



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Bernardo Cunha Hingá

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Catarina Coelho e da Dra. Camila Carvalho e Monografia intitulada “Efeitos da infeção de *Helicobacter pylori* em Imunoterapia” sob a orientação do Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023



# UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Bernardo Cunha Hingá

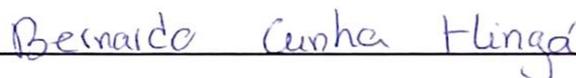
Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Catarina Coelho e da Dra. Camila Carvalho e  
Monografia intitulada “Efeitos da infeção de *Helicobacter pylori* em Imunoterapia” sob a  
orientação do Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura, referentes à Unidade  
Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de  
Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023

Eu, Bernardo Cunha Hingá, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018288145, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Efeitos da infeção de *Helicobacter pylori* em Imunoterapia” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 1 de setembro de 2023.



---

(Bernardo Cunha Hingá)

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Luís Loura, por toda a orientação e prontidão ao longo da realização da monografia.

À Dra. Catarina Coelho e restante equipa da Administração Regional de Saúde do Centro, pelo excelente acolhimento, partilha de conhecimentos e experiências.

A toda a equipa da Farmácia do Bairro, Dra. Camila, Sr. Fernando, Dra. Ana Paula, Dr. André, Adriana, Carolina, Fátima e Catarina por toda a ajuda e orientação, ao longo de todo o meu estágio, e por todos os momentos de alegria e aprendizagem.

À minha mãe e ao meu pai, por tornarem isto possível, acreditando sempre em mim.

Ao meu irmão, pela amizade e todos os momentos partilhados juntos.

Aos meus avós, Maria Alice e António, por todo o carinho e amor que sempre me deram.

A todos os amigos e amigas que Coimbra me deu a oportunidade de conhecer.

À minha família e amigos por todo o apoio e motivação.

Obrigado.

## Índice

### Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas .....	7
1. Introdução .....	8
2. Análise SWOT .....	9
2.1. Pontos Fortes .....	9
2.1.1. Organização e equipa dos SF-GFM.....	9
2.1.2. Atendimento de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados .....	10
2.1.3. Colaboração em tarefas dos SF-GFM.....	10
2.1.4. Visita às UF.....	12
2.1.5. Participação em reuniões da Comissão de Farmácia e Terapêutica – ARS	
Centro .....	12
2.2. Pontos Fracos.....	13
2.2.1. Lacunas no sistema informático .....	13
2.2.2. Distância da ARSC I.P. às Unidades Funcionais e ao Utente.....	13
2.3. Oportunidades .....	13
2.3.1. Implementação de armazéns avançados .....	13
2.3.2. Implementação de Consulta Farmacêutica .....	14
2.3.3. Otimização do circuito de distribuição de antituberculosos.....	14
2.4. Ameaças .....	15
2.4.1. Processos de aquisição de medicamentos, DM e produtos de saúde .....	15
2.4.2. Falta de informação relativa à atividade farmacêutica nos cuidados de saúde	
primários .....	15
3. Conclusão .....	16
Referências Bibliográficas .....	17

### Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	19
1. Introdução .....	20
2. Análise SWOT .....	21
2.1. Pontos Fortes .....	21
2.1.1. Equipa técnica.....	21
2.1.2. Localização e fidelização de clientes.....	21
2.1.3. Plano de estágio .....	22
2.1.4. Serviços e cuidados farmacêuticos .....	23
2.2. Pontos Fracos.....	24
2.2.1. Dificuldade em relacionar o nome comercial com o princípio ativo .....	24
2.2.2. Erros de <i>stock</i> .....	24
2.3. Oportunidades .....	24
2.3.1. Formação externa frequente.....	24
2.3.2. Protocolo VALORMED.....	25
2.4. Ameaças .....	25
2.4.1. Medicamentos esgotados .....	25

2.4.2	Concorrência de grandes superfícies comerciais .....	26
3.	Casos Práticos.....	26
4.	Conclusão .....	29
	Referências Bibliográficas .....	30

**Parte III – Monografia “Efeitos da infecção da *Helicobacter pylori* em Imunoterapia”**

	Resumo .....	32
	<i>Abstract</i> .....	33
	Lista de Abreviaturas .....	34
	Índice de Tabelas .....	35
	Índice de Figuras .....	35
1.	Introdução .....	36
2.	Cancro.....	37
3.	Imunoterapia .....	38
3.1.	Diferentes classes de medicamentos de Imunoterapia.....	38
3.1.1.	Citocinas .....	39
3.1.2.	Vacinas.....	40
3.1.3.	Terapias Celulares Adotivas (ACT).....	41
3.1.4.	Inibidores dos <i>checkpoints</i> imunológicos.....	42
4.	Microbiota Intestinal .....	43
5.	<i>Helicobacter pylori</i> .....	44
5.1.	Efeitos da Infecção .....	45
5.2.	Efeito da infecção em Imunoterapias.....	46
5.2.1.	Estudos em modelos Pré-clínicos .....	47
5.2.2.	Estudo em modelos clínicos .....	47
6.	Mecanismos que levam à menor eficácia da resposta imunológica .....	48
6.1.	Células dendríticas.....	49
6.2.	Macrófagos.....	50
6.3.	Linfócitos T .....	51
6.4.	Células <i>Natural Killer</i> .....	52
7.	Conclusão .....	52
8.	Referências Bibliográficas .....	54

# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.



Sob a orientação da Dra. Catarina Coelho

## **Abreviaturas**

**AA** – Armazém Avançado

**ACES** – Agrupamentos de Centros de Saúde

**ARS, I.P.** – Administração Regional de Saúde, Instituto Público

**ARSC, I.P.** – Administração Regional de Saúde do Centro, Instituto Público

**CFT-ARS** – Comissão de Farmácia e Terapêutica – Administração Regional de Saúde

**CRI** – Centro de Respostas Integradas

**CTAI** – Comunidade Terapêutica Arco-Íris

**DM** – Dispositivo Médico

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde

**QRF** – Quebras na Rede de Frio

**SF-GFM** – Serviços Farmacêuticos – Gabinete de Farmácia e Medicamento

**SGICM** – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**UAC** – Unidade de Alcoologia de Coimbra

**UALP** – Unidade de Aprovisionamento, Logística e Património

**UCC** – Unidade de Cuidados na Comunidade

**UCSP** – Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

**UDC** – Unidade de Desabituação de Coimbra

**UF** – Unidade Funcional

**ULS** – Unidade Local de Saúde

**URAP** – Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados

**USF** – Unidade de Saúde Familiar

**USP** – Unidade de Saúde Pública

## I. Introdução

O farmacêutico hospitalar está diretamente envolvido nos processos relacionados com o medicamento e outros produtos de saúde, nos vários níveis de cuidados de saúde, no que diz respeito à sua aquisição, gestão, preparação e distribuição. Por conseguinte, o farmacêutico hospitalar atua nos cuidados de saúde primários, sob tutela das Administrações Regionais de Saúde, I.P. (ARS, I.P).

As ARS, I.P. são instituições públicas integradas na administração indireta do Estado, dotadas de autonomia administrativa, financeira e patrimonial. As ARS, I.P. têm como encargo primordial o acesso à prestação de cuidados de saúde, adequando os recursos disponíveis às necessidades, cumprindo e fazendo cumprir políticas e programas de saúde.<sup>1</sup> Existem 5 subdivisões da ARS, I.P., seguindo uma lógica geográfica, dispondo cada uma de serviços desconcentrados, denominados Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES).

A Administração Regional de Saúde do Centro, I. P (ARSC, I.P) é constituída por seis ACES e duas Unidades Locais de Saúde (ULS): Baixo Mondego, Baixo Vouga, Cova da Beira, Dão Lafões, Pinhal Interior Norte, Pinhal Litoral, ULS Castelo Branco e ULS Guarda. Cada ACES é composto por várias unidades funcionais (UF), cada uma delas com equipas multiprofissionais, com autonomia organizacional e técnica. As UF, nos ACES, incluem Unidades de Saúde Familiar (USF), Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP), Unidades de Cuidados na Comunidade (UCC), Unidade de Saúde Pública (USP) e Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados (URAP). Ademais, em estreita articulação com a ARSC, I.P., a Unidade de Alcoologia de Coimbra (UAC), a Unidade de Desabilitação de Coimbra (UDC), o Centro de Resposta Integradas (CRI) e a Comunidade Terapêutica Arco-Íris (CTAI) são unidades que funcionam no âmbito territorial no domínio de comportamentos aditivos e dependências.<sup>2</sup>

Ao Gabinete de Farmácia e Medicamento (SF-GFM), integrado nos Serviços Farmacêuticos da ARSC, I.P, compete, entre outras funções, coordenar a atividade farmacêutica desenvolvida nos vários ACES, assegurar a gestão de *stocks* de medicamentos, dispositivos médicos (DM) e outros produtos de saúde, garantir o seu uso racional, seguro e eficaz, elaborar pareceres técnicos na área da farmácia e do medicamento e integrar comissões técnico-científicas em que exista vertente clínica e farmacêutica.<sup>3</sup>

Desta forma, o presente relatório foi elaborado sob a forma *SWOT* (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) onde são expostos e devidamente identificados os pontos fortes e fracos, assim como as oportunidades e ameaças do estágio em Farmácia Hospitalar, realizado nos SF-GFM da ARSC, I.P., situados no Alto da Relvinha, em Coimbra. O

estágio decorreu entre 10 de janeiro e 28 de fevereiro de 2023, sob a orientação da Dra. Catarina Coelho e com a colaboração de todos os outros profissionais que integram a equipa.

## 2. Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organização e equipa dos SF-GFM.</li> <li>• Atendimento de estupefacientes, psicotrópicos, vacinas e hemoderivados.</li> <li>• Colaboração em tarefas dos SF-GFM.</li> <li>• Visita às UF.</li> <li>• Participação em reuniões da Comissão de Farmácia e Terapêutica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lacunas no sistema informático.</li> <li>• Distância da ARSC, I.P. às Unidades Funcionais e ao Utente.</li> </ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementação de armazéns avançados.</li> <li>• Implementação da Consulta Farmacêutica.</li> <li>• Otimização do circuito de distribuição de antituberculosos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processos de aquisição de medicamentos e produtos de saúde.</li> <li>• Falta de informação relativa à atividade farmacêutica nos cuidados de saúde primários.</li> </ul>

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Organização e equipa dos SF-GFM

No primeiro dia de estágio, foram dadas a conhecer as instalações do Armazém e Farmácia da ARSC, I.P., a sua organização e a respetiva equipa. Os SF-GFM são formados por uma equipa multidisciplinar, coordenada pela Dra. Catarina Coelho, e constituída por Farmacêuticos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, Técnicos Superiores, Assistentes Técnicos e Assistentes Operacionais.

O trabalho em equipa é essencial no mercado de trabalho, sendo o profissionalismo e dinâmica da equipa dos SF-GFM um exemplo. O espírito de equipa e de entreatajuda, assim como a simpatia e a boa-disposição estiveram presentes e foram visíveis em toda a equipa. Posto isto, o esforço de todos, sem exceção, para a boa integração e a aquisição de conhecimentos dos estagiários foi, sem dúvida, um ponto forte para o sucesso da experiência curricular.

### **2.1.2. Atendimento de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados**

Alguns tipos de medicamentos, como é o caso de estupefacientes e psicotrópicos, exigem legislação específica, encontrando-se armazenados em armário próprio, apenas acessível e dispensado pelos Farmacêuticos. Os pedidos de requisição deste tipo de medicação são diferentes dos restantes, uma vez que é necessário o preenchimento do “Anexo X”, fornecido pela Imprensa Nacional – Casa da Moeda. Os estupefacientes e psicotrópicos têm um *stock* predefinido em cada UF, sendo o pedido apenas atendido após o preenchimento e envio do Anexo X aos SF-GFM da ARSC, I.P. No período de estágio, com supervisão da Farmacêutica responsável, tive a oportunidade de proceder ao seu atendimento, segundo o procedimento definido internamente, com o maior brio e responsabilidade que a tarefa exige.

Do mesmo modo, o atendimento de hemoderivados é exclusivo do Farmacêutico. A Imunoglobulina Anti-D (Rh) deve ser administrada às 28 semanas de gestação, no caso de gravidez em que a grávida é Rh negativo e não se encontra sensibilizada, sendo o pai Rh positivo.<sup>4</sup> O circuito inicia-se com a prescrição médica através do correto preenchimento dos Quadros A e B no Modelo nº 1804, pelo médico, o qual seguirá para os SF-GFM. Nos SF-GFM, será preenchido o Quadro C, com o lote da medicação que vai ser dispensada, o nome do laboratório, o número do Certificado de Análise emitido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), seguido, por fim, do atendimento propriamente dito. No período de estágio, com supervisão da Farmacêutica responsável, tive a oportunidade de proceder ao seu atendimento, segundo o procedimento definido internamente.

Considero os procedimentos mencionados anteriormente um ponto forte do meu estágio, uma vez que fiquei a conhecer o circuito deste tipo de medicação, o rigor implícito e a importância do Farmacêutico para a segurança da medicação e dos próprios utentes.

### **2.1.3. Colaboração em tarefas dos SF-GFM**

#### **Elaboração de relatórios dos Consumos Internos de Medicamentos, Dispositivos Médicos e outros Produtos de saúde na ARSC, I. P.**

Nas primeiras semanas do estágio curricular, sendo o início do ano, elaborei relatórios sobre os consumos internos de medicamentos, dispositivos médicos (DM) e outros produtos de saúde. Nestes relatórios, eram descritos os consumos totais por ACES, por UF e por utente em UCSP e USF, relativamente aos três anos transatos. Os dados eram tratados em gráficos para uma melhor comparação de consumos nos anos retratados. Este documento é posteriormente apresentado ao Conselho Diretivo da ARSC, I.P. e às UF, com vista a uma

melhoria contínua. Esta análise permitiu-me conhecer os gastos reais nos Cuidados de Saúde Primários, alargando a minha visão sobre a utilização e os encargos inerentes de medicamentos, DM e outros produtos de saúde, uma realidade com a qual não estava familiarizado. Além disto, permitiu aprofundar os meus conhecimentos de tratamento, análise e interpretação de dados.

### **Elaboração de Fichas Técnicas referentes aos Dispositivos Médicos presentes no Formulário Interno da ARSC, I. P.**

No início do presente ano, a distribuição de DM na ARSC, I.P passou a ser efetivada pelos SF-GFM. Tendo em conta o estabelecido superiormente, houve a necessidade da criação de Fichas Técnicas referentes aos mesmos, com base no Formulário Interno da ARSC, I.P. Em cada uma das Fichas Técnicas, é identificado o DM, são descritas as suas características e são explicadas as diferenças entre DM com características semelhantes. Trata-se de um documento de consulta rápida que contém as informações mais importantes e úteis relativas a cada DM. A realização destas Fichas Técnicas foi uma mais-valia na minha formação, já que me permitiu adquirir e aprofundar conhecimentos sobre os DM, os quais foram pouco explorados no meu percurso académico.

### **Elaboração de relatórios de Quebras de Rede de Frio da ARSC, I. P.**

Os produtos termolábeis, como as vacinas e imunoglobulinas, exigem condições de conservação entre 2 °C e 8 °C. Qualquer alteração a estas condições, por avaria do equipamento de frio, falha de energia no local ou erro humano, entre outros imprevistos que possam surgir, coloca em causa a qualidade e segurança na utilização destes produtos. A ocorrência de quebras na rede de frio nas UF obriga à colocação destes produtos em regime de quarentena, ao reporte aos SF-GFM, que, após contacto com os laboratórios fornecedores, valida a decisão relativa à respetiva aptidão para utilização ou não.

Com todos os dados relativamente às Quebras na Rede de Frio (QRF) da ARSC, I.P., elaborei o relatório de QRF relativo a 2022, o qual evidencia eventuais implicações clínicas e financeiras decorrentes destes incidentes e permite sensibilizar para a importância da manutenção/vigilância/monitorização da cadeia de rede de frio. A rede de frio assume ainda uma importância acrescida no ano de 2022, devido ao armazenamento das vacinas contra a COVID-19. A realização deste relatório permitiu-me consciencializar da importância da qualidade da rede de frio face às consequências envolvidas.

#### **2.1.4. Visita às UF**

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de visitar a USF As Gândras, a USF SalusVida e a USF Progresso e Saúde. A visita teve como objetivos, não só o controlo de *stocks* e prazos de validade, uma das atividades farmacêuticas nas UF, mas também a validação das condições para a futura implementação de armazéns avançados (AA). A implementação de AA nas UF irá melhorar a gestão de medicamentos, DM e produtos de saúde, prevenindo erros, desperdícios e acidentes. Além das três UF já referidas, tive a oportunidade de visitar a UAC e a CTAI, com o intuito de conhecer as instalações e locais de armazenamento da medicação, DM e outros produtos de saúde, constatando uma realidade diferente face ao tipo de doentes que acolhem.

Estas visitas permitiram-me conhecer um pouco da realidade das Unidades, contactando com outros profissionais de saúde e verificando assim a importância do Farmacêutico no controlo e gestão de medicamentos, DM e outros produtos de saúde.

#### **2.1.5. Participação em reuniões da Comissão de Farmácia e Terapêutica – ARS Centro**

Durante o tempo de estágio, participei em duas reuniões da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT-ARS). AS CFT-ARS foram criadas junto de cada uma das ARS, às quais compete proceder ao acompanhamento regular da prescrição, dispensa e utilização de medicamentos.<sup>5</sup> Esta comissão é composta por farmacêuticos e médicos, devendo ser uma entidade de referência na estratégia de monitorização das políticas de Qualificação Terapêutica.<sup>5:6</sup>

Nas duas reuniões em que participei, entre outros assuntos, a desprescrição de inibidores da bomba de prótons e benzodiazepinas foi um tema abordado, atual e pertinente, a respeito da promoção de segurança do utente. Desta forma, esta oportunidade fez-me consciencializar da importância do trabalho conjunto entre farmacêuticos e médicos na melhoria dos resultados em saúde, com foco no cidadão, garantindo uma maior segurança do utente e maior sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Lacunas no sistema informático**

Aos SF-GFM compete a gestão de todos os medicamentos, DM e produtos de saúde de toda a ARSC, I.P. No auxílio desta função, o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento® (SGICM) oferece o apoio informático necessário no circuito do medicamento, desde a aquisição até à distribuição de medicamentos, DM e outros produtos de saúde. Apesar disto, apresenta algumas limitações e adversidades, como a incorreta denominação de certas UF, a existência de nomes de UF já encerradas, algumas limitações na recolha de dados e erros na criação de guias de transporte.

Desta forma, considero um ponto fraco a existência destas lacunas no sistema informático, uma vez que as adversidades previamente referidas podem levar à geração de erros, potencialmente críticos na gestão de medicamentos, DM e produtos de saúde. Estes tipos de falhas conseguiriam ser mitigados através de pequenas mudanças no sistema informático.

### **2.2.2. Distância da ARSC I.P. às Unidades Funcionais e ao Utente**

O farmacêutico tem um papel preponderante na gestão de todos os medicamentos, DM e produtos de saúde na ARSC, I.P. A presença do Farmacêutico nas UF ajuda a maximizar a eficiência do circuito do medicamento. Todavia, a elevada distância do SF-GFM às UF, bem como o número de UF sob a sua responsabilidade, dificulta a sua presença assídua. Deste modo, considero um ponto fraco a distância da ARSC, I.P. às UF e utentes, uma vez que tive pouco contacto com a realidade de uma UF.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Implementação de armazéns avançados**

O sistema de requisições ainda muito presente nas UF da ARSC, I.P. impõe algumas limitações na gestão dos *stocks*, nomeadamente no controlo de existências e consumos. A implementação de AA consiste na transferência de *stock* existente da Farmácia Central para um espaço de armazenamento destinado para o efeito na UF, por reposição mensal das quantidades estabelecidas nos níveis de serviço, de acordo com as necessidades da UF. Sempre que sejam retirados produtos do espaço de armazenamento na UF, terá de ser feito o registo de consumo informático, para se proceder à sua reposição, mediante uma rota mensal pré-definida de distribuição pelas UF.

Com isto, considero a implementação de AA nas UF uma oportunidade, pois, ao observar as duas realidades, consegui constatar que esta evolução permite uniformizar o armazenamento em toda a ARSC, I.P, garantindo uma gestão mais eficiente das existências de medicamentos, DM e outros produtos de saúde, com vista a uma maior segurança e sustentabilidade, prevenindo erros, desperdícios e incidentes.

### **2.3.2. Implementação de Consulta Farmacêutica**

O Farmacêutico, sendo o especialista do medicamento, tem capacidades técnicas, científicas e sociais para fazer o acompanhamento farmacoterapêutico nos cuidados de saúde primários. A referenciação médica de utentes que tomem benzodiazepinas poderia constituir o ponto de partida para a implementação da Consulta Farmacêutica na ARSC, I.P., para que, dessa forma, a intervenção do farmacêutico na revisão da medicação e o esclarecimento de quaisquer dúvidas em relação à mesma comprovem a importância da sua integração na equipa que acompanha o doente. Durante o estágio, pude iniciar o desenvolvimento deste projeto, propondo um protocolo de atuação e demonstrando que a implementação da Consulta Farmacêutica na ARSC, I.P. seria uma oportunidade de melhoria da saúde pública, garantindo uma maior eficácia da terapêutica e segurança do utente.

### **2.3.3. Otimização do circuito de distribuição de antituberculosos**

A tuberculose multirresistente representa uma ameaça a nível mundial, em termos de saúde pública. O desenvolvimento de estirpes resistentes aos fármacos resulta, entre outros fatores, da falta de adesão dos doentes, devido à interrupção das terapêuticas instituídas, face à pluralidade de fármacos e à duração prolongada do tratamento. Com isto, os SF-GFM da ARSC, I.P. implementaram o projeto de distribuição individualizada de medicamentos antituberculosos. Após a consulta e o envio da prescrição por parte do médico, a medicação é validada pelos SF-GFM e preparada para um período de 35 dias. Esta é posteriormente enviada à UF, onde se realiza a Toma de Observação Direta do doente.

Na minha passagem pelos SF-GFM, contribuí na elaboração de um modelo de relatório para cada utente, com o objetivo de avaliar o seu progresso ao longo dos meses. Da mesma forma, realizei um questionário dirigido aos profissionais de saúde que acompanham os doentes. Dada a importância do projeto, foi elaborado um póster relativo à avaliação dos primeiros seis meses deste, apresentado num congresso da Sociedade Portuguesa de Farmacêuticos dos Cuidados de Saúde.

Desta forma, a otimização do circuito de distribuição de antituberculosos constitui uma oportunidade para o Farmacêutico garantir o uso racional dos medicamentos antituberculosos, levando ao sucesso terapêutico e a um aumento da sustentabilidade do SNS.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Processos de aquisição de medicamentos, DM e produtos de saúde**

Os processos de aquisição de medicamentos, DM e produtos de saúde consistem, na sua maioria, na realização de um concurso público, em que é escolhido o fornecedor para determinado produto, mediante as características requeridas pela ARS, I.P. Este processo, que aparenta ser simples, pode estender-se por um tempo mais prolongado do que o expectável. Como o período de estágio representou o primeiro bimestre do ano, todos os processos de aquisição ainda se encontravam num período inicial.

Com isto, considero a complexidade nos processos de aquisição de medicamentos, DM e produtos de saúde uma ameaça na prestação de cuidados de saúde. A morosidade e a burocracia necessária para a conclusão do processo levam a que possam ocorrer ruturas de *stocks* de medicamentos, DM e produtos de saúde, causando implicações diretas na qualidade de tratamento dos doentes nas respetivas UF.

### **2.4.2. Falta de informação relativa à atividade farmacêutica nos cuidados de saúde primários**

No início do meu estágio, pouco era o conhecimento que tinha relativamente às atividades praticadas pelo Farmacêutico nesta área, sendo pouco abordada tanto no meu percurso académico, como numa futura saída profissional. Com isto, considero a falta de informação relativamente à atividade farmacêutica nos cuidados de saúde primários uma ameaça, uma vez que leva ao desinteresse, por parte de recém-formados, nesta área, tão importante, da Farmácia Hospitalar.

### **3. Conclusão**

O balanço que faço de todo o estágio é positivo, porque constituiu uma fase de enorme crescimento para a minha formação. O estágio nos SF-GFM da ARSC, I.P. permitiu-me conhecer a atividade farmacêutica num setor que até então desconhecia: os cuidados de saúde primários.

Por conseguinte, o estágio proporcionou-me uma nova visão em Farmácia Hospitalar, alargando e aprofundando os meus conhecimentos teóricos e práticos. O conhecimento e a experiência transmitidos pelos SF-GFM foram essenciais para a compreensão da função de um farmacêutico hospitalar, no que diz respeito à aquisição, gestão, preparação e distribuição de medicamentos, DM e outros produtos de saúde.

A descoberta do papel indispensável do Farmacêutico nos cuidados de saúde primários fez-me perceber que é necessário fazer mais e melhor no futuro, apesar de todas as adversidades características de um organismo público. Tendo sempre como foco de ação o doente, o Farmacêutico deve demonstrar o seu valor, devido ao impacto que a sua atividade exerce na qualidade de vida dos doentes, fundamental para a sustentabilidade do Sistema de Saúde.

## Referências Bibliográficas

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei no 22/2012 de 30 de Janeiro (Orgânica das Administrações Regionais de Saúde), atual. 2012.
2. Comportamentos Aditivos e Dependências - [Consult. 20 mar. 2023]. Disponível em <https://www.arscentro.min-saude.pt/dicad/>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Deliberação 400/2013, de 19 de Fevereiro, atual. 2013.
4. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - Circular Normativa: Profilaxia da Isoimunização Rh. (2007).
5. Diário da República, 1.ª série-N.º 207-25 de outubro de 2012
6. ARS | Centro, I.P - [Consult. 25 mar. 2023]. Disponível em <https://www.arscentro.min-saude.pt/comissao-de-farmacia-e-terapeutica/>

# Parte II

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia do Bairro



Sob a orientação da Dra. Camila Carvalho

## **Lista de Abreviaturas**

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**DHA** - Ácido Docosaheptaenóico

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

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

**PVP** - Preço de venda ao público

**SARS-CoV-2** - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**USF** – Unidade de Saúde Familiar

## I. Introdução

A farmácia comunitária é a face mais visível da profissão farmacêutica, tendo uma função de extrema importância no sistema de saúde, com integração e articulação na rede de cuidados de saúde primários.<sup>1</sup>

Por volta do século XV, a profissão do farmacêutico, conhecida na altura por boticário, centrava-se na preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas. Atualmente, o espectro de atividades exercidas pelo farmacêutico é amplo, podendo contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a determinação de parâmetros, a deteção precoce de diversas doenças e a promoção de estilos de vida mais saudáveis. Além destas atividades, a atividade central do farmacêutico, na qual a sua formação académica confere uma maior distinção face aos restantes profissionais de saúde, é a área do medicamento. O farmacêutico é determinante na promoção do uso responsável do medicamento e na promoção de literacia em saúde, favorecendo o bom uso dos escassos recursos disponíveis.<sup>2</sup>

O estágio curricular em Farmácia Comunitária faz parte do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, assumindo um papel crucial para o desempenho da prática profissional, permitindo aplicar e aprimorar todos os conhecimentos adquiridos durante o percurso académico. Além de solidificar esses conhecimentos, permite ao estudante adquirir novas competências que serão determinantes para o seu futuro enquanto farmacêutico.

Desta forma, o presente relatório foi elaborado sob a forma *SWOT* (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) onde são expostos e devidamente identificados os pontos fortes e fracos, assim como as oportunidades e ameaças do estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia do Bairro, localizada no Bairro Norton de Matos, em Coimbra, decorrido no período de 1 de março a 30 de junho de 2023, sob a orientação da Dra. Camila Carvalho e com a colaboração de todos os outros profissionais que integram a equipa técnica.

## 2. Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Equipa técnica.</li><li>• Localização e fidelização de clientes.</li><li>• Plano de estágio.</li><li>• Serviços e cuidados farmacêuticos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dificuldade em relacionar o nome comercial com o princípio ativo.</li><li>• Erros de <i>stock</i>.</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Formação externa frequente.</li><li>• Protocolo VALORMED.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos esgotados.</li><li>• Concorrência de grandes superfícies comerciais.</li></ul>

### 2.1 Pontos Fortes

#### 2.1.1 Equipa técnica

Durante o meu estágio na Farmácia do Bairro, tive a oportunidade de vivenciar uma experiência enriquecedora, quer a nível pessoal como profissional, devido à exemplar equipa técnica da farmácia. A equipa da Farmácia do Bairro é constituída por 5 farmacêuticos e 3 técnicos de farmácia, os quais demonstram um espírito dinâmico, aliado à sua experiência profissional, em que destaque também a sua capacidade de acolhimento e de orientação. Desde o primeiro dia, demonstraram disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas, fazendo críticas construtivas, facilitando a minha evolução e preparando-me para ser um profissional de saúde melhor.

Desta forma, uma boa equipa técnica não se trata apenas do conhecimento teórico que possui, mas também da empatia, da boa comunicação, do respeito mútuo e da aprendizagem contínua. Estou grato por ter tido a oportunidade de fazer parte da equipa da Farmácia do Bairro, podendo agora aplicar os conhecimentos transmitidos no meu futuro enquanto farmacêutico.

#### 2.1.2 Localização e fidelização de clientes

A Farmácia do Bairro localiza-se na Rua Praceta Infante D. Henrique, no Bairro Norton de Matos, em Coimbra. Assim, apresenta uma localização privilegiada, visto ser próxima da USF Norton de Matos e da USF Briosa, da Escola Básica 1º ciclo Norton de Matos, de laboratórios de análises clínicas e de clínicas veterinárias. Desta forma, existe uma grande variedade de utentes, de diferentes faixas etárias e estratos socioeconómicos, o que me

permitiu lidar com uma grande variedade de situações, desafiando-me todos os dias de maneira diferente.

No entanto, visto que o Bairro Norton de Matos foi inaugurado em 1949 e é habitado maioritariamente pela primeira geração de herdeiros dos habitantes originais<sup>3</sup>, a maior parte dos utentes da Farmácia do Bairro é a população mais idosa. Assim, a maioria destes utentes já se encontra familiarizada com a equipa e está fidelizada à farmácia, beneficiando de uma ficha de utente, a qual permite um maior conhecimento do mesmo, assim como o acesso ao histórico de medicação. Com este, foi possível, por exemplo, ajudar cada utente a perceber que medicação toma ou já tomou, evitar a duplicação de medicamentos e identificar a marca do medicamento que o utente já levava.

A fidelização na farmácia resulta numa relação mais sólida entre o utente e a farmácia, permitindo um atendimento personalizado, baseado na relação de confiança entre o utente e o farmacêutico.

### **2.1.3 Plano de estágio**

O estágio curricular, de acordo com o plano de estágio da Farmácia do Bairro, é feito por etapas, para assegurar que o crescimento seja gradual.

Nas primeiras semanas de estágio, estive mais presente nas tarefas de *back-office*, tarefas cruciais para o bom funcionamento de uma farmácia, começando pela receção e o armazenamento de encomendas. Na receção tive contacto com o *software* Sifarma 2000®, e foi-me ressaltada a importância da verificação dos prazos de validade. No armazenamento das embalagens, pude familiarizar-me com as mesmas, permitindo-me associar os princípios ativos às respetivas marcas comerciais.

Devido à existência de vários serviços na farmácia, tive a oportunidade de participar de forma ativa nas medições de glicémia e pressão arterial, sendo este o primeiro contacto direto que tive com os utentes.

Ao longo do tempo, pude começar a assistir a alguns atendimentos, de forma a ambientar-me à fase final do plano de estágio, em que pude iniciar o atendimento ao balcão sozinho. Nesta fase, tive a oportunidade de testar as minhas competências e conhecimentos, uma vez que me deparei com uma variedade de situações e pessoas.

Considero que a realização do estágio de forma faseada foi de extrema importância para a minha formação e crescimento profissional, uma vez que fui participando nas atividades da farmácia de forma gradual. Entendo que as primeiras semanas foram cruciais para o meu desenvolvimento, pois permitiram-me ambientar à farmácia, conhecer os seus processos e

ganhar mais confiança para reproduzir as atividades nas fases posteriores, culminando na mais desafiadora, que é o atendimento.

#### **2.1.4 Serviços e cuidados farmacêuticos**

Os diversos serviços oferecidos pela Farmácia do Bairro desempenham um papel crucial no bem-estar da população. Para além da tradicional dispensa de medicamentos, muitas farmácias oferecem uma panóplia de serviços farmacêuticos que têm um impacto significativo na saúde pública.

A Farmácia do Bairro dispõe de vários serviços, como a medição de parâmetros bioquímicos (colesterol total, triglicerídeos e glicémia), a avaliação da pressão arterial, a preparação de medicação individualizada de utentes fidelizados, a administração de vacinas, os testes de diagnóstico (como o Teste Rápido de Detecção de Antígeno do SARS-CoV-2), as consultas de nutrição, as consultas de podologia, entre outros.

Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar alguns destes serviços. Pude participar de forma ativa nas medições de vários parâmetros, sendo este um serviço de maior proximidade ao utente, num ambiente mais privado, requerido quase diariamente. Assim, foi possível desenvolver as minhas capacidades de comunicação.

As consultas de nutrição e de podologia, apesar de não serem serviços prestados diretamente por um farmacêutico, ajudam a melhorar a qualidade de vida dos utentes, podendo ser mencionadas durante o aconselhamento farmacêutico. Esta indicação devia ocorrer juntamente com medidas não farmacológicas, no sentido de promover um estilo de vida saudável para o utente.

A farmácia tem um papel preponderante na literacia em saúde na população. Além de explicações dadas todos os dias aos utentes relativamente à medicação, tive a oportunidade de realizar uma formação a crianças na Escola Básica 1º ciclo Norton de Matos. A formação consistiu numa pequena palestra sobre higiene oral a várias turmas do 1º ao 4º ano escolar. Esta formação foi extremamente enriquecedora, visto tratar-se de uma faixa etária completamente diferente da habitual num dia na farmácia.

Posto isto, os serviços prestados pela Farmácia do Bairro e as tarefas que tive a oportunidade de realizar permitiram que o meu estágio fosse dinâmico, contribuindo para entender todo o trabalho realizado na farmácia e não só o que acontece à frente do balcão.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.1 Dificuldade em relacionar o nome comercial com o princípio ativo**

Durante a formação académica, contactámos predominantemente com a denominação comum internacional (DCI) dos fármacos. No entanto, quando chegamos à Farmácia Comunitária, a maioria dos utentes conhece os medicamentos que utiliza pelo nome comercial. Desta forma, quando são colocadas questões sobre um determinado fármaco pelo seu nome comercial, enquanto estagiário, senti dificuldade em dar uma resposta imediata. Assim, recorria ao Sifarma® para verificar os princípios ativos e responder ao que me era questionado. Esta dificuldade foi colmatada ao longo do tempo, devido ao contacto que tinha com os medicamentos, nomeadamente na sua receção, no armazenamento e na cedência.

### **2.2.2 Erros de stock**

O *stock* de uma farmácia refere-se ao conjunto de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde que estão armazenados na farmácia, com o intuito de suprir as necessidades dos clientes. Desta forma, o *stock* desempenha um papel preponderante na gestão de uma farmácia, garantido que os medicamentos estejam disponíveis quando necessário, não estando em excesso ou em falta. Durante o estágio, verifiquei que, algumas vezes, o número presente no sistema informático não era o valor real na farmácia, quer por falta ou por demasia.

Esta situação prejudicava alguns atendimentos, pois frequentemente informava o utente que o medicamento estava disponível, mas, quando o ia buscar, constatava que este não se encontrava realmente na farmácia. Esta situação causava desconforto ao utente, já que necessitava de retornar para levantar o medicamento, após encomenda e chegada do mesmo, ou, em alternativa, levava-o a decidir efetuar a compra noutra local, causando prejuízo para a farmácia.

Desta forma, considero um ponto fraco a existência de erros no *stock* da farmácia, pelo constrangimento causado no atendimento, uma vez que mesmo após a explicação de como proceder, alguns utentes não compreendiam o processo de encomendas.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Formação externa frequente**

Durante os meses de estágio, ocorreram várias formações na farmácia, as quais eram realizadas por delegados comerciais, no sentido de promover a sua marca e/ou produto. Desta forma, tive a oportunidade de aprender e relembrar alguns mecanismos de fármacos,

indicações, posologia e eficácia demonstrada através de evidência científica. Os produtos apresentados englobaram medicamentos à base de plantas, produtos de uso veterinário e, principalmente, produtos cosméticos.

Com isto, considero as formações externas uma mais-valia como complemento da minha formação académica, uma vez que demonstraram ser bastante úteis no momento do atendimento, contribuindo para que estivesse mais à vontade no aconselhamento dos produtos apresentados.

### **2.3.2 Protocolo VALORMED**

A Farmácia do Bairro dispõe de um protocolo com a VALORMED, com o intuito de gerir de forma adequada os resíduos de medicamentos fora de uso e os resíduos existentes em embalagens vazias.<sup>4</sup> Muitas vezes, os utentes deslocavam-se exclusivamente à farmácia para fazerem a entrega dos seus resíduos gerados após a utilização doméstica dos medicamentos e das respetivas embalagens. Este protocolo traduziu-se numa oportunidade no meu estágio, pois pude observar a preservação e proteção da saúde pública e ambiental, e consegui ter um papel fulcral na educação dos utentes relativamente à devolução das embalagens vazias e dos medicamentos não utilizados.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Medicamentos esgotados**

A existência de medicamentos esgotados a nível nacional não é novidade nas farmácias. Durante o estágio em Farmácia Comunitária, deparei-me com a rutura de *stock* de vários medicamentos. Esta situação dificultava muitas vezes o atendimento, uma vez que a situação não estava sob o nosso controlo, não sabendo quando o mesmo estaria novamente disponível. Desta forma, os utentes ficavam preocupados com a possibilidade de não terem a sua medicação.

Devido também à falta de medicamentos, muitos dos preços de venda ao público (PVP) têm sido alterados. Por vezes, por uma questão de esquecimento durante o atendimento, pode não existir a comparação do valor impresso na embalagem com o valor apresentado no sistema, o que leva à venda do produto a um preço errado.

Desta forma, a problemática de rutura de *stocks* pode levar à interrupção temporária da terapêutica, levando a consequências graves na saúde do utente. Ademais, o descuido de confirmação aquando da venda do produto poderá acarretar prejuízo financeiro para a farmácia.

### **2.4.2 Concorrência de grandes superfícies comerciais**

O farmacêutico consegue praticar o ato de aconselhamento com, por exemplo, Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), uma vez que estes não necessitam da prescrição de um médico para serem aviados. No entanto, e por esta razão, muitos destes medicamentos são vendidos noutras superfícies de venda que não farmácias. As cadeias de superfícies comerciais, ao terem um maior poder de compra, conseguem adquirir os produtos em grandes quantidades e, conseqüentemente, obter maiores descontos, praticando um PVP menor.

Na tentativa de combater esta concorrência, as farmácias comunitárias aderem a grupos de farmácias e compras. Por este motivo, a Farmácia do Bairro está inserida num grupo de farmácias, de modo a conseguir obter maiores descontos e praticar preços mais competitivos em MNSRM. No entanto, os descontos não são tão significativos como os das grandes superfícies comerciais, podendo a farmácia perder clientes.

Apesar disto, existem alguns MNSRM que são de uso exclusivo de farmácia, o que realça a devida importância do farmacêutico como agente de saúde. Espero que no futuro esta lista de medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia seja aumentada, contribuindo para um uso mais seguro do medicamento.

## **3. Casos Práticos**

### **Caso Prático I**

Uma senhora de 79 anos deslocou-se à farmácia, começando por dizer que não tem conseguido dormir bem durante a noite. Explicou que queria um produto mais natural, que pudesse ajudar.

Questionei a senhora se tinha dificuldades em adormecer ou se acordava algumas vezes durante a noite, ao que a resposta foi positiva a ambas questões. Perguntei-lhe a que horas se costuma deitar e levantar de manhã, tendo sido a sua resposta que se deitava por volta das 22:00h e se levantava por volta das 7:00h. Expliquei que, com o aumentar da idade, as pessoas não necessitam de dormir tantas horas como um adulto, pelo que o tempo recomendado de sono para a sua idade era cerca de 7 a 8 horas. Com isto, falei à utente do Valdispert Noite Total®, um suplemento alimentar, que ajuda a melhorar o sono sem causar habituação ou dependência. Expliquei que o suplemento tem melatonina na sua composição, que contribui para reduzir o tempo necessário para adormecer e é essencial na regulação do sono; óleo essencial de lavanda, que possui propriedades no processo de relaxamento; e papoila da

califórnia, que tem a capacidade de ajudar a diminuir os despertares noturnos. Informe-me que a sua toma deveria ser de 1 cápsula, 30 minutos antes de deitar.

Desta forma, dispensei à utente este suplemento alimentar, referindo novamente que ao dormir 7 a 8 horas de noite garantiria uma boa qualidade de sono. Com isto, agradeceu os conselhos e a ajuda prestada.

## **Caso Prático 2**

Uma senhora com cerca de 50 anos informou, ao chegar ao balcão da farmácia, que queria algum produto contra as pulgas para a sua cadela. Transmitiu-me que a última vez que comprou algo do género foi uma coleira, mas não sabia bem que outras formas de desparasitação existem.

Com isto, informei a utente que existem no mercado várias formas de desparasitação externa contra pulgas e várias espécies de carraças. Disse-me que existiam diferentes formas de administração de desparasitantes, como comprimidos, pipetas e coleiras. A utente preferiu os comprimidos mastigáveis Bravecto<sup>®</sup>, uma vez que a sua administração se tornava mais fácil e garantia uma proteção de 12 semanas contra pulgas e carraças. Desta forma, questionei qual o peso da cadela, já que a dosagem do comprimido é dependente do peso.

Por fim, dispensei à utente o comprimido mastigável Bravecto<sup>®</sup> na dosagem correspondente de 4,5 a 10 quilogramas de peso do animal.

## **Caso Prático 3**

Uma senhora com cerca de 65 anos deslocou-se à farmácia, dizendo-me que tem sentido alguma falta de memória e cansaço mental nos últimos tempos. Questionou-me o que poderia tomar para ajudar a combater estes sintomas.

Comecei por perguntar se fazia alguma medicação habitual, ao que me respondeu que tomava algo para a hipertensão arterial. Muitos dos suplementos indicados para a fadiga mental apresentam *Ginkgo biloba* na sua constituição. Devido à sua medicação habitual, descartei estes suplementos, pois a *Ginkgo biloba* pode contribuir para aumentar a pressão arterial, ou até mesmo interagir com os medicamentos anti-hipertensores. Desta forma, recomendei a toma de Absorvit Smart Mental<sup>®</sup>, um suplemento alimentar que atua no bem-estar cerebral e psicológico, que não contém *Ginkgo biloba*. Para além de outros componentes, este suplemento é composto por um complexo de vitaminas B, que ajudam no normal funcionamento de sistema nervoso; DHA, que contribui para a manutenção de uma normal função cerebral; e

ainda vitaminas E e B2, que contribuem para a proteção das células contra oxidações. Indiquei que deveria tomar uma cápsula, preferencialmente após uma das refeições principais.

Referi ainda a importância de tentar realizar algum tipo de exercício mental, mantendo uma boa qualidade de sono, no sentido de continuar com uma boa qualidade de vida, ajudando no cansaço mental.

#### **Caso Prático 4**

Um homem com cerca de 30 anos deslocou-se à farmácia, queixando-se de secura ocular há algum tempo, tendo recentemente começado com espirros e algum corrimento nasal. Ao encontrarmos na primavera, uma época com maior tendência para alergias, suspeitei de que se tratasse de uma reação alérgica, pelo que o mais indicado seria um tratamento farmacológico. O utente referiu que tem algumas dificuldades na deglutição de comprimidos. Desta forma, aconselhei um anti-histamínico oral de segunda geração, por ser menos propenso a causar sonolência, em comparação com os de primeira geração. Devido aos seus problemas de deglutição de comprimidos, aconselhei o Cetix<sup>®</sup>, que se trata de um comprimido para chupar.

Para o desconforto ocular descrito, aconselhei o Hyabak<sup>®</sup>, gotas oftálmicas hidratantes, que ajudam na hidratação e lubrificação do olho. Indiquei que poderia colocar 1 gota em cada olho sempre que sentisse necessidade, puxando ligeiramente a pálpebra inferior para baixo e olhando para cima.

Alertei o utente para que consultasse um médico, caso os sintomas persistissem após a utilização do anti-histamínico por mais de 2 semanas.

#### **Caso Prático 5**

Uma utente de 26 anos dirigiu-se à farmácia para levantar a sua medicação habitual. A meio do atendimento, pediu para mostrar os seus braços, que se encontravam arranhados, informando que resultava da brincadeira com o seu felino. Desta forma, questionou se havia algum creme ou pomada que pudesse ajudar na reparação e cicatrização.

Com isto, examinei o seu braço e pude constatar que os arranhões eram pequenos e superficiais. Perguntei se tinha feito uma boa desinfeção dos cortes, ao qual obtive uma resposta positiva. No entanto, alertei para a importância de uma boa limpeza da ferida, com soro fisiológico e respetiva desinfeção, com soluções antissépticas, com o objetivo de prevenir uma infeção.

Para o tratamento das feridas, aconselhei o creme reparador Avène Cicalfate+®. Este creme é uma boa opção no tratamento dos arranhões, uma vez que ajuda a acelerar a cicatrização, reduzindo as irritações cutâneas. Além disto, na sua constituição está presente sulfato de cobre e sulfato de zinco, que reduzem o risco de proliferação bacteriana. Indiquei que deveria aplicar o creme 1 a 2 vezes por dia no local dos arranhões, massajando suavemente.

Posto isto, dispensei a medicação habitual e o creme reparador à utente, a qual agradeceu pela atenção.

#### **4. Conclusão**

A Farmácia Comunitária é um dos primeiros locais aos quais os portugueses recorrem devido a questões de saúde em virtude da sua proximidade. O Farmacêutico Comunitário é um profissional no qual depositam cada vez mais confiança, desempenhando um papel fundamental na manutenção da saúde pública.

Desta forma, o farmacêutico deve valorizar a contínua atualização dos seus conhecimentos, bem como a aquisição de novos, garantindo um aconselhamento e acompanhamento terapêutico de qualidade, participando de forma ativa na educação, na consciencialização e na promoção da saúde.

O estágio em Farmácia Comunitária foi, sem dúvida, uma experiência enriquecedora, que me proporcionou uma visão mais prática e me permitiu aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, desenvolvendo capacidades essenciais inerentes à profissão de farmacêutico.

Desta forma, as tarefas de *back-office* realizadas, essenciais na gestão eficiente de uma farmácia, passando pelos serviços e cuidados farmacêuticos prestados, nos quais comecei a interagir diretamente com os utentes, culminando na fase de atendimento e aconselhamento ao balcão, onde coloquei à prova os meus conhecimentos e capacidades de comunicação, contribuíram para o enriquecimento da minha formação.

Findado o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia do Bairro, reconheço que esta etapa foi de extrema importância para o desenvolvimento das aptidões necessárias para me tornar um farmacêutico competente, contribuindo para a promoção da saúde pública.

## Referências Bibliográficas

1. **Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria>

2. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - A Farmácia Comunitária** - [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria>

3. **Coimbra Colectiva | Vida de bairro: há moradores a unirem-se pela dinamização do Norton de Matos** - [Consult. 21 jul. 2023]. Disponível em: <https://coimbracollectiva.pt/historias/temas/comunidade/vida-de-bairro-ha-moradores-a-unir-em-se-pela-dinamizacao-do-norton-de-matos>

4. **Processo - Valormed Institucional** - [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em: <https://valormed.pt/como-fazemos/processo>

## **Parte III**

### **Monografia**

“Efeitos da infecção de *Helicobacter pylori* em Imunoterapia”

## Resumo

A imunoterapia tem-se destacado como uma terapia promissora no tratamento de doenças oncológicas, usando o sistema imunológico do paciente com vista ao tratamento do cancro. No entanto, a eficácia do tratamento pode ser influenciada por fatores externos, como a presença da bactéria *Helicobacter pylori* na microbiota intestinal. Esta bactéria infeta a mucosa gástrica de um grande número de pessoas em todo o mundo, podendo provocar uma inflamação crónica. Estudos recentes indicam que a infeção por esta bactéria pode influenciar a resposta imunológica do organismo. A alteração da função de células do sistema imune, como células dendríticas, macrófagos, células T e células *Natural Killer*, pode impactar diretamente a eficácia de imunoterapias contra o cancro. Pretende-se apresentar as principais categorias de imunoterapia, descrevendo os seus diferentes mecanismos e características. Refere-se a importância da microbiota intestinal na resposta imunitária de imunoterapias. Descrevem-se as interações entre a *Helicobacter pylori* e o hospedeiro e apresentam-se alguns dos efeitos provocados pela bactéria no sistema imunológico, que levarão ao impacto negativo da infeção por *Helicobacter pylori* na eficácia das imunoterapias contra o cancro.

**Palavras-chave:** Cancro, imunoterapia, microbiota intestinal, *Helicobacter pylori*, imunomodulação.

## **Abstract**

Immunotherapy has emerged as a promising therapy for the treatment of oncological diseases, harnessing the patient's immune system in order to combat cancer. However, treatment efficacy can be influenced by external factors, such as the presence of the bacterium *Helicobacter pylori* in the gut microbiota. This bacterium infects the gastric mucosa of a large number of humans worldwide and can cause chronic inflammation. Recent studies indicate that infection by this bacterium may influence the body's immune response. The alteration of immune system cell function, such as dendritic cells, macrophages, T cells, and natural killer cells, can directly impact the effectiveness of cancer immunotherapies. This review aims to present the main categories of immunotherapy, showcasing their different mechanisms and characteristics. It highlights the importance of the gut microbiota in the immune response to immunotherapies. The interactions between *Helicobacter pylori* and the host are described, along with some of the effects caused by the bacterium on the immune system, leading to the negative impact of *Helicobacter pylori* infection on the efficacy of cancer immunotherapies.

**Keywords:** Cancer, immunotherapy, gut microbiota, *Helicobacter pylori*, immunomodulation.

## **Lista de Abreviaturas**

**ACT** – Terapias celulares adotivas

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**AlpA** – *Adherence-associated lipoprotein A*

**AlpB** – *Adherence-associated lipoprotein B*

**BabA** – *Blood-antigen binding protein A*

**CagA** – *Acytotoxinassociated gene A*

**cAMP** – Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

**CDs** – Células dendríticas

**CG** – Cancro gástrico

**CNPC** – Carcinoma de pulmão de células não pequenas

**COVID-19** – Coronavirus disease 2019

**CTLA-4** – *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*

**ELISA** – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

**ICIs** – Inibidores dos *checkpoints* imunológicos

**IL** – Interleucina

**INF- $\alpha$**  – Interferão alfa

**NK** – *Natural Killer*

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PD-1** – *Programmed cell death-1*

**PD-L1** – *Programmed cell death-ligand 1*

**PD-L2** – *Programmed cell death-ligand 2*

**SabA** – *Sialic acid-binding adhesin*

**Th** – Linfócito T *helper*

**TNF-  $\alpha$**  – Fator de Necrose Tumoral alfa

**Treg** – Linfócito T regulador

**VacA** – *Vacuolating cytotoxin A*

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens de várias estratégias de Imunoterapia. Adaptado da referência 2.....	39
Tabela 2 - Lista de ICIs com a indicação do tipo de cancro. Adaptado da referência 21.....	43

## Índice de Figuras

Figura 1 – Vacinas baseadas em células dendríticas. Adaptado da referência 2. ....	41
Figura 2 - Diagrama esquemático da infecção e patogénese por <i>Helicobacter pylori</i> . Adaptado da referência 32. ....	45
Figura 3 - Associação entre a soropositividade para <i>Helicobacter pylori</i> e os resultados clínicos em 78 pacientes com melanoma avançado tratados com ICIs. Retirado da referência 37. ....	48

## I. Introdução

A doença oncológica é uma doença complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das principais causas de morte a nível mundial. As abordagens tradicionais para o seu tratamento, como a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia, têm sido fundamentais na luta contra o cancro. Apesar disto, estas terapias apresentam alguns desafios, como a resistência das células tumorais e efeitos secundários significativos.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, a imunoterapia emergiu como uma terapia revolucionária para o tratamento do cancro. Esta abordagem inovadora utiliza o próprio sistema imunitário do paciente, sendo um método mais específico e direcionado para o tratamento. Desta forma, existem vários tipos de imunoterapia, cada um com suas características únicas e aplicações específicas. São exemplos destas terapias as citocinas, as terapias celulares – que incluem as vacinas e as terapias celulares adotivas – e os inibidores dos *checkpoints* imunológicos.<sup>2</sup>

Embora a imunoterapia tenha mostrado resultados promissores em muitos pacientes, existe um interesse crescente na influência de fatores externos na eficácia deste tratamento. Com isto, têm surgido estudos recentes que relacionam a eficácia destas terapias com alguns microrganismos presentes na microbiota intestinal.<sup>3</sup>

A microbiota intestinal, uma relação complexa entre milhões de microrganismos e o corpo humano, desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde e no equilíbrio do sistema imunitário.<sup>4</sup> Desta forma, a presença da bactéria *Helicobacter pylori* no organismo tem despertado interesse no efeito da sua infeção na eficácia de imunoterapias.

A bactéria *Helicobacter pylori* coloniza o estômago humano e está associada a várias doenças gastrointestinais. A presença desta bactéria consegue causar uma inflamação crónica no trato gastrointestinal, levando a alterações da resposta imunitária.<sup>5</sup>

Por conseguinte, estudos recentes sugerem a alteração da ativação e função de células imunitárias, como células dendríticas, macrófagos, células T e células *Natural Killer*, envolvidas na imunidade do organismo. A alteração da resposta do sistema imunológico às células tumorais pode levar a vários efeitos na eficácia da imunoterapia, afetando o resultado do tratamento.<sup>3</sup>

A presente monografia tem como objetivo avaliar o impacto da infeção pela *Helicobacter pylori* em imunoterapia, abordando os diferentes tipos de imunoterapias, seguido dos vários mecanismos usados pela bactéria no sistema imunitário e consequente efeito na eficácia da sua infeção em imunoterapia.

## 2. Cancro

O cancro é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e consiste no crescimento anormal e descontrolado de um determinado tipo de células, podendo estas espalhar-se noutras partes do corpo. As células humanas passam por um processo de crescimento e divisão, de acordo com as necessidades do corpo. Quando as células ficam danificadas ou envelhecem, morrem e novas células ocupam o seu lugar. Apesar disto, as células cancerígenas, devido a alterações dos seus genes, tornam-se irregulares e crescem de forma descontrolada, formando tumores, podendo estes ser benignos ou malignos (cancerígenos).<sup>6</sup>

Os tumores malignos, contrariamente aos benignos, têm a capacidade de se espalhar noutras partes do corpo, invadindo e destruindo tecidos e/ou órgãos vizinhos, através do processo de metastização. Estes novos tumores, com características semelhantes aos iniciais, situados numa localização diferente da original, denominam-se metástases.<sup>6</sup>

O cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo, sendo responsável por uma em cada seis mortes.<sup>7</sup> Existem mais de 100 tipos de cancro, sendo estes geralmente nomeados pelo nome do órgão ou tecido onde se formam. Os cancros mais comuns em todo o mundo, em ambos os sexos, são o cancro da mama (12,5%), o cancro do pulmão (12,2%), o cancro colorretal (10,7%), o cancro da próstata (7,8%) e o cancro do estômago (6,0%).<sup>8</sup> Esta patologia pode também ser descrita pelo tipo de células das quais são formados, sendo os mais comuns os carcinomas, quando formados por células epiteliais, ou, por exemplo, linfomas, se tiverem origem em linfócitos (células T e células B).<sup>6</sup>

Esta doença pode ser classificada segundo o seu estadio, consoante a extensão e disseminação da mesma pelo organismo. Esta forma de organizar a informação relativamente ao cancro torna mais fácil aos profissionais de saúde avaliar as opções de tratamento e prever a progressão da doença.<sup>9</sup>

Para o seu tratamento, são utilizadas várias abordagens terapêuticas, sendo a sua escolha baseada na análise real dos riscos e benefícios que cada uma implica. As diferentes formas terapêuticas podem ser divididas em terapêuticas locais, como é o caso da cirurgia e da radioterapia, que visam remover ou destruir as células do tumor existentes num local específico do corpo, ou em terapêuticas sistémicas, como é o caso da quimioterapia e da imunoterapia, que são administradas de forma a afetar o organismo como um todo, atingindo as células cancerígenas em diferentes partes do corpo.<sup>10</sup>

### 3. Imunoterapia

A imunoterapia, também designada por terapia biológica, é um tratamento que utiliza o sistema imunológico do paciente com vista ao tratamento do cancro. Este tratamento pode alterar ou estimular o sistema imunitário do paciente, com o intuito de encontrar e erradicar as células malignas por meio de mecanismos naturais, muitos dos quais evitados durante a progressão da doença.<sup>11</sup>

A imunoterapia é uma poderosa estratégia clínica, alterando o paradigma para o tratamento do cancro. Este tratamento apresenta uma maior especificidade para as células tumorais, reduzindo o dano em tecido saudável e evitando efeitos colaterais debilitáveis presentes na radioterapia e quimioterapia. Apesar disto, devido ao seu mecanismo de ação, a imunoterapia pode apresentar alguns efeitos adversos graves, tais como autoimunidade e inflamação inespecífica.<sup>12</sup>

O número de medicamentos aprovados para imunoterapia tem vindo a aumentar de ano para ano, com inúmeros tratamentos em desenvolvimento pré-clínico e clínico. Desta forma, o desafio futuro desta terapia é a compreensão de como aumentar as várias taxas de resposta das diferentes classes de imunoterapia, no sentido de obter uma maior eficácia e o controlo de efeitos adversos.<sup>13</sup>

É importante ressaltar que nem todos os pacientes respondem de maneira igual aos vários tipos de imunoterapia. Existem inúmeros fatores individuais, como a genética do tumor, que contribuem para o sucesso ou insucesso destas terapias, assim como fatores adicionais, como é o caso da microbiota intestinal.

#### 3.1. Diferentes classes de medicamentos de Imunoterapia

Nos últimos tempos, têm surgido várias abordagens terapêuticas imunológicas que visam estimular mecanismos efetores e/ou neutralizar mecanismos inibitórios e supressores. Destas estratégias fazem parte os modificadores da resposta imunológica, como as citocinas, as terapias celulares – que incluem tanto as vacinas quanto as terapias celulares adotivas (ACT) – e os inibidores dos *checkpoints* imunológicos (Tabela 1).<sup>2</sup> As várias abordagens terapêuticas em imunoterapia possuem características distintas, apresentando pontos fortes e fracos específicos. Com isto, torna-se essencial compreender estas nuances para personalizar e otimizar a escolha da imunoterapia mais adequada a cada paciente.

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens de várias estratégias de Imunoterapia. Adaptado da referência 2.

<b>ESTRATÉGIA</b>	<b>MECANISMO BÁSICO E VANTAGENS</b>	<b>DESVANTAGENS</b>
<b>CITOCINAS</b>		
Interleucina 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula o sistema imunitário</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixas taxas de resposta</li> <li>• Risco significativo de inflamação</li> </ul>
Interferão alfa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula o sistema imunitário</li> <li>• Respostas longas (de um pequeno subconjunto de pacientes com melanoma)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixas taxas de resposta</li> <li>• Toxicidade em doses altas</li> </ul>
<b>TERAPIAS CELULARES</b>		
Vacinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula o sistema imunitário</li> <li>• Toxicidade mínima</li> <li>• Administrado em ambulatório</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de antígenos universais e protocolos de imunização ideais levam a uma menor resposta e eficácia</li> </ul>
Terapias celulares adotivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produz uma alta avidéz nas células T efectoras</li> <li>• Torna as células T menos vulneráveis aos efeitos de imunossupressão</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restrito a melanoma</li> <li>• Problemas de segurança, efeitos adversos graves, falta de respostas duradoras em muitos pacientes</li> <li>• Requer tempo para o desenvolvimento da população de células desejadas</li> <li>• Caro</li> </ul>
<b>INIBIDORES DOS CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS</b>		
Anticorpos monoclonais anti-CTLA4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promove respostas de células T anticancerígenas pré-existentes e desencadeia, possivelmente, novas</li> <li>• Exibe propriedades antitumorais potentes</li> <li>• Aumento da sobrevida global</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apenas uma pequena fração de pacientes obtém benefício clínico</li> <li>• Reações imunológicas adversas graves foram observadas, em até 35% dos pacientes</li> </ul>
Anticorpos anti-PD1 e anti-PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respostas clínicas suficientes que muitas vezes são duradoras</li> <li>• Resposta terapêutica numa ampla gama de cancros</li> <li>• Toxicidade reduzida comparado com os anticorpos anti-CTLA4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apenas uma pequena fração de pacientes obtém benefício clínico</li> </ul>
Imunoterapia combinada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhoria da resposta imune e antitumoral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode levar ao aumento na magnitude, frequência e aparecimento de reações adversas</li> </ul>

### 3.1.1. Citocinas

As citocinas são polipeptídeos, com um peso geralmente inferior a 30 kDa, que têm um papel preponderante nas respostas imunológicas, fornecendo sinais de crescimento, diferenciação e inflamatórios/anti-inflamatórios a diferentes tipos de células. Estas proteínas são libertadas, durante um período definido, em resposta a um determinado estímulo, permitindo a comunicação, a curtas distâncias, entre as células do sistema imunitário. Como resultado, as citocinas têm sido amplamente estudadas como potenciais agentes terapêuticos, no sentido de manipular a resposta imune do hospedeiro contra as células cancerígenas.<sup>14</sup>

Devido aos efeitos antitumorais de várias citocinas, as interleucinas (IL), nomeadamente a Interleucina 2 (IL-2), bem como os interferões, nomeadamente o Interferão alfa (INF- $\alpha$ ), são utilizados em terapias contra o cancro.

### **Interleucina 2**

A demonstração do efeito anticancerígeno da IL-2, em meados dos anos 1990, foi pioneira para o uso de citocinas no tratamento de vários tipos de doenças, incluindo o cancro. A IL-2 desempenha um papel importante para a manutenção das células T CD4+, tendo um papel crítico na diferenciação das células CD4+ numa variedade de subconjuntos especializados, além de conseguir promover a atividade citotóxica das células T CD8+ e das células *Natural Killer* (NK). Ademais, a IL-2 consegue modular as células T em resposta ao antígeno, promovendo a diferenciação de células T *naive* em células T *helper* 1 (Th 1) e células T *helper* 2 (Th 2), associadas à resposta imune celular e à produção de anticorpos, enquanto inibe a diferenciação em células T *helper* 17 (Th 17), associadas à resposta inflamatória.<sup>15</sup>

### **Interferão alfa**

O IFN- $\alpha$  foi a primeira citocina a ser aprovada para o tratamento anticancerígeno da leucemia de células pilosas em 1986. O IFN- $\alpha$  tem uma potente atividade apoptótica e antiproliferativa nas células tumorais, sendo fundamental na maturação das células dendríticas e dos linfócitos. Em altas doses, o IFN- $\alpha$  exerce uma atividade antitumoral devido à diminuição da vascularização no tumor, em virtude das suas propriedades antiangiogénicas.<sup>14</sup>

### **3.1.2. Vacinas**

Historicamente, a estratégia inicialmente adotada para ativar especificamente células T do sistema imunitário contra antígenos tumorais foi a vacinação terapêutica contra o cancro.<sup>2</sup> Atualmente, impulsionado pela necessidade de desenvolvimento da tecnologia de vacinas devido à *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), o interesse por estas vacinas tem vindo a aumentar, encontrando-se em curso diversos ensaios clínicos.<sup>16</sup>

Existem diferentes tipos de abordagens para o desenvolvimento de vacinas contra o cancro. Uma das abordagens exploradas é o uso de antígenos específicos do tumor para induzir uma resposta do sistema imunitário. Os antígenos do tumor são apresentados aos linfócitos T, os quais vão ser reconhecidos como agentes estranhos, desencadeando uma

resposta imunológica para a sua eliminação. Com isto, os antígenos do tumor reconhecidos pelos linfócitos T, escolhidos para as vacinas, são um papel preponderante na sua eficácia.<sup>16</sup>

Outra das abordagens utilizadas é a utilização de vacinas de células dendríticas (CDs). As CDs são conhecidas como células apresentadoras de antígeno, devido a serem extremamente importantes na apresentação de antígeno e na indução da imunidade de células T. Nesta abordagem, são colhidas células dendríticas imaturas do paciente, e, posteriormente, estas são “carregadas” com antígenos tumorais, ativadas e reinfundidas no paciente (Figura 1). A vacina Sipuleucel-T, aprovada pela FDA em 2010 e pela EMA em 2013 para o carcinoma da próstata, utiliza este mecanismo.<sup>2</sup>

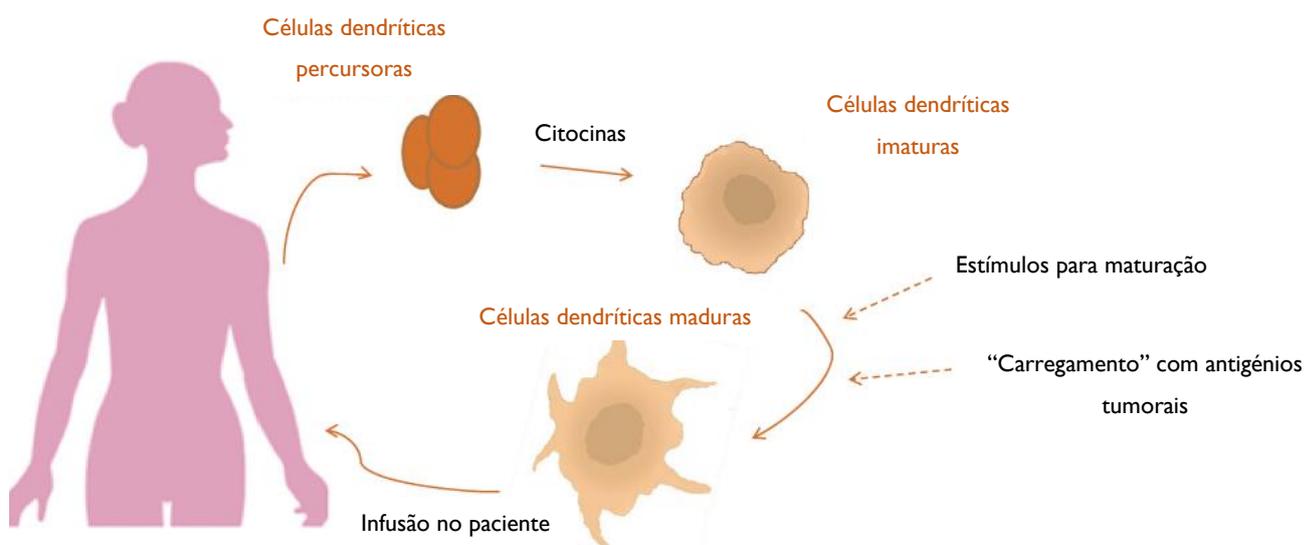


Figura 1 – Vacinas baseadas em células dendríticas. Adaptado da referência 2.

Atualmente, existe outro tipo de vacinas em desenvolvimento, nomeadamente vacinas constituídas por células ou lisados tumorais, vacinas baseadas em peptídeos de sequências conhecidas e vacinas baseadas em modificação genética, vacinas de ácido desoxirribonucleico (ADN). No entanto, existem alguns obstáculos para a eficácia desta terapia, como a existência de um ambiente imunossupressor tumoral que dificulta as respostas imunológicas, a seleção dos veículos de entrega e a identificação adequada de antígenos tumorais. Apesar disto, estas não devem ser razões para excluir esta terapia, mas sim, sabendo as suas limitações, avaliar o seu sucesso na ausência de resposta de outros regimes terapêuticos.<sup>2</sup>

### 3.1.3. Terapias Celulares Adotivas (ACT)

As terapias celulares adotivas baseiam-se na colheita de células do sistema imunológico, particularmente linfócitos T, do sangue periférico de um doente por leucaférese. Os linfócitos T são isolados e, em seguida, expandidos ou manipulados *ex vivo*, antes de serem reinfundidos

no paciente. O papel fundamental das células T na imunovigilância levou a que se concentrasse na manipulação destas células no sentido de originar uma imunidade antitumoral endógena, levando à sua aplicação em imunoterapia.

Uma das estratégias mais promissoras foi a produção de células T CAR. As células T CAR são células T modificadas em laboratório, que expressam um recetor artificial, denominado Recetor de Antígeno Quimérico (CAR), na sua membrana celular, com o intuito de identificar e destruir um alvo tumoral específico.<sup>17</sup> Com isto, esta terapia apresenta a vantagem de possuir as propriedades de reconhecimento dos antígenos, tal como os anticorpos, permitindo suprir a ineficácia do sistema imunológico presente neste tipo de patologias, assim como ultrapassar a tolerância imunológica. Desta forma, esta terapia torna as células T menos vulneráveis aos efeitos de imunossupressão.<sup>18</sup>

O uso desta terapia tem demonstrado taxas significativas de remissão, atingindo os 94%, proporcionando uma opção terapêutica nos casos em que o tratamento paliativo seria a única opção, visto que a maioria dos ensaios clínicos com células T CAR recruta doentes com cancro em que muitos outros tratamentos disponíveis não foram eficazes.<sup>19</sup>

#### **3.1.4. Inibidores dos *checkpoints* imunológicos**

A resposta imunológica endógena contra as células malignas não é, por si só, suficiente, já que os tumores têm a capacidade de criar tolerância imunológica às células T específicas do tumor. Tal acontece pois os tumores expressam ligandos que têm afinidade para os recetores inibitórios da atividade das células T, diminuindo a sua ação no microambiente tumoral. Desta forma, o bloqueio destas vias imunoinibitórias, denominado de inibidores dos *checkpoints* imunológicos (ICIs), tem sido, nos últimos anos, uma terapêutica revolucionária na terapia contra o cancro.

A *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) exerce um papel-chave na diminuição do recrutamento e ativação das células T. O *Programmed cell death-1* (PD-1) é outro recetor inibitório expresso pelas células T, que, quando ativado, inibe a proliferação e a citotoxicidade destas células efectoras, impedindo também a libertação de citocinas. Este recetor PD-1 apresenta dois ligandos conhecidos, o *Programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) e o *Programmed cell death-ligand 2* (PD-L2). De forma a escapar à resposta imunológica do próprio organismo, as células tumorais expressam ligandos PD-L1, que bloqueiam a resposta imunológica antitumoral. Consequentemente, uma das estratégias terapêuticas da imunoterapia é a inibição desta interação PD-1/PD-L1.<sup>20</sup>

Desta forma, os ICIs são um grupo de vias inibitórias e estimulatórias, que mantêm um equilíbrio entre os sinais pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, em condições homeostáticas, regulando de forma precisa a potência e a duração da resposta imunológica. O avanço nesta área levou à aprovação de vários fármacos, por parte da FDA, seguido pela EMA, de dois grandes grupos de ICIs, o anti-CTLA-4 (Ipilimumab) e o anti-PD-1/PD-L1 (Nivolumab/Atezolizumab) (Tabela 2).<sup>21</sup> A diferença chave entre os bloqueadores da via PD-1/PD-L1 e os bloqueadores da via CTLA-4 é que o primeiro grupo de anticorpos apresenta uma toxicidade mais baixa, em comparação com o segundo grupo.<sup>2</sup>

Tabela 2 - Lista de ICIs com a indicação do tipo de cancro. Adaptado da referência 21.

<b>FÁRMACO</b>	<b>ALVO</b>	<b>APROVAÇÃO</b>	<b>INDICAÇÕES APROVADAS PELA FDA</b>
Nivolumab	PD-1	Março 2015	Estadio III-B ou IV do CNPC escamoso
Pembrolizumab	PD-1	Outubro 2016	Estadio IV do CNPC não escamoso e escamoso
Atezolizumab	PD-L1	Outubro 2016	Estadio III-B ou IV do CNPC não escamoso e escamoso
Cemiplimab	PD-1	Setembro 2018	Carcinoma espinocelular cutâneo metastizado
Ipilimumab	CTLA-4	Agosto 2010	Estadio III ou IV do melanoma maligno
Avelumab	PD-L1	Março 2017	Carcinoma metastizado de células Merkel
Durvalumab	PD-L1	Fevereiro 2016	Estadio III do Carcinoma de pulmão de células não pequenas (CNPC)
Pembrolizumab + cis/ carboplatina + pemetrexed	-	Agosto 2018	CNPC não escamoso
Pembrolizumab + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatina	-	Outubro 2018	Estadio IV do CNPC escamoso
Atezolizumab + carboplatina + paclitaxel + bevacizumab	-	Dezembro 2018	Estadio IV do CNPC

#### **4. Microbiota Intestinal**

A microbiota representa uma relação simbiótica, altamente complexa, entre o corpo humano e os microrganismos, como bactérias, eucariotas e fungos. Existem várias espécies de microrganismos hospedados no corpo humano, em diversos lugares anatómicos. A microbiota intestinal, referindo-se a todos os microrganismos presentes ao longo do trato gastrointestinal, assume uma função preponderante, devido ao seu papel fundamental na

manutenção da homeostase metabólica, assim como na proteção do corpo contra agentes patogênicos.<sup>22</sup>

Um estudo realizado sugere fortemente que a presença de vários microrganismos da microbiota intestinal é necessária para conferir os efeitos anticancerígenos provocados por imunoterapias anti-CTLA-4.<sup>23</sup> O mesmo estudo demonstra que os efeitos antitumorais pelo bloqueio da CTLA-4 são dependentes da presença de algumas bactérias, como *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides thetaiotaomicron*, na microbiota intestinal.<sup>23</sup> Outros estudos realizados identificaram bactérias que potenciam a imunidade do organismo, como *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* e espécies de *Bifidobacterium*. Estas bactérias estavam presentes no intestino de indivíduos que respondem à imunoterapia em comparação com aqueles que não respondem.<sup>24; 25</sup> Desta forma, os dados obtidos sugerem que a composição da microbiota intestinal tem influência na efetividade de imunoterapias.<sup>26</sup> Por conseguinte, a microbiota intestinal tem um papel fundamental na resposta imunitária de imunoterapias contra o cancro, sendo um ponto chave na sua eficácia.

Como mencionado anteriormente, algumas espécies bacterianas têm a capacidade de aumentar a eficácia de imunoterapias contra o cancro, enquanto outras apresentam o efeito oposto. Estudos recentes têm revelado que a *Helicobacter pylori* é uma das bactérias que reduz a eficácia de determinadas imunoterapias.<sup>27</sup>

## **5. *Helicobacter pylori***

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram negativa, helicoidal, microaerófila e flagelada, que coloniza a mucosa gástrica de, aproximadamente, 50% da população mundial. Apesar de os indivíduos infetados apresentarem um processo inflamatório, na maioria dos casos não apresentam sintomas.<sup>28</sup>

A nível global, existe uma grande discrepância na prevalência desta infeção, estando as condições de higiene na infância, as condições socioeconómicas e a taxa de urbanização do país intrinsecamente ligadas a estas variações.<sup>29</sup>

A transmissão de *H. pylori* é mais comum em pessoas da mesma família, que vivem na mesma casa, evidenciando a sua forma de transmissão via oral-oral e fecal-oral.<sup>29</sup> A sua infeção pode ser detetada através de testes de antigénio, testes sorológicos, testes respiratórios com ureia e/ou através de uma biópsia gástrica.<sup>30</sup>

Após a entrada no estômago, a *H. pylori* utiliza a urease para neutralizar o ambiente ácido do estômago. A urease é uma enzima produzida por esta bactéria que pode ser encontrada tanto no seu citoplasma como à sua superfície. A reação enzimática da urease é

baseada na hidrólise da ureia em amoníaco e carbamato, que é posteriormente decomposto em outra molécula de amoníaco e ácido carbónico. Desta forma, a bactéria consegue aumentar o pH gástrico, favorecendo a sua sobrevivência no meio estomacal.<sup>31</sup>

A forma helicoidal e a presença de flagelos permitem uma maior mobilidade para alcançar as células epiteliais da mucosa gástrica. As adesinas presentes na *H. pylori*, tais como *blood-antigen binding protein A (BabA)*, *sialic acid-binding adhesin (SabA)*, e *adherence-associated lipoprotein A/B (AlpA & AlpB)*, interagem com os recetores das células epiteliais, facilitando a adesão e colonização bacteriana, levando a uma infeção persistente. Além disto, os fatores de virulência, como *acytotoxinassociated gene A (CagA)* e *vacuolating cytotoxin A (VacA)*, interagem com as células epiteliais do estômago (Figura 2), interferindo nas vias de sinalização celular, levando a alterações morfológicas e funcionais nas células.<sup>32</sup>

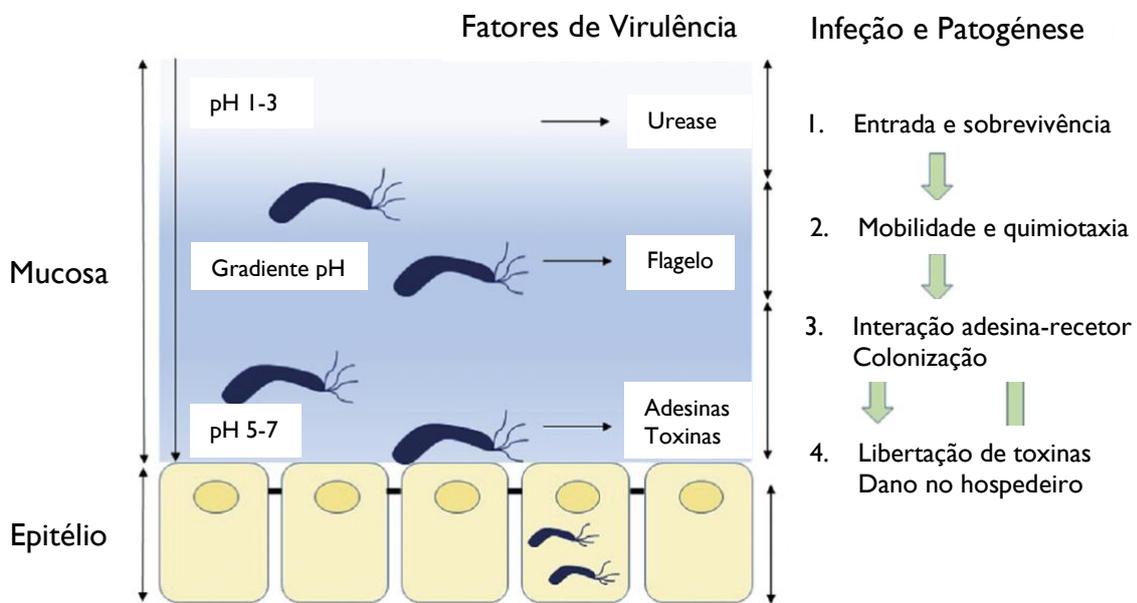


Figura 2 - Diagrama esquemático da infeção e patogénese por *Helicobacter pylori*. Adaptado da referência 32.

### 5.1. Efeitos da Infeção

A infeção por *H. pylori* é a principal causa de várias doenças da mucosa gástrica, incluindo úlceras duodenais, úlceras gástricas, gastrites crónicas e cancro gástrico (CG).<sup>33</sup> O CG é o quinto cancro mais comum em todo o mundo, levando, em 2020, a mais de 750 000 mortes.<sup>8</sup> Desde 1994, a *H. pylori* foi classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como carcinogénica de classe I, devido à sua associação com o CG. A presença da bactéria aumenta 2,56 vezes a probabilidade de incidência do CG, em comparação com doentes não infetados.<sup>34</sup>

A infecção por *H. pylori* leva ao aparecimento do CG de acordo com dois mecanismos principais. Por um lado, a sua infecção pode danificar as células epiteliais gástricas, causando inflamação da mucosa gástrica e indução da proliferação anormal das células epiteliais gástricas. Por outro lado, os seus fatores de virulência conseguem inibir a proliferação de células do sistema imunitário, promovendo a sua apoptose e consequente alteração da resposta imunológica.<sup>35</sup>

A bactéria, ao colonizar-se na mucosa gástrica, expressa uma variedade de proteínas que lhe permitem estabelecer uma infecção persistente. A inflamação causada pode levar à exposição crónica e prolongada de espécies reativas de oxigénio, o que causa danos no ADN, instabilidade e mutações genéticas, levando à carcinogénese.<sup>36</sup>

Os seus fatores de virulência, nomeadamente CagA e VacA, interagem e modulam diferentes vias de sinalização celular, conduzindo a uma resposta pró-inflamatória. Ademais, esta resposta irá resultar num aumento da regulação de muitas citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-8, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e prostaglandina E<sub>2</sub>, mediadores importantes na fisiopatologia gástrica.<sup>36</sup>

## 5.2. Efeito da infecção em Imunoterapias

A colonização da mucosa gástrica por parte da *H. pylori* consegue estabelecer um ambiente imunossupressor no paciente, levando à sua infecção crónica.<sup>36</sup>

Neste ambiente, devido aos seus fatores de virulência como CagA, VacA e a urease, a *H. pylori* consegue diminuir as funções de vários tipos de células imunológicas, como células T, CDs, macrófagos, células NK, assim como aumentar a atividade de linfócitos T reguladores (Treg).<sup>3</sup>

O impacto da imunomodulação mediada por *H. pylori* num elevado número de tipos de células do sistema imunológico, associadas à imunidade antitumoral, permite a consideração importante de que a infecção por *H. pylori* pode diminuir as respostas a imunoterapias.<sup>27</sup>

Recentemente, estudos pré-clínicos e clínicos apontam que a infecção por *H. pylori* diminui a eficácia em imunoterapias contra o cancro, nomeadamente terapias de ICIs.<sup>27; 37</sup>

### 5.2.1. Estudos em modelos Pré-clínicos

O efeito da infecção por *H. pylori* em terapias contra o cancro é algo que tem sido recentemente abordado e estudado. Com o intuito de avaliar a menor eficácia de imunoterapias ICIs, foi conduzido um estudo em que se pretendia avaliar a eficácia de terapias anti-CTLA4 e/ou anti-PD-L1 com a *H. pylori*, usando o modelo de adenocarcinoma MC38. Curiosamente, o volume do tumor em ratos infetados pela bactéria era significativamente maior do que nos ratos não infetados.<sup>27</sup>

Além disto, segundo o modelo de melanoma B16-OVA, foi testada a eficácia de imunoterapias baseadas em vacinas com a infecção pela *H. pylori*. O volume do tumor em ratos vacinados não infetados era menor, comparativamente com ratos vacinados infetados pela bactéria. Este estudo demonstra a menor taxa de resposta à vacinação por parte de ratos infetados com *H. pylori*.<sup>27</sup>

Por último, foi avaliado o efeito da infecção de *H. pylori* em imunoterapias em tumores desenvolvidos *in situ*, especificamente em tumores do cólon. O mesmo estudo concluiu que a administração de um anticorpo anti-CTLA4 era mais eficaz na redução do número de tumores em ratos não infetados em comparação com ratos infetados pela bactéria.<sup>27</sup>

Desta forma, os dados obtidos nos estudos pré-clínicos realizados sugerem que a infecção por *H. pylori* na mucosa gástrica reduz a efetividade de imunoterapias contra o cancro.

### 5.2.2. Estudo em modelos clínicos

Muito recentemente, foi conduzido um estudo de coorte retrospectivo em 78 pacientes com melanoma avançado utilizando ICIs para o seu tratamento, no sentido de avaliar o impacto da infecção de *H. pylori*. A infecção era avaliada devido à quantificação de anticorpos anti-*Helicobacter pylori* IgG, seguindo o protocolo para testes *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA).<sup>37</sup>

Com os dados obtidos, foi possível retratar que 22% dos pacientes, seropositivos para *H. pylori*, apresentavam uma sobrevida global significativamente mais reduzida em comparação com os pacientes seronegativos para *H. pylori*. Ademais, a resposta ao tratamento e a sobrevida sem progressão eram mais baixas em pacientes positivos para *H. pylori* (Figura 3).<sup>37</sup>

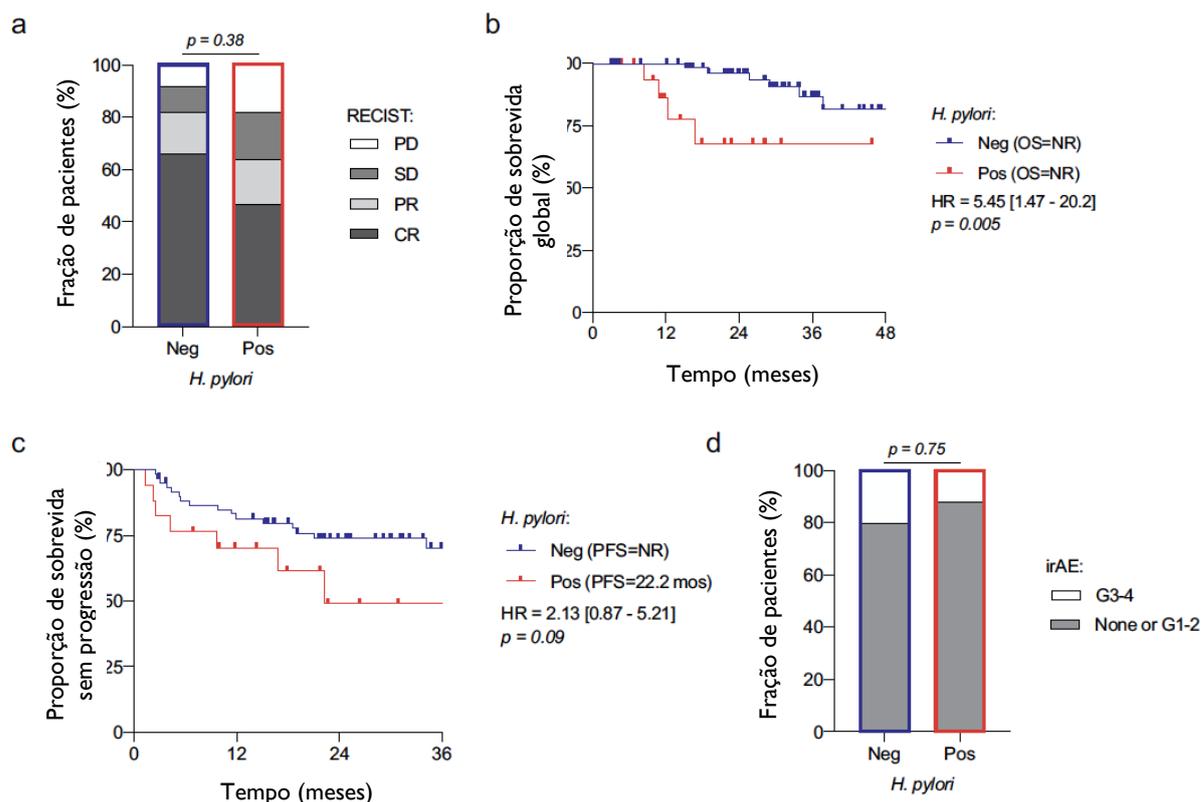


Figura 3 - Associação entre a soropositividade para *Helicobacter pylori* e os resultados clínicos em 78 pacientes com melanoma avançado tratados com ICIs. Retirado da referência 37.

Apesar das conclusões sugestivas do estudo, este apresentava algumas limitações. O estudo apenas testava a seropositividade de *H. pylori*, não distinguindo entre a infecção crónica e a sua erradicação. O mesmo estudo não tinha em conta outros fatores que poderiam influenciar a seropositividade, como fatores socioeconómicos e a dieta dos pacientes.<sup>37</sup>

Desta forma, ainda que os dados obtidos evidenciem o efeito da infecção por *H. pylori* no tratamento com ICIs de pacientes com cancro, torna-se essencial corroborar estas descobertas com estudos mais amplos, no sentido de perceber as razões e os mecanismos da diminuição de eficácia de imunoterapias em doentes infetados pela bactéria.

## 6. Mecanismos que levam à menor eficácia da resposta imunológica

Os estudos já realizados sugerem a redução da eficácia de imunoterapias em doentes com cancro, exaltando a já identificada forte imunomodulação que a infecção por *H. pylori* apresenta no sistema imunitário.<sup>27</sup>

Perceber os mecanismos fisiológicos que levam à menor efetividade de imunoterapias irá permitir a identificação de novas abordagens terapêuticas que promovam uma melhor

resposta antitumoral e/ou a seleção das terapêuticas mais adequadas a pacientes com determinados cancros.

Desta forma, serão abordados alguns mecanismos fisiológicos que poderão levar a uma menor eficácia de imunoterapias em doentes com cancro infetados com *H. pylori*.

### 6.1. Células dendríticas

As CDs são potentes células apresentadoras de antígenos, manifestando uma capacidade extraordinária de estimular e regular a resposta dos linfócitos T. Desta forma, estas células apresentam um papel fundamental na indução de respostas imunes no organismo.<sup>38</sup>

A microbiota intestinal tem um papel chave na promoção da maturação das CDs. Esta maturação, dependente da microbiota intestinal, impulsiona respostas imunes potentes específicas do tumor e aumenta a atividade de certas imunoterapias, tais como os bloqueadores de CTLA-4 e/ou PD-L1. De exemplo, a presença de *Bacteroides fragilis* na microbiota aumentou a eficácia de imunoterapias anti-CTLA-4, devido ao aumento da resposta Th 1 e da maturação de CDs no ambiente tumoral.<sup>39</sup>

A infeção por *H. pylori* consegue ter um forte impacto na função das CDs. *In vitro*, foi demonstrado que as CDs derivadas da medula óssea expostas à *H. pylori* produziam níveis significativamente mais baixos de IL-6 e IL-23, em comparação com as CDs expostas a outro tipo de bactérias, como a *Escherichia coli*.<sup>40</sup> Esta diminuição da expressão dos níveis de IL-6 e IL-23 pode ter implicações na capacidade do sistema imunológico de combater a infeção ou de induzir uma resposta inflamatória adequada.

Além disto, foi demonstrado que a *H. pylori* induzia as CDs derivadas da medula óssea, numa maior resposta de células Treg, em vez da resposta de células Th 17.<sup>40</sup> As células Treg e Th 17 são dois tipos de células T com funções distintas na regulação da resposta imune. As células Treg têm a capacidade de inibir outras células T, levando assim à redução da atividade do sistema imunológico, sendo desta forma células imunossupressoras. Já as células Th 17 estão envolvidas na resposta imune inflamatória e na defesa de infeções contra patógenos. Desta forma, a maior resposta de células Treg comparativamente com uma resposta das células Th 17 permite à *H. pylori* uma infeção persistente.<sup>41</sup>

Da mesma forma, o glutamato, produzido como resultado da atividade enzimática da gama-glutamilttransferase, ativa os recetores de glutamato das CDs, o que leva a um efeito inibitório na sinalização da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) e na libertação de IL-6

pelas CDs. Desta forma, haverá uma maior indução da resposta de células Treg comparativamente com a resposta de células Th 1 e Th 17.<sup>42</sup>

Notavelmente, alguns estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a exposição da *H. pylori* diminui a eficácia da função de apresentação de antígeno das CDs.<sup>3</sup> A capacidade de processar e apresentar antígenos é essencial para iniciar respostas imunes específicas contra agentes patogênicos. Assim, a diminuição da eficácia desta função pode contribuir para uma resposta imune menos eficiente.

Desta forma, alguns destes mecanismos provocados pela *H. pylori* nas CDs, ao conseguirem alterar a resposta imunitária, poderão contribuir para a redução de eficácia de certas imunoterapias no tratamento do cancro.

## 6.2. Macrófagos

Os macrófagos são componentes chave na resposta imune inata do organismo, tendo como funções principais a fagocitose de agentes patogênicos e a apresentação de antígenos.

Os macrófagos têm um papel fundamental na defesa contra infeções de bactérias, bem como na resposta imunitária durante a infeção por *H. pylori*.

Os macrófagos associados ao ambiente tumoral podem ser divididos em dois tipos, com dois papéis distintos no ambiente tumoral: macrófagos M1 e macrófagos M2. Os macrófagos M1 são capazes de produzir citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-12, assim como TNF- $\alpha$ . Já os macrófagos M2, são capazes de produzir citocinas como IL-4, IL-6, IL-10, promovendo uma resposta anti-inflamatória e ajudando a progressão do tumor.<sup>43</sup>

Desta forma, durante um estado avançado da infeção, a *H. pylori* conseguirá escapar da vigilância do sistema imunitário, dificultando a apresentação de antígenos aos macrófagos associados ao ambiente tumoral e alterando o equilíbrio entre macrófagos M1 e M2, diminuindo a diferenciação em macrófagos M1 e favorecendo a diferenciação em macrófagos M2.<sup>33</sup> Além disto, foi descrito que alguns dos fatores de virulência associados à *H. pylori* conseguem impedir a capacidade de fagocitose dos macrófagos,<sup>44</sup> levando os mesmos à apoptose.<sup>45</sup>

Para além dos mecanismos descritos, a infeção causada consegue promover a progressão do tumor e a invasão para outros tecidos ou órgãos, devido à indução da angiogénese, e mediando sinais imunossupressores em tumores sólidos.<sup>33</sup>

Assim, o estado imunossupressor criado no ambiente tumoral nos macrófagos conseguirá promover o crescimento do tumor e o desenvolvimento do cancro. Esta poderá

ser uma das formas da diminuição da eficácia de imunoterapias em pacientes com a doença oncológica.<sup>46</sup>

### 6.3. Linfócitos T

Os linfócitos T, também chamados células T, têm um papel preponderante no sistema imunitário. Para a sua diferenciação é necessária a síntese de diferentes tipos de glicoproteínas que estão espalhadas na superfície, determinando a sua função. Duas classes de linfócitos T, que possuem mecanismos distintos, são delimitadas pela expressão das glicoproteínas CD4 e CD8: os linfócitos T CD4<sup>+</sup> e os linfócitos T CD8<sup>+</sup>, respetivamente. Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> têm função na ativação específica das defesas do organismo, enquanto os linfócitos T CD8<sup>+</sup> são especializados na destruição de células reconhecidas como anormais ou estranhas ao organismo.<sup>47</sup>

Desta forma, foi demonstrado que múltiplos fatores de virulência da *H. pylori* estavam diretamente envolvidos na limitação da resposta imunitária adaptativa, restringindo a proliferação de linfócitos T. São exemplos a arginase e a gama-glutamyltransferase, duas enzimas produzidas pela bactéria, que têm demonstrado o efeito de inibição da ativação e proliferação das células T.<sup>48; 49</sup> O efeito desta restrição poderá ser um dos mecanismos responsáveis pela redução da eficácia de imunoterapias em indivíduos infetados com *H. pylori*.<sup>3</sup>

Para além dos efeitos diretos causados pelos fatores de virulência da *H. pylori* na função das células T, foi demonstrado que a sua infeção consegue alterar a função das células T devido aos efeitos noutras células, como células epiteliais gástricas, macrófagos e CDs. Recentemente, foi demonstrado que a urease presente na bactéria leva à supressão das respostas das células T CD8<sup>+</sup> citotóxicas, através da indução de PD-L1.<sup>50</sup> Correspondentemente, pacientes infetados com *H. pylori* têm um aumento na expressão de PD-L1 nas células epiteliais gástricas, levando à supressão da síntese de IL-2 e à proliferação de células T CD4<sup>+</sup>.<sup>51</sup>

Como já descrito, a infeção por *H. pylori* leva à alteração da atividade de CDs e macrófagos, a qual acaba por aumentar a diferenciação de células Treg. Um número elevado destas células Treg beneficia a manutenção de uma infeção crónica, o que se torna prejudicial na eficácia de imunoterapias contra o cancro. Desta forma, as células Treg induzidas pela infeção da *H. pylori* conseguem migrar para o local do tumor e/ou para órgãos linfáticos secundários, enfraquecendo a fase de iniciação das respostas imunes iniciadas pelas imunoterapias contra o cancro.<sup>3</sup>

A indução destes mecanismos por parte da infecção por *H. pylori* poderá ser uma das razões da redução da eficácia de imunoterapias comprovada em alguns estudos pré-clínicos e clínicos.

#### **6.4. Células *Natural Killer***

As células NK são células efectoras críticas na resposta inicial da imunidade inata contra agentes patogénicos e células tumorais. As células NK são produzidas na medula óssea e transportadas para órgãos linfoides periféricos para término da sua maturação. Contrariamente às células T, estas células não possuem recetores para antigénios específicos.<sup>52</sup>

Na defesa contra o cancro, as células NK participam especialmente na vigilância imunológica das células tumorais circulantes. Ao entrarem na corrente sanguínea, a maioria das células tumorais é eliminada pelas células NK em até 24 horas. No entanto, à medida que o cancro progride, a atividade das células NK circulantes geralmente diminui.<sup>52</sup>

Um estudo demonstrou que  $\alpha$ -glucósidos de colesterol presente na *H. pylori* são reconhecidos pelas células NK na mucosa do estômago. Desta forma, a ativação das células NK consegue limitar a infecção criada pela bactéria, devido à promoção de respostas inflamatórias no organismo.<sup>53</sup>

As células NK assumem um papel importante na resposta antitumoral, tornando-as excelentes alvos no desenvolvimento de imunoterapias. Apesar de existirem poucos estudos relativamente ao impacto da infecção por *H. pylori* neste tipo de células, podemos suspeitar que a alteração da função das células NK devido à presença, por exemplo, dos já estudados  $\alpha$ -glucósidos de colesterol da bactéria, levará a alterações na eficácia de certas imunoterapias.<sup>3</sup>

### **7. Conclusão**

O desenvolvimento desta monografia focou-se na abordagem dos principais tipos de imunoterapia, seguido dos principais efeitos da infecção por *H. pylori* no sistema imunitário e suas consequências na eficácia destas terapias.

A imunoterapia representa uma nova abordagem terapêutica, alterando o paradigma para o tratamento do cancro, oferecendo uma abordagem promissora que potencializa a resposta imunitária do paciente contra as células tumorais. A quantidade de fármacos aprovados com este mecanismo é notavelmente crescente de ano para ano e com muitos tratamentos em desenvolvimento pré-clínico e clínico. Assim, o desafio futuro desta terapia é controlar os efeitos adversos e obter uma maior eficácia, aumentando as taxas de resposta

dos tratamentos. Devido a esta importância, os estudos sobre a influência de fatores externos na eficácia dos tratamentos têm vindo a aumentar, como é o caso da infeção causada pela bactéria *H. pylori*.

Estudos recentes têm evidenciado que a presença desta bactéria consegue afetar a resposta do sistema imunitário, alterando a função de células chave do sistema imunitário, como as CD4, os macrófagos, as células T e as células NK. Desta forma, os recentes estudos têm demonstrado que as interações provocadas pela infeção desta bactéria levam à diminuição da eficácia de imunoterapias contra o cancro.

A melhor compreensão dos mecanismos que levam à redução da eficácia de imunoterapias induzido pela infeção por *H. pylori* pode ter um papel chave na identificação de novas abordagens terapêuticas que promovam uma melhor resposta imune contra o tumor.

Desta forma, talvez seja possível, no futuro, compreendendo estes mecanismos, aprimorar a eficácia de imunoterapias, aumentando as chances no sucesso do tratamento de doenças oncológicas, visando o aumento da qualidade de vida e melhorando o prognóstico de milhões de pessoas em todo o mundo.

## 8. Referências Bibliográficas

1. NATIONAL CANCER INSTITUTE - **Cancer Treatment** [Consult. 24 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>
2. FARKONA, Sofia; DIAMANDIS, Eleftherios P.; BLASUTIG, Ivan M. - Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? **BMC Medicine**. ISSN 17417015. 14:1 (2016). doi: 10.1186/s12916-016-0623-5.
3. OSTER, Paul *et al.* - The Efficacy of Cancer Immunotherapies Is Compromised by *Helicobacter pylori* Infection. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 13:2022). doi: 10.3389/fimmu.2022.899161.
4. YOO, Ji Youn *et al.* - Gut microbiota and immune system interactions. **Microorganisms**. ISSN 20762607. 8:10 (2020) 1–22. doi: 10.3390/microorganisms8101587.
5. ZHANG, Xiaozhou; ARNOLD, Isabelle C.; MÜLLER, Anne - Mechanisms of persistence, innate immune activation and immunomodulation by the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. **Current Opinion in Microbiology**. ISSN 18790364. 54:2020) 1–10. doi: 10.1016/j.mib.2020.01.003.
6. **What Is Cancer? - NCI** - [Consult. 11 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
7. BRAY, Freddie *et al.* - Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. ISSN 1542-4863. 68:6 (2018) 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
8. **Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund International** - [Consult. 11 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data>
9. **Cancro** - [Consult. 11 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/cancro>
10. **Tipos de tratamento do cancro** - [Consult. 11 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancro>
11. ROSTAMIZADEH, Leila *et al.* - Recent advances in cancer immunotherapy: Modulation of tumor microenvironment by Toll-like receptor ligands. **BioImpacts**. ISSN 22285660. 12:3 (2022) 261–290. doi: 10.34172/bi.2022.23896.
12. RAHMAN, Md Mominur *et al.* - Emerging Management Approach for the Adverse Events of Immunotherapy of Cancer. **Molecules**. ISSN 14203049. 27:12 (2022). doi: 10.3390/molecules27123798.

13. RILEY, Rachel S. *et al.* - Delivery technologies for cancer immunotherapy. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741784. 18:3 (2019) 175–196. doi: 10.1038/s41573-018-0006-z.
14. BERRAONDO, Pedro *et al.* - Cytokines in clinical cancer immunotherapy. **British Journal of Cancer**. ISSN 15321827. 120:1 (2019) 6–15. doi: 10.1038/s41416-018-0328-y.
15. JIANG, Tao; ZHOU, Caicun; REN, Shengxiang - Role of IL-2 in cancer immunotherapy. **OncImmunity**. ISSN 2162402X. 5:6 (2016). doi: 10.1080/2162402X.2016.1163462.
16. LIU, Jian *et al.* - Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. **Journal of Hematology and Oncology**. ISSN 17568722. 15:1 (2022). doi: 10.1186/s13045-022-01247-x.
17. ZHANG, Cheng *et al.* - Engineering CAR-T cells. **Biomarker Research**. ISSN 20507771. 5:1 (2017). doi: 10.1186/s40364-017-0102-y.
18. STERNER, Robert C.; STERNER, Rosalie M. - CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. **Blood Cancer Journal**. ISSN 20445385. 11:4 (2021). doi: 10.1038/s41408-021-00459-7.
19. KHALIL, Danny N. *et al.* - The future of cancer treatment: Immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. **Nature Reviews Clinical Oncology**. ISSN 17594782. 13:5 (2016) 273–290. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.25.
20. STAMBROOK, Peter J.; MAHER, John; FARZANEH, Farzin - Cancer immunotherapy: Whence and whither. **Molecular Cancer Research**. ISSN 15573125. 15:6 (2017) 635–650. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0427.
21. SHIRAVAND, Yavar *et al.* - Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. **Current Oncology**. ISSN 17187729. 29:5 (2022) 3044–3060. doi: 10.3390/curroncol29050247.
22. SINGH, Raghwendra Pratap; BASHIR, Hilal; KUMAR, Rashmi - Emerging role of microbiota in immunomodulation and cancer immunotherapy. **Seminars in Cancer Biology**. ISSN 10963650. 70:2021) 37–52. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.06.008.
23. VÉTIZOU, Marie *et al.* - Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. **Science**. ISSN 10959203. 350:6264 (2015) 1079–1084. doi: 10.1126/science.aad1329.
24. ROUTY, Bertrand *et al.* - Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors Disponível em: <http://science.sciencemag.org>

25. CHENG, Wing Yin; WU, Chun Ying; YU, Jun - The role of gut microbiota in cancer treatment: Friend or foe? **Gut**. ISSN 14683288. 69:10 (2020) 1867–1876. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321153.
26. ELKRIEF, A. *et al.* - The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: A new independent prognostic factor? **Annals of Oncology**. ISSN 15698041. 30:10 (2019) 1572–1579. doi: 10.1093/annonc/mdz206.
27. OSTER, Paul *et al.* - Helicobacter pylori infection has a detrimental impact on the efficacy of cancer immunotherapies. **Gut**. ISSN 14683288. 71:3 (2022) 457–466. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323392.
28. BAJ, Jacek *et al.* - Helicobacter pylori virulence factors—mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. **Cells**. ISSN 20734409. 10:1 (2021) 1–37. doi: 10.3390/cells10010027.
29. ANSARI, Shamshul; YAMAOKA, Yoshio - Helicobacter pylori virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. **Toxins**. ISSN 20726651. 11:11 (2019). doi: 10.3390/toxins11110677.
30. SILVIA POP, Corina - Helicobacter pylori infection: old and new
31. BAJ, Jacek *et al.* - Helicobacter pylori virulence factors—mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. **Cells**. ISSN 20734409. 10:1 (2021) 1–37. doi: 10.3390/cells10010027.
32. KAO, Cheng Yen; SHEU, Bor Shyang; WU, Jiunn Jong - Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. **Biomedical Journal**. ISSN 23194170. 39:1 (2016) 14–23. doi: 10.1016/j.bj.2015.06.002.
33. DENG, Ruiyi *et al.* - Effects of helicobacter pylori on tumor microenvironment and immunotherapy responses. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 13:2022). doi: 10.3389/fimmu.2022.923477.
34. POOROLAJAL, Jalal *et al.* - Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiology and Health**. ISSN 20927193. 42:2020). doi: 10.4178/epih.e2020004.
35. SHI, Yanyan *et al.* - Effect of Helicobacter pylori on immunotherapy is gaining more attention. **Helicobacter**. ISSN 15235378. 27:5 (2022). doi: 10.1111/hel.12925.
36. SONG, Zhi Qiang; ZHOU, Li Ya - Helicobacter pylori and gastric cancer: Clinical aspects. **Chinese Medical Journal**. ISSN 25425641. 128:22 (2015) 3101–3105. doi: 10.4103/0366-6999.169107.

37. TONNEAU, Marion *et al.* - Helicobacter pylori serology is associated with worse overall survival in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. **OncolImmunology**. ISSN 2162402X. 11:1 (2022). doi: 10.1080/2162402X.2022.2096535.
38. YANG, Jinpu *et al.* - Roles of Plasmacytoid Dendritic Cells in Gastric Cancer. **Frontiers in Oncology**. ISSN 2234943X. 12:2022). doi: 10.3389/fonc.2022.818314.
39. MCGEE, Matthew D. *et al.* - A pharyngeal jaw evolutionary innovation facilitated extinction in Lake Victoria cichlids. **Science**. ISSN 10959203. 350:6264 (2015) 1077–1079. doi: 10.1126/science.aab0800.
40. KAO, John Y. *et al.* - Helicobacter pylori Immune Escape Is Mediated by Dendritic Cell-Induced Treg Skewing and Th17 Suppression in Mice. **Gastroenterology**. ISSN 00165085. 138:3 (2010) 1046–1054. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.043.
41. TEYMOURNEJAD, Omid *et al.* - In Vitro Suppression of Dendritic Cells by Helicobacter pylori OipA. **Helicobacter**. ISSN 15235378. 19:2 (2014) 136–143. doi: 10.1111/hel.12107.
42. KÄBISCH, Romy *et al.* - Helicobacter pylori  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase Induces Tolerogenic Human Dendritic Cells by Activation of Glutamate Receptors. **The Journal of Immunology**. ISSN 0022-1767. 196:10 (2016) 4246–4252. doi: 10.4049/jimmunol.1501062.
43. GAMBARDELLA, V. *et al.* - The role of tumor-associated macrophages in gastric cancer development and their potential as a therapeutic target. **Cancer Treatment Reviews**. ISSN 15321967. 86:2020). doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102015.
44. ALLEN, Lee-Ann H.; SCHLESINGER, Larry S.; KANG, Byoung - Virulent Strains of Helicobacter pylori Demonstrate Delayed Phagocytosis and Stimulate Homotypic Phagosome Fusion in Macrophages Disponível em: <http://www.jem.org>
45. MENAKER, Rena J.; CEPONIS, Peter J. M.; JONES, Nicola L. - Helicobacter pylori Induces Apoptosis of Macrophages in Association with Alterations in the Mitochondrial Pathway. **Infection and Immunity**. ISSN 00199567. 72:5 (2004) 2889–2898. doi: 10.1128/IAI.72.5.2889-2898.2004.
46. DUAN, Zhaojun; LUO, Yunping - Targeting macrophages in cancer immunotherapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. ISSN 20593635. 6:1 (2021). doi: 10.1038/s41392-021-00506-6.
47. WALDMAN, Alex D.; FRITZ, Jill M.; LENARDO, Michael J. - A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. **Nature Reviews Immunology**. ISSN 14741741. 20:11 (2020) 651–668. doi: 10.1038/s41577-020-0306-5.
48. WÜSTNER, Stefanie *et al.* - Helicobacter pylori  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase impairs T-lymphocyte function by compromising metabolic adaptation through inhibition of cMyc and

IRF4 expression. **Cellular Microbiology**. ISSN 14625822. 17:1 (2015) 51–61. doi: 10.1111/cmi.12335.

49. ZABALETA, Jovanny *et al.* - Helicobacter pylori Arginase Inhibits T Cell Proliferation and Reduces the Expression of the TCR  $\zeta$ -Chain (CD3 $\zeta$ ) . **The Journal of Immunology**. ISSN 0022-1767. 173:1 (2004) 586–593. doi: 10.4049/jimmunol.173.1.586.

50. WU, Jian *et al.* - Helicobacter urease suppresses cytotoxic CD8<sup>+</sup>T-cell responses through activating Myh9-dependent induction of PD-L1. **International Immunology**. ISSN 14602377. 33:9 (2021) 491–504. doi: 10.1093/intimm/dxab044.

51. DAS, Soumita *et al.* - Expression of B7-H1 on Gastric Epithelial Cells: Its Potential Role in Regulating T Cells during Helicobacter pylori Infection. **The Journal of Immunology**. ISSN 0022-1767. 176:5 (2006) 3000–3009. doi: 10.4049/jimmunol.176.5.3000.

52. RASKOV, Hans *et al.* - Natural Killer Cells in Cancer and Cancer Immunotherapy. **Cancer Letters**. ISSN 18727980. 520:2021) 233–242. doi: 10.1016/j.canlet.2021.07.032.

53. ITO, Yuki *et al.* - Helicobacter pylori cholesteryl  $\alpha$ -glucosides contribute to its pathogenicity and immune response by natural killer T cells. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 8:12 (2013). doi: 10.1371/journal.pone.0078191.