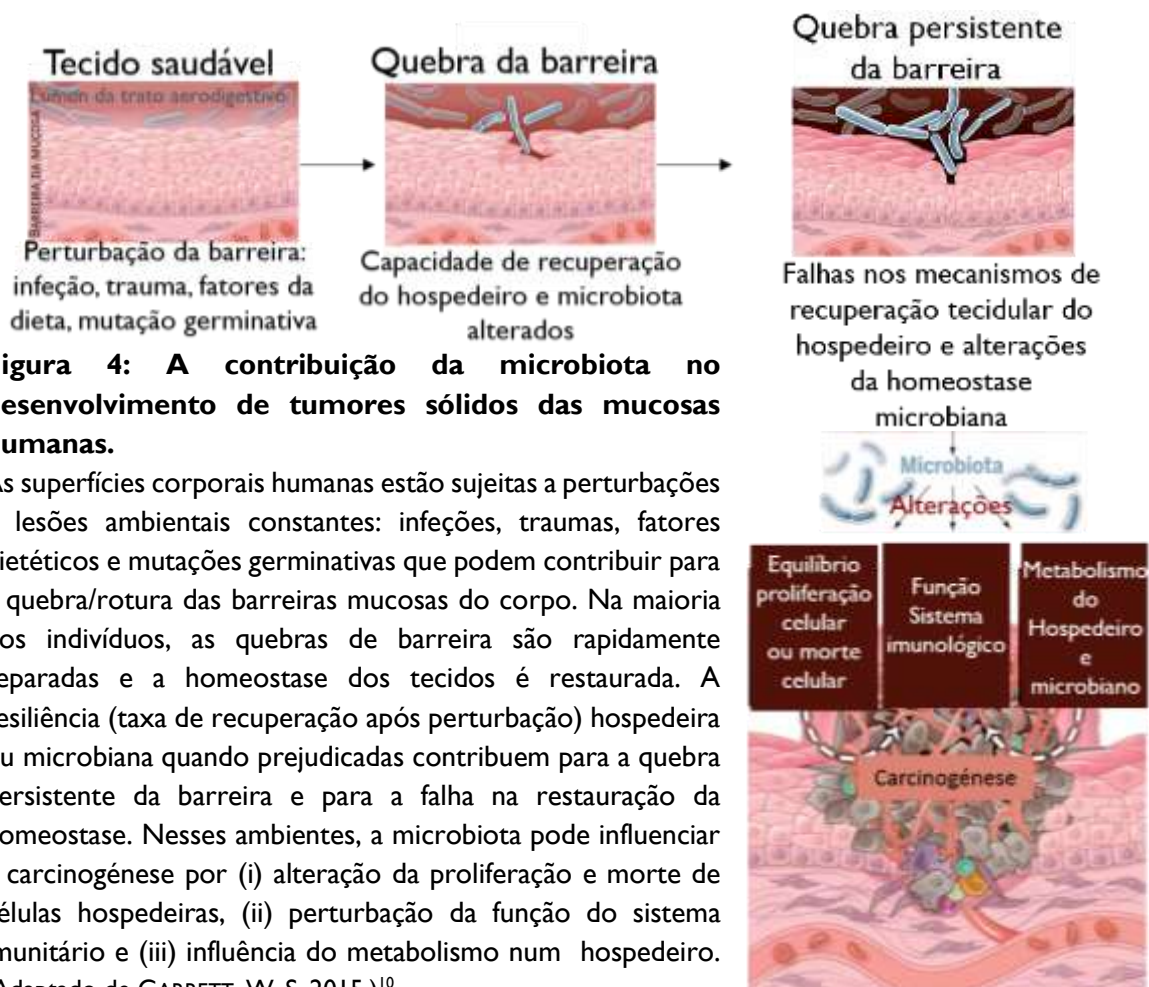


Figura 4: A contribuição da microbiota no desenvolvimento de tumores sólidos das mucosas humanas.

As superfícies corporais humanas estão sujeitas a perturbações e lesões ambientais constantes: infecções, traumas, fatores dietéticos e mutações germinativas que podem contribuir para a quebra/rotura das barreiras mucosas do corpo. Na maioria dos indivíduos, as quebras de barreira são rapidamente reparadas e a homeostase dos tecidos é restaurada. A resiliência (taxa de recuperação após perturbação) hospedeira ou microbiana quando prejudicadas contribuem para a quebra persistente da barreira e para a falha na restauração da homeostase. Nesses ambientes, a microbiota pode influenciar a carcinogénese por (i) alteração da proliferação e morte de células hospedeiras, (ii) perturbação da função do sistema imunitário e (iii) influência do metabolismo num hospedeiro. (Adaptado de GARRETT, W. S. 2015)¹⁰

Dos estimados 3.7×10^{30} microrganismos que vivem na Terra, apenas 10 são designados pela *International Agency for Cancer Research* (IACR) como carcinogénicos para o Homem (Tabela I).²⁰

Tabela I: Microorganismos designados como Classe I (carcinogénicos) pela *International Agency for Cancer Research* (IARC). (Adaptado de Bhatt et al. 2017)²⁰

Microorganismo	Local do cancro
<i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. Pylori</i>)	Estômago
Hepatitis B virus (HBV)	Fígado
Hepatitis C virus (HCV)	
<i>Opisthorchis viverrini</i>	
<i>Clonorchis sinensis</i>	
Papillomavírus Humano (HPV)	Colo do útero Vagina Vulva Ânus Pênis Orofaringe
Vírus de Epstein-Barr (EBV)	Nasofaringe Linfoma não-Hodgkin Linfoma de Hodgkin
Vírus do Herpes associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV ou HHV8)	Sarcoma de Kaposi Linfoma de efusão primária
Vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I)	Linfoma de células T do adulto
<i>Schistosoma haematobium</i>	Bexiga

A maioria dos estudos centra-se na microbiota intestinal, uma vez que esta representa a comunidade bacteriana mais ampla, com resultados evidentes na sua correlação com diferentes patologias gastrointestinais. No entanto, o sistema gastrointestinal começa na cavidade oral, devendo a flora específica desta cavidade ser investigada.⁴ A cavidade oral está localizada no sistema aerodigestivo apresentando uma abundância de 772 espécies distintas de procariontes.²¹

Assim, neste trabalho foi realizada uma análise dos estudos mais recentes sobre a relação do ecossistema microbiota oral e intestinal humano e a sua potencial ligação com a carcinogénese oral e do TGI (esófago, estômago e colo-retal).

2.1. CANCRO ORAL

O cancro oral corresponde a 40 % dos cancros da cabeça e pescoço, e é uma doença multifatorial e heterogénea, com elevada taxa de morbilidade e mortalidade, principalmente devido ao diagnóstico tardio da doença. O tipo histológico mais comum é o espinocelular (OSCC, do Inglês *Oral squamous cell carcinoma*), correspondendo a cerca de 90 % dos casos. O OSCC é uma doença cujo desenvolvimento está associado a fatores genéticos/epigenéticos e/ou a fatores ambientais, hábitos de higiene, consumo de álcool e tabagismo.²² Contudo, 15% dos casos de cancro oral não estão diretamente ligados a estes fatores de risco, podendo estar associados²³ a outras patologias como a cárie dentária, placa bacteriana, gengivite e periodontite.^{4,23} Por exemplo, na periodontite, um dos principais agentes patogénicos é o *Porphyromonas gingivalis*, que pode invadir as células eucarióticas através de vários mecanismos de virulência, como a adesão às células epiteliais e a inibição do sistema imunitário.⁴ Esta evasão do sistema imunitário pode constituir uma alavanca para o desenvolvimento do cancro oral ou de outros tipos de cancro, podendo a periodontite ser indicada como um possível fator de risco para o seu desenvolvimento, no entanto mais estudos são necessários.²⁴

O chamado biofilme bacteriano, que cobre a superfície da cavidade oral pode contribuir para a formação de um microambiente tumoral, quando ocorrem alterações tanto qualitativas quando quantitativas das bactérias que o constituem. Em vários estudos verificou-se que o género *Fusobacterium* estava envolvido no OSCC e demonstraram um bom poder diagnóstico. O tabagismo pode afetar a estrutura deste biofilme, resultando numa colonização instável, aumentando assim a suscetibilidade a infeções bacterianas, pela desregulação das respostas imunitárias inata e adaptativa. Börnigen *et al.* demonstraram que a abundância de Firmicutes (*Lactobacillus*, *Veillonella*, *Streptococcus*), Actinobacteria (*Bifidobacterium*, *Atopobium*), Proteobacteria (*Neisseria*), e de Bacteroidetes (*Prevotella*), é

alterada em fumadores.²⁵ O HPV, um fator de risco associado a uma grande variedade de câncros, como o cancro do colo do útero e o cancro da cabeça e pescoço, foi associado à transformação maligna de queratinócitos orais, funcionando *Streptococcus spp.* como cofator nesta transformação.²⁶ A microbiota oral pode ser alterada durante os diferentes tratamentos antineoplásicos, por exemplo, na radioterapia há alterações nas propriedades antibacterianas da saliva, com conseqüente alteração no microbioma oral e diminuição do pH, aumentando assim o potencial patogénico na cavidade oral.⁴ Como medida preventiva, os doentes devem estabelecer e manter uma adequada higiene oral antes e depois dos tratamentos.⁴

Através de métodos de sequenciação, como a metagenómica, é possível a identificação e quantificação dos microrganismos, permitindo uma melhor compreensão e avaliação da comunidade microbiana.^{27,28} A associação destes estudos com a avaliação dos fatores ambientais que afetam o microbioma poderá constituir uma abordagem promissora no diagnóstico precoce do cancro oral.²⁵

Embora a cavidade oral seja continuamente submetida à ingestão de alimentos e líquidos e outras alterações externas, esta permanece relativamente estável ao longo do tempo em pessoas saudáveis, portanto, vários estudos avaliaram a relação do perfil bacteriano oral para o diagnóstico de cancro.²⁹ Assim sendo, a microbiota fornece uma fonte ideal para a descoberta de biomarcadores, devido a baixas variações inter e intra-biológicas, em contraste com outros biomarcadores.¹⁶ Tendo em conta que a saliva é um biofluido abundante e acessível esta pode ser usada como amostra não invasiva e muito promissora para a deteção de biomarcadores e na monitorização da carcinogénese oral e da resposta à terapêutica.^{4,30} O estudo realizado por Schmidt *et al.* (2014) investigou o microbioma oral de cinco doentes com cancro oral e oito em fase de pré-neoplásica usando a sequenciação do gene 16s RNA ribossomal (rRNA, do Inglês *Ribosomal RNA*). Este estudo demonstrou uma diminuição significativa na abundância de Firmicutes e Actinobacteria em doentes com cancro oral.¹⁶

2.1. CANCROS DO TRATO GASTROINTESTINAL

O risco de cancro no TGI depende de vários fatores genéticos/epigenéticos e/ou ambientais, sendo que a flora microbiana exerce um papel preponderante no desenvolvimento tumorogénico.⁸

As neoplasias gastrointestinais, como cancro do esófago, cancro do estômago e cancro colo-retal (CCR), representam uma das principais causas de morte em todo o mundo, em ambos os sexos.

Estudos recentes revelam resultados de associação acerca do papel da microbiota humana na tumorigénese.⁸

2.1.1. Cancro do esófago

A inflamação crónica na zona terminal do esófago causada pelo refluxo gastroesofágico está intimamente relacionada com o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico (EA, do Inglês Esophageal Adenocarcinoma). A fisiopatologia geral desse processo pode ser descrita como “doença do refluxo gastroesofágico - adenocarcinoma esofágico de esôfago de Barrett” (GERD–BE –EA).⁸

Vários investigadores sugerem que a morbilidade do EA pode estar associada com o uso de antibióticos, uma vez que esta exposição induz alteração da microbiota esofágica, podendo levar ao desenvolvimento de um processo carcinogénico.⁸

Outros estudos sugerem, ainda que o *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) também possa ter um papel na DRGE e no EA. Na década de 90 o *H. pylori* foi identificado pela primeira vez pela OMS como carcinogénico associado ao cancro do estômago. Porém, existem estudos que afirmam que a diminuição da infeção por *H. pylori* que este pode ter um papel protetor no desenvolvimento da GERD e do EA, possivelmente por afetar o pH do estômago e melhorar o refluxo ácido.^{8,20} Assim, a influência do *H. pylori* na etiopatogenia do EA continua incerta, sendo por isso necessários mais estudos.⁸

2.1.2. Cancro do estômago

O cancro do estômago é o quarto cancro mais comum no mundo²⁹ estando associado muitas vezes à inflamação³¹, nomeadamente por infeção por *H. pylori*²⁰, que coloniza a mucosa gástrica de mais de metade da população mundial e induz inflamação gástrica crónica.¹⁹ Esta inflamação resulta na perda de células parietais produtoras de ácido, levando à atrofia gástrica, podendo, conseqüentemente despoletar o processo carcinogénico. Esta evolução para o cancro não é transversal a todos os indivíduos, apenas 1 a 2% dos indivíduos infetados por *H.*

pylori desenvolvem cancro do estômago, o que pode estar relacionado com a diversidade genética do *H. pylori* e com as próprias variações nas respostas do hospedeiro, para além de fatores ambientais que vão determinar a prevalência e gravidade do cancro.^{8,20}

Existem vários fatores de virulência que têm sido propostos para as infeções por *H.pylori*, como a citotoxina vacuolante (*vacA*) e a citotoxina associada ao gene A (*cagA*). Estas são produzidas pelo *H. pylori* e induzem alterações do epitélio gástrico, por perturbações na proliferação e ciclo celulares, podendo induzir morte celular e comprometer o normal funcionamento do sistema imunitário. Desta forma, o hospedeiro não consegue eliminar o *H. pylori*, o que poderá conduzir a um estado de inflamação crónica, que contribuirá para a instabilidade genómica e posterior carcinogénese.^{8,29}

2.1.3. Cancro colo-retal

A relação do microbioma intestinal com o desenvolvimento do CCR tornou-se recentemente um dos principais focos de investigação. A disbiose microbiana tem sido implicada na etiologia dos adenomas colo-retais e CCR.

Nos adenomas colo-retais e CCR a microbiota é caracterizada por um lado pelo aumento na proporção de agentes patogénicos, como *Pseudomonas*, *Helicobacter* e *Acinetobacter*, e por outro lado pela diminuição da riqueza de bactérias produtoras de butirato, como *Lachnospiraceae spp.* e *Ruminococcaceae*.⁸

Associados ao potencial maligno da transformação neoplásica de adenoma colo-retal para CCR, foram associadas espécies como *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides vulgatus* e *Bacteroides fragilis*^{8,12}, *Escherichia coli*⁸; e *Fusobacterium nucleatum*, que é um microrganismo existente na microbiota oral e está associado.⁸

Tendo em conta que estes fatores podem influenciar o desenvolvimento de neoplasias CCR e que a maioria destes cancros se desenvolvem lentamente ao longo dos anos a partir de lesões precursoras, o diagnóstico precoce e baseado na disbiose intestinal pode ser a chave para a prevenção de patologias. Por exemplo, o *Fusobacterium nucleatum*, como já referido anteriormente, está associado a mau prognóstico em doentes com CCR, assim a sua deteção precoce poderá constituir uma abordagem promissora para a prevenção do desenvolvimento da doença.³²

3. Influência da microbiota no tratamento do cancro

Recentemente, tornou-se evidente que a microbiota, e particularmente a microbiota do intestino, modula a resposta ao tratamento do cancro e a suscetibilidade a efeitos secundários. Nesta revisão, são apresentadas evidências da capacidade da microbiota modular a quimioterapia, radioterapia e imunoterapia com foco nas espécies microbianas envolvidas, o seu mecanismo de ação e a possibilidade de direcionar a microbiota para melhorar a eficácia anticancerígena enquanto evita a toxicidade.²⁰

3.1. QUIMIOTERAPIA

Os medicamentos citostáticos são classificados de acordo com seus mecanismos de ação, como agentes alquilantes, metais pesados, antimetabolitos, inibidores da topoisomerase, entre outros. A maioria destes exibe a sua atividade ao nível do DNA (DNA: Ácido Desoxirribonucleico, do Inglês *Deoxyribonucleic acid*), ou de forma direta ou durante a replicação², podendo também afetar outros componentes celulares, como as mitocôndrias ou as membranas (metais pesados).

Sabe-se que mais de 40 fármacos demonstram ser metabolizados pela microbiota intestinal, mas apenas alguns são realmente afetados. Dentro destes existem os que são administrados por via entérica e parentérica, sendo que em ambos os casos, vai haver exposição à microbiota, podendo conduzir a disbiose no TGI.^{2,20}

3.1.1. Compostos à base de platina – Oxaliplatina e Cisplatina

A atividade antitumoral destes agentes é mediada por lesão no DNA, através da formação de aductos, levando à apoptose das células cancerígenas.

Em estudos realizados em modelos animais de tumores subcutâneos heterotópicos usando murganhos *germ-free* (mantidos em condições de total assepsia) ou sujeitos à administração de antibióticos de largo espectro, verificou-se que o efeito antitumoral da oxaliplatina ou da cisplatina diminui drasticamente. A microbiota intestinal não é necessária para o fármaco penetrar o tumor e formar aductos de platina no DNA. No entanto, verifica-se que o dano no DNA induzido pela oxaliplatina nas células tumorais está diminuído em murganhos com redução de microbiota.^{2,34}

Os compostos de platina induzem efeitos citotóxicos mediando a produção de Espécies Reativas de Oxigénio (ROS, do Inglês *Reactive Oxygen Species*)², levando à morte das células tumorais.³⁴ Estudos demonstraram que os membros da microbiota agonistas dos recetores do tipo *Toll* 4 (TLR4, do Inglês *Toll Like Receptor 4*) promovem a produção de ROS pelas células

do sistema imunitário inatas do microambiente tumoral, auxiliando assim na indução de morte das células tumorais (Figura 3).^{2,34} Esta reação é alterada quando a microbiota é comprometida por antibióticos. Em modelos animais a utilização de *Lactobacillus acidophilus*, como probiótico, conduziu à recuperação da resposta antitumoral ao tratamento com cisplatina.²

3.1.2. Agentes alquilantes – Ciclofosfamida

A ciclofosfamida afeta o ambiente imunossupressor do tumor, induzindo redução das células T reguladoras, um aumento do número de células Th (T auxiliar, do Inglês *T helper*)1 e Th7, e uma maior conversão de células T CD4⁺ naive em células Th17.³⁴ Com isto, estes agentes induzem uma resposta imunitária adaptativa antitumoral.² Para que este efeito imunomodulador se verifique há alteração da mucosa intestinal, levando ao encurtamento das vilosidades do intestino delgado e à rutura da barreira epitelial, para que as bactérias comensais se desloquem para os nódulos linfáticos e estimulem a conversão em células Th17 (Figura 3).²⁹

A resposta imunitária e o efeito antitumoral do tratamento com ciclofosfamida são reduzidos em ratos *germ-free* e em ratos tratados com antibióticos para bactérias Gram-positivas.² Em contraste, a suplementação oral de *Lactobacillus johnsonii* e *Enterococcus hirae* em ratos tratados com antibióticos para bactérias Gram-positivas restaura o efeito terapêutico da ciclofosfamida.³⁴

3.1.3. Irinotecan

O Irinotecan é um inibidor da topoisomerase I que bloqueia a replicação do DNA preferencialmente em células de divisão rápida e é usado no tratamento do CCR e pancreático.¹⁴

A sua eliminação biliar é precedida por uma transformação da forma ativa num metabólito inativo. Muitas bactérias da flora microbiana possuem β -glucuronidases, que clivam uma porção desse metabólito, induzindo um aumento da concentração de irinotecan ativo no intestino, o que provoca diarreia.¹² Este efeito secundário acaba por diminuir a eficácia terapêutica. A suplementação com o probiótico *Bifidobacterium* pode reverter este efeito, uma vez que este reduz a atividade da β -glucuronidase.¹⁴

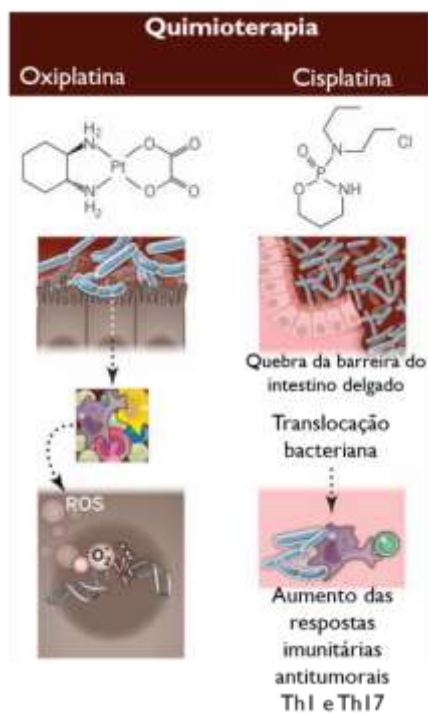


Figura 3: Influência da microbiota na eficácia da quimioterapia.

A microbiota intestinal estimula as células do sistema imunitário a produzir ROS, potenciando a lesão no DNA causada pela oxaliplatina, por bloqueio da replicação e transcrição do DNA, e consequente indução de morte celular. A ciclofosfamida pode causar a quebra da barreira do intestino delgado, resultando na translocação bacteriana, de forma potencializar as respostas antitumorais Th1 e Th17.

(Adaptado de GARRETT, W. S. 2015)¹⁰

3.2. RADIOTERAPIA

A radioterapia é genotóxica para as células tumorais representando um dos tratamentos mais utilizados para os tumores localizados. Os efeitos da radiação são complexos, ativando respostas imunoestimulatórias e imunossupressoras que podem ser insuficientes para ativar uma resposta imunitária anticancerígena protetora. A radiação ionizante pode induzir efeitos sobre as células saudáveis não irradiadas e pode levar à reativação inflamatória e imunitária, libertando assim sinais de *stress*.^{2,35}

A microbiota intestinal mostrou afetar a resposta imunitária induzida pela morte celular imunogénica na quimioterapia, podendo desempenhar também um papel nos efeitos imunoestimulantes da radioterapia.²

A radioterapia induz apoptose das criptas intestinais, quebrando a barreira intestinal e levando a alterações na composição da microbiota. Estas alterações permitem que os patobiontes tenham acesso ao sistema imunitário intestinal, levando à inflamação do intestino. A juntar a este efeito secundário, a radioterapia pode também contribuir para a ocorrência de mucosite oral e diarreia.² No estudo de Manichanh *et al.* foi demonstrado que a microbiota intestinal sofre alterações significativas após a radiação da região pélvica em doentes com neoplasias na região abdominal. De facto, quando comparados os perfis microbianos de amostras fecais de doentes que após radioterapia desenvolveram diarreia ou não, verificou-se que nos primeiros houve um aumento de Actinobacteria, Bacilli e diminuição de Clostridia.³⁶

Um estudo realizado com murganhos revelou que o dano gastrointestinal mediado por radioterapia pode ser reduzido bloqueando a sinalização dos recetores do tipo *Toll 3* (TLR3, do Inglês *Toll-like receptor 3*). Os TLR3 são importantes recetores envolvidos na regulação da toxicidade intestinal mediada pela radiação. Ratos com deficiência nestes recetores mostraram maior taxa de sobrevivência quando expostos a radiações ionizantes e menor toxicidade intestinal quando comparados com ratos controlo (sem deficiência em TLR3).²

Alguns estudos clínicos demonstraram que a utilização de probióticos pode ser benéfica na prevenção da enteropatia induzida por radiação. Formulações contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus casei*; ou com *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus spp.* foram considerados protetoras contra a toxicidade intestinal induzida por radioterapia, reduzindo significativamente a incidência de diarreia grave..²

Uma melhor compreensão do efeito da radiação não direcionada/inespecífica e a sua regulação pela microbiota comensal ou a sua manipulação terapêutica poderá constituir uma abordagem promissora para o aumento da eficácia terapêutica, reduzindo a toxicidade secundária da radioterapia.

3.3. IMUNOTERAPIA

Apesar dos avanços no tratamento do cancro, nomeadamente na quimioterapia e radioterapia os doentes adquirem resistência aos tratamentos convencionais, apresentando recidivas frequentes e elevados efeitos secundários.² Deste modo, recentemente a imunoterapia surge como uma nova abordagem terapêutica com efeitos promissores no tratamento do cancro e reduzidos efeitos secundários.

No entanto, a eficácia da imunoterapia tem mostrado também algumas limitações, nomeadamente devido à heterogeneidade tumoral, que influencia consequentemente a eficácia terapêutica e a variabilidade da resposta imunitária em diferentes doentes.² Curiosamente, a eficácia dos inibidores dos *check-point* imunitários (do Inglês *Immune Checkpoint Blockers*), como o CpG-oligodesoxinucleótido, anti-CTLA-4 e anti-PDL1 parece ser dependente do microbioma intestinal do doente, que interage intimamente com o sistema imunitário. Portanto, a interação entre a microbiota intestinal e os inibidores dos *check-point* imunitários pode explicar a variação observada nas respostas clínicas.²⁰

3.3.1. Tratamento intratumoral com o agonista de TLR9 - CpG-oligodesoxinucleótido

Os oligodesoxinucleótidos de citosina-fosfato-guanina não metilados (CpG-ONS, do Inglês Cytosine-phosphate-guanosine oligodeoxynucleotide) são potentes agonistas dos receptores do tipo *Toll* 9 (TLR-9, TLR3, do Inglês *Toll-like receptor* 9). Estes receptores são importantes proteínas transmembranares do tipo I que fazem parte do sistema imunitário inato.

Em murganhos controlo (sujeitos às normais condições de manutenção e crescimento) e *germ-free* verificou-se que nos primeiros os CpG-ODN induzem um microambiente pró-inflamatório nos tumores, o que leva à sua eliminação. Em contraste, com os ratos *germ-free* ou ratos tratadas com antibióticos, em que o tratamento de tumores com CpG-ODN se mostrou ineficiente, permitindo a evolução tumoral.² Estes estudos sugerem que a deficiente microbiota diminui a eficácia da terapêutica com CpG-ODN.

Outro dos mecanismos de ação dos CpG-ODN foi associado à secreção do fator de necrose tumoral- α (TNF- α , do Inglês *Tumor necrosis factor* α) no microambiente tumoral.³⁷ Esta produção de TNF- α relaciona-se de certa forma com a existência dos géneros bacterianos que existem na microbiota no momento do tratamento. Por exemplo, a existência de *Alistipes* Gram-negativo e *Ruminococcus* Gram-positivos está relacionada com a produção de TNF- α enquanto *Lactobacillus*, incluindo *Lactobacillus murinum*, *Lactobacillus intestinalis* e *Lactobacillus fermentum*, estão relacionadas negativamente com a produção de TNF- α .² Em ratos *germ-free* ou tratados com antibióticos, a produção de TNF- α é diminuída, havendo uma resposta ineficaz á terapêutica.²⁹ No entanto, se a microbiota intestinal for recolonizada com *Alistipes shahii* a capacidade para produzir TNF- α vê-se restaurada.²

Estes resultados indicam que, uma exaustão da microbiota intestinal, resulta na diminuição da resposta ao tratamento com CpG-ODN, contudo, a sua recolonização poderá modular a resposta à imunoterapia (Figura 4).²¹⁰

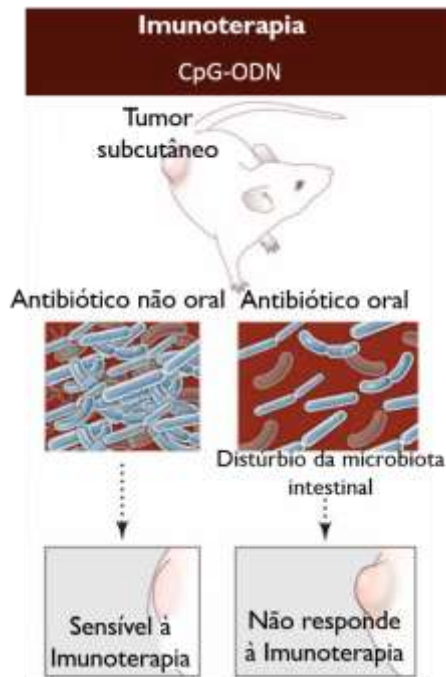


Figura 4: Influência da microbiota na eficácia da imunoterapia.

Os oligodesoxinucleótidos CpG são um padrão molecular associado a microrganismos e são utilizados em imunoterapia. Num modelo de cancro heterotópico desenvolvido em murganhos, a administração de antibióticos orais mostrou alterar a microbiota intestinal comprometendo a eficácia dos CpG.

(Adaptado de GARRETT, W. S. 2015)¹⁰

3.3.2. Tratamento com anti-CTLA-4

Após o bloqueio do recetor CTLA-4 (Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos, do Inglês *Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), os linfócitos intraepiteliais danificam a mucosa do íleo e do cólon³⁶, alterando a composição da microbiota intestinal e fecal.² Os efeitos antitumorais desta terapêutica também dependem da microbiota intestinal, especialmente de *Bacteroides Fragilis*. Quando a alimentação de ratos é rica em *Bacteroides Fragilis* e se combina também *Burkholderia cepacia* a resposta ao anti-CTLA4 é melhorada, para além de haver uma diminuição significativa do dano intestinal associado à resposta antitumoral.^{2,29}

3.3.3. Tratamento com anti- PDL1

No tratamento com antagonistas do ligando de morte celular programa I (*PDL1*, do Inglês *Programmed Death Ligand 1*) a presença de *Bifidobacterium* foi associada a uma resposta anti-tumoral melhorada. Tendo-se verificado uma redução do tamanho do tumor e um aumento das células T citotóxicas CD8⁺. O que permite admitir que esta estirpe bacteriana contribui para uma melhor resposta das células T CD8⁺, e para a eficácia do tratamento com anti-PDL1.³³

O tratamento com anti-PDL1 apresenta vantagens, uma vez que o mecanismo pelo qual o tratamento melhora a resposta imunitária antitumoral não requer inflamação específica

da microbiota e ativação imunitária, ao contrário do que acontece com o tratamento anti-CTLA4.²

4. A microbiota como terapêutica alvo

Determinados medicamentos, principalmente antibióticos, podem induzir disbiose intestinal.¹² Mas, por outro lado, prebióticos e probióticos podem auxiliar na manutenção da microbiota intestinal e interferir na eficácia do tratamento anticancerígeno.¹⁴

- Os Prebióticos são polissacarídeos não digeríveis, mas fermentáveis, como inulina, fruto-oligosacarídeos, galato-oligosacarídeos ou lactulose, que estimulam seletivamente o crescimento, a atividade ou ambos, de várias espécies bacterianas já existentes no organismo, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Ao haver uma promoção das populações de *Bifidobacterium*, os prebióticos melhoram a função da barreira intestinal.³⁷ No estudo de Manichanh *et al.*, estes propõem que a recolonização do intestino com estirpes bacterianas pré-radioterapia, em doentes com câncros na região abdominal, poderá reduzir diarreias agudas resultantes do tratamento.³⁵ Por outro lado, muitos metabolitos derivados de bactérias têm sido implicados na supressão do desenvolvimento do cancro de cólon, como por exemplo o acetato, propionato e butirato, que funcionam como fontes de energia para as células epiteliais do cólon.⁸ O butirato, produzido principalmente por espécies *Lachnospiraceae spp.* e *Ruminococcaceae spp.*, demonstrou exercer um efeito supressor no desenvolvimento tumoral, indução de apoptose, inibição da proliferação celular, e modulação dos níveis de citocinas e de respostas inflamatórias. Assim, um bom controlo dietético, através da ingestão de fibras e de pré-bióticos pode ser uma abordagem promissora para diminuir a incidência do cancro.⁸

- Os probióticos são bactérias que já existem no intestino e podem ter vários efeitos benéficos para o hospedeiro. Os tipos mais comuns de probióticos são as bactérias do ácido láctico (LAB), principalmente os géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, incluindo também *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Leuconostoc*.¹⁴ Os mecanismos sugeridos incluem a inibição da adesão dos patobiontes à mucosa intestinal, a estabilização da comunidade microbiana ou a melhoria da integridade da mucosa e da função de barreira.³⁷

A proporção de microrganismos pode ser um indicador do estado de saúde do indivíduo, como é exemplo, a proporção de *Bifidobacterium* para *Escherichia* (B/E), em que no caso de um doente com CCR o número de *Bifidobacterium* diminui drasticamente, enquanto o de *Escherichia* aumenta.³⁷ Vários estudos mostram que a administração oral

de *Bifidobacterium* isoladamente pode influenciar a resposta imunitária contra tumores em vários modelos de ratos.³⁷ O tratamento com *Lactobacillus rhamnosus* como medida profilática poderia reduzir a incidência e multiplicidade de tumores do cólon, através da indução de apoptose celular e inibição da inflamação. Por outro lado, a administração de *Lactobacilos* em murganhos mostrou regular a expressão de vários receptores do tipo *Toll*, diminuindo a ocorrência tumoral.¹⁴

Estudos realizados em animais com melanoma, mostraram que a utilização de probióticos podem ser usados para melhorar a imunoterapia, utilizando inibidores dos *checkpoint* imunitários. Através de outros estudos também foi possível concluir que ratos *germ-free* exibem menos danos gastrointestinais e toleram doses mais elevadas de Irinotecan, em comparação com ratos controle.⁵ Assim, a manutenção da microbiota tem um papel muito importante na prevenção do desenvolvimento do processo carcinogénico, sendo necessário ter em conta que os tratamentos anticancerígenos podem interferir na normal integridade desta.

Estes resultados sugerem que a microbiota poderá constituir um alvo terapêutico na eficácia de múltiplos fármacos e na diminuição dos seus efeitos.²⁰

5. Conclusão

Os avanços tecnológicos, nomeadamente na bioinformática e na biologia dos sistemas permitiram uma revolução extraordinária no conhecimento do Homem e das suas interações com os microrganismos. O Homem apresenta assim uma vasta e complexa rede de interações com o ambiente, nomeadamente com os microrganismos. Estas pluriinterações contribuem para a manutenção da sua homeostase celular, estando as suas alteração associadas a doenças, como o cancro.

A microbiota é capaz de modular o nosso sistema imunitário, mantendo um estado de vigilância imunológica, para além de permitir a manutenção da função barreira, que bloqueia a passagem de certos microrganismos. Se ocorrer um desequilíbrio da microbiota, há assim uma alteração da função imunitária, que pode levar a um estado de inflamação, influenciando assim o desfecho de determinadas patologias, como o cancro. Assim sendo, a microbiota tanto pode influenciar o desenvolvimento do cancro como pode interferir na eficácia da terapêutica.

A microbiota pode interferir na eficácia das várias terapêuticas do cancro, mas mais recentemente vários investigadores têm desenvolvido o conceito de “imunoterapia”, que funciona como uma forma de compensar a falta de eficácia que pode haver nas outras terapêuticas do cancro. O principal objetivo é usar o próprio sistema imunitário do hospedeiro para responder ao cancro, havendo uma destruição das células cancerígenas. Tendo em conta que a microbiota interfere também no sistema imunitário, uma boa manutenção da comunidade microbiana pode ser uma mais-valia para a melhor eficácia da imunoterapia.

Em suma, a microbiota humana apresenta-se com importância relevante na regulação do processo carcinogénico e do seu tratamento, apresentando-se como potencial biomarcador para diagnóstico, prognóstico e tratamento do cancro. No entanto, mais estudos são necessários nesta área do saber que se revela potencial e promissora como abordagem para melhorar os resultados clínicos dos doentes com cancro.

6. Bibliografia

1. McDONALD, D., BIRMINGHAM, A. and KNIGHT, R. **Context and the human microbiome.** Microbiome (2015).
2. ROY, S. and TRINCHIERI, G. **Microbiota: A key orchestrator of cancer therapy.** Nat. Rev. Cancer (2017).
3. RIBEIRO, A. R. P. **A microbiota intestinal nas doenças inflamatórias do intestino e o potencial recurso a probióticos e prebióticos.** (2016).
4. LE BARS, P., MATAMOROS, S., MONTASSIER, E., LE VACON, F., POTEL, G., SOUEIDAN, A., JORDANA, F. and DE LA COCHETIÈRE, M.-F. **The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract.** Can. J. Microbiol. (2017).
5. GILBERT, J. A., BLASER, M. J., CAPORASO, J. G., JANSSON, J. K., LYNCH, S. V and KNIGHT, R. **Current understanding of the human microbiome.** Nat. Med. (2018).
6. SERDOURA, S. V. **Microbiota intestinal e obesidade.** (2017).
7. CARDOSO, D. S. DA C. **Microbiótica, probióticos e saúde.** (2016).
8. WANG, B., YAO, M., LV, L., LING, Z. and LI, L. **The Human Microbiota in Health and Disease.** Engineering (2017).
9. POPE, J. L., TOMKOVICH, S., YANG, Y. and JOBIN, C. **Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy.** Transl. Res. (2017).
10. GARRETT, W. S. **Cancer and the microbiota.** Science (2015).
11. DZUTSEV, A., GOLDSZMID, R. S., VIAUD, S., ZITVOGEL, L. and TRINCHIERI, G. **The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy.** Eur. J. Immunol. (2015).
12. BRUNEAU, A., BAYLATRY, M.-T., JOLY, A. C. and SOKOL, H. **Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal** Bull. Cancer(2018).
13. MARCHESI, J. R., ADAMS, D. H., FAVA, F., HERMES, G. D. A., HIRSCHFIELD, G. M., HOLD, G., QURAISHI, M. N., KINROSS, J., SMIDT, H., TUOHY, K. M., THOMAS, L. V, ZOETENDAL, E. G.

- and HART, A. **The gut microbiota and host health: a new clinical frontier.** Gut (2016).
14. ZOU, S., FANG, L. and LEE, M. H. **Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer.** Gastroenterol. Rep. (2018).
 15. BULL, M. J. and PLUMMER, N. T. **Part I: The Human Gut Microbiome in Health and Disease.** Integr. Med. (2014).
 16. LIM, Y., TOTSIKA, M., MORRISON, M. and PUNYADEERA, C. **Oral microbiome: A new biomarker reservoir for oral and oropharyngeal cancers.** Theranostics (2017).
 17. CANI, P. D. **Human gut microbiome: hopes, threats and promises.** Gut (2018).
 18. SCHWABE, R. F. and JOBIN, C. **The microbiome and cancer.** Nat. Rev. Cancer (2013).
 19. RAJAGOPALA, S. V., VASHEE, S., OLDFIELD, L. M., SUZUKI, Y., VENTER, J. C., TELENTI, A. and NELSON, K. E. **The human microbiome and cancer.** Cancer Prev. Res. (2017).
 20. BHATT, A. P., REDINBO, M. R. and BULTMAN, S. J. B. **The Role of the Microbiome in Cancer Development and Therapy** (2017).
 21. VERMA, D., GARG, P. K. and DUBEY, A. K. **Insights into the human oral microbiome.** Arch. Microbiol. (2018).
 22. DOMINGUES, C. S. DA C., SERAMBEQUE, B. P., LARANJO CÂNDIDO, M. S., MARTO, C. M. M., VEIGA, F. J. DE B., SARMENTO ANTUNES CRUZ RIBEIRO, A. B., FIGUEIRAS, A. R. R., BOTELHO, M. F. R. and DOURADO, M. DE A. R. F. **Epithelial-mesenchymal transition and microRNAs: Challenges and future perspectives in oral cancer.** Head Neck (2018).
 23. ZHAO, H., CHU, M., HUANG, Z., YANG, X., RAN, S., HU, B., ZHANG, C. and LIANG, J. **Variations in oral microbiota associated with oral cancer.** Sci. Rep. (2017).
 24. LEE, W. H., CHEN, H. M., YANG, S. F., LIANG, C., PENG, C. Y., LIN, F. M., TSAI, L. L., WU, B. C., HSIN, C. H., CHUANG, C. Y., YANG, T., YANG, T. L., HO, S. Y., CHEN, W. L., UENG, K. C., HUANG, H. DA, HUANG, C. N. and JONG, Y. J. **Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer.** Sci. Rep. (2017).
 25. BÖRNIGEN, D., REN, B., PICKARD, R., LI, J., OZER, E., HARTMANN, E. M., XIAO, W., TICKLE, T., RIDER, J., GEVERS, D., FRANZOSA, E. A., DAVEY, M. E., GILLISON, M. L. and HUTTENHOWER, C. **Alterations in oral bacterial communities are associated**

- with risk factors for oral and oropharyngeal cancer.** Sci. Rep. (2017).
26. BÖRNIGEN, D., REN, B., PICKARD, R., LI, J., OZER, E., HARTMANN, E. M., XIAO, W., TICKLE, T., RIDER, J., GEVERS, D., FRANZOSA, E. A., DAVEY, M. E., GILLISON, M. L. and HUTTENHOWER, C. **Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer.** Sci. Rep. (2017).
 27. VAN DEN ELSEN, L. W., POYNTZ, H. C., WEYRICH, L. S., YOUNG, W. and FORBES-BLOM, E. E. **Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases.** Clin. Transl. Immunol. (2017).
 28. GHOLIZADEH, P., ESLAMI, H., YOUSEFI, M., ASGHARZADEH, M., AGHAZADEH, M. and KAFIL, H. S. **Role of oral microbiome on oral cancers, a review.** Biomed. Pharmacother. (2016).
 29. WONG, S. H., KWONG, T. N. Y., WU, C. Y. and YU, J. **Clinical applications of gut microbiota in cancer biology.** Semin. Cancer Biol. (2018).
 30. SANTOSH, A. B. R., JONES, T. and HARVEY, J. **A review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present.** J. Cancer Res. Ther., 12 (2016).
 31. MENG, C., BAI, C., BROWN, T. D., HOOD, L. E. and TIAN, Q. **Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer.** Genomics, Proteomics Bioinforma., 16 (2018).
 32. SHAHANAVAJ, K., GIL-BAZO, I., CASTIGLIA, M., BRONTE, G., PASSIGLIA, F., CARRECA, A. P., DEL POZO, J. L., RUSSO, A., PEETERS, M. and ROLFO, C. **Cancer and the microbiome: Potential applications as new tumor biomarker.** Expert Rev. Anticancer Ther. (2015).
 33. NARAYANAN, V., PEPPELENBOSCH, M. P. and KONSTANTINOV, S. R. **Human fecal microbiome-based biomarkers for colorectal cancer.** Cancer Prev. Res. (2014).
 34. BASHIARDES, S., TUGANBAEV, T., FEDERICI, S. and ELINAV, E. **The microbiome in anti-cancer therapy.** Semin. Immunol., (2017).
 35. MENDES, F., DOMINGUES, C., RODRIGUES-SANTOS, P., ABRANTES, A. M., GONÇALVES, A. C., ESTRELA, J., ENCARNANÇA, J., PIRES, A. S., LARANJO, M., ALVES, V., TEIXO, R., SARMENTO, A. B., BOTELHO, M. F. and ROSA, M. S. **The role of immune system exhaustion on cancer cell escape and anti-tumor immune induction after irradiation.** Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer, (2016).

36. MANICHANH, C., VARELA, E., MARTINEZ, C., ANTOLIN, M., LLOPIS, M., DOR, J., GIRALT, J., GUARNER, F. and MALAGELADA, J.-R. **The Gut Microbiota Predispose to the Pathophysiology of Acute Postradiotherapy Diarrhea.** Am. J. Gastroenterol., (2008).
37. ZITVOGEL, L., MA, Y., RAOULT, D., KROEMER, G. and GAJEWSKI, T. F. **The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies.** Science (2018).
38. HUR, K. Y. and LEE, M. S. **Gut Microbiota and Metabolic Disorders.** Diabetes Metab J, (2015).