



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nádia Graciela Fernandes Araújo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cancros associados a microrganismos – *Helicobacter pylori* e cancro do estômago” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Carla Gonçalves, do Dr. Rui Campinha e da Professora Doutora Sara Margarida Santos Domingues e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nádia Graciela Fernandes Araújo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cancros associados a microrganismos – *Helicobacter pylori* e cancro do estômago” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Carla Gonçalves, do Dr. Rui Campinha e da Professora Doutora Sara Margarida Santos Domingues e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

Eu, Nádía Graciela Fernandes Araújo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016220542, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cancros associados a microrganismos – *Helicobacter pylori* e cancro do estômago” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 11 de outubro de 2021.

Nádía Graciela Fernandes Araújo

(Nádía Graciela Fernandes Araújo)

Agradecimentos

À minha **família**, em especial aos meus **pais**, à minha irmã **Tatiana** e à **Tita** por me apoiarem incondicionalmente e me motivarem para dar sempre o meu melhor.

À **Margarida, Marta e Sílvia** por me fazerem acreditar que os amigos são a família que escolhemos e por serem o meu suporte constante.

Aos meus amigos de Coimbra que me acompanharem neste percurso, por toda a cumplicidade e entreatajuda, nomeadamente, à **Beatriz Gomes**, à **Couto** e à **Mariana**. Levo-vos para sempre comigo!

À minha casa nestes 5 anos e a todas as meninas, por me fazerem sentir que tinha sempre um sítio para voltar. À **Beatriz Nascimento** e à **Lisandra** pela amizade, paciência e incentivo.

A ti, **Sofia Ervilha**, a minha eterna colega de casa, obrigada por acreditares no meu potencial e não me deixares desistir.

Às meninas de Lisboa, **Beatriz, Inês e Maria**, agradeço o incansável apoio e por caminharem lado a lado comigo nesta etapa final.

A toda a equipa da **Farmácia Holon Campo Grande**, em especial à **Dra. Carla Gonçalves**, por toda a amabilidade e sabedoria transmitida.

A toda a equipa do **Laboratório Unilabs Campo Grande**, em especial ao **Dr. Rui Campainha** e à **Dra. Magda Leitão**, pela dedicação, simpatia e confiança que depositaram em mim.

À **Professora Doutora Sara Domingues** pela incansável orientação e disponibilidade que aplicou na orientação da minha monografia.

Coimbra, escolhi-te uma vez e escolher-te-ia sempre!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia Holon Campo Grande.....	9
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes.....	9
3.1.1. Integração pela equipa técnica e autonomia concedida.....	9
3.1.2. Heterogeneidade de utentes	10
3.1.3. Organização lógica do plano de estágio e escala rotativa do horário	10
3.1.4. Diversidade de produtos de dermocosmética	12
3.2. Pontos Fracos	12
3.2.1. Número de estagiários.....	12
3.2.2. Preparação de medicamentos manipulados	13
3.2.3. Insegurança no aconselhamento de determinadas áreas.....	13
3.3. Oportunidades.....	14
3.3.1. Formação contínua	14
3.3.2. Valorização da profissão em contexto de pandemia.....	14
3.3.3. Inovação e avanço tecnológico.....	14
3.4. Ameaças	15
3.4.1. Desvalorização do medicamento.....	15
3.4.2. Superfícies de venda concorrentes	15
4. Casos Clínicos.....	16
5. Conclusão	18
6. Referências Bibliográficas.....	19

Parte II – Relatório de Estágio em Análises Clínicas

Lista de Abreviaturas	21
1. Introdução.....	22
2. Unilabs Campo Grande.....	23
3. Análise SWOT	23
3.1. Pontos Fortes.....	23
3.1.1. Integração na equipa e autonomia.....	23
3.1.2. Funcionamento do laboratório	24
3.1.3. Importância da fase pré-analítica.....	24
3.1.4. Contacto com todas as áreas	25
3.1.4.1. Hematologia.....	25
3.1.4.2. Microbiologia.....	26
3.1.5. Contacto farmacêutico-médico	27
3.2. Pontos Fracos	27
3.2.1. Existência de ocorrências de diversas causas	27
3.2.2. Acesso ao historial médico dos utentes	27
3.3. Oportunidades.....	28
3.3.1. Colheita de amostras biológicas	28

3.3.2. Realização de um estágio curricular diferenciador	28
3.4. Ameaças	29
3.4.1. Competitividade com profissionais com formações acadêmicas distintas	29
4. Casos Clínicos.....	29
5. Conclusão	32
6. Referências Bibliográficas.....	33
7. Anexos.....	34

Parte III – Monografia: "Cancros associados a microrganismos – *Helicobacter pylori* e cancro do estômago"

Lista de Abreviaturas	38
Resumo	39
Abstract	40
Introdução	41
Microbioma Humano	42
Cancro.....	45
Microrganismos que podem desencadear cancro – exemplos.....	47
Vírus do papiloma humano e cancro do colo do útero.....	47
Vírus Esptein-Barr e cancro do estômago	48
<i>Salmonella typhi</i> e cancro da vesícula biliar	49
<i>Chlamidophyla pneumoniae</i> e cancro do pulmão.....	50
<i>Clonorchis sinensis</i> e <i>Opisthorchis viverrini</i> e colangiocarcinoma	50
<i>Schistosoma haematobium</i> e cancro da bexiga.....	51
<i>Helicobacter pylori</i> e cancro do estômago	52
Epidemiologia.....	53
Fatores de risco	54
Patogénese	54
CagA	55
VacA.....	56
Associação entre CagA e VacA.....	56
Inflamação gástrica e subsequente carcinogénese.....	57
Diagnóstico	58
Tratamento de infeção por <i>Helicobacter pylori</i> e resistência aos antibióticos	58
Conclusão.....	60
Referências Bibliográficas.....	61

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Holon Campo Grande – Lisboa

Janeiro a abril de 2021

Lista de Abreviaturas

COE	Contraceção oral de emergência
COVID19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
FEFO	<i>First-Expire First-Out</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
HCG	Holon Campo Grande
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNRSM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
PIM	Preparação individualizada da medicação
RSNP	Relação sexual não protegida
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

O conceito de farmácia comunitária surgiu devido a uma progressão da atividade do farmacêutico que, centrando-se mais no cidadão, veio a desenvolver serviços de apoio à comunidade. A farmácia comunitária é, de entre todas as áreas de atividade farmacêutica, a mais representativa em Portugal e apresenta-se como o primeiro local ao qual os utentes recorrem para resolver uma qualquer questão de saúde. ¹

O farmacêutico funciona como um elo de ligação entre o utente e a sociedade que o rodeia e possui o dever de melhorar o acesso aos cuidados de saúde. ¹ Para o exercício da atividade farmacêutica, os conhecimentos devem ser atualizados e o farmacêutico deve contribuir para a promoção da literacia em saúde e a consciencialização do uso racional do medicamento. ²

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) integra um estágio curricular completo e diversificado que permite ao futuro profissional de saúde perceber o papel do farmacêutico, bem como a sua relevância na sociedade.

Neste sentido, serve o presente relatório para legitimar a minha experiência ao longo do estágio curricular na Farmácia Holon Campo Grande realizado durante os meses de janeiro a abril de 2021 sob a orientação da diretora técnica da farmácia, a Dra. Carla Lopes Gonçalves.

Esta análise é apresentada sob a forma de um modelo SWOT (Figura 1) que engloba uma dimensão interna, representada pelos Pontos Fortes (*Strengths*) e Pontos Fracos (*Weaknesses*) bem como uma dimensão externa onde se incluem as Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) verificadas ao longo desta experiência. ³

2. Farmácia Holon Campo Grande

Situada na zona de Campo Grande em Lisboa, a Farmácia Holon Campo Grande (HCG) encontra-se em funcionamento 24 horas por dia, 365 dias por ano. A direção técnica é assumida pela Dra. Carla Lopes Gonçalves que em conformidade com padrões de qualidade, dirige uma equipa no sentido de prestar um serviço de excelência. De modo a estar acessível a toda a população, possui o serviço de entrega ao domicílio e de *click and collect*.

Na zona de atendimento, a Farmácia HCG apresenta um gabinete de atendimento, direcionado para serviços farmacêuticos, em que são realizadas consultas por colaboradores externos, nomeadamente de podologia, nutrição, pé diabético e dermocosmética. O *backoffice* inclui instalações sanitárias, um laboratório, copa e um espaço para receção e conferências de encomendas, onde está instalado o *robot*.

3. Análise SWOT



Figura 1: Representação esquemática da análise SWOT referente ao estágio curricular realizado na Farmácia HCG.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Integração pela equipa técnica e autonomia concedida

A Farmácia HCG conta com uma equipa de profissionais altamente motivados no que concerne à promoção da saúde e ao bem-estar do utente e do cidadão em geral. Toda a equipa é dotada de conhecimentos técnicos e científicos atualizados, sustentados por um espírito de

aprendizagem contínuo. As competências humanas também são muito vincadas, demonstrando sempre uma enorme empatia pelo utente.

A equipa possui uma organização interna coordenada, em que cada um dos elementos é responsável por determinado setor, o que contribui para a eficiência máxima do funcionamento da farmácia. A atribuição de tarefas de todos os setores, desde o *marketing*, receção de encomendas, planificação de lineares, controlo de prazos de validade e gestão de devoluções, que me foram designadas conduziu ao aumento da minha confiança e sentido de utilidade. Por ser rodeada de profissionais de excelência, considero que a minha integração na equipa foi bastante positiva, sem deixar de realçar a orientação que me foi facultada desde o primeiro dia.

De destacar, as relações interpessoais que foram feitas, permitiram uma abertura para esclarecimento das dúvidas que foram surgindo e um acompanhamento atento durante todo o estágio. A autonomia concedida no que respeita ao atendimento ao público foi um dos pontos positivos, levando a que adquirisse as competências necessárias para crescer enquanto profissional.

3.1.2. Heterogeneidade de utentes

A farmácia localiza-se numa zona em que a densidade populacional é elevada, junto ao metro Campo Grande, o que proporciona um fluxo amplo de utentes. O público-alvo é heterogéneo, contemplando utentes com diferentes faixas etárias, nacionalidades, culturas, graus de literacia e poderes de compra, o que implica uma alteração do discurso que seja concordante e que tenha em atenção estes fatores.

Devido à localização e ao que esta acarreta, deparei-me com um espetro alargado de situações clínicas, propícias dos grandes centros, o que me providenciou margem para intervenções farmacêuticas muito diversas. Sempre com o compromisso de prestar o melhor serviço à comunidade, criando uma boa relação farmacêutico-doente, julgo que este aspeto foi bastante benéfico no desenvolvimento das minhas competências.

3.1.3. Organização lógica do plano de estágio e escala rotativa do horário

O estágio curricular é uma oportunidade excelente para entrar em contacto com o ambiente de trabalho da farmácia e com as funções que são inerentes aos farmacêuticos. Deste modo, a organização previamente estruturada do plano de estágio conduziu a que os conhecimentos apreendidos se fossem consolidando com a passagem do tempo.

Num momento inicial, a receção e entrada de encomendas no *backoffice*, seguida da colocação de medicamentos no *robot* foi útil, no que concerne à associação dos nomes de marca existentes para os variados princípios ativos disponíveis no mercado. Ainda, a arrumação dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) auxiliou a perceber melhor a localização de cada um dos produtos, o que na fase de atendimento ao balcão se torna fulcral. O primeiro contacto com o *software*, Winphar®, ocorreu no *backoffice* com a gestão de encomendas, o que possibilitou uma melhor compreensão da logística implícita na coordenação de *stocks* e reservas e o procedimento a ter no caso de devoluções.

A Farmácia HCG presta à comunidade diversos serviços, tais como, a determinação de parâmetros bioquímicos no sangue (colesterol total e glicémia capilar) e a medição da pressão arterial sistólica e diastólica. Posteriormente, foi fornecida a instrução necessária para a realização destas funções, analisando criticamente os resultados obtidos, tendo em atenção o histórico do utente, finalizando com o devido aconselhamento farmacêutico (abordando medidas não farmacológicas).

A preparação individualizada da medicação (PIM) também é efetuada na HCG, de modo a garantir a correta utilização dos medicamentos adquiridos, com o principal objetivo de melhorar os resultados em saúde através do uso seguro dos medicamentos. Sob a supervisão de um farmacêutico, pude colaborar na elaboração do PIM, concebido para aumentar a qualidade de vida do utente, nomeadamente para gerir a terapêutica medicamentosa, melhorando a adesão e simplificando situações de polimedicação ou de regimes terapêuticos complexos.

Seguidamente, na fase de atendimento ao público, participei no registo de dados e arquivo de receitas, mandatário para medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, permitindo uma rastreabilidade de todos os produtos inseridos nestas categorias, sendo enviada mensalmente a listagem ao INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.). Também, observei o protocolo da dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias, serviço que vigora no decorrer do estado de emergência, com o objetivo de minimizar o risco de contágio e propagação da doença. ⁴

A escala rotativa do horário permitiu ter uma noção das diferentes dinâmicas que ocorrem na farmácia ao longo do dia: durante a manhã, mais tipicamente utentes habituais, ao passo que no final de tarde, utentes de passagem (devido à boa localização geográfica), o que beneficia a diversidade de situações clínicas.

Este planeamento ponderado constitui um ponto forte do estágio, visto que, contribuiu para ter uma noção de todas as funções que o farmacêutico desempenha, tornando-o num profissional multifacetado. Ainda, demonstrou o interesse por parte da equipa na orientação do estagiário e permitiu que a etapa de atendimento ao balcão ocorresse de forma natural.

3.1.4. Diversidade de produtos de dermocosmética

A Farmácia HCG dispõe de um vasto leque de produtos que incluem os medicamentos, medicamentos veterinários, dispositivos médicos, produtos de dermocosmética, produtos fitoterapêuticos, produtos de puericultura, entre outros. A área da dermocosmética em particular assume um destaque muito forte na HCG, tendo muita procura por parte dos utentes, que cada vez mais se preocupam com questões estéticas. Esta área contempla variadas marcas e gamas que pretendem sempre responder às preferências do utente, sendo os produtos organizados por tipos de pele, idade e patologias associadas, tais como dermatite atópica e acne.

A dermocosmética engloba não só, produtos de limpeza e hidratação, como também gamas antienvhecimento, gamas medicalizadas, cuidados complementares (máscaras, protetores solares, cremes de mãos), cuidados capilares (champôs para estados descamativos e antiqueda) e cuidados corporais específicos (anticelulíticos, antiestrias e reafirmantes). O contacto com os diferentes produtos permitiu ter uma visão abrangente das múltiplas referências que se encontram disponíveis no mercado e deste modo, estudar mais detalhadamente as vantagens e desvantagens de cada uma, caracterizando a população alvo a que se dirigem.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Número de estagiários

Apesar da excelente relação que se estabeleceu em toda a equipa, no decurso da minha experiência, a Farmácia HCG recebeu mais 4 estagiários. Deste modo, este facto aliado ao fluxo reduzido de utentes, resultado do confinamento obrigatório, conduziu a que houvesse maior tendência a haver “tempos mortos”. Os colaboradores, apesar de estarem sempre disponíveis para o esclarecimento de dúvidas, fizeram um acompanhamento mais coletivo e não tão individualizado, e por vezes, as tarefas disponíveis não eram suficientes para todos. No meu ponto de vista, tendo em conta as adversidades do panorama vivido na altura, se o número de estagiários fosse menor, o desempenho individual poderia ser otimizado.

3.2.2. Preparação de medicamentos manipulados

O conceito de um medicamento manipulado, segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Estas preparações devem ser executadas em conformidade com as Boas Práticas de Preparação de Manipulados, sendo o farmacêutico responsável por garantir a segurança e a qualidade das mesmas.⁵ A preparação de medicamentos manipulados é cada vez menos requisitada por diversos fatores, entre eles, o regime de comparticipação em vigor e a massificação da produção de medicamentos a nível industrial.

Assim, a Farmácia HCG não realiza medicamentos manipulados e, em caso de necessidade, solicita a sua preparação a outra farmácia. Esta tarefa constitui reconhecimento e notoriedade à profissão farmacêutica e corresponde a uma atividade de elevado prestígio com a qual gostaria de ter tido mais contacto, considerando por esse motivo, um dos principais pontos fracos do meu estágio.

3.2.3. Insegurança no aconselhamento de determinadas áreas

No início da etapa de atendimento ao público, senti alguma dificuldade no que toca ao aconselhamento farmacêutico. Em prol de aconselhar da melhor forma quando somos solicitados pelos utentes, é necessário um conhecimento profundo dos produtos, das formas farmacêuticas, dos princípios ativos, e conseqüentemente da sua ação e correta utilização.

O plano curricular de MICF proporciona uma vasta formação, contudo, considerando que são as competências referentes ao aconselhamento, que distinguem o farmacêutico enquanto profissional, essa insegurança causou um certo constrangimento. Esta dificuldade denotou-se mais em algumas áreas de conhecimento específicas como nos produtos de dermocosmética, de ortopedia e de uso veterinário. O sistema de comparticipação do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e das complementaridades também me despoletou alguma hesitação no momento de venda, pelo facto de existir um certo desconhecimento relativo a este campo.

O papel da equipa da HCG tornou-se fulcral, despendendo tempo para a explicação de alguns pontos-chave destas áreas e, assim, este esclarecimento resultou numa simplificação do processo de recomendação para uma indicação em particular. A longo prazo, considero que me permitiu adquirir e consolidar valências que considero importantes para a minha formação.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Formação contínua

O Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos inclui um dever de atualização técnica e científica, pelo qual o farmacêutico se deve reger, tendo em conta a constante evolução das ciências farmacêuticas e médicas. De modo a tentar alcançar um exercício profissional farmacêutico excelente, que responda às necessidades ao nível da saúde e bem-estar dos doentes e dos cidadãos em geral, é necessário uma formação contínua e uma atualização de conhecimentos.² Neste contexto, usufrui da oportunidade de participar em formações realizadas no espaço da Farmácia por delegados de informação, como também de formações mais completas efetuadas remotamente.

Ademais, as farmácias Holon também privilegiam de uma academia em que está ao nosso dispor inúmeros cursos de índole técnico-científica para que possamos consolidar algumas informações. Este espírito de formação contínua enraizado em toda a equipa, influenciaram positivamente o meu aconselhamento farmacêutico, visto que, transmitia a informação com maior grau de confiança e rigor.

3.3.2. Valorização da profissão em contexto de pandemia

O contexto pandémico em que estamos inseridos provocados pelo surto e rápida disseminação da doença infecciosa COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*), teve grandes repercussões na sociedade. Na minha opinião, esta pandemia tornou-se uma oportunidade dos farmacêuticos comunitários se afirmarem como elementos essenciais para a salvaguarda da saúde pública. A divulgação de informação fidedigna e concisa aos utentes, a sensibilização para a adoção de regras de conduta a fim de minimizar o contágio, a transmissão e a propagação da doença e um auxílio à comunidade mais atento e próximo com o intuito de evitar a deslocação, quando possível, a centros hospitalares, foram medidas desempenhadas pelos farmacêuticos no seio da farmácia comunitária.

3.3.3. Inovação e avanço tecnológico

Uma política de qualidade certificada, adicionada de uma constante atualização e inovação são ferramentas fulcrais no dia-a-dia da Farmácia HCG, que culmina numa melhor qualidade de serviço prestado à comunidade. O *robot* é um sistema de armazenamento e dispensa de medicamentos automatizado, que se destaca nesta farmácia pela praticidade que oferece aos colaboradores. Os produtos são introduzidos manualmente e ordenados de acordo com o prazo de validade, seguindo o regime “*First-Expire, First-Out*” (FEFO), que consiste em dispensar

em primeiro lugar os produtos cujo prazo de validade é mais curto. A humidade e temperatura ideal para o aprovisionamento estão controladas através de um termohigrómetro, e devido a tratar-se de um local restrito, é onde se armazenam os medicamentos psicotrópicos, tornando-se desnecessário a utilização de um armário fechado.

No atendimento, o *robot* otimiza a dispensa de medicamentos, minimizando os erros, nomeadamente os relativos à substância ativa, dosagem, forma farmacêutica e tamanho de embalagem e diminuindo o tempo de espera. Com foco no aumento da segurança, diminuição de erros de operação pessoal e no cálculo de trocos, a farmácia dispõe de caixa automática de pagamentos, SpCash®, que também é capaz de identificar fraudes com moedas e notas falsas. A meu ver, estas inovações rentabilizam o tempo e aumentam a eficiência das tarefas, o que resulta num aumento da satisfação do utente.

3.4. Ameaças

3.4.1. Desvalorização do medicamento

Na atualidade, cada vez mais se denota um aumento do interesse e preocupação da população no que concerne à sua saúde e à procura de hábitos de vida saudáveis. No entanto, o acesso a fontes de informação pouco fidedignas gera desinformação que por um lado, colocam em causa a credibilidade do farmacêutico e por outro, podem incentivar à automedicação. A falta de informação no que diz respeito ao medicamento leva a que recorrentemente sejam pedidos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), como antidepressivos e antibióticos, sem que haja uma prescrição médica associada.

Os farmacêuticos, enquanto especialistas do medicamento devem contrariar esta tendência alertando para os efeitos negativos que podem surgir de uma utilização inadequada dos mesmos e prestar um aconselhamento compreensível no sentido de educar os utentes para um uso racional do medicamento.

3.4.2. Superfícies de venda concorrentes

Uma das ameaças mais proeminentes nos últimos anos que afetam o farmacêutico comunitário são a existência de outros espaços, que não as farmácias, que vendam MNSRM. Estes locais tornaram o mercado mais competitivo, ao mesmo passo que, desvalorizaram a profissão farmacêutica, sendo mais atrativos pela prática de preços drasticamente reduzidos.

Contudo, a formação inerente dos colaboradores destas superfícies não é comparável à de um farmacêutico, o que sustenta o uso banal da medicação resultado de um aconselhamento

terapêutico deficitário. Dada esta concorrência, é relevante que as farmácias se distingam dos restantes espaços de venda de MNSRM pelo serviço de saúde prestado, destacando-se sempre pela qualidade e competência, a fim de que os utentes confiem nestas e procurem o serviço que garanta uma maior salvaguarda da saúde pública.

4. Casos Clínicos

Caso I

Utente, do sexo feminino, com cerca de 35 anos, dirige-se à farmácia pedindo aconselhamento para a toma da pílula do dia seguinte. Esta utente fazia-se acompanhar pela filha de 9 meses e em conversa depreendi que estaria a amamentar e que a bebé era alérgica às proteínas do leite de vaca, e por esse motivo, não queria suspender a amamentação.

A utente apresentava-se bastante ansiosa e de maneira a tentar colocar as perguntas apropriadas, evitando um interrogatório intrusivo, percebi que a relação sexual não protegida (RSNP) teria acontecido há 4 dias e que a utente estava de férias e se tinha esquecido da pílula em casa. Realçou por inúmeras vezes que não pretendia engravidar e também não se recordava em que semana do ciclo menstrual estaria, informando que este se encontrava irregular desde que tinha sido mãe.

Na farmácia comunitária existem 2 métodos de contraceção oral de emergência (COE) disponíveis: levonorgestrel (1,5 mg) – Postinor® e acetato de ulipristal - ellaOne® (30 mg). O primeiro é um progestativo e atua na fase pré-ovulatória precoce, podendo ser tomado até às 72 horas da RSNP. O segundo é um modulador dos recetores de progesterona, atua na fase pré-ovulatória precoce e tardia e deste modo, apresenta eficácia entre as 72 e as 120 horas da RSNP. ⁶

Assim, contando que a qualidade da interação farmacêutica é um fator determinante e essencial para o uso correto da COE, partilhei toda a informação que estava ao meu alcance e tendo em conta a janela temporal, referi que a ellaOne® seria a escolha mais adequada mas a amamentação deveria ser suspensa por um período de 7 dias após a toma. Durante este período, recomenda-se a extração de leite, para que a amamentação possa ser posteriormente retomada. Informei ainda que, caso ocorram vômitos até 3 horas após a ingestão do comprimido deverá repetir-se a toma, que poderá ocorrer um atraso até 2 dias na hemorragia

de privação seguinte e que está preconizada a utilização de método barreira durante 14 dias após a toma da COE. ^{6,7}

Para finalizar, aconselhei ALTHÉRA[®] para a bebé, fórmula extensamente hidrolisada e hipoalergénica que melhora os sintomas associados à alergia à proteína do leite de vaca, como, cólicas, vómitos, diarreia e obstipação. Este produto tem na sua composição lactose e foi concebida para se assemelhar à composição do leite materno e às fórmulas infantis normais, o que permite um crescimento e desenvolvimento normal. Adicionalmente, referi que a COE não é um método 100% eficaz e, como o nome indica, trata-se de uma medida de emergência, para situações excecionais, não estando indicada como método contraceutivo habitual. ⁶

Caso 2

Um senhor, na casa dos 75 anos, dirige-se à farmácia pedindo doce alívio[®] dado que, o que tinha em casa tinha terminado. Refere também que, todas as semanas toma estes comprimidos porque sem eles não consegue ir à casa de banho.

O doce alívio[®] é um fármaco que pertence aos laxantes estimulantes ou de contacto e atuam rapidamente por estímulo da mucosa intestinal, levando a um aumento da secreção de água e eletrólitos e à indução de contrações cólicas propagadas. O seu efeito ocorre dentro de 4 a 12 horas e deve ser administrado à noite. A toma de laxantes de contacto não deve ultrapassar os 5 a 7 dias de tratamento consecutivos porque esta classe terapêutica causa habituação, que provavelmente, é o caso deste utente. ⁸

Neste sentido e levando em consideração que este senhor se sentia “muito apertado” sugeri um esquema cruzado, iniciando a terapêutica com o doce alívio[®] e com um laxante osmótico, DulcoSoft[®], concomitantemente, e retirando o primeiro quando o tempo de latência de 2 a 3 dias do laxante osmótico findar. Os laxantes osmóticos são substâncias solúveis que não sofrem absorção e aumentam a fluidez das fezes, promovendo a evacuação pelo aumento do fluido fecal, sendo considerados mais seguros.

Para concluir o atendimento, reforcei as medidas não farmacológicas que podem ser igualmente vistas como medidas preventivas da obstipação, tais como: estabelecimento de horários e rotinas de defecação, de modo a reeducar o intestino e não ignorar o reflexo defecatório; dedicar tempo suficiente à evacuação, para que consiga uma regularização intestinal; aumentar, gradualmente, o conteúdo de fibras solúveis e reduzir a quantidade de

alimentos com pouca ou nenhuma fibra; beber 2 a 2,5 litros de água por dia; limitar o consumo de álcool e cafeína e praticar regularmente exercício físico adequado à condição física.

5. Conclusão

O estágio curricular realizado na Farmácia HCG permitiu adquirir uma visão global de todas as tarefas inerentes à prática farmacêutica, aplicando e consolidando os conhecimentos teóricos previamente adquiridos ao longo do meu percurso académico.

O farmacêutico é o rosto mais próximo que o utente tem do SNS e neste sentido encontra-se numa posição privilegiada para proporcionar um serviço com qualidade e confiança. Finalizo esta etapa do meu percurso académico com um sentimento de gratidão a toda a equipa técnica pelo acompanhamento constante desde o início, em prol da minha aprendizagem.

Assim, esta experiência permitiu-me ganhar diversas competências profissionais e pessoais, ficando com o sentimento de que, enquanto futura farmacêutica, poderei desempenhar um papel ativo na saúde e bem-estar da comunidade e termino mais confiante e com mais orgulho da profissão que escolhi.

6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais.** [Acedido a 27 março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** [Acedido a 15 de abril de 2021]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
3. IAPMEI - A análise SWOT (2016). [Acedido a 14 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://iapmei.pt/getattachment/PRODUTOS-E-SERVICOS/Empreendedorismo-Inovacao/Empreendedorismo/Guias-e-Manuais-de-Apoio/CriarConsolidarPassoaPasso.pdf.aspx?lang=pt-PT>
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Saúde regula dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias - Notícias - Ordem dos Farmacêuticos.** [Acedido a 10 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/saude-regula-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-nas-farmacias-comunitarias/>
5. INFARMED - Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho de 2004 do Ministério da Saúde, Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2 de Junho de 2004. [Acedido a 21 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/261875/details/maximized>
6. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Boas práticas de farmácia comunitária - **Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência.** [Acedido a 10 de maio de 2021]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf
7. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: ellaOne 30 mg.** [Acedido a 15 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: doce alívio.** [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

PARTE II

Relatório de Estágio em Análises Clínicas



Unilabs Campo Grande – Lisboa

Maio a julho de 2021

Lista de Abreviaturas

FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
HbA1c	Hemoglobina glicada
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ITU	Infeções do trato urinário
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
TP	Tempo de protrombina
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UCG	Unilabs Campo Grande

I. Introdução

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) concede aos alunos, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a oportunidade de realizar estágios curriculares em diversas áreas de atuação do farmacêutico. Pelo interesse que sempre demonstrei, ao longo do meu percurso académico, pelas unidades curriculares da área de análises clínicas, decidi realizar um estágio num laboratório.

“A colheita de produtos biológicos, execução, interpretação de análises clínicas e determinação de níveis séricos” são atividades que integram o conteúdo do ato farmacêutico, de acordo com o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos.¹ Deste modo, o farmacêutico analista deve responsabilizar-se pelos resultados que executa, tendo conhecimento que as análises clínicas desempenham um papel central na prestação de cuidados de saúde, contribuindo para o diagnóstico de patologias e para a sua prevenção e deteção precoce.

O Laboratório Unilabs Campo Grande contempla as valências de hematologia, bioquímica, imunologia e microbiologia. O facto de ter contactado com estas áreas foi uma experiência crucial para a consolidação de conhecimentos e, também, para compreender a importância do farmacêutico na globalidade do funcionamento de um laboratório.

O presente relatório é referente à minha experiência enquanto estagiária, entre os meses de maio e julho de 2021, sob orientação do Dr. Rui Campainha. A sua estrutura assenta no formato de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), expondo, de modo crítico e racional os aspetos mais marcantes deste estágio curricular.²

2. Unilabs Campo Grande

O Laboratório Unilabs localiza-se em Campo Grande (UCG) no distrito de Lisboa. A equipa é constituída por 2 farmacêuticos especialistas, Dr. Rui Campainha, o qual assume a função de diretor técnico e a Dra. Magda Leitão. Adicionalmente à equipa técnica, que é composta maioritariamente por técnicos de análises clínicas, existe também o setor administrativo e a logística encarregue pelo transporte das amostras.

Ao Laboratório UCG chegam amostras de 2 hospitais, 13 clínicas de diálise, cerca de 15 lares e aproximadamente 70 postos de colheita, situados pela zona de Lisboa e arredores.

3. Análise SWOT



Figura 1: Representação esquemática da análise SWOT referente ao estágio curricular realizado no Laboratório UCG.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Integração na equipa e autonomia

A receção e integração por toda a equipa correu de forma muito calorosa, mostrando os colaboradores disponibilidade em tirar as dúvidas que fossem surgindo e tentando sempre partilhar comigo os seus conhecimentos. O plano de estágio foi devidamente pensado e estruturado pelo diretor técnico, de modo que, obtivesse uma ideia lógica do processo implícito nas análises clínicas, começando pela receção dos utentes no momento da colheita

no setor administrativo, até chegar ao momento em que os resultados saem no boletim de análises.

A oportunidade de conseguir passar por diferentes setores no decorrer do meu estágio e a confiança que me foi depositada, permitiu uma certa autonomia dentro do laboratório, constituindo tudo isto fatores que contribuíram favoravelmente para a minha formação.

3.1.2. Funcionamento do laboratório

O Laboratório UCG contempla uma diversificada equipa de recursos humanos, a qual conta com dois farmacêuticos especialistas em Análises Clínicas pela Ordem dos Farmacêuticos. A equipa é composta também por técnicos de análises clínicas e pessoal com outras formações, designadamente, mestres em bioquímica e microbiologia. O espírito de aprendizagem e constante formação é algo que está intrínseco em toda a equipa e apesar das funções e responsabilidades de cada um estarem bem definidas, há uma certa tendência para que a equipa seja cada vez mais multifacetada e flexível.

O laboratório reúne cerca de 700 inscrições diárias que chegam dos postos de colheitas e das clínicas de diálise, pelos motoristas. Assim que estes descarregam as malas contendo as amostras, separam-se duas linhas: a linha verde, postos de colheita que já estão informatizados e conseqüentemente as amostras estão contempladas no sistema informático, e a linha vermelha, em que, por advirem de clínicas de diálise e não possuem sistema, é necessário dar entrada de todas as amostras, através da leitura ótica do código de barras. Seguidamente é efetuado o pré-tratamento dos tubos (por exemplo, a centrifugação do soro ou plasma) e colocam-se nos respetivos suportes para poderem prosseguir para as secções. As três valências que o laboratório abrange são a hematologia, a bioquímica e imunologia e a microbiologia e nestas, os mais elevados padrões de qualidade são aplicados, alcançados pela realização de um estreito controlo de qualidade.

3.1.3. Importância da fase pré-analítica

A fase pré-analítica compreende todas as etapas desde o pedido médico até à análise do tubo. A grande maioria dos erros do laboratório ocorrem nesta fase e destes podem advir conseqüências desfavoráveis para o paciente, tais como, receberem uma terapia inadequada ou ter que fazer análises adicionais.³ Neste sentido, constituindo a fase pré-analítica uma área tão sensível, é importante reduzir a variabilidade devido ao processo de colheita e manipulação da amostra, e posteriormente a esta, inspecionar visualmente os tubos, confirmando se possuem fibrina (resultante de uma centrifugação precoce sem que suceda a retração completa do coágulo) ou se se encontram hemolisados (a hemólise influencia vários parâmetros

bioquímicos, entre o quais, o ionograma). ⁴ Esta fase antecede as várias fases do método analítico e, por conseguinte, assume uma grande relevância, devendo ser minimizados todos os interferentes, de forma que, o resultado das análises possa ser o mais fidedigno possível.

3.1.4. Contacto com todas as áreas

Ao longo do estágio foi-me oferecida a oportunidade de estar em várias seções analíticas, das quais se destacam, hematologia e microbiologia, o que me permitiu ter uma ideia dos fluxos de trabalho distintos, assim como as suas respetivas técnicas e aparelhos utilizados.

3.1.4.1. Hematologia

A hematologia é uma área importante que permite avaliar a função hematológica. Os tubos de EDTA (com tampa roxa) são na sua generalidade encaminhados para a hematologia e a análise mais frequentemente pedida é o hemograma. ⁵ Este consiste na contagem de células que compõem o sangue, como os glóbulos brancos, glóbulos vermelhos, plaquetas, reticulócitos e também fornece os índices hematimétricos. O hemograma é realizado no Sysmex XN-2000[®] que recorre à técnica de citometria de fluxo e este aparelho tem a vantagem de emitir alarmes quando deteta anormalidades celulares. Quando existe a necessidade de confirmar resultados, é efetuada uma lâmina do esfregaço de sangue periférico e esta é observada ao microscópio ótico.

Neste setor também se avalia a hemoglobina glicada (HbA1c), útil para identificar níveis elevados de glicémia durante períodos prolongados, análise particularmente importante em doentes diabéticos. Esta forma de hemoglobina é formada a partir de reações com a glicose e encontra-se presente nos eritrócitos. A HbA1c é detetada pelo Hb9210 Premier[®] cujo princípio se baseia numa cromatografia líquida de elevada performance. A velocidade de sedimentação mede a velocidade da separação entre os glóbulos vermelhos e o plasma, pela ação da gravidade e é útil para aferir estados inflamatórios. A tecnologia inerente para analisar este parâmetro é o aparelho Vesmatic Cube 80[®].

A coagulação é avaliada nos tubos de citrato de sódio (tampa azul-clara) pelo Sysmex Ca600[®], que é responsável por três análises: tempo de protrombina (TP) que inclui o INR (International Normalized Ratio), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e fibrinogénio. ⁵ O TP e o TTPa são dois parâmetros utilizados para detetar alterações na via intrínseca e extrínseca da coagulação. O INR corresponde à relação entre o tempo de protrombina do doente e um valor padrão do tempo de protrombina. Este índice é utilizado para monitorizar doentes que façam terapêutica anticoagulante oral. ⁶

Na hematologia também consta o Siemens Stratus CS[®] responsável por avaliar marcadores cardíacos, assim como a mioglobina, creatina cinase (CK)-MB e porção N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), analisados em tubo de soro com gel separador (tampa amarela) e o d-dímero, um marcador da coagulação, analisado em tubo de citrato de sódio (tampa azul-clara).⁵

3.1.4.2. Microbiologia

O setor de microbiologia tem uma função multidisciplinar que abrange diversas ciências como a bacteriologia, parasitologia e micologia e, relativamente às outras valências presentes no Laboratório UCG, possui uma vertente mais manual. Nesta área a variedade de amostras é grande, desde as urinas (mais frequente), fezes, expetorações, exsudados purulentos, exsudados orofaríngeos e nasofaríngeos e exsudados uretrais e cervicovaginais.

Com o principal objetivo de detetar e identificar os microrganismos patogénicos, recorre-se a várias técnicas e material apropriado: meios de crescimento seletivo, técnicas de coloração e o aparelho Vitek 2 Compact[®]. A urocultura é a análise mais frequentemente solicitada e o seu propósito baseia-se na deteção de infeções do trato urinário (ITU). A colheita deve ser realizada com a primeira urina da manhã, para um recipiente estéril, após a higiene íntima diária, descartando o primeiro jato a fim de eliminar interferentes.

Seguidamente, as urinas são semeadas em placas de CLED[®], meio preferencial a utilizar, visto que, suporta o crescimento de agentes patogénicos e contaminantes urinários e posteriormente, estas são colocadas na estufa a incubar por cerca de 24 horas a 37°C.⁷ Findo este tempo, observam-se as placas para verificar se ocorreu crescimento bacteriano. Caso ocorra é necessário fazer várias provas para se proceder à identificação do microrganismo, começando pela coloração de Gram que permite classificar as bactérias como Gram positivo ou negativo, em função da sua parede celular, permitindo também conhecer a morfologia da bactéria (cocos, bacilos, cocobacilos). A coloração de Gram é efetuada com recurso ao sistema de coloração automatizado PREVI[®] Color Gram.

Um dos microrganismos patogénicos causadores de ITU mais comum é a *Escherichia coli*⁸ e é possível fazer a sua identificação presuntiva, isolando uma colónia da placa primária (CLED[®]) para o meio de Brilliance UTI[®], pois neste, as colónias adquirem uma coloração cor-de-rosa (meio cromogénico). Quando a identificação presuntiva não é viável, recorre-se ao Vitek 2 Compact[®] para fazer a carta de identificação de microrganismos. O teste de suscetibilidade aos antimicrobianos é feito geralmente com recurso ao aparelho citado, embora também possa ser realizado pelo método de disco-difusão em ágar.

3.1.5. Contacto farmacêutico-médico

A relação que existe num laboratório de análises clínicas, entre o médico e o farmacêutico deve ser próxima, na tentativa de prestar melhores cuidados de saúde aos utentes. Existem diariamente situações de emergência, quando os resultados das análises revelam valores muito alterados, que pela sua gravidade, exigem o contacto do farmacêutico especialista a fim de proceder aos cuidados médicos imediatos. Nomeadamente, casos de utentes que apresentavam valores de hemoglobina muito baixos e que necessitavam de tratamento imediato para reverter a situação, ou doentes com valores de INR muito elevados, encontrando-se por isso hipocoagulados.

As situações mais críticas no Laboratório UCG ocorrem na maioria das vezes com doentes hospitalares ou inseridos em clínicas de diálise. Quando estas se sucedem, é indispensável contactar o médico assistente, havendo na maioria das vezes, uma linha de contacto direta com este, tornando esta comunicação muito rápida e eficaz, e, por conseguinte, considero este contacto um ponto forte em que o maior beneficiador é o doente.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Existência de ocorrências de diversas causas

O laboratório encontra-se abrangido por uma rede, a qual é composta por vários postos de colheita. Deste modo, é necessário existir uma relação íntima entre o laboratório, a rede e a logística. Os motoristas encarregam-se de transportar as amostras biológicas, desde os postos onde foram colhidas até ao laboratório, para depois serem triadas e processadas. O facto de o trabalho ser em cadeia tem as suas condicionantes e pode ser considerado um ponto fraco, no sentido em que, qualquer atraso dos motoristas na entrega dos produtos ou uma má realização das colheitas nos postos, que seguidamente impliquem um esclarecimento adicional, criam entropia no fluxo do serviço e conseqüentemente, atrasam-no.

3.2.2. Acesso ao historial médico dos utentes

Para se interpretar corretamente e validar os resultados analíticos, torna-se imperativo ter o máximo de informação pertinente sobre o utente, como medicação habitual e patologias pré-existentes. Estas informações devem ser recolhidas junto do mesmo no momento da colheita, no entanto, este esclarecimento nem sempre é dado, principalmente nos utentes mais idosos. Quando os resultados se encontram fora dos valores de referência e sem um acesso ao historial médico dos utentes, o processo de validação é dificultado.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Colheita de amostras biológicas

A colheita de produtos biológicos é uma das tarefas que integram o conteúdo de ato farmacêutico. Sendo uma competência prática não explorada no MICEF, conseguir observar e aprender a realizar a colheita de sangue no decorrer do meu estágio, foi uma grande oportunidade de aprendizagem. Só uma colheita de qualidade é que pode permitir uma análise fiável, um diagnóstico preciso e uma prescrição médica eficaz.

Durante a colheita existem vários fatores a ter em conta, nomeadamente, a exploração da área de punção, a aplicação do garrote, a escolha do material adequado e a recolha de informações pertinentes junto do utente.⁹ A colheita é feita através de punção venosa percutânea utilizando, de preferência, as veias cubital média, cefálica e basílica da fossa cubital, através de agulha e seringa (sistema aberto) ou pelo método de vácuo (sistema fechado) para o tubo. Uma vez cheio e retirado, é necessário proceder à homogeneização da amostra, de modo a evitar amostras coaguladas, atraso na formação de coágulo e erros nos resultados.

A escolha do tubo é dependente do tipo de análises pedidas, devendo também ter atenção à ordem de enchimento dos tubos. Estes possuem um código de cor, facilitando a sua identificação e permitindo a ocorrência de um menor número de erros no momento da colheita. Os tubos de soro com gel separador possuem uma tampa amarela, contêm um ativador de coágulo e são utilizados para bioquímica clínica e imunologia. Os tubos de EDTA (anticoagulante) têm uma tampa roxa e são utilizados para hematologia. O tubo de citrato de sódio (anticoagulante) tem uma tampa azul-clara e dispõe de uma marca transparente gravada na parede do tubo que significa uma marca de enchimento mínima, sendo utilizado para as provas de coagulação.⁵

3.3.2. Realização de um estágio curricular diferenciador

Este estágio representou o primeiro contacto com as análises clínicas, num ponto de vista de aprendizagem, possibilitando a aplicação dos conhecimentos e competências adquiridas durante o plano curricular do MICEF e permitindo, simultaneamente, a aquisição de experiência e novas noções de organização, adaptação e autonomia, aplicados a esta área.

A realização de estágios curriculares, proporcionadas pela FFUC, em várias áreas de atuação do farmacêutico, é uma mais-valia para os alunos. Esta oportunidade de estágio é única e constitui um fator diferenciador e uma vantagem em relação a alunos de MICEF de outras universidades, refletindo-se assim em profissionais mais completos e com uma maior diversidade de valências.

3.4. Ameaças

3.4.1. Competitividade com profissionais com formações académicas distintas

A área das análises clínicas ao apresentar-se como uma opção válida para o desenvolvimento de uma vida profissional motivadora e desafiante, é evidente que a competitividade para as vagas que são disponibilizadas seja elevada. Durante o meu período de estágio foi possível verificar a presença de profissionais com formações académicas distintas, nomeadamente técnicos de análises clínicas e das áreas de bioquímica e microbiologia. Este facto conduz a que o acesso a esta vertente profissional se revele mais complexo, obrigando a que o farmacêutico tenha de se afirmar perante o setor como uma opção de valor acrescentado.

4. Casos Clínicos

4.1. Hematologia

4.1.1. Agregados plaquetários

Utente, do sexo feminino, com 46 anos, apresenta no hemograma uma contagem de $47 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas (Anexo 1). Para confirmação da trombocitopenia foi realizada uma lâmina de esfregaço de sangue periférico e verificou-se a presença de agregados plaquetários. Estes podem ser resultado de uma má colheita de sangue ou de uma reação com o anticoagulante de EDTA originando uma falsa trombocitopenia. Deste modo, foi pedido uma colheita em tubo de citrato de sódio para contagem de plaquetas.

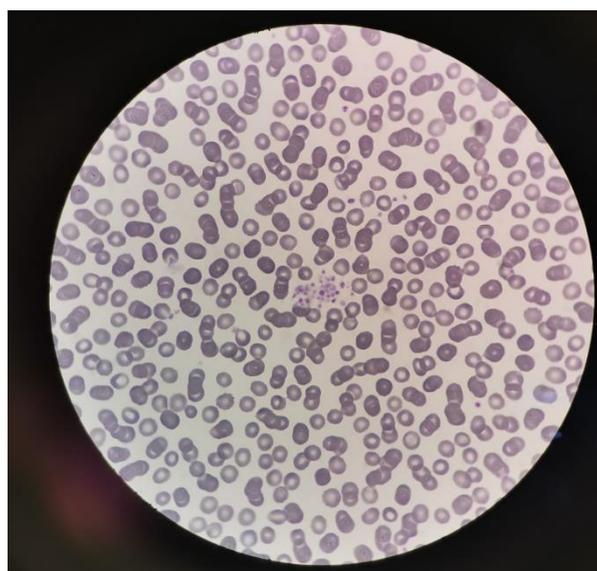


Figura 2: Lâmina de esfregaço de sangue periférico observada ao microscópio ótico onde é possível observar agregados plaquetários.

4.1.2. População dimórfica

Senhora, com 48 anos, na realização do hemograma não obtém valor de RDW (*Red Cell Distribution Width*), pois este está de tal forma alterado que não consegue ser detetado pelo aparelho (Anexo 2). Este índice indica a diferença entre o tamanho dos glóbulos vermelhos e anisocitose eritrocitária corresponde ao termo utilizado para a disparidade do tamanho dos eritrócitos. Isto significa que a utente possui uma população dimórfica de hemácias, típicas entre pessoas sujeitas a transfusões sanguíneas.

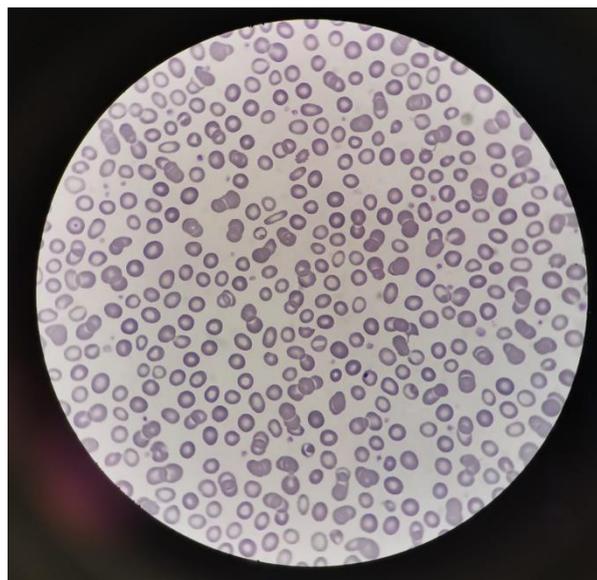


Figura 3: Lâmina de esfregaço de sangue periférico observada ao microscópio ótico onde é possível observar população dimórfica de glóbulos vermelhos.

4.1.3. Leucemia linfocítica crónica

Senhor, com 87 anos, apresenta no hemograma uma leucocitose e uma linfocitose acentuadas (Anexo 3). Após visualização da lâmina de esfregaço de sangue periférico constatou-se a presença de sombras nucleares. Estas são também denominadas por manchas de *Gumprecht* e correspondem a linfócitos mais fragilizados que rebentaram no momento da preparação da lâmina, sendo características de uma leucemia linfocítica crónica.

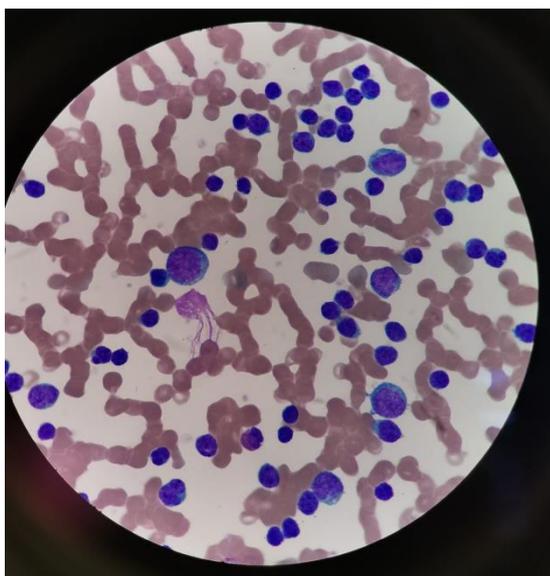


Figura 4: Lâmina de esfregaço de sangue periférico observada ao microscópio ótico onde é possível observar uma presença significativa de linfócitos e uma sombra nuclear.

4.2. Microbiologia

4.2.1. *Neisseria gonorrhoeae*

Jovem, sexo masculino, com cerca de 25 anos, realiza um exsudado uretral. O produto foi semeado em meio de cultura PVX[®] (gelose de chocolate) e observou-se a preparação a fresco no microscópio ótico, onde se constatou que a amostra continha numerosos leucócitos, o que pode ser um indicador de uma infecção. Após realizada a sementeira do produto, a placa foi para incubar e, no dia seguinte, verificou-se que existia crescimento bacteriano, isolando-se uma colônia para ver o Gram, o qual confirmou a presença de diplococos Gram-negativo. Desta primeira placa, procedeu-se ao teste da oxidase, obtendo-se um resultado positivo e fez-se um isolamento também para PVX[®], colocando-se posteriormente as duas placas na estufa.

No dia seguinte, efetuou-se a galeria API[®] NH, que através de diferentes testes específicos, nomeadamente a fermentação de diferentes açúcares, ou a capacidade de hidrolisar a ureia, permite uma correta identificação da espécie, comprovando-se que se tratava de uma *Neisseria gonorrhoeae*. Por fim, realizou-se o antibiograma manual, através do método disco-difusão, sendo este microrganismo resistente à benzilpenicilina, conforme expectável e sensível às cefalosporinas de terceira geração, como a cefixima e a cefotaxima.



Figura 5: Isolamento para placa de PVX[®] onde se observa crescimento bacteriano.

5. Conclusão

Finalizados 3 meses de estágio no Laboratório UCG concluo que os mesmos foram de intensa aprendizagem e crescimento pessoal. Naquele que foi o meu primeiro contacto com a área das análises clínicas, tive o privilégio de ser parte integrante de uma equipa fantástica, que dia após dia me desafiava a aprender cada vez mais e investia na minha formação. O estágio permitiu-me compreender de forma muito mais sólida a organização e estrutura do laboratório e as valências que este suporta.

O estágio curricular assume um papel determinante na contextualização com o mercado de trabalho e a multidisciplinaridade da formação que nos é inculcida, com o plano curricular do MICF representa uma vantagem para os estudantes.

Concluo, afirmando que este estágio na UCG foi, sem dúvida, um excelente primeiro ponto de contato com esta realidade, permitindo-me não só adquirir novas ferramentas técnico-científicas, como sustentar de melhor forma os conhecimentos apreendidos durante a faculdade.

6. Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º131/2015, de 4 de setembro. **Quarta alteração ao estatuto da Ordem dos Farmacêuticos**. Diário da República n.º173/2015 - Série I. Assembleia da República. Lisboa.
2. IAPMEI - **A análise SWOT (2016)**. [Acedido a 14 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://iapmei.pt/getattachment/PRODUTOS-E-SERVICOS/Empreendedorismo-Inovacao/Empreendedorismo/Guias-e-Manuais-de-Apoio/CriarConsolidarPassoaPasso.pdf.aspx?lang=pt-PT>
3. PLEBANI, Mario - **Quality Indicators to Detect Pre-Analytical Errors in Laboratory Testing**. The Clinical Biochemist Reviews. 33:3 (2012) 85.
4. LIPPI, Giuseppe *et al.* - **Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing**. Clinical chemistry and laboratory medicine. . ISSN 1434-6621. 44:3 (2006) 311–316. doi: 10.1515/CCLM.2006.054.
5. BD Vacutainer - **Catálogo de Produtos - Soluções Pré-analíticas**. [Acedido a 23 de maio de 2021]. Disponível na internet: https://www.sbac.org.br/wp-content/uploads/2020/09/Cat%C3%A1logo-de-Produtos-BR_SMS-FY20.pdf
6. WINTER, William E; FLAX, Sherri D; HARRIS, Neil S - **Coagulation Testing in the Core Laboratory**. Laboratory medicine. . ISSN 1943-7730. 48:4 (2017) 295–313. doi: 10.1093/LABMED/LMX050.
7. BD - **Instruções de utilização - Meios em placas prontos a usar - BD CLED Agar**. [Acedido a 20 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=9062>
8. FLORES-MIRELES, Ana L. *et al.* - Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature reviews. Microbiology**. 13:5 (2015) 269. doi: 10.1038/NRMICRO3432.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy**. [Acedido a 21 de junho de 2021]. Disponível na internet: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf?ua=1

7. Anexos

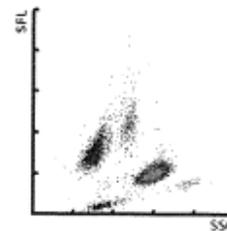
Anexo I: Caso clínico Hematologia – Agregados plaquetários

Positive

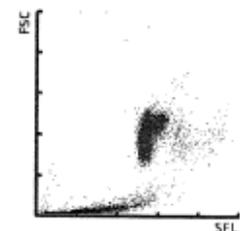
Count

WBC	6.80	[10 ³ /uL]		
RBC	4.27	[10 ⁶ /uL]		
HGB	13.2	[g/dL]		
HCT	38.9	[%]		
MCV	91.1	[fL]		
MCH	30.9	[pg]		
MCHC	33.9	[g/dL]		
PLT	47 *	[10 ³ /uL]		
RDW-SD	39.8	[fL]		
RDW-CV	11.9	[%]		
PDW	13.3 *	[fL]		
MPV	11.7 *	[fL]		
P-LCR	36.9 *	[%]		
PCT	0.06 *	[%]		
NRBC	0.00	[10 ³ /uL]	0.0	[%]
NEUT	4.56	[10 ³ /uL]	67.1	[%]
LYMPH	1.77	[10 ³ /uL]	26.0	[%]
MONO	0.38	[10 ³ /uL]	5.6	[%]
EO	0.07	[10 ³ /uL]	1.0	[%]
BASO	0.02	[10 ³ /uL]	0.3	[%]
IG	0.02	[10 ³ /uL]	0.3	[%]
RET		[%]		[10 ⁹ /L]
IRF		[%]		
LFR		[%]		
MFR		[%]		
HFR		[%]		
RET-He		[pg]		
WBC-BF		[10 ³ /uL]		
RBC-BF		[10 ⁶ /uL]		
MN		[10 ³ /uL]		[%]
PMN		[10 ³ /uL]		[%]
TC-BF#		[10 ³ /uL]		

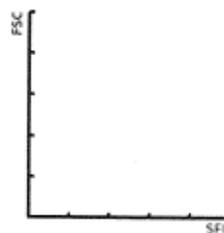
WDF



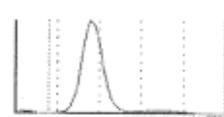
WNR



RET



RBC



PLT



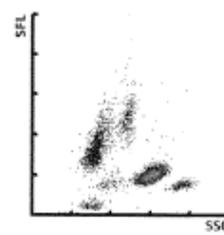
Anexo 2: Caso clínico Hematologia – População dimórfica

Positive

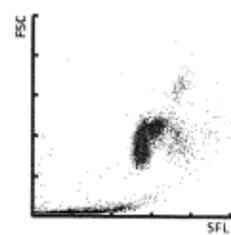
Morph.

WBC	6.04	[10 ³ /uL]		
RBC	4.71 *	[10 ⁶ /uL]		
HGB	10.6	[g/dL]		
HCT	36.5 *	[%]		
MCV	77.5 *	[fL]		
MCH	22.5 *	[pg]		
MCHC	29.0 *	[g/dL]		
PLT	326	[10 ³ /uL]		
RDW-SD	----	[fL]		
RDW-CV	----	[%]		
PDW	17.5 *	[fL]		
MPV	12.0 *	[fL]		
P-LCR	44.9 *	[%]		
PCT	0.39 *	[%]		
NRBC	0.00	[10 ³ /uL]	0.0	[%]
NEUT	3.64	[10 ³ /uL]	60.2	[%]
LYMPH	1.62	[10 ³ /uL]	26.8	[%]
MONO	0.41	[10 ³ /uL]	6.8	[%]
EO	0.24	[10 ³ /uL]	4.0	[%]
BASO	0.13 +	[10 ³ /uL]	2.2 +	[%]
IG	0.02	[10 ³ /uL]	0.3	[%]
RET		[%]		[10 ⁹ /L]
IRF		[%]		
LFR		[%]		
MFR		[%]		
HFR		[%]		
RET-He		[pg]		
WBC-BF		[10 ³ /uL]		
RBC-BF		[10 ⁶ /uL]		
MN		[10 ³ /uL]		[%]
PMN		[10 ³ /uL]		[%]
TC-BF#		[10 ³ /uL]		

WDF



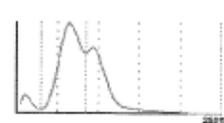
WNR



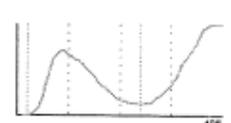
RET



RBC



PLT



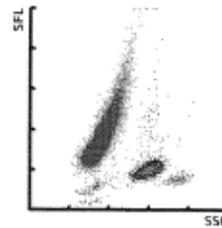
Anexo 3: Caso clínico Hematología – Leucemia linfocítica crónica

Positive

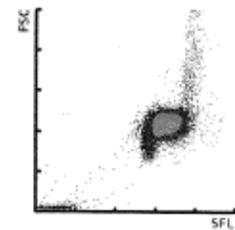
Diff. Morph. Count

WBC	94.01 +	[10 ³ /uL]	
RBC	3.65	[10 ⁶ /uL]	
HGB	12.5	[g/dL]	
HCT	37.6	[%]	
MCV	103.0	[fL]	
MCH	34.2	[pg]	
MCHC	33.2	[g/dL]	
PLT	111	[10 ³ /uL]	
RDW-SD	51.0	[fL]	
RDW-CV	13.5	[%]	
PDW	14.7	[fL]	
MPV	11.1	[fL]	
P-LCR	34.0	[%]	
PCT	0.12 -	[%]	
NRBC	0.00	[10 ³ /uL]	0.0 [%]
NEUT	4.25 *	[10 ³ /uL]	4.5 * [%]
LYMPH	77.22 *	[10 ³ /uL]	82.1 * [%]
MONO	12.27 *	[10 ³ /uL]	13.1 * [%]
EO	0.17	[10 ³ /uL]	0.2 [%]
BASO	0.10 *	[10 ³ /uL]	0.1 * [%]
IG	0.11 *	[10 ³ /uL]	0.1 * [%]
RET	1.81	[%]	66.1 [10 ⁹ /L]
IRF	20.4	[%]	
LFR	79.6	[%]	
MFR	12.6	[%]	
HFR	7.8	[%]	
RET-He	39.2	[pg]	
WBC-BF		[10 ³ /uL]	
RBC-BF		[10 ⁶ /uL]	
MN		[10 ³ /uL]	[%]
PMN		[10 ³ /uL]	[%]
TC-BF#		[10 ³ /uL]	

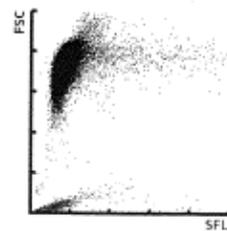
WDF



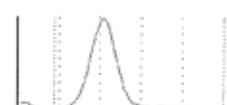
WNR



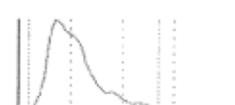
RET



RBC



PLT



PARTE III

Monografia

“Cancros associados a microrganismos – *Helicobacter pylori* e
cancro do estômago”

Lista de Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
BART	Transcrição direita BamHI-A <i>do inglês BamHI-A rightward transcript</i>
CagA	Gene associado à citotoxina A <i>do inglês cytotoxin-associated gene A</i>
CCA	Colangiocarcinoma
CDT	Toxinas de distensão citoletal <i>do inglês cytolethal distending toxins</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EBV	Vírus Epstein-Barr <i>do inglês Epstein-Barr virus</i>
EBVaGC	Carcinoma gástrico associado ao vírus Epstein-Barr <i>do inglês Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma</i>
ESP	Produtos de secreção excretora <i>do inglês excretory-secretory products</i>
HPV	Vírus do papiloma humano <i>do inglês human papilloma virus</i>
IARC	Agência Internacional de Investigação sobre o Cancro <i>do inglês International Agency for Research on Cancer</i>
IBP	Inibidores da bomba de prótons
PCR	Reação em cadeia da polimerase <i>do inglês polymerase chain reaction</i>
RUT	Teste rápido da urease <i>do inglês rapid urease test</i>
VacA	Citotoxina A vacuolizante <i>do inglês vacuolating cytotoxin A</i>
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

Resumo

O microbioma humano é constituído por diferentes microrganismos consoante a região anatómica. Estes desempenham funções variadas que incluem, por exemplo, a proteção da barreira cutânea, a resistência contra a colonização por microrganismos patogénicos no intestino e a formação de ácido láctico no epitélio vaginal, impedindo o crescimento de outras bactérias.

A doença oncológica é responsável por um elevado número de mortes a nível mundial. O cancro deriva de alterações genéticas em principalmente três tipos de genes: proto-oncogenes, genes supressores de tumores e genes reparadores de ADN. Atualmente sabe-se que as infeções virais, parasitológicas e bacterianas podem também desencadear a carcinogénese.

A infeção por *Helicobacter pylori* está fortemente associada ao desenvolvimento de cancro gástrico. Na patogénese desta bactéria destacam-se dois fatores de virulência, CagA e VacA, que juntos e com o auxílio de outros fatores, perturbam a função barreira do epitélio gástrico.

Nesta monografia é explorada a composição do microbioma humano e as funções que este desempenha no organismo. Adicionalmente, é apresentada a definição de cancro e os mecanismos pelos quais ele ocorre, bem como explanados alguns exemplos de microrganismos que são cancerígenos. Por fim, especifica *H. pylori* e a sua relação com o cancro do estômago, nomeadamente no que concerne à patogénese, diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Microbioma humano; Cancro; Microrganismos; *Helicobacter pylori*; Fatores patogénicos.

Abstract

The human microbiome consists of different microorganisms depending on the anatomical region. These perform a variety of functions including, for example, protection of the skin barrier, resistance against colonization by pathogenic microorganisms in the intestine and the formation of lactic acid in the vaginal epithelium, preventing the growth of other bacteria.

Cancer disease is responsible for a high number of deaths worldwide. Cancer derives from genetic alterations mainly in three types of genes: proto-oncogenes, tumor suppressor genes and DNA repair genes. It is now known that viral, parasitological and bacterial infections can also trigger carcinogenesis.

Helicobacter pylori infection is strongly associated with the development of gastric cancer. In the pathogenesis of this bacteria, two virulence factors, CagA and VacA, together and with the help of other factors, disrupt the barrier function of the gastric epithelium.

In this monograph, the composition of the human microbiome and the functions it performs in the body are explored. Additionally, the definition of cancer and the mechanisms by which it occurs are presented, and some examples of microorganisms that are carcinogenic are explained. Finally, it specifies *H. pylori* and its relationship with stomach cancer, particularly with regard to pathogenesis, diagnosis and treatment.

Keywords: Human microbiome; Cancer; Microorganisms; *Helicobacter pylori*; Pathogenic factors.

Introdução

O organismo humano é um ecossistema composto por microrganismos que possuem diversas funções e coexistem intimamente entre si. Atualmente sabe-se que uma microbiota desregulada pode contribuir para o aparecimento e desenvolvimento de diversas patologias, entre as quais, o cancro. A composição da microbiota é disforme e varia consoante os locais do corpo, sendo que se pode catalogar genericamente em microbiota cutânea, oral, intestinal e vaginal. ^{1,2}

Uma das principais causas de morte a nível mundial é o cancro, sendo que o número de mortes aumenta de ano para ano. De uma maneira geral, países com maior esperança de vida e mais desenvolvidos a nível de educação e qualidade de vida concentram taxas mais elevadas de cancro. Este facto não se verifica para todos os tipos de cancro, como por exemplo, no cancro do colo do útero, onde a taxa de incidência é mais elevada nos países em desenvolvimento. ³

Já se estabeleceu uma correlação entre a presença de vários microrganismos no ser humano e o aparecimento e desenvolvimento de cancro, dentro dos quais se destacam: o Vírus do Papiloma Humano (HPV) e cancro do colo do útero, o Vírus Espstein-Barr (EBV) e cancro do estômago, *Salmonella enterica* subespécie *enterica* serovar Typhi (*S. typhi*) e cancro da vesícula biliar, *Chlamidophyla pneumoniae* e cancro do pulmão, *Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini* e colangiocarcinoma e *Helicobacter pylori* e cancro do estômago.

H. pylori foi considerado como o agente patogénico mais prevalente no ser humano e as consequências da infeção estão fortemente associadas a patologias gastrointestinais. ^{4,5} Esta bactéria é responsável por provocar uma inflamação gástrica, o que pode resultar na consequente carcinogénese. ⁶ A nível mundial, a resistência a antibióticos tem vindo a aumentar, sendo que *H. pylori* não é exceção. Por esse motivo, torna-se necessário uma ponderação mais exaustiva para se realizar um tratamento adequado. ⁷

Microbioma Humano

No ser humano, assim como em todos os animais, existem microrganismos, incluindo bactérias, fungos, vírus e protozoários, que interagem entre si e com o ambiente que os rodeia. A este conjunto de microrganismos, dá-se o nome de microbiota, que difere de pessoa para pessoa, consoante o local, sexo, raça, idade e até a dieta do hospedeiro. ^{1, 8, 9} O termo microbioma engloba a microbiota humana e o seu material genético, sendo que, alterações no seu equilíbrio, denominadas por disbiose, estão correlacionadas com um amplo espectro de doenças. ^{1, 10}

A pele, o maior órgão do corpo, é colonizada por comunidades heterogêneas de microrganismos, constituindo as bactérias os elementos mais abundantes (Figura 1). A composição não é uniforme e varia consoante os locais do corpo. Assim, nas zonas sebáceas predominam espécies lipofílicas de *Propionibacterium*, nas zonas húmidas *Staphylococcus* e *Corynebacterium* e nas zonas secas, o mais comum, são bactérias de Gram-negativo. ^{11, 12}

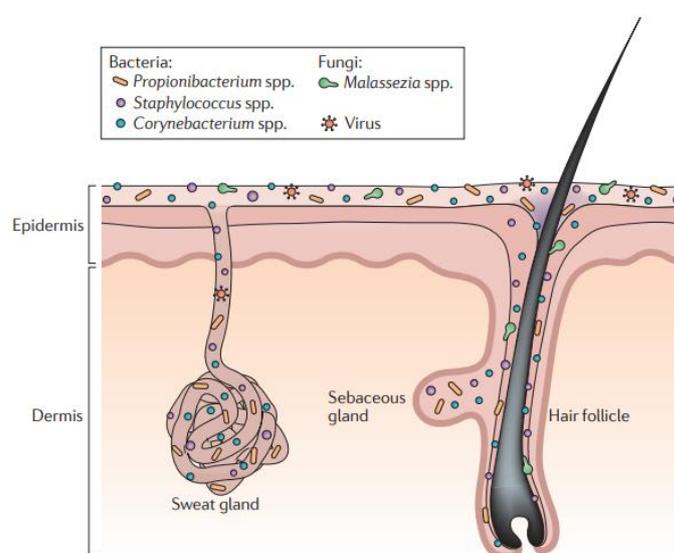


Figura 1: Composição microbiológica da pele. ¹¹

No intestino encontra-se o maior reservatório de microrganismos, seguido em segundo lugar pela microbiota oral. O início do trato digestivo é contemplado pela cavidade oral, a qual possui uma estrutura complexa, pela particularidade de possuir dentes e gengivas e por ter tipos de epitélios diferentes consoante a zona da boca. Neste sentido, existem composições microbiológicas variadas, o que está diretamente relacionado com as condições ambientais de cada local. ^{13, 14}

A higiene oral, o tabagismo, a ingestão de açúcar e os padrões alimentares são fatores que contribuem para alteração do microbioma oral (Figura 2). Quando ocorre um desequilíbrio, o indivíduo fica mais suscetível ao aparecimento de cáries, doenças periodontais ou candidíases. ¹⁵

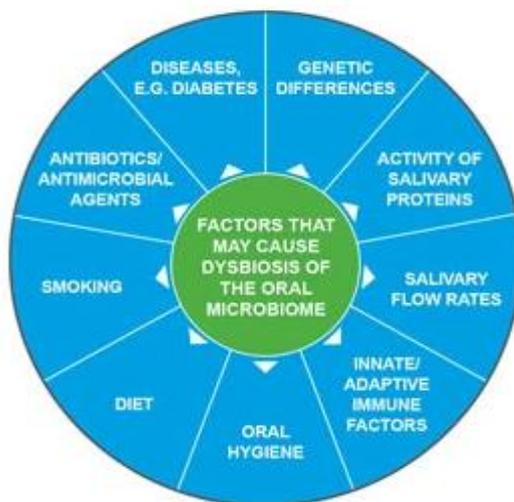


Figura 2: Causas da disbiose da microbiota oral. ¹⁵

Os recém-nascidos obtêm os primeiros colonizadores da cavidade oral durante o parto, da boca da mãe e do leite materno, sendo que os lactobacilos, as bifidobactérias e os estreptococos constituem os microrganismos mais frequentes. Por consequência, o microbioma oral do bebê difere, caso seja amamentado com leite materno ou de fórmula, ou caso o parto seja vaginal ou por cesariana. Em lactentes com 3 meses de idade, amamentados por leite materno, encontram-se lactobacilos orais com propriedades antimicrobianas, que não foram encontrados em bebês que obtêm a sua alimentação através de leite artificial. Em bebês nascidos por cesariana, observou-se que adquiriram a bactéria *Streptococcus mutans* mais precocemente do que os bebês nascidos por parto vaginal. ¹⁶

A microbiota intestinal corresponde ao conjunto de microrganismos que coabitam no trato intestinal. Estudos realizados comprovam que esta desempenha um papel crucial na saúde do hospedeiro, nomeadamente, contribuindo para a homeostase energética e para a síntese de vitaminas e outros nutrientes. Na atualidade, sabe-se que a disbiose intestinal está associada ao aparecimento de doenças gastrointestinais e extraintestinais (Figura 3). ^{17, 18, 19}

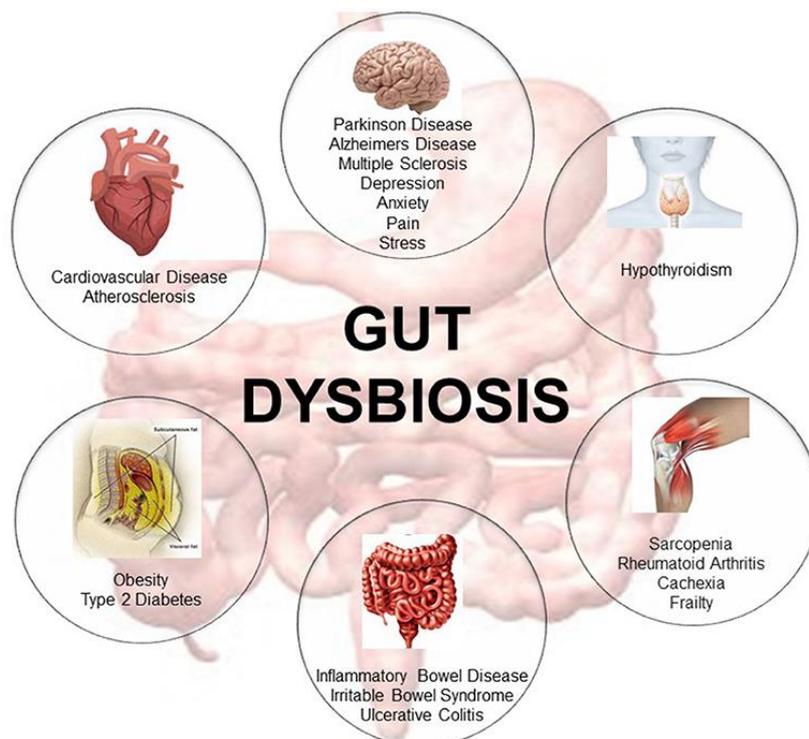


Figura 3: Descrição representativa de patologias associadas à disbiose intestinal. ¹⁷

Apesar dos mecanismos não estarem totalmente definidos, acredita-se que a microbiota intestinal confere uma determinada resistência contra a colonização por microrganismos exógenos. A resistência fornecida é resultado da secreção de produtos antimicrobianos, de um suporte à integridade da barreira intestinal, da competição de nutrientes e também da inserção de bacteriófagos. ^{5, 20}

A microbiota vaginal, ao contrário das restantes, é colonizada na sua maioria por apenas um tipo de bactérias, denominadas *Lactobacillus* (Figura 4). ²¹ A composição da microbiota vaginal não é estática, sofrendo flutuações em função da idade, menarca, menstruação, gravidez, infeções e comportamentos sexuais. ²² Os lactobacilos produzem substâncias antimicrobianas, nomeadamente ácido láctico, bacteriocinas e peróxido de hidrogénio. O ácido láctico é obtido através da fermentação de hidratos de carbono, sobretudo, glicogénio que se encontra no epitélio vaginal. Com a produção deste ácido, existe uma diminuição do pH para valores abaixo de 4,5, o que impede o crescimento de outras bactérias e agentes patogénicos, protegendo desta forma o ecossistema vaginal. ^{22, 23}

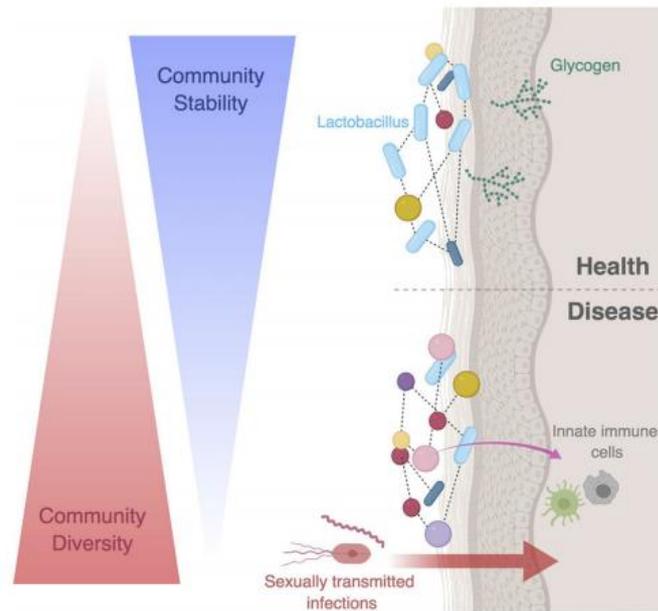


Figura 4: Relação entre os estados de saúde e doença no microbioma vaginal. Uma baixa diversidade microbiana (maioritariamente composta por *Lactobacillus*) está associada a um estado de saúde, oposto ao que acontece nos outros microbiomas humanos.²¹

Cancro

O cancro consiste numa proliferação descontrolada de um determinado tipo de células. As células humanas passam por um processo de divisão celular que ocorre com o objetivo de produzir novas células, para substituir as que morrem. Quando as células anormais ou danificadas, em vez de sofrerem apoptose, crescem e se multiplicam, pode estabelecer-se um tumor, sendo que este pode ser benigno ou maligno (cancerígeno).²⁴

Os tumores cancerígenos têm a particularidade de se propagarem para os tecidos próximos e até mesmo formar novos tumores noutras partes do corpo, o que se denomina de metástase. Os cancros normalmente originam tumores sólidos, à exceção dos que ocorrem no sangue (leucemias).²⁴

No decorrer da carcinogénese existe uma modificação das propriedades celulares, originando um fenótipo mais agressivo de cancro. Estas consistem numa:²⁵

- Angiogénese sustentada;
- Autossuficiência em sinais de crescimento;
- Insensibilidade aos sinais anticrescimento;
- Evasão da apoptose;

- Potencial de replicação ilimitada;
- Invasão de tecidos e metástase.

O cancro é uma doença que se sucede ao nível dos genes, isto é, alterações genéticas na forma como as células crescem e dividem. Estas acontecem devido a: ²⁴

- Erros na mitose celular;
- Substâncias nocivas no ambiente que danificam o ácido desoxirribonucleico (ADN) - fumo do tabaco e raios ultravioleta;
- Alterações hereditárias.

Os proto-oncogenes, genes supressores de tumores e genes reparadores de ADN são os três tipos principais de genes mais propícios a alterações genéticas que participam no desenvolvimento de cancro. Os proto-oncogenes são transformados em oncogenes quando ocorrem mutações, tornando o gene mais ativo do que o normal, ou aumentando a sua expressão genética ou através da produção de um produto hiperativo. Os genes supressores de tumor quando funcionam adequadamente, limitam o crescimento de células anormais, no entanto, quando estes genes estão danificados, possibilitam o seu crescimento (Figura 5). Os genes reparadores de ADN encarregam-se de corrigir o ADN danificado; assim, quando estes genes estão mutados, não reparam as alterações cromossómicas que ocorrem (sobretudo deleções e duplicações), sendo estas mantidas, o que pode originar células cancerígenas. ^{24, 25}

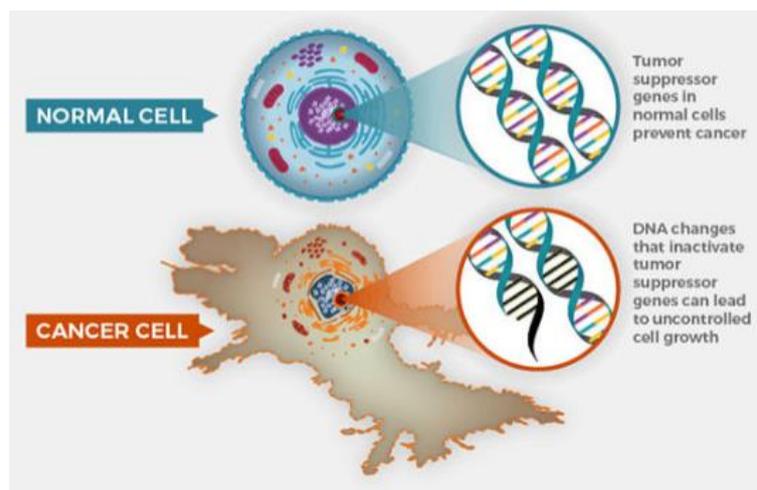


Figura 5: Comparação da atividade dos genes supressores de tumor nas células normais e nas células cancerosas. Normalmente, os genes supressores do tumor abrandam ou param o crescimento celular, prevenindo desta forma, o cancro. Quando existem alterações no ADN que interferem com a atividade dos genes supressores do tumor e provocam a sua inativação, pode originar um crescimento celular descontrolado que resulta em cancro. ²⁴

Microrganismos que podem desencadear cancro – exemplos

As infeções virais estão atualmente estimadas como causadoras de mais de 10% de todos os cancros humanos. Em destaque encontram-se as infeções com HPV de alto risco que são as que estão mais associados ao desenvolvimento de cancro, principalmente, aos carcinomas cervicais. O desenvolvimento de vacinas profiláticas que previnem infeções dos HPV de alto risco mais substanciais, tomam um papel importante na prevenção deste tipo de cancros.²⁶ O cancro gástrico é uma patologia na qual *H. pylori* é considerada como o principal fator de risco.²⁷ Não obstante, cerca de 10% dos carcinomas gástricos são associados ao vírus Epstein-Barr (EBVaGC), consistindo este um subtipo de cancro distinto.²⁸

O potencial que as bactérias podem ter para provocar cancro foi realçado com a relação de *H. pylori* e o cancro do estômago. Devido ao facto de não haver uma compreensão exata dos mecanismos através dos quais as bactérias promovem a carcinogénese, a sua associação continua a ser controversa. Quando ocorre uma infeção crónica das bactérias *S. typhi* ou *C. pneumoniae*, estas podem contribuir para o desenvolvimento de cancro, em particular, da vesícula biliar e do pulmão, respetivamente.²⁹

Os parasitas que podem provocar cancro no ser humano são *C. sinensis* e *O. viverrini*, dois vermes do fígado que estão intimamente relacionados com perturbações hepáticas e biliares, principalmente colangiocarcinoma (CCA), e *S. haematobium*, verme do sangue que pode causar cancro da bexiga.³⁰ Estes agentes patogénicos, por demonstrarem evidência suficiente da sua carcinogenicidade, foram classificados como carcinogénicos do Grupo I pela Agência Internacional de Investigação sobre o Cancro (IARC).³¹

Vírus do papiloma humano e cancro do colo do útero

O HPV pertence à família *Papillomaviridae*, contendo um genoma pequeno de ADN de dupla cadeia. Este vírus não é envelopado e possui uma cápside icosaédrica com 72 capsómeros, constituídos por proteínas estruturais L1 e L2. Através da sequência genómica de L1, já foram identificados mais de 200 génotipos de HPV que se podem categorizar essencialmente em duas categorias: HPV de alto risco e HPV de baixo risco (tipos 6 e 11 os mais frequentes).³²

33

O risco de cancro está associado aos HPV de alto risco, sendo os tipos oncogénicos 16 e 18 responsáveis por cerca de 70% dos cancros cervicais e lesões cervicais pré-cancerosas. A via sexual é a forma mais comum de transmissão das infeções genitais por HPV e, com menos

incidência, este vírus também pode ser transmitido por via vertical, durante o parto. Na sua maioria, as infecções por HPV não causam alterações celulares pré-cancerosas, e é frequente a regressão espontânea das lesões. ^{32, 33}

Numa fase precoce, o desenvolvimento de carcinoma cervical associado ao HPV não manifesta sintomas, sendo por isso importante um diagnóstico antecipado, estando os principais fatores de risco relacionados com o comportamento sexual do indivíduo. O epitélio cervical, quando infectado por HPV, sofre alterações do genoma, o que resulta num desequilíbrio e instabilidade, impulsionando a progressão neoplásica de lesões intra-epiteliais cervicais. ^{32, 34}

As proteínas p53 e pRb são degradadas pelas oncoproteínas virais E6 e E7, respetivamente, que estão sobre-expressas, originando uma entrada na fase S (fase do ciclo celular onde ocorre a síntese do ADN) sem paragem de G1 (fase em que a célula se prepara para dividir, decorrendo a síntese de ácido ribonucleico (ARN) e algumas proteínas). ³⁵ Deste modo, estes oncogenes virais possuem a capacidade de reprogramar o genoma hospedeiro e a rede de sinalização intracelular no nicho epitelial cervical, o que resulta em carcinogénese. ^{33, 34}

A deteção de alterações celulares do colo do útero pode ocorrer pela realização do teste de Papanicolau, colposcopia ou biópsia. No que concerne ao rastreio do cancro do colo do útero, utiliza-se o Papanicolau, que deteta as lesões celulares e o teste molecular do ADN ou ARN do HPV, que identifica o tipo presente no epitélio. ³⁶

Vírus Epstein-Barr e cancro do estômago

EBVaGC caracteriza-se por uma proliferação monoclonal de células cancerígenas que contenham infeção por vírus Epstein-Barr (EBV) latente. Este subtipo possui características clinicopatológicas distintas, tais como, maior incidência no sexo masculino, localização proximal no estômago, histologia tipo linfoepitelioma e prognóstico favorável. ²⁸

O EBV também denominado como vírus do herpes humano 4, é um vírus de herpes gama que possui um ADN de dupla cadeia. É um herpes-vírus humano muito frequente e estima-se que infete mais de 90% da população mundial na idade adulta, podendo estabelecer tanto infeções latentes como crónicas. ²⁸

A carcinogénese do EBVaGC é desencadeada tanto por alterações genéticas como epigenéticas. Mutações em genes que codificam as proteínas PIK3CA e ARID1A e a amplificação de JAK2 e PD-L1/L2 são algumas das alterações genéticas mais frequentes. Este subtipo possui também uma característica única que consiste na hipermetilação global da ilha

CpG, que conduz a um silenciamento epigenético dos genes supressores do tumor, aumentando deste modo a carcinogénese.²⁸

A expressão viral em EBVaGC caracteriza-se pela transcrição elevada da região BamHI-A rightward transcript (BART), responsável por expressar BART miRNAs. Estes BART miRNAs são altamente expressos neste subtipo, assumindo um papel crítico na transformação de células epiteliais e na manutenção de tumores. Os processos virais e celulares mais afetados pela expressão de BART miRNAs são: latência e reativação viral, evasão imunitária e resistência à apoptose.²⁷

Estas anomalias originam alterações significativas na expressão genética, afetando a proliferação celular e as vias de sinalização imunológica, contribuindo para a carcinogénese gástrica associada ao EBV.²⁸

***Salmonella typhi* e cancro da vesícula biliar**

A bactéria *S. typhi*, pertence ao grupo das bactérias de Gram-negativo, é aeróbia e possui flagelos. Esta bactéria é o agente etiológico da febre tifóide ou entérica e a via de transmissão mais comum é através do consumo de água ou alimentos contaminados.³⁷

O cancro da vesícula biliar é uma neoplasia relativamente atípica e o seu desenvolvimento é mais comum no sexo feminino. Devido à sintomatologia ser inespecífica e despontar no decorrer da doença, o diagnóstico deste cancro não se realiza precocemente, levando a que o prognóstico de sobrevivência em 90% dos casos não seja superior a 5 anos.^{38,39}

A exposição ambiental a certos produtos químicos e metais pesados, hormonas femininas, cálculos biliares e infeções por *S. typhi* foram alguns fatores indicados como predisponentes para o desenvolvimento de infeção crónica da vesícula biliar.^{37,39} O estrogénio presente no sexo feminino provoca um aumento da saturação de colesterol na bÍlis, o que pode originar cálculos biliares que estão diretamente envolvidos no mecanismo patológico deste cancro.³⁹

A colonização da vesícula biliar por *S. typhi* pode originar uma infeção crónica assintomática nos portadores, funcionando estes como um reservatório de propagação da bactéria. A carcinogénese é viabilizada por uma molécula patogénica, produzida por *S. typhi*, pertencente ao grupo das toxinas de distensão citoletal (CDT) que danifica o ADN, provocando uma interrupção do ciclo celular e conduzindo à apoptose celular. O biofilme que se forma na superfície dos cálculos biliares, contribui para a colonização e persistência de *S. typhi* na vesícula biliar, e a bÍlis e o colesterol produzido por este órgão fortalecem a adesão bacteriana.³⁷

***Chlamidophyla pneumoniae* e cancro do pulmão**

C. pneumoniae é uma bactéria de Gram-negativo que, por não conseguir sintetizar trifosfato de adenosina, precisa da célula hospedeira para sobreviver, tornando-se assim um agente patogénico intracelular. *C. pneumoniae* está comumente associado a infeções respiratórias do trato superior e inferior, sendo a pneumonia e a bronquite as infeções mais usuais. ⁴⁰

Esta espécie bacteriana atua como um cofator, juntamente com outras causas, para a evolução do cancro do pulmão. ⁴¹ Dos fatores mais prevalentes, destacam-se o tabagismo e os fumadores passivos, cigarros eletrónicos, cânabis, rádón, amianto, histórico de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), enfisema, bronquite crónica, asma, pneumonia, tuberculose e vírus da imunodeficiência humana (VIH). ⁴²

Por se ter observado que em alguns doentes com cancro do pulmão se encontravam percentagens significativas de anticorpo contra *C. pneumoniae*, estabeleceu-se uma correlação entre esta bactéria e o desenvolvimento de cancro do pulmão. Para além disso, verificou-se que doentes com elevadas concentrações de anticorpos IgA possuem um risco superior, até 10 vezes mais, de desenvolverem carcinomas em células pulmonares. ⁴¹ As secreções respiratórias constituem a forma pela qual esta bactéria se transmite e considera-se que esta contribua para intensificar o risco de cancro pulmonar, através de mediadores de inflamação análogos aos associados à pneumonia. ⁴²

***Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini* e colangiocarcinoma**

C. sinensis e *O. viverrini* são espécies que pertencem ao filo Platyhelminthes da classe Trematoda. Estes trematódas hermafroditas são parasitas hepáticos predominantemente endémicos no continente asiático e a diferenciação das duas espécies baseia-se na sua morfologia. ³¹ Os vermes adultos libertam ovos que passam pelo canal biliar e são eliminados nas fezes. Quando excretados na água, os ovos são ingeridos por caracóis que correspondem aos hospedeiros intermediários primários. Dentro do caracol ocorre a reprodução assexuada, resultando na libertação de cercárias, aproximadamente 1 a 2 meses desde a infeção no caracol. As cercárias têm a capacidade de nadar e penetrar no tecido dos peixes de água doce (hospedeiros secundários intermediários) e transformam-se em metacercárias enquistadas. ⁴³ A disseminação destes parasitas ocorre então através do consumo de alimentos mal cozinhados, principalmente peixes que contenham metacercárias enquistadas. ⁴⁴

O CCA é um tumor maligno raro que ocorre no epitélio do trato biliar, normalmente diagnosticado em fases avançadas e a taxa de sobrevivência dos doentes é baixa. A

opistorquíase e a clonorquíase, termos dados a infeções causados no fígado por *O. viverrini* e *C. sinensis*, respetivamente, correspondem aos principais fatores de risco para o CCA, embora existam outros, nomeadamente a infeção crónica com vírus da hepatite B e C, a cirrose hepática, a doença hepática crónica sem álcool, a obesidade e a hepatolitíase.³⁰

Estas espécies secretam produtos metabólicos, denominados produtos de secreção excretora (ESPs), que, devido ao seu carácter imunogénico e tóxico, estimulam a inflamação crónica ao interagir com os epitélios biliares, o que origina danos celulares. Deste modo, existe uma proliferação celular reativa, resultando em mutações genéticas e epigénicas, tendo como fim, a formação de colangiócitos malignos. As alterações histopatológicas, que decorrem nos colangiócitos, são o somatório da irritação mecânica que é provocada pelos vermes e da irritação química causada pelos ESPs.³⁰

***Schistosoma haematobium* e cancro da bexiga**

S. haematobium é um parasita que pertence ao filo Platyhelminthes, classe Trematoda. Este verme encontra-se tipicamente em África e a sua propagação dá-se através do contacto com águas contaminadas. A doença provocada por *S. haematobium* possui o nome de esquistossomose e, no continente africano, é responsável por elevadas taxas de mortalidade e morbidez.⁴⁵

O ciclo de vida de *S. haematobium* envolve dois hospedeiros: o intermediário que consiste nos caracóis de água doce e o definitivo que é o Homem. O hospedeiro humano excreta os ovos, que contém miracídeos, juntamente com as fezes na água. Em contacto com a água, os ovos eclodem, libertando os miracídeos, que nadam e penetram no hospedeiro intermediário (*Bulinus spp.*) No interior do caracol, os miracídeos desenvolvem-se em esporocistos, que através de reprodução assexuada, produzem esporocistos-filhas. Deste modo, passado aproximadamente 30 dias, as cercárias libertam-se do caracol, penetrando na pele do hospedeiro humano. No decorrer deste processo, as cercárias perdem a cauda bifurcada, transformando-se em esquistossómulos. No fígado, estes últimos amadurecem em vermes adultos e migram para o plexo venoso do trato geniturinário, onde vivem e libertam ovos, que passam para a corrente sanguínea e posteriormente atravessam a parede intestinal, sendo por fim, eliminados nas fezes.⁴⁶

Os vermes adultos de *S. haematobium*, que residem no plexo venoso da bexiga, colocam ovos neste órgão, sendo responsáveis pelo aparecimento de esquistossomose urogenital. Os ovos estão associados a uma indução da cascata de inflamação, o que danifica os tecidos e provoca

alterações granulomatosas. A continuidade do processo inflamatório origina uma fibrose progressiva dos tecidos e alterações genéticas, que culminam no cancro da bexiga.⁴⁴

Os tipos de carcinoma são diferenciados consoante a sintomatologia: o carcinoma das células escamosas caracteriza-se por apresentar hematuria dolorosa e necrotúria, ao passo que no carcinoma urotelial da bexiga é frequente o aparecimento de hematuria sem dor.⁴⁴

***Helicobacter pylori* e cancro do estômago**

H. pylori é uma espécie bacteriana descoberta em 1982, por Barry J. Marshall e por J. Robin Warren, garantindo-lhes um prémio Nobel da Medicina.⁴⁷ Esta bactéria infecta cerca de metade da população humana, sendo que nos países em desenvolvimento os níveis de infeção chegam a ultrapassar os 70%.^{4,5}

H. pylori é capaz de se desenvolver em ambientes com baixas concentrações de oxigénio e coloniza a mucosa do estômago humano. O estômago possui algumas características que proporcionam aos microrganismos um ambiente hostil, dificultando a colonização por agentes patogénicos, tais como os movimentos peristálticos e o pH ácido.^{4,5,20}

A fim de garantir a sobrevivência de *H. pylori* no pH ácido do estômago, vários fatores estão envolvidos. Estes dividem-se em mecanismos dependentes da urease e mecanismos independentes da urease. A urease é uma enzima que é produzida por esta bactéria e que se localiza no citoplasma das células. A urease hidrolisa a ureia presente no interior do estômago, tanto a exógena como a endógena, produzida pela arginase. A hidrólise da ureia resulta na produção de amoníaco e carbamato. Este último é decomposto em amoníaco e ácido carbónico, originando o segundo, dióxido de carbono e água. O amoníaco e o dióxido de carbono são dois compostos que participam na redução do pH, no entanto, o amónio (forma protonada de amoníaco) favorece a sobrevivência de *H. pylori* no estômago, pois neutraliza a acidez do meio estomacal.⁴⁸

No que respeita à sobrevivência de *H. pylori* independente da urease existe uma adaptação deste ao ácido fisiológico através de vários mecanismos. O muco gástrico apresenta uma propriedade de viscoelasticidade elevada a pH muito ácido, mas que tende a diminuir quando o pH aumenta ligeiramente, sendo que a pH acima de 4 converte-se em gel, o que facilita a motilidade das bactérias. A forma helicoidal permite um movimento tipo “saca-rolhas” tornando mais facilitado o processo de penetração da bactéria na camada de muco. A

exposição ácida pode também estar envolvida na ativação das proteínas flagelares, que consequentemente, provoca mudanças na motilidade de *H. pylori*.⁴⁸

Cerca de 85% das manifestações clínicas de infeção crónica de *H. pylori* conduzem a uma gastrite crónica onde não ocorrem alterações na acidez gástrica nem atrofia das células. Mais recorrentemente este tipo de gastrite é assintomática, no entanto, cerca de 0,1% da população desenvolve linfoma de tecido linfoide associado à mucosa. Aproximadamente 10% da população com infeção crónica de *H. pylori* padece de gastrite do antro que é caracterizada pelo aumento da acidez gástrica, não se verificando atrofia celular. A gastrite do corpo afeta cerca de 5% da população infetada cronicamente com *H. pylori*, e nesta, a diminuição da acidez e a atrofia, originam uma gastrite atrófica crónica (GAC). Sensivelmente 5% das pessoas com GAC desenvolvem úlceras gástricas e 1% metaplasias intestinais que levam a displasias, resultando em adenocarcinomas.⁴⁹

Vários fatores contribuem para o aparecimento de cancro gástrico, tais como, a suscetibilidade genética do indivíduo e a reatividade do seu sistema imunitário, causas ambientais e estilo de vida (tabaco, ópio, consumo de álcool, sal e alimentos em conserva, entre outros) e também a infeção por *H. pylori*. Através de estudos epidemiológicos está confirmado que existe uma associação entre a presença desta bactéria e o aparecimento de gastrite, úlceras pépticas e cancro do estômago, estando classificada como cancerígeno do grupo I.^{5, 50, 51, 52}

Epidemiologia

Cerca de metade da população mundial é colonizada por *H. pylori*, contudo, a maioria dos indivíduos infetados não manifesta sintomas.⁵³ Ao observar a epidemiologia desta bactéria, denota-se que existe uma associação inversa entre a taxa de infeção e o estatuto socioeconómico. Ou seja, evidencia-se uma grande discrepância na prevalência de infeção a nível mundial, devido às condições higiénicas e socioeconómicas de cada país. Assim, países pouco desenvolvidos ou em desenvolvimento apresentam taxas de infeção mais elevadas em comparação com os restantes.⁵⁴ Curiosamente, sendo Portugal considerado um país desenvolvido, exhibe uma elevada prevalência, confirmando assim que, a epidemiologia da infeção por *H. pylori* seja ainda pouco compreendida.⁵⁵

O ciclo de infeção desta bactéria inclui seres humanos, o meio ambiente e os animais e, apesar de ter sido testada a hipótese de a água constituir um reservatório ambiental, esta foi descartada. A transmissão intrapessoal é o principal método de propagação da infeção, confirmado pela elevada percentagem de infeções propagadas entre parentes próximos.⁵

Por sua vez, o cancro do estômago posiciona-se em quinto lugar no tipo de cancro mais frequente e a nível mundial corresponde à quarta causa principal de morte associada ao cancro. Em 2018 foi responsável por mais de 1.000.000 novos casos e estima-se que ocorreram cerca de 783.000 mortes decorrentes deste cancro. O cancro do estômago desenvolveu-se em aproximadamente 2,56% dos doentes diagnosticados com infeção por *H. pylori*, comparativamente com doentes não infetados. ⁵⁶

Fatores de risco

Existem fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento de cancro gástrico, alguns são inevitáveis e não podem ser modificados, assim como a idade avançada, etnia, sexo masculino e a genética. Todavia, o tabagismo e o alcoolismo fazem parte dos fatores nutricionais e comportamentais que são modificáveis e evitáveis e, por esse motivo, consideram-se preponderantes para prevenir eficazmente este cancro. ⁵⁶

A infeção por *H. pylori* é também um fator de risco, aumentando de forma significativa o aparecimento deste cancro, em mais de 2,5 vezes, com base em 68 estudos. No entanto, a heterogeneidade entre estudos foi elevada ($I^2 = 86\%$) e a medida de efeito global, quando realizada uma análise de sensibilidade, tornou-se mais fraca. É importante priorizar os fatores evitáveis, implementando programas de prevenção, para assim reduzir a incidência do cancro do estômago. ⁵⁶

Patogénese

H. pylori pertence ao grupo das bactérias de Gram-negativo e tem uma forma de hélice, possuindo a capacidade de alterar a sua morfologia de espiral para cocoide, o que talvez esteja relacionado com uma melhor sobrevivência no estômago do hospedeiro. As duas formas apresentam funções diferentes: a espiral concede uma melhor motilidade à bactéria, ao passo que, a forma cocoide contribui para aumentar a invasividade da célula, uma vez que proporciona a capacidade de colonizar a camada mucosa do epitélio gástrico. Este agente patogénico também forma biofilmes, diminuindo a suscetibilidade a vários antibióticos. ⁵³

Na infância, a infeção por *H. pylori* é mais prevalente, no entanto, é em fases mais tardias, na idade adulta, que aparecem as doenças gastrointestinais. Inúmeros fatores de virulência associam-se diretamente à gravidade das doenças provocadas por este agente patogénico. Estes fatores desempenham um papel na indução de respostas inflamatórias, do mesmo modo

que também regulam e controlam essas respostas, sustentando uma inflamação crônica e desregulando vias de sinalização intracelular, favorecendo a transformação neoplásica (Figura 6).⁵⁷ Os principais fatores patogênicos são descritos de seguida.^{6, 53}

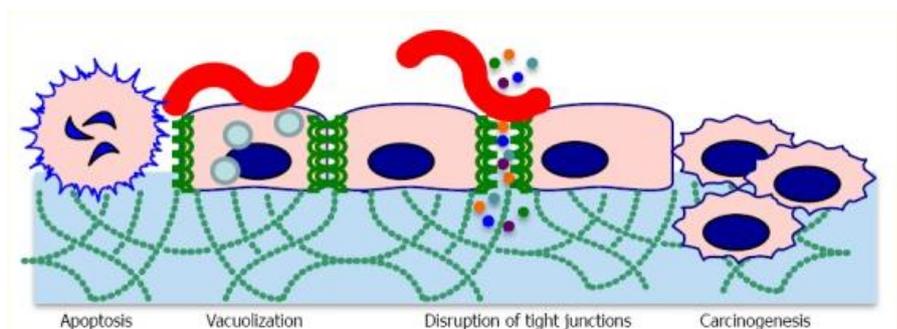


Figura 6: Os fatores de virulência de *H. pylori* conduzem à apoptose, vacuolização e a uma perturbação da função barreira das células hospedeiras, o que resulta em carcinogênese.⁵⁷

CagA

No geral, as estirpes de *H. pylori* pertencem ao subtipo com gene associado à citotoxina A (*cagA*-positivo) ou ao subtipo não associado à proteína A (*cagA*-negativo). A primeira está associada a uma maior inflamação, a um risco mais elevado de úlceras e cânceros e a uma mucosa gástrica mais danificada. Consequentemente, as estirpes de *H. pylori cagA* positivas causam infecções mais severas acompanhadas por um pior resultado clínico nos doentes. Contudo, é importante relevar que este subtipo coexiste com outros fatores de virulência e que o mecanismo patológico não passa apenas pela função de um gene, sendo resultado da concomitância de muitos fatores.^{53, 57}

CagA é diretamente injetada no citoplasma da célula hospedeira, é fosforilado e provoca alterações nas células que prejudicam a proliferação e motilidade celular e a apoptose, assim como, modifica a disposição de todo o citoesqueleto. As estirpes positivas de *cagA* estão regularmente associadas a uma maior produção de IL-8 e IL-12.^{53, 57}

Este subtipo exibe efeitos contra a apoptose, instiga o crescimento de células hospedeiras com proliferação e estimula a motilidade. A CagA, ao prejudicar a atividade das proteínas supressoras de tumor, viabiliza a carcinogênese, através do fator de transcrição 3 (RUNX3) ou da proteína estimulante da apoptose de p53 2 (ASPP2).⁵³

Estirpes *cagA*-positivas estimulam a expressão do fator de transcrição CDX1, o que se pode correlacionar com um aumento da carcinogênese gástrica, do mesmo modo que também induz e progride a transição epitelial-mesenquimal dentro da mucosa gástrica, o que lhe confere maiores propriedades invasivas.^{53, 57}

Apesar das estirpes *cagA*-positivas serem mais patogênicas do que as *cagA*-negativas, também induzem genes que codificam a Defensina 2, assim como outros peptídeos antimicrobianos, sendo que este mecanismo pode ser o responsável por tornar as estirpes *cagA*-positivas mais fáceis de erradicar. ^{53, 57}

VacA

O fator de virulência VacA (*vacuolating cytotoxin A*) é um dos mais importantes na patogênese de *H. pylori*, possibilitando que esta bactéria colonize e sobreviva no epitélio gástrico. Esta denominação foi alcançada devido à sua capacidade de induzir grandes vacúolos nas células hospedeiras. Os mecanismos de ação e a consequente patogenicidade desta citotoxina são distintos, consoante o tempo de exposição às células hospedeiras. Quando o tempo é reduzido, numa exposição aguda, VacA está envolvido num mecanismo de autofagia nas células. Em exposições mais prolongadas ou crônicas, forma vacúolos intracelulares, permitindo a permanência nas células de *H. pylori*, assim como induz o aparecimento de autofagossomas debilitados. ^{53, 57}

Para além disto, esta toxina também provoca alterações no funcionamento das mitocôndrias, inibe a ativação e proliferação de células T e células B, lesando as células imunitárias e inibe também a sinalização IFN- β , fazendo com que os macrófagos sofram apoptose. O gene *vacA* encontra-se em todas as estirpes de *H. pylori*, no entanto, nem todas produzem *vacA* funcional, o que pode ser explicado através de diferentes polimorfismos no gene. ^{53, 57}

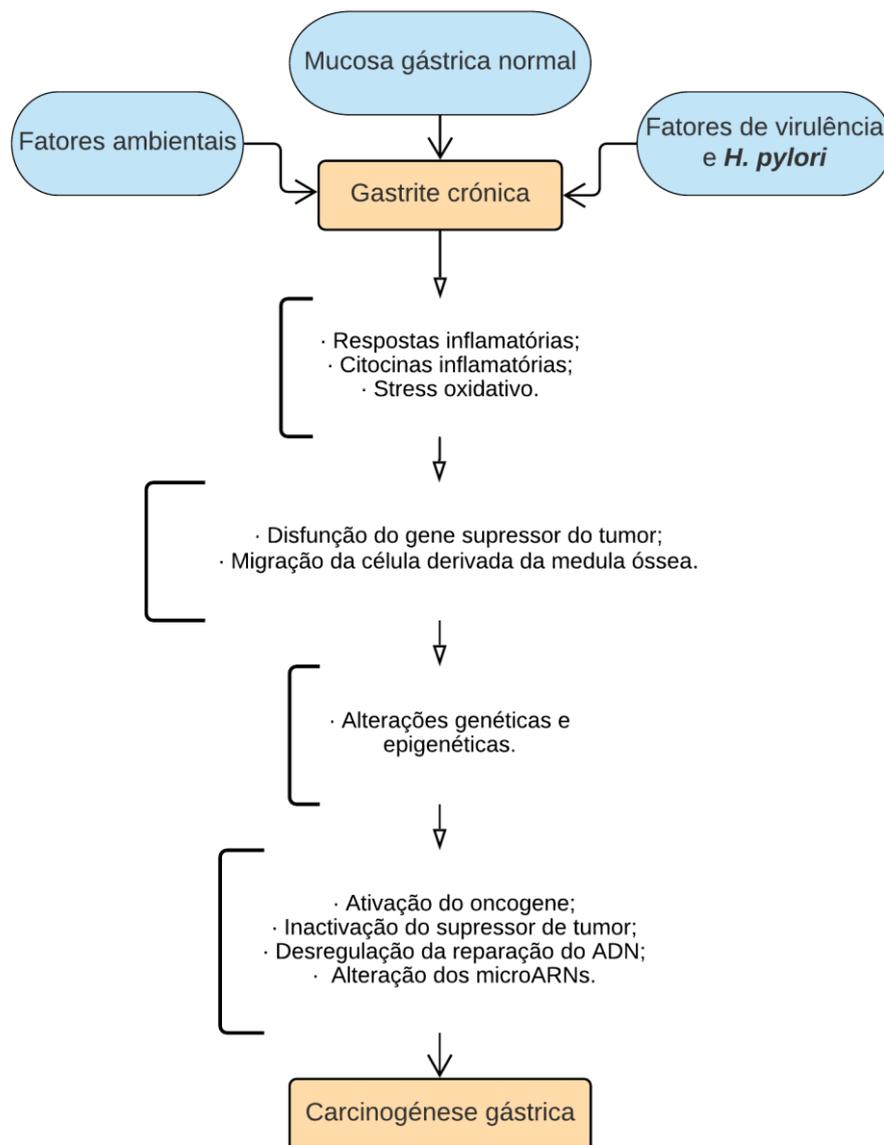
Associação entre CagA e VacA

Vários estudos têm sido realizados no âmbito de perceber a relação entre CagA e VacA. Foi demonstrado que CagA pode acumular-se dentro dos autofagossomas induzidos pela VacA. Observou-se também que VacA diminui os rearranjos citosqueléticos causados por CagA e por sua vez, a citotoxina A reduz a vacuolização e apoptose originada por VacA. ^{53, 57, 58}

Como CagA previne a apoptose mediada por VacA, estes fatores facilitam a colonização persistente quando *H. pylori* se liga às células epiteliais gástricas. Quando a bactéria flui livremente, VacA induz a apoptose celular nas células imunes infiltrantes, bem como nas células epiteliais de modo a permitir a aquisição de os nutrientes cruciais para sobrevivência da bactéria. ^{53, 57, 58}

Inflamação gástrica e subsequente carcinogénese

Para o início e desenvolvimento do cancro gástrico, a infeção por *H. pylori* e a consequente inflamação crónica na mucosa gástrica assumem um papel crítico (Esquema I). Este agente patogénico é responsável por provocar uma resposta inflamatória não só nas células epiteliais gástricas como nas células imunitárias circulantes que se agregam no local da infeção. Esta bactéria causa uma infeção que está correlacionada com um aumento da regulação de muitas citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e NF- κ B, mediadores importantes na fisiopatologia gástrica. ⁶



Esquema I: Representação esquemática do processo de desenvolvimento da carcinogénese gástrica. Os fatores de virulência de *H. pylori*, causas ambientais e a resposta do hospedeiro interagem entre si, originando progressivamente alterações genéticas e epigenéticas de proto-oncogenes e genes supressores de tumores. Os microARNs são modulados também pela inflamação, influenciando a produção de ARNs e proteínas associadas a tumores. Estes acontecimentos culminam na carcinogénese gástrica. ⁶

Diagnóstico

A infecção por *H. pylori* pode ser detetada através de inúmeros métodos de diagnóstico. Estes classificam-se como métodos invasivos, caso seja necessário realizar uma biópsia gástrica ao doente, ou não invasivos. Quando se realiza uma endoscopia, esta bactéria pode ser detetada através de cultura e testes baseados na reação de polimerase em cadeia (PCR), por histologia ou através teste rápido da urease (RUT), sendo que este último é o preferido para primeiro teste de diagnóstico.⁵⁹

Diversos fatores condicionam a precisão da histologia, nomeadamente, a precisão do profissional, a quantidade e a qualidade da amostra, a avaliação subjetiva das alterações dos tecidos e também a densidade da colonização na mucosa gástrica por *H. pylori*. Com o propósito de alcançar uma imagem global da infecção são necessárias algumas amostras de biópsia no antro pilórico e no corpo do estômago.⁵⁹

As resistências aos antibióticos eram identificadas através de culturas e testes de suscetibilidade aos fármacos, todavia, a evolução da tecnologia oferece novas ferramentas que possibilitam diagnóstico direto na amostra, tais como o PCR e ensaios de sonda em linha.⁵⁹

60

Tratamento de infecção por *Helicobacter pylori* e resistência aos antibióticos

Com a erradicação de *H. pylori* verificou-se que existe uma redução do risco de cancro gástrico.⁶¹ Neste sentido, a eliminação deste agente patogénico pode contribuir para a prevenção de cancro do estômago. Deste modo, a determinação rápida e concisa da suscetibilidade a antibióticos antes da implementação de regimes de erradicação, torna-se necessária.⁵⁹

Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento da resistência aos antibióticos e paralelamente, a uma diminuição da erradicação de *H. pylori*. Globalmente, apesar da prevalência da resistência bacteriana estar a aumentar, esta difere consoante as áreas geográficas. A adesão do doente pode ser apontada como motivo para o insucesso da erradicação da bactéria, porém, o mais significativo é o desenvolvimento de estirpes resistentes aos antibióticos. O consumo de antibióticos tem vindo a aumentar ao longo do tempo, estabelecendo-se aqui uma correlação com o surgimento de resistências.⁷

De forma a escolher o melhor tratamento e, por conseguinte, obter a erradicação, é necessário determinar criticamente as taxas atuais de resistência local aos antibióticos e

idealmente em doentes individuais. Com uma estratégia específica para cada doente, os fracassos de tratamento seriam reduzidos e, como resultado, observar-se-ia uma menor resistência aos antibióticos.⁷

O antibiótico determinante no tratamento antimicrobiano é a claritromicina e consoante a resistência a esta, contemplam-se duas situações distintas. Em países com baixa resistência à claritromicina (menos de 15%), a primeira linha de tratamento consiste numa terapia tripla: inibidores da bomba de prótons (IBP) em conjunto com claritromicina e metronidazol ou amoxicilina, ou terapia quádrupla, adicionando-se o bismuto. Em países com mais de 15% de resistência à claritromicina, o tratamento passa por um IBP, metronidazol e amoxicilina.⁵⁹

Na Europa, apesar de haver discrepâncias entre países vizinhos, é notório que a resistência à claritromicina aumentou. Deste modo, surge uma tendência para a prescrição de terapias alternativas ao invés dos antibióticos de primeira linha, onde se inclui a tetraciclina com um IBP e um sal de bismuto.⁵⁹

Em Portugal, uns dos medicamentos mais utilizados para esta indicação, em associação com o omeprazol, é o Pylera, que contempla, 140 mg de subcitrato de bismuto potássico, 125 mg de metronidazol e 125 mg de cloridrato de tetraciclina. Durante o tratamento com Pylera, as reações adversas mais frequentes são fezes anormais, náuseas, diarreia e disgeusia (provocando um sabor metálico na boca).^{59, 62, 63}

Estes regimes são bastante exigentes devido à quantidade de comprimidos que têm que ser ingeridos por dia, o que pode afetar a adesão dos doentes. Relativamente ao Pylera, cada dose de 3 cápsulas deve ser tomada 4 vezes ao dia, o que perfaz 12 cápsulas por dia, durante um período de 10 dias.^{59, 63}

Conclusão

O cancro corresponde a uma das doenças mais impactantes deste século. Nos microrganismos, tais como bactérias, vírus e fungos foi estabelecida uma interdependência entre a sua presença no ser humano e o aparecimento de cancro. Através de variados mecanismos de patogenicidade conseguem invadir o sistema imunitário do hospedeiro e induzir a carcinogénese.

H. pylori está disseminado na população mundial, assumindo em Portugal uma elevada taxa de prevalência. Esta espécie bacteriana possui condições que lhe conferem uma ótima subsistência no meio estomacal e mediante os fatores de virulência e o estado do hospedeiro, pode ser responsável por provocar uma inflamação gástrica e, conseqüentemente, levar ao desenvolvimento de cancro. Dos fatores de virulência destacam-se CagA e VacA que conduzem à apoptose celular, vacuolização e a um desequilíbrio das células hospedeiras.

O diagnóstico convém ser efetuado o mais precocemente possível, de modo a que, se consiga tratar adequadamente. A fim de se obter o melhor tratamento convém ter conhecimento da suscetibilidade aos antibióticos da estirpe em específico. A erradicação de *H. pylori* suporta a prevenção de desenvolvimento de cancro gástrico, portanto, o correto diagnóstico seguido da terapêutica e adesão apropriada tomam um papel fulcral na saúde humana.

Com os estudos que são feitos atualmente para a deteção destas relações entre agente patogénico e Homem, espera-se que no futuro a identificação destes microrganismos seja mais eficiente, contribuindo assim, para uma menor prevalência de infeções.

Referências Bibliográficas

1. RELMAN, David A. - The Human Microbiome and the Future Practice of Medicine. **JAMA**. . ISSN 0098-7484. 314:11 (2015) 1127–1128. doi: 10.1001/JAMA.2015.10700.
2. WHISNER, Corrie M.; AKTIPIS, C. Athena - The Role of the Microbiome in Cancer Initiation and Progression: How Microbes and Cancer Cells Utilize Excess Energy and Promote One Another's Growth. **Current Nutrition Reports**. 8:1 (2019) 42. doi: 10.1007/S13668-019-0257-2.
3. **Cancer Statistics - National Cancer Institute** - [Acedido a 12 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
4. BRAVO, Denisse *et al.* - *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. **World Journal of Gastroenterology**. 24:28 (2018) 3071. doi: 10.3748/WJG.V24.I28.3071.
5. CHMIELA, Magdalena *et al.* - Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology**. 23:9 (2017) 1521. doi: 10.3748/WJG.V23.I9.1521.
6. WANG, Fei *et al.* - *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. **Cancer letters**. ISSN 1872-7980. 345:2 (2014) 196–202. doi: 10.1016/J.CANLET.2013.08.016.
7. THUNG, I. *et al.* - Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. 43:4 (2016) 514. doi: 10.1111/APT.13497.
8. LLOYD-PRICE, Jason; ABU-ALI, Galeb; HUTTENHOWER, Curtis - The healthy human microbiome. **Genome medicine**. ISSN 1756-994X. 8:1 (2016). doi: 10.1186/S13073-016-0307-Y.
9. WANG, Baohong *et al.* - The Human Microbiota in Health and Disease. **Engineering**. ISSN 2095-8099. 3:1 (2017) 71–82. doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.
10. GILBERT, Jack A. *et al.* - Current understanding of the human microbiome. **Nature medicine**. .ISSN 1546-170X. 24:4 (2018) 392–400. doi: 10.1038/NM.4517.
11. BYRD, Allyson L.; BELKAID, Yasmine; SEGRE, Julia A. - The human skin microbiome. **Nature reviews. Microbiology**. ISSN 1740-1534. 16:3 (2018) 143–155. doi: 10.1038/NRMICRO.2017.157.

12. XU, Haoxiang; LI, Huiying - Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. **American journal of clinical dermatology**. ISSN 1179-1888. 20:3 (2019) 335–344. doi: 10.1007/S40257-018-00417-3.
13. VERMA, Digvijay; GARG, Pankaj Kumar; DUBEY, Ashok Kumar - Insights into the human oral microbiome. **Archives of microbiology**. ISSN 1432-072X. 200:4 (2018) 525–540. doi: 10.1007/S00203-018-1505-3.
14. YAMASHITA, Yoshihisa; TAKESHITA, Toru - The oral microbiome and human health. **Journal of oral science**. ISSN 1880-4926. 59:2 (2017) 201–206. doi: 10.2334/JOSNUSD.16-0856.
15. KILIAN, M. *et al.* - The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. **British Dental Journal** 2016 221:10. . ISSN 1476-5373. 221:10 (2016) 657–666. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865.
16. KILIAN, Mogens - The oral microbiome - friend or foe? **European journal of oral sciences**. . ISSN 1600-0722. 126 Suppl 1:2018) 5–12. doi: 10.1111/EOS.12527.
17. BAPTISTA, Liliana C. *et al.* - Crosstalk Between the Gut Microbiome and Bioactive Lipids: Therapeutic Targets in Cognitive Frailty. **Frontiers in Nutrition**. . ISSN 2296-861X. 0:2020) 17. doi: 10.3389/FNUT.2020.00017.
18. BARKO, P. C. *et al.* - The Gastrointestinal Microbiome: A Review. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 32:1 (2018) 9. doi: 10.1111/JVIM.14875.
19. BELIZÁRIO, José E.; FAINTUCH, Joel - Microbiome and Gut Dysbiosis. **Experientia supplementum** (2012). ISSN 1664-431X. 109:2018) 459–476. doi: 10.1007/978-3-319-74932-7_13.
20. DUCARMON, Q. R. *et al.* - Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. 83:3 (2019). doi: 10.1128/MMBR.00007-19.
21. GREENBAUM, Shirley *et al.* - Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. . ISSN 0002-9378. 220:4 (2019) 324–335. doi: 10.1016/J.AJOG.2018.11.1089.
22. HUANG, Bernice *et al.* - The Changing Landscape of the Vaginal Microbiome. **Clinics in laboratory medicine**. 34:4 (2014) 747. doi: 10.1016/J.CLL.2014.08.006.

23. KALIA, Namarta; SINGH, Jatinder; KAUR, Manpreet - Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**. 19:1 (2020) 5. doi: 10.1186/S12941-020-0347-4.
24. **What Is Cancer? - National Cancer Institute** - [Acedido a 20 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
25. LODISH, H., BERK, A., MATSUDAIRA, P., KAISER, C. A., KRIEGER, M., SCOTT, M. P., ZIPURSKY, L., DARNELL, J. “**Molecular Cell Biology**” 5th Edition. New York: W. H. Freeman, 2003. ISBN: 978-0-71674366-8.
26. GAGLIA, Marta M.; MUNGER, Karl - Editorial overview: Viruses and cancer. **Current opinion in virology**. . ISSN 1879-6265. 39:2019) iii–iv. doi: 10.1016/J.COVIRO.2019.09.002.
27. MORALES-SANCHEZ, Abigail; FUENTES-PANANA, Ezequiel M. - Epstein-Barr Virus-associated Gastric Cancer and Potential Mechanisms of Oncogenesis. **Current cancer drug targets**. ISSN 1873-5576. 17:6 (2017). doi: 10.2174/1568009616666160926124923.
28. SHINOZAKI-USHIKU, Aya; KUNITA, Akiko; FUKAYAMA, Masashi - Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). **International journal of oncology**. . ISSN 1791-2423. 46:4 (2015) 1421–1434. doi: 10.3892/IJO.2015.2856.
29. LAX, Alistair J.; THOMAS, Warren - How bacteria could cause cancer: one step at a time. **Trends in Microbiology**. ISSN 0966-842X. 10:6 (2002) 293–299. doi: 10.1016/S0966-842X(02)02360-0.
30. KIM, Tong-Soo *et al.* - *Clonorchis sinensis*, an oriental liver fluke, as a human biological agent of cholangiocarcinoma: a brief review. **BMB Reports**. 49:11 (2016) 590. doi: 10.5483/BMBREP.2016.49.11.109.
31. SAIJUNTHA, Weerachai *et al.* - Liver Flukes: Clonorchis and Opisthorchis. **Advances in experimental medicine and biology**. ISSN 0065-2598. 1154:2019) 139–180. doi: 10.1007/978-3-030-18616-6_6.
32. CASTELLSAGUÉ, Xavier - Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. **Gynecologic Oncology**. . ISSN 0090-8258. 110:3 (2008) S4–S7. doi: 10.1016/J.YGYNO.2008.07.045.
33. SZYMONOWICZ, Klaudia Anna; CHEN, Junjie - Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer Biology & Medicine**. 17:4 (2020) 864. doi: 10.20892/

J.ISSN.2095-3941.2020.0370.

34. OLUSOLA, Patti *et al.* - Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. **Cells**. 8:6 (2019) 622. doi: 10.3390/CELLS8060622.
35. **Cell Cycle** - [Acedido a 7 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Cell-Cycle>
36. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, Bothou A, Galazios G. **Cervical cancer: screening, diagnosis and staging**. J BUON. 2016 Mar-Apr;21(2):320-5. PMID: 27273940.
37. DOMENICO, Enea Gino Di *et al.* - Biofilm Producing *Salmonella Typhi*: Chronic Colonization and Development of Gallbladder Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**. 18:9 (2017). doi: 10.3390/IJMS18091887.
38. RANDI, Giorgia; FRANCESCHI, Silvia; VECCHIA, Carlo LA - Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. **International journal of cancer**. ISSN 0020-7136. 118:7 (2006) 1591–1602. doi: 10.1002/IJC.21683.
39. SHARMA, Aarti *et al.* - Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. **World Journal of Gastroenterology**. 23:22 (2017) 3978. doi: 10.3748/WJG.V23.I22.3978.
40. BURILLO, Almudena; BOUZA, Emilio - *Chlamydomphila pneumoniae*. **Infectious Disease Clinics of North America**. ISSN 0891-5520. 24:1 (2010) 61–71. doi: 10.1016/J.IDC.2009.10.002.
41. KHAN, Shahanavaj *et al.* - Systems Biology Approaches for the Prediction of Possible Role of *Chlamydia pneumoniae*. Proteins in the Etiology of Lung Cancer. **PLoS ONE**. 11:2 (2016). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0148530.
42. SCHABATH, Matthew B.; COTE, Michele L. - Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**.28:10 (2019) 1563. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
43. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological Agents. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100B.) *Opisthorchis viverrini* and *Clonorchis sinensis*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304354/>
44. JALLOH, Mohamed *et al.* - Is Schistosomiasis a Risk Factor for Bladder Cancer? Evidence-

- Based Facts. **Journal of Tropical Medicine**. 2020:2020). doi: 10.1155/2020/8270810.
45. DEMATEI, Anderson *et al.* - Angiogenesis in *Schistosoma haematobium*-associated urinary bladder cancer. **APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica**. ISSN 1600-0463. 125:12 (2017) 1056–1062. doi: 10.1111/APM.12756.
 46. MCMANUS, Donald P. *et al.* - Schistosomiasis. **Nature reviews. Disease primers**. . ISSN 2056-676X. 4:1 (2018). doi: 10.1038/S41572-018-0013-8.
 47. SUZUKI, Hidekazu; IWASAKI, Eisuke; HIBI, Toshifumi - *Helicobacter pylori* and gastric cancer. **Gastric cancer**. ISSN 1436-3291. 12:2 (2009) 79–87. doi: 10.1007/S10120-009-0507-X.
 48. ANSARI, Shamshul; YAMAOKA, Yoshio - Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. **Helicobacter**. 22:4 (2017). doi: 10.1111/HEL.12386.
 49. MÉGRAUD, F.; BESSÈDE, E.; VARON, C. - *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma. **Clinical Microbiology and Infection**. . ISSN 1198-743X. 21:11 (2015) 984–990. doi: 10.1016/j.CMI.2015.06.004.
 50. Lee YY, Derakhshan MH. **Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer**. Arch Iran Med. 2013 Jun;16(6):358-65. PMID: 23725070.
 51. IARC; LYON, FRANCE - Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans PREAMBLE IARC Monographs Preamble. (2019).
 52. PARK, Jin Young *et al.* - Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. **Toxins**. 10:4 (2018). doi: 10.3390/TOXINS10040163.
 53. BAJ, Jacek *et al.* - *Helicobacter pylori* Virulence Factors—Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. **Cells**. 10:1 (2021). doi: 10.3390/CELLS10010027.
 54. HU, Yi; ZHU, Yin; LU, Nong-Hua - Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. 7:MAY (2017) 168. doi: 10.3389/FCIMB.2017.00168.
 55. ZAMANI, M. *et al.* - Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. **Alimentary pharmacology & therapeutics**. . ISSN 1365-2036. 47:7 (2018) 868–876. doi: 10.1111/APT.14561.
 56. POOROLAJAL, Jalal *et al.* - Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-

- analysis. **Epidemiology and Health**. 42:2020). doi: 10.4178/EPIH.E2020004.
57. TESTERMAN, Traci L.; MORRIS, James - Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. **World Journal of Gastroenterology: WJG**. 20:36 (2014) 12781. doi: 10.3748/WJG.V20.I36.12781.
58. BRIDGE, Dacie R.; MERRELL, D. Scott - Polymorphism in the *Helicobacter pylori* CagA and VacA toxins and disease. **Gut Microbes**. 4:2 (2013) 101. doi: 10.4161/GMIC.23797.
59. POHL, Daniel *et al.* - Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. **World Journal of Gastroenterology**. 25:32 (2019) 4629. doi: 10.3748/WJG.V25.I32.4629.
60. GEORGOPOULOS, Sotirios D. *et al.* - Hellenic consensus on *Helicobacter pylori* infection. **Annals of Gastroenterology**. 33:2 (2020) 105. doi: 10.20524/AOG.2020.0446.
61. LEE, Yi-Chia *et al.* - Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**. . ISSN 0016-5085. 150:5 (2016) 1113-1124.e5. doi: 10.1053/J.GASTRO.2016.01.028.
62. **Prontuário Terapêutico online** - [Acedido a 9 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
63. **RCM PYLERA - Infomed** - [Acedido a 9 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>