



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Guerreiro Contente

Relatórios de Estágios sob a orientação da Dra. Soraia Costa e da Dra. Márcia Silva, e Monografia intitulada “Processos inflamatórios conducentes ao cancro do estômago: prevenção e terapêutica” sob orientação da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Guerreiro Contente

Relatórios de Estágios sob a orientação da Dra. Soraia Costa e da Dra. Márcia Silva, e
Monografia intitulada “Processos inflamatórios conducentes ao cancro do estômago:
prevenção e terapêutica” sob orientação da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes
Roleira referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2023

Eu, Catarina Guerreiro Contente, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018305615, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Processos inflamatórios conducentes ao cancro do estômago: prevenção e terapêutica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda 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, 5 de setembro de 2023.



(Catarina Guerreiro Contente)

Agradecimentos

Aos meus **pais**, por me apoiarem nos bons e maus momentos e por me incentivarem sempre a aprender mais e a perseguir os meus sonhos. Às minhas **irmãs**, pelos conselhos e pela preocupação.

Aos meus sobrinhos, **Joana, Francisco, Maria Inês e Lourenço**, por todas as brincadeiras que me fazem levar a vida com mais leveza e por me darem carinho e força ao longo desta caminhada.

Ao **Miguel**, o meu porto de abrigo, pelo apoio incondicional e por toda a motivação e carinho que me dá todos os dias. Obrigada por estares ao meu lado sempre. És casa.

Ao **Zé**, por ter sido o conforto no desconhecido ao longo dos últimos 5 anos. Por me abrir sempre a porta do lado para comemorar alegrias e amparar tristezas. O melhor amigo que Coimbra me deu e que levo comigo para a vida.

À **Jessica**, por não me deixar desistir nunca. Por mais anos que passem, há coisas que não mudam.

Aos **amigos** que deixei em Castro e a todos os amigos que conheci por Coimbra, que se tornaram imprescindíveis para esta caminhada.

À **Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira** por toda a ajuda e atenção que teve comigo.

A toda a equipa da **Farmácia Estácio** e da **DGRM**, por toda a ajuda e dedicação que me fizeram aprender de forma progressiva nesta etapa final do meu percurso, o meu obrigada.

E por último, mas não menos importante, a ti **Coimbra!** Por me acolheres e me ensinares tanto. Levo-te no coração com tamanha saudade.

A todos o meu mais sincero obrigada!

“Be less curious about people and more curious about ideias.”

Marie Curie

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	9
2. Farmácia Estácio.....	9
3. Análise SWOT.....	10
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	10
3.1.1 Localização da farmácia e heterogeneidade de utentes.....	10
3.1.2 Integração na equipa técnica	11
3.1.3 Metodologia <i>Kaizen</i>	11
3.1.4 Diversidade de produtos de dermocosmética.....	11
3.1.5 Produção de medicamentos manipulados.....	12
3.1.6 Avaliações cardiovasculares.....	12
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	13
3.2.1 Associação da aprendizagem teórica no contexto prático	13
3.2.2 Ausência de balcões suficientes para realizar atendimentos.....	13
3.2.3 Dificuldade em alguns atendimentos em línguas estrangeiras	13
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	14
3.3.1 Formação contínua relativa a aconselhamento farmacêutico.....	14
3.3.2 Agilização da distribuição de tarefas.....	14
3.3.3 Capacidade de comunicação em diversos línguas	14
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	15
3.4.1 Produtos esgotados ou rateados	15
3.4.2 Alteração de preços constante	15
3.4.3 9 Jgh.bVUXY'ci hfcg'WbuJg'XY'j YbXUXY'A B GF A g'VzbWzffYbVUJg'W'a 'U: Ufa zVU 7ca i bJzrfJU'.....	15
4. Casos Práticos	16
5. Conclusão	18
6. Referências Bibliográficas	19

Parte II – Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

1. Introdução.....	23
2. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos – DGRM	24
3. Análise SWOT.....	25
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	25
3.1.1 Visão abrangente das áreas de intervenção da DGRM.....	25
3.1.2 Análise de notificações de suspeitas de RAM.....	26
3.1.3 Comunicação com Entidades externas.....	26
3.1.4 Revisão de DHPC e Materiais Educacionais.....	26
3.1.5 Desenvolvimento de artigos científicos e outras publicações	27
3.1.6 Participação em Congressos	27
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	28
3.2.1 Monotonia nas tarefas propostas e falta de recursos humanos	28
3.2.2 Carência de planeamento das atividades propostas	28
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	28
3.3.1 Maior diversidade de atividades desenvolvidas	28

3.3.2	Plano de estágio organizado	28
3.4	Ameaças (<i>Threats</i>).....	29
3.4.1	Demora na resposta de processos	29
4.	Conclusão	29
5.	Referências Bibliográficas	30

Parte III – Monografia: "Processos inflamatórios conducentes ao cancro do estômago: prevenção e terapêutica"

	Lista de Abreviaturas	32
	Resumo.....	33
	Abstract.....	34
1.	Introdução.....	35
2.	Inflamação e cancro	36
3.	Cancro do estômago.....	37
3.1	Epidemiologia e mortalidade.....	37
3.2	Fisiopatologia.....	39
3.2.1	Subtipos.....	39
4.	Fatores de risco	41
4.1	Fatores de risco não modificáveis.....	41
4.2	Fatores de risco modificáveis	42
5.	Prevenção e diagnóstico	47
6.	Tratamento.....	50
6.1	Cirurgia.....	50
6.2	Quimioterapia.....	50
6.3	Radioterapia	54
6.4	Imunoterapia	54
7.	Conclusão	56
8.	Referências Bibliográficas	57

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob Orientação da Dra. Soraia Costa

Farmácia Estácio – Lisboa

Janeiro a abril de 2023

Lista de Abreviaturas

COE	Contraceção oral de emergência
FE	Farmácia Estácio
FEX	Farmácia Estácio Xabregas
IMC	Índice de massa corporal
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PDCA	<i>Plan – Do – Check – Act</i>
PVP	Preço de venda ao público
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

Tradicionalmente, a atividade das farmácias de oficina assentava em quatro dimensões fundamentais: produção, armazenamento, cedência e aconselhamento sobre medicamentos. As funções de produção de medicamentos foram progressivamente transferidas para a indústria farmacêutica, atualmente responsável pela grande maioria dos medicamentos que integram o arsenal terapêutico, fazendo com que o armazenamento tenha passado, fundamentalmente, para a rede de distribuição grossista.

As farmácias passaram então a centrar a sua atividade na cedência de medicamentos e no aconselhamento sobre a sua utilização, alargando, simultaneamente, o seu espetro de atividade através da oferta de um leque variado de serviços onde se incluem, a título de exemplo, testes laboratoriais, consultas de nutrição e o apoio ao acompanhamento de doenças crónicas, através da medição da pressão arterial e da glicémia. Incluem ainda outros produtos para venda, que embora possam ser considerados de saúde e bem-estar, não são medicamentos.

Apesar disso, algumas farmácias desenvolvem ainda medicamentos manipulados, personalizados de acordo com as necessidades de cada utente, como é o caso da Farmácia Estácio (FE), razão que me motivou a escolher este grupo para realizar o meu estágio curricular.

2. Farmácia Estácio

Situada presentemente na Praça dos Restauradores, em Lisboa, a FE foi originalmente fundada em 1883 no Rossio por Emílio Augusto Faria Estácio, Farmacêutico formado pela Universidade de Coimbra. Posteriormente em 2011, foi fundada a Farmácia Estácio de Xabregas (FEX), com o objetivo de prestar apoio à comunidade deste bairro.

Para além da produção de manipulados, atualmente feita em Xabregas, a FE distingue-se pela diferenciação de produtos para a saúde e bem-estar e pela diferenciação de serviços prestados ao utente.

A direção técnica da FE é assumida pela Dra. Soraia Costa, que em conformidade com os padrões de qualidade dirige uma equipa composta por farmacêuticos e técnicos qualificados e capazes de prestar um serviço de excelência.

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma forma de avaliar as vantagens e desvantagens do estágio curricular numa perspetiva abrangente, onde são analisados pontos fortes e pontos fracos da aprendizagem adquirida ao longo dos 4 meses de estágio em Farmácia Comunitária.

Pontos Fortes (Strengths)

- Localização da farmácia e heterogeneidade de utentes;
- Integração na equipa técnica;
- Metodologia *Kaizen*;
- Diversidade de produtos de dermocosmética;
- Produção de medicamentos manipulados.
- Avaliações cardiovasculares

Pontos Fracos (Weaknesses)

- Associação da aprendizagem teórica no contexto prático;
- Ausência de balcões suficientes para realizar atendimentos;
- Dificuldade em alguns atendimentos em línguas estrangeiras.

Oportunidades (Opportunities)

- Formação contínua relativa a aconselhamento farmacêutico;
- Agilização da distribuição de tarefas;
- Capacidade de comunicação em diversas línguas.

Ameaças (Threats)

- Produtos rateados ou esgotados;
- Alteração de preços constante;
- Existência de outros canais de venda de MNSRMs, concorrenciais com a Farmácia Comunitária.

3.1 Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1 Localização da farmácia e heterogeneidade de utentes

Localizada no coração de Lisboa, numa zona altamente turística, a FE distingue-se pela heterogeneidade de utentes. Contemplando utentes de diferentes faixas etárias, nacionalidades e culturas, cada atendimento implica a adaptação do discurso a cada situação, tendo em conta todos estes fatores.

Sendo a maioria dos utentes turistas, o mais procurado são soluções rápidas para patologias comuns, tais como gripes e constipações, obstipação e diarreia, enjoos do movimento, alergias, dor de garganta e cefaleias. Para além disso, a FE assiste também os utentes que trabalham e residem na zona, o que proporciona atendimentos bastante diversificados, entre a dispensa de receitas médicas e o aconselhamento farmacêutico, o que me permitiu alargar o meu espetro de conhecimento.

3.1.2 Integração na equipa técnica

A FE é composta por uma equipa de profissionais motivados e preocupados em promover a saúde e bem-estar de cada utente. Dotada de conhecimento técnico e científico atualizado, a equipa técnica da FE promoveu uma aprendizagem de forma contínua e bem estruturada, esclarecendo sempre todas as dúvidas que surgiram ao longo dos 4 meses de estágio, e chamando a atenção acerca de pontos fulcrais para a minha aprendizagem.

Considero que a transmissão de conhecimentos proporcionada pelos membros da equipa técnica da FE foi extremamente enriquecedora para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

3.1.3 Metodologia Kaizen

Com a máxima de melhoria contínua, a FE rege-se pela metodologia *Kaizen*, estruturada para promover a resolução de problemas, de forma a atingir vários objetivos estipulados pela farmácia. Com reuniões 3 vezes por semana, para acompanhamento das vendas, conhecimento de novas campanhas, distribuição de tarefas e estabelecimento de objetivos, considero que esta estratégia é uma mais-valia para garantir a organização da farmácia e do trabalho de cada um, motivando a equipa a trabalhar de forma coesa e esforçada.

Isto ajudou-me a reforçar e manter os valores e ideias transmitidos ao longo do estágio, e a adquirir capacidade de resolução de problemas, sendo na minha opinião uma grande vantagem também na perceção da organização interna da farmácia.

3.1.4 Diversidade de produtos de dermocosmética

Dispondo de um vasto leque de produtos, onde se incluem produtos de higiene oral, produtos veterinários, produtos de puericultura, entre outros, a FE assume destaque na área dos produtos de dermocosmética.

Esta área, cada vez mais procurada e explorada pelo utente, contempla várias gamas e marcas, organizadas consoante o tipo de pele e patologias associadas, tais como o acne e a pele atópica. Assim sendo, cada marca apresenta vários produtos de limpeza, hidratação, anti-envelhecimento, produtos solares, produtos capilares (espuma, champô para diversas condições capilares, máscaras) e cuidados complementares (creme de mãos, desodorizante, espuma de barbear).

O contacto com todos estes produtos permitiu-me fazer atendimentos diversificados nesta área, aconselhando os produtos mais indicados para cada situação, permitindo também fazer a associação de várias gamas diferentes.

3.1.5 Produção de medicamentos manipulados

Com mais de um século de história na produção de manipulados, a FE produz diversos tipos de manipulados de acordo com as necessidades de cada utente. Desde as formulações magistrais, feitas de acordo com prescrição médica, às formulações oficinais, segundo indicações farmacopeicas, cada uma delas é preparada de acordo com as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados e com toda a dedicação da equipa do laboratório, que se situa na FEX.

Esta solução terapêutica é muitas vezes a única possível, tendo em conta que alguns medicamentos em doses específicas não são comercializados, ou se encontram em rutura de stock.

No laboratório foi-me dada oportunidade de aplicar conhecimentos práticos, adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), através da produção de cápsulas de diferentes tamanhos, pomadas, cremes e soluções diversas, para além de conhecer e contactar com imensas matérias-primas e adquirir conhecimentos sobre qualidade e segurança no laboratório. Fiquei ainda a conhecer o sistema operativo das formulações manipuladas, aprendendo a introduzir as fórmulas magistrais e as matérias-primas no mesmo.

3.1.6 Avaliações cardiovasculares

A FE realiza avaliações cardiovasculares com regularidade, junto de empresas parceiras, escolas e em conjunto com outros projetos de ação social. Considero estas ações fulcrais para a proximidade com o utente, ajudando a monitorizar os principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares, através da medição do valor da glicémia, da pressão arterial e do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC).

Para além disso, questionando o utente acerca dos últimos valores de colesterol total foi ainda possível calcular o risco de desenvolver um acidente cardiovascular nos próximos 10 anos¹. Quanto aos utentes fumadores, através do Teste de Fagerström², foi calculado o grau de dependência da nicotina de cada um.

A realização regular de avaliações cardiovasculares com integração dos estagiários nos mesmos foi uma excelente oportunidade para pôr em prática os conhecimentos adquiridos na Faculdade. Através do diálogo com cada um dos utentes, foi possível aconselhá-los da melhor maneira possível e informá-los sobre os seus valores e significado dos mesmos.

3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)

3.2.1 Associação da aprendizagem teórica no contexto prático

Chegando à fase final do MICEF, o estágio curricular em Farmácia Comunitária é um ponto fulcral para a aplicação da aprendizagem teórica em contexto prático. Este processo é menos linear do que parece, uma vez que a matéria lecionada nas aulas ao longo do plano curricular do MICEF muitas vezes não é estritamente necessária no dia-a-dia da Farmácia Comunitária. A dificuldade da associação do nome comercial do medicamento ao princípio ativo afetou de forma clara alguns dos atendimentos, principalmente quando o utente não tinha a certeza do nome dos medicamentos que costumava tomar.

O aconselhamento de acordo com as necessidades de cada utente por vezes também foi um obstáculo, quer fosse pela dificuldade em explicar os seus sintomas, que variam consoante as perguntas, ou pela dificuldade em assimilar os conhecimentos adquiridos nas várias áreas do aconselhamento farmacêutico.

3.2.2 Ausência de balcões suficientes para realizar atendimentos

Uma vez que o número de balcões é condicionado, os estagiários estão dependentes do facto de haver um balcão disponível para fazer atendimentos. Sendo que isto não se verifica sempre, existiram vários atendimentos aos quais pude apenas assistir, reduzindo assim a quantidade de aconselhamentos feitos.

Apesar disto, efetuei bastantes atendimentos, o que me permitiu consolidar os meus conhecimentos e, conseqüentemente, sentir-me mais confiante para os fazer com cada vez mais autonomia.

3.2.3 Dificuldade em alguns atendimentos em línguas estrangeiras

Sendo a maioria dos utentes da FE de outras nacionalidades, por vezes a comunicação entre o Farmacêutico e o Utente torna-se difícil, sobretudo com os utentes que não entendem a língua inglesa. Nestes casos em específico encontrei algumas dificuldades em compreender as necessidades de cada um deles de forma a aconselhá-los da melhor maneira possível.

Outra questão que se levanta, derivada da grande afluência de utentes de outras nacionalidades na farmácia, é descobrir que medicamento equivale ao pedido, pois muitas vezes pedem medicamentos com nomes comerciais locais, que não são comercializados em Portugal, e é necessário verificar a que substância ativa correspondem e se efetivamente são comercializados na dose pedida no nosso país.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Formação contínua relativa a aconselhamento farmacêutico

Segundo o Artigo 14º do Capítulo II do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, um dos deveres do Farmacêutico é que “deve promover a atualização permanente dos seus conhecimentos técnicos e científicos”, de forma a prestar os melhores cuidados de saúde possíveis, de acordo com as orientações científicas mais atuais.

Deste modo, e para colmatar as dificuldades sentidas em relação à aplicação dos conhecimentos teóricos em contexto prático, o estudo contínuo de temáticas relativas ao aconselhamento farmacêutico, de fontes certificadas e com evidência científica, seria uma boa oportunidade de melhoria. Além disso, o enriquecimento acrescentado por toda a equipa técnica da FE foi ao longo do tempo de estágio, uma grande alavanca para melhorar a qualidade dos meus atendimentos e do aconselhamento ao utente.

3.3.2 Agilização da distribuição de tarefas

Para colmatar a falta de balcões disponíveis, a organização dos horários e da quantidade de pessoas em cada turno é uma mais-valia, bem como a distribuição de tarefas de forma racional.

Para mecanizar este processo, existe na FE um quadro Plan – Do – Check – Act (PDCA), bem como um quadro de tarefas com as responsabilidades de cada um a cada dia da semana, mas algumas vezes com a quantidade de atendimentos que precisam de ser feitos, não é possível cumprir todos estes planos à risca, gerando por vezes alguma entropia.

3.3.3 Capacidade de comunicação em diversas línguas

Nos dias que correm, a compreensão da língua inglesa é um ponto fundamental para o dia-a-dia de muitos trabalhos, principalmente no atendimento ao público, e numa zona tão movimentada e turística da capital, como é a zona dos Restauradores.

Assim sendo, para atender aos pedidos dos utentes de outras nacionalidades, é naturalmente importante ter a capacidade de comunicar através de outros idiomas. Desta forma os atendimentos são mais rápidos e assertivos, fazendo ainda com que o cliente se sinta compreendido por parte do profissional de saúde que o atende.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Produtos esgotados ou rateados

Ao longo dos 4 meses de estágio, a lista de medicamentos indisponíveis e de medicamentos rateados (*i.e.*, medicamentos com quantidade limitada disponível para entrega nas Farmácias por parte dos armazenistas) aumentou consideravelmente. Ficando comprometida a Saúde de quem precisa dessa medicação, os utentes vêm-se obrigados a saltar de farmácia em farmácia na esperança de que alguma delas tenha o medicamento de que precisam diariamente. Contudo, apesar da principal causa apontada para a falta de medicamentos ser a exportação paralela, existem outros fatores que condicionam o acesso a estes medicamentos.

Com esta carência crescente de medicamentos, muitas vezes não é possível responder da melhor forma às necessidades do utente, apesar de não depender diretamente do modo de atuação da Farmácia em questão.

3.4.2 Alteração de preços constante

Para além dos medicamentos esgotados e rateados, nos últimos meses a maioria dos medicamentos tem também vindo a sofrer alterações de preços, o que faz com que a atenção na receção de encomendas e na dispensa do medicamento tenha de ser redobrada para que não haja discrepâncias entre o Preço de Venda ao Público (PVP) rececionado e o PVP de dispensa ao utente.

Isto faz com que muitas vezes o utente desista da venda por achar que vai encontrar o mesmo medicamento mais barato noutra farmácia, por não entender que a alteração é a nível do fornecedor e a nível nacional. Outras vezes, na compra de duas caixas do mesmo medicamento com preços diferentes, o utente sente-se um pouco apreensivo, por cada caixa ter um preço diferente, apesar de serem do mesmo medicamento.

3.4.3 Existência de outros canais de venda de MNSRMs, concorrenciais com a Farmácia Comunitária

Com o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto³, passou a ser permitida a venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) fora das farmácias, apesar de apenas com a supervisão de um farmacêutico ou técnico de farmácia, de acordo com o artigo 2º.

Mais tarde, com o Decreto-Lei n.º 238/2007, de 19 de junho⁴, a lista de medicamentos com a classificação de MNSRM foi alargada, “de forma a abranger medicamentos que, por serem similares de outros com o mesmo estatuto, devem como tal ser classificados.”

A alteração da legislação provocou uma desvalorização da profissão farmacêutica, devido a uma maior oferta de estabelecimentos onde passou a ser possível comprar medicamentos. Para além disso, o preço dos medicamentos “cuja comercialização pode ser efetuada fora de

farmácias” obedece a um regime de preços livre, o que gera uma discrepância de preços, devido às melhores condições de compra das grandes superfícies, o que leva os utentes a comprar os medicamentos e outros produtos fora das farmácias.

4. Casos Práticos

Caso Prático I

JO, sexo masculino, 82 anos, presumivelmente diabético (com histórico de dispensa de Janumet 1000/50 mg⁵ – metformina/sitagliptina), vai à Farmácia levantar uma receita de Preterax 10/2,5 mg⁶ (perindopril/indapamida), medicamento que toma habitualmente. Alega tomar 4 comprimidos ao pequeno-almoço há cerca de 2 meses, e que desde então tem vindo a sentir-se muito tonto e com tendência a cair durante a marcha.

Através do sistema operativo da Farmácia, confirmámos que a última dispensa do medicamento para este utente na mesma foi efetivamente há 2 meses, via receita sem papel que especificava uma posologia de 1 comprimido após o pequeno-almoço, ao invés do regime posológico seguido pelo doente.

Notada uma potencial dificuldade do utente em explicar a situação posteriormente no hospital de forma correta, e tendo em conta os sintomas relatados, procedeu-se à medição da PA, após 5 minutos de repouso, com os resultados de 128/58 mmHg.

De acordo com a guideline “2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension” da Sociedade Europeia de Cardiologia para a pressão arterial⁷, os objetivos terapêuticos são em todos os doentes diabéticos e hipertensos de Pressão Arterial Diastólica (PAD) <80 mmHg, mas não >70 mmHg. Nestes doentes, acrescido o facto de serem idosos, a Pressão Arterial Sistólica (PAS) deve estar entre os 130 e 139 mmHg. Levando isto em linha de conta, os valores apresentados pelo utente são demasiado baixos, o que levou a diretora técnica da farmácia a escrever uma carta endereçada ao médico a expor a situação, pedindo que o utente em questão fosse visto.

Contactado o utente uma semana depois, o mesmo referiu que lhe foram prescritas análises no hospital, além de reforçarem a posologia de apenas 1 comprimido por dia, que se encontra a cumprir desde então, referindo que deixou de sentir tonturas e dificuldades na marcha. Foi ainda informado pelo médico para monitorizar a sua PA sem que lhe fosse especificada uma frequência, contudo a Farmácia transmitiu-lhe para medir mais do que uma vez por semana ou se não se sentisse bem, para garantir que permanece nos valores alvo.

Caso Prático 2

BS, sexo feminino, 26 anos, vai à Farmácia e alega ter tido uma relação desprotegida há algumas horas e que precisa de uma pílula do dia seguinte. Após colocar as questões necessárias à venda do medicamento, percebi que a utente no último ano não tinha recorrido a Contraceção Oral de Emergência (COE) e que desde a última menstruação não tinha tido nenhuma relação sexual desprotegida para além da referida. Percebi ainda que o método anticoncepcional usado era o implante contraceutivo e questionei porque precisava de COE uma vez que já tomava medidas de contraceção, ao que obtive a resposta de que a utente tinha tomado antibiótico na semana anterior. Tendo todas estas variáveis em conta, dispensei o contraceutivo de emergência Ivolen 1,5 mg⁸ (levonorgestrel) e informei a utente sobre a posologia, precauções e possíveis efeitos secundários do medicamento.

Caso Prático 3

FP, sexo feminino, 53 anos, vai à Farmácia levantar uma receita médica com alterações na medicação habitual. A utente alega que há 4 dias teve um episódio de crise hipertensiva com necessidade de recorrer às urgências hospitalares. Habitualmente toma Co-Diovan 80 mg/12,5 mg⁹ (valsartan/hidroclorotiazida), Captopril 25 mg¹⁰ (em SOS) e Alprazolam 0,25 mg¹¹. Refere ainda que antes desta terapêutica ser instituída, durante 2 ou 3 anos tomou apenas Coversyl¹² (perindopril), e que se sentia muito melhor. Após o episódio recente de crise hipertensiva, a terapêutica foi alterada, passando a dose de Co-Diovan (valsartan/hidroclorotiazida) para 160 mg/25 mg, e foi acrescentada à terapêutica a Lercanidipina 20 mg¹³ (1 comprimido à noite).

Com isto a utente apresenta-se confusa com as mudanças de medicação, pois o médico havia-lhe dito que tinha de tomar dois comprimidos de Co-Diovan e que apenas lhe tinha acrescentado um medicamento à terapêutica, apesar de na receita estarem dois.

Depois de recolher todas as informações necessárias para entender o caso, expliquei à utente que os 2 comprimidos de Co-Diovan que o médico disse para tomar seriam os da caixa antiga que ainda tinha em casa, pois a dose tinha sido alterada e a medicação que tinha na receita já tinha essa dose atualizada, e da caixa dispensada iria apenas tomar um comprimido por dia. Em relação à Lercanidipina 20mg, é o medicamento que vai realmente ser introduzido na terapêutica e expliquei à utente que seria para tomar à noite.

Caso Prático 4

GT, sexo masculino, 51 anos, dirige-se à Farmácia com sintomas que descreve como tosse seca (depois de ter começado por ser produtiva), congestão nasal e cefaleia. Alega estar a tomar Antigrippine Trieffect Tosse cápsulas¹⁴ (Paracetamol 500 mg + Guaifenesina 100 mg + Cloridrato de Fenilefrina 6,1 mg) há 2 dias sem melhorias. Após algumas questões percebo que o utente é asmático, motivo pelo qual não lhe pode ser feito o *switch* para um antitussivo alopático. Questionei ainda o utente se tinha mais alguma doença crónica, nomeadamente pressão alta ou problemas de tiróide, o qual me negou qualquer um desses problemas.

Tendo em conta toda esta informação, aconselhei o Bronchodual Solução Oral¹⁵ (7,81 mg de extrato seco de tomilho/ 55,3 mg de extrato líquido de raiz de alteia), 15 mL, 3 vezes por dia, para o alívio da tosse; o Rinerge Solução para inalação por nebulização¹⁶ (0,5 mg/ml cloridrato de oximetazolina), 2 nebulizações em cada narina, 2 vezes por dia, durante no máximo 3 dias; e Paracetamol 500 mg¹⁷ em caso de dor e no máximo 3x/dia durante 3 dias.

Caso Prático 5

LM, sexo masculino, 6 anos, dirige-se à farmácia com os pais por apresentar comichões pelo corpo e várias manchas vermelhas no tronco e braços. Questionei os pais sobre histórico de alergias, que me disseram que já não era a primeira vez e que achavam que a criança estava a fazer alergia às árvores que existem na zona. Após certificar-me que a criança não apresentava dificuldades em respirar, aconselhei Fenistil 1 mg/ml gotas orais¹⁸ (dimetindeno), 15 gotas, 3 vezes por dia.

5. Conclusão

Sendo o Farmacêutico um agente de Saúde Pública, com um papel fundamental na garantia da qualidade dos serviços de saúde prestados a nível nacional, e representando muitas vezes o primeiro contacto do doente com um profissional de saúde, o estágio em Farmácia Comunitária é um ponto fulcral do plano de estudos do MICEF.

A escolha da Farmácia Estácio para realizar o meu estágio curricular permitiu-me consolidar os conhecimentos adquiridos durante todo o meu percurso académico, bem como adquirir novos conhecimentos bastante relevantes para a prática farmacêutica.

6. Referências Bibliográficas

1. SCORE-European Low Risk Chart - [s.d.]. doi: 10.1177/2047487316653709.
2. **Teste de Fagerström** - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em: <https://usf-camelias.min-saude.pt/PublishingImages/Teste de Fagerstrom.pdf>.
3. INFARMED - Decreto-Lei n° 134/2005, de 16 Agosto. 2007).
4. SAÚDE, Ministério Da - Decreto-lei n.º 238 /2007, de 19 de junho. **Diario da Republica**. 2007) 2005–2007.
5. EMA - **Resumo das Características do Medicamento - Janumet 1000/50 mg** [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/janumet-epar-product-information_pt.pdf.
6. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Preterax 10/2,5 mg** [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
7. LAURENT, Stephane *et al.* - 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. [s.d.]. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
8. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Ivolen 1,5mg** [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
9. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Co-Diovan 80/12,5 mg** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
10. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Captopril 25 mg** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
11. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Alprazolam 0,25 mg** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
12. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Coversyl** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
13. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Lercanidipina 20**

mg [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

14. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Antigrippine Trieffect Tosse** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

15. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Bronchodual Solução Oral** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

16. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Rinerge 0,5 mg/ml** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

17. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Paracetamol 500 mg** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

18. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Fenistil 1 mg/ml gotas orais** [Consult. 1 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

PARTE II

Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.



Sob Orientação da Dra. Márcia Silva

Lisboa

Maio a julho de 2023

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
DGRM	Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
DHPC	<i>Direct Healthcare Professional Communication</i>
MMR	Medidas de Minimização do Risco
PASS	<i>Post-Authorisation Safety Studies</i>
PGR	Planos de Gestão de Risco
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PSUSA	<i>Periodic Safety Update Report Single Assessment</i>
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SQG	Sistema de Gestão da Qualidade
TAIM	Titular de Autorização de Introdução no Mercado

I. Introdução

O Infarmed é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde em Portugal, que tem como missão “regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros”¹.

Situado no Parque de Saúde de Lisboa, o Infarmed é a autoridade regulamentar nacional responsável por contribuir para a formulação da política de saúde do nosso país, nomeadamente no que diz respeito aos medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos. Isto é feito através da regulamentação, avaliação, autorização, fiscalização e vigilância de cada uma desta classe de medicamentos e produtos de saúde.

Dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio¹, encontra-se organizado por Órgãos Consultivos e por diferentes Unidades Orgânicas, com funções de negócio e de suporte², como podemos observar na **Figura I**.

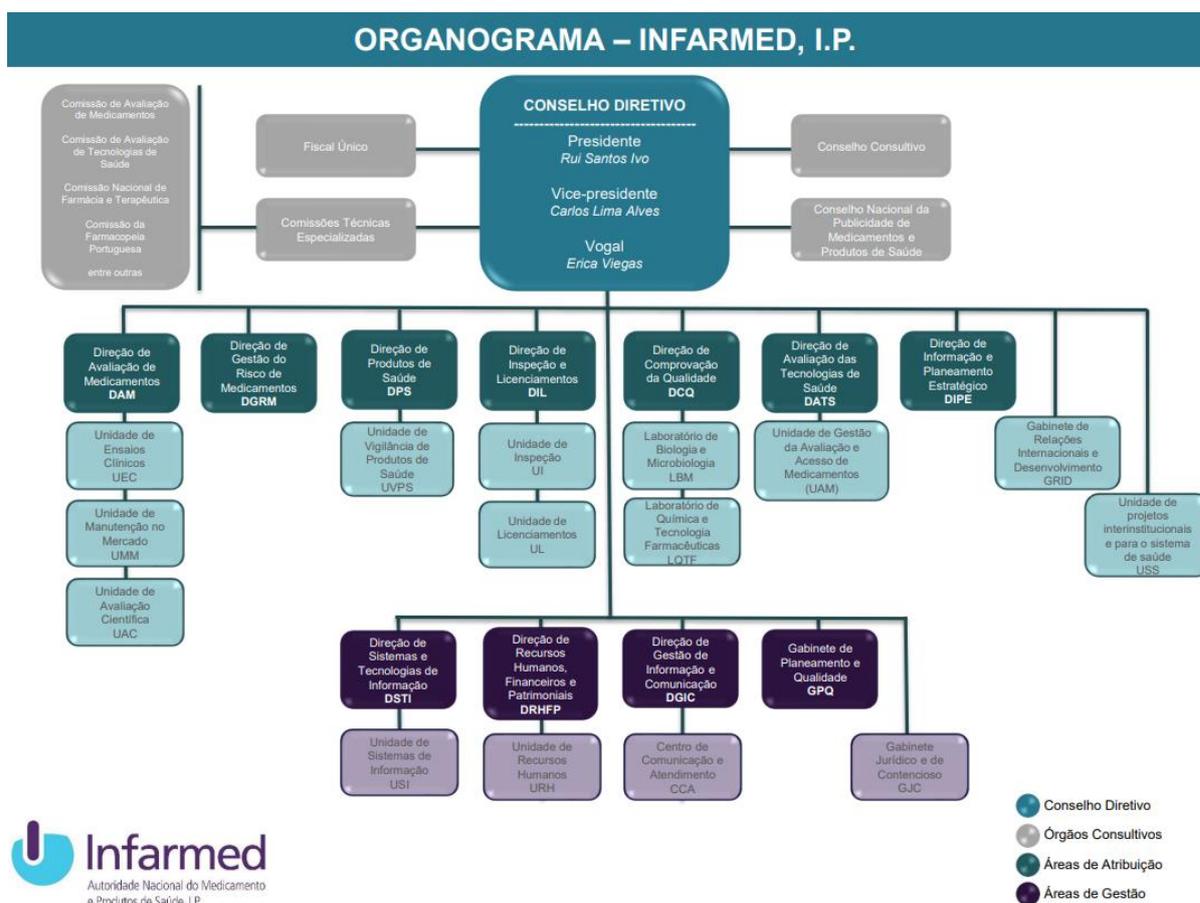


Figura I – Organograma Infarmed².

2. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos – DGRM

A DGRM – Direção de Gestão do Risco de Medicamentos - é composta por duas equipas, a Equipa de Gestão do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e Gestão de Sinais, e a Equipa de Gestão do Risco e Implementação de Medidas de Minimização do Risco (MMR). A primeira, encontra-se responsável por coordenar as Unidades Regionais de Farmacovigilância que recebem, analisam, processam e avaliam as notificações de suspeitas de Reação Adversa Medicamentosa (RAM) adstritas à sua área geográfica; bem como por todos os processos relativos à gestão e pedidos de informação do Portal RAM. Esta equipa também se encontra responsável pela gestão dos processos inerentes à atividade de Gestão de Sinais de Segurança, sejam estes a nível nacional ou europeu. Por sua vez, a Equipa de Gestão do Risco e Implementação de MMR gere e avalia Planos de Gestão de Risco (PGR) de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) e alterações aos mesmos, validação de Materiais Educacionais, *Periodic Safety Update Report Single Assessment* (PSUSA), protocolos e resultados de *Post-Authorisation Safety Studies* (PASS).

Para além disso, ambas as equipas são responsáveis pela componente de investigação em farmacovigilância, pela avaliação mensal dos indicadores operacionais da DGRM e transversais do Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) do Infarmed e pela monitorização quadrimestral das Unidades Regionais de Farmacovigilância.

A deteção e registo de suspeitas de RAM é extremamente importante para caracterizar o perfil de segurança de cada medicamento. Após a sua comercialização, a exposição ao medicamento vai ser alargada a um maior número de indivíduos, cada um deles com características diferentes e patologias distintas, diferenciando-se bastante do grupo de indivíduos selecionados em ambiente controlado para os ensaios clínicos a que o medicamento foi sujeito. Por este motivo, a probabilidade de surgirem RAM que ainda não são conhecidas é maior, sendo que o registo e análise destas deve ser feito para aumentar o conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos, de forma a poder-se minimizar o surgimento de RAM ou o seu impacto na saúde do cidadão, visto algumas reações poderem ser graves e até mesmo fatais.

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma forma de avaliar as vantagens e desvantagens do estágio curricular numa perspetiva abrangente, onde são analisados pontos fortes e pontos fracos da aprendizagem adquirida ao longo dos 3 meses de estágio no Infarmed.

Pontos Fortes (Strengths)

- Visão abrangente das áreas de intervenção da DGRM;
- Análise de notificações de suspeitas de RAM;
- Comunicação com Entidades externas;
- Revisão de DHPC e Materiais Educacionais;
- Desenvolvimento de artigos científicos e outras publicações;
- Participação em Congressos.

Pontos Fracos (Weaknesses)

- Monotonia nas tarefas propostas e falta de recursos humanos;
- Carência de planeamento das atividades propostas.

Oportunidades (Opportunities)

- Maior diversidade de atividades desenvolvidas;
- Plano de estágio organizado.

Ameaças (Threats)

- Demora na resposta de processos.

3.1 Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1 Visão abrangente das áreas de intervenção da DGRM

Nas primeiras semanas de estágio na DGRM fui consciencializada, através de várias formações com os membros da equipa da direção, acerca do funcionamento interno da mesma. Entre outras coisas, aprendi como estava organizado o SNF e como este era monitorizado; como era feita a pesquisa e análise de notificações no Portal RAM, bem como a verificação de duplicados; como era agilizado o processo de gestão de sinal; foram-me também transmitidas noções sobre o PRAC, PGR, PASS, *Periodic Safety Update Report* (PSUR), Materiais Educacionais e *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC).

Ao longo dessas semanas compreendi de forma sucinta os processos e funções pelos quais cada membro da equipa é responsável, sendo isto fundamental para entender aquilo que é feito diariamente na DGRM e para conhecer todas as áreas onde intervém de forma sólida e contínua.

3.1.2 Análise de notificações de suspeitas de RAM

A notificação de suspeita de RAM por parte dos Cidadãos e Profissionais de Saúde é um ponto fulcral para a monitorização da eficácia e segurança de cada medicamento após a sua introdução no mercado. Isto porque as condições específicas e homogêneas em que são realizados os ensaios clínicos não permitem prever como a maioria da população irá reagir a um novo medicamento, sendo importante monitorizar reações não descritas e até mesmo as que já se encontram descritas a nível do Resumo das Características do Medicamento (RCM)/ Folheto Informativo (FI).

Deste modo, através do Portal RAM realizei a monitorização de notificações de suspeitas de reações adversas medicamentosas e também a gestão de notificações duplicadas. Este último ponto é importante para que não seja levantada uma suspeita de Sinal equívoca, por um certo medicamento aparentar ter reportadas demasiadas notificações que não estão descritas ou fora do expectável. Quando isto acontece, é feito um relatório que é discutido e analisado, a nível europeu, no PRAC.

Para além disso, realizei a identificação de notificações sem RAM relacionadas com dispositivos médicos e cosméticos e efetuei a comunicação com o respetivo departamento do Infarmed responsável por estes produtos, de forma a tratarem da notificação.

3.1.3 Comunicação com Entidades externas

O esclarecimento de dúvidas relacionadas com notificações provenientes de Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM), de forma a regularizar notificações mal codificadas, é crucial para o tratamento correto destas. Exemplos disso são notificações sem uma RAM válida ou com falta de informação imprescindível para considerar a própria notificação válida, pois os 4 critérios são: identificação do notificador, do doente, do medicamento suspeito e da RAM associada ao medicamento, e na falta de qualquer um deles a notificação é considerada inválida.

Deste modo, foi-me atribuído o tratamento de alguns casos em que era necessário esclarecer questões relevantes com os TAIM, o que me mostrou que a comunicação com estes é crucial para a farmacovigilância.

3.1.4 Revisão de DHPC e Materiais Educacionais

As DHPC são documentos importantes para dar a conhecer aos profissionais de saúde informações relevantes sobre: uma suspensão, retirada ou revogação de uma autorização de introdução no mercado por razões de segurança; uma alteração importante, por exemplo,

uma restrição da indicação, uma nova contraindicação ou uma alteração da dose recomendada; uma escassez no fornecimento de medicamentos; ou problemas de qualidade com um medicamento³. Os Materiais Educacionais são destinados a informar e alertar “profissionais de saúde envolvidos na prescrição, dispensa ou administração do medicamento, e também os doentes e/ou cuidadores”⁴ sobre riscos ou potenciais riscos do medicamento, constituindo assim uma das MMR adicionais implementadas pelos TAIM em concordância com o Infarmed.

Assim sendo, as DHPC e Materiais educacionais têm de ser revistos e aprovados pelo Infarmed, tarefa que tive oportunidade de realizar.

3.1.5 Desenvolvimento de artigos científicos e outras publicações

A vontade de adquirir novos conhecimentos científicos e de saber mais sobre diversas temáticas é uma virtude importante para quem trabalha na área da ciência, por ser importante a constante atualização sobre as últimas descobertas realizadas nas suas áreas de interesse. Neste âmbito, e em estreita colaboração com o Centro de Documentação Técnica e Científica (CTDC) – Biblioteca, realizei pesquisas bibliográficas diversas que colmataram com a elaboração de artigos científicos e de um artigo para o Boletim de Farmacovigilância.

Isto permitiu-me desenvolver as minhas competências de pesquisa, seleção de artigos e de informação relevante, contribuindo ainda para a evolução do meu nível de inglês escrito. Não só a aprendizagem feita em termos de pesquisa científica, mas também a estimulação pelo espírito crítico serão certamente uma mais-valia para o meu futuro profissional e pessoal.

3.1.6 Participação em Congressos

A possibilidade de assistir ao “II Seminario Iberoamericano de farmacovigilancia y farmacoepidemiología”, que se realizou nos dias 19,20 e 21 de junho de forma remota, permitiu-me ter uma perspetiva global de como funcionam os sistemas de farmacovigilância nos diferentes países da América Latina.

Assisti ainda ao “Fórum Reguladores”, em Évora no dia 4 de julho, organizado pelo Infarmed. Evento onde foram discutidos assuntos relevantes sobre o papel do regulador e a importância dos processos colaborativos entre as diferentes entidades reguladoras.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Monotonia nas tarefas propostas e falta de recursos humanos

Ao longo dos 3 meses de estágio no Infarmed foram-me dados a conhecer a maioria dos processos que são diariamente realizados na DGRM, no entanto e apesar disso, a diversidade de tarefas que realizei foi reduzida, acabando por fazer muitas vezes a mesma tarefa ao longo dos dias.

A curta duração do estágio e a falta de disponibilidade apresentada pelos membros da DGRM para me acompanhar em tarefas diferentes, com maior responsabilidade e mais complexas, também contribuiu para este ponto fraco do estágio. Deste modo, e pela falta de recursos humanos, fui encarregue de tarefas muito repetitivas, estimulando pouco a minha aprendizagem em áreas que podiam ter sido mais desenvolvidas.

3.2.2 Carência de planeamento das atividades propostas

Notou-se uma falta de seguimento nas atividades propostas, consequência também do ponto anterior e da falta de tempo para a carga de trabalho existente na direção onde realizei o estágio. Isto revelou-se uma dificuldade na medida em que para realizar algumas tarefas era necessário esclarecer dúvidas, que acabavam por não ser esclarecidas no momento, gerando alguma entropia na fluidez com que realizava as mesmas.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Maior diversidade de atividades desenvolvidas

Uma maior disponibilidade por parte dos membros da DGRM, iria permitir uma maior diversidade de atividades desenvolvidas durante o estágio e um maior acompanhamento nas mesmas. Deste modo, seria-me dada a oportunidade de adquirir mais conhecimentos e de uma forma mais consolidada ao longo do estágio.

3.3.2 Plano de estágio organizado

A inexistência de um plano de estágio organizado e conciso durante a duração do estágio curricular levou a que me sentisse sem um rumo a seguir por falta de organização das atividades propostas.

A organização de um plano de estágio seria uma mais-valia para a minha aprendizagem no estágio curricular na DGRM.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Demora na resposta de processos

Apesar de todos os processos relacionados com aprovação de AIM, PGR e RPS terem normalmente prazos apertados, por vezes a troca de respostas acerca do assunto com os Titulares de AIM pode prolongar-se no tempo. Isto fez com que, no tempo útil de estágio, não me fosse possível acompanhar os processos de aprovação e conclusão até ao fim.

O mesmo acontece com os processos de suspeita de sinal, que podem demorar meses ou até anos para serem resolvidos e chegarem a uma conclusão a nível europeu.

4. Conclusão

O estágio na DGRM foi uma experiência muito enriquecedora onde aprendi bastante acerca de farmacovigilância e de todos os processos inerentes à mesma. Fiquei mais consciente e sensibilizada para a importância da notificação de suspeitas de reações adversas medicamentosas e considero que isso é uma mais-valia para a prática da minha profissão em qualquer uma das áreas de atuação do Farmacêutico.

Como sugestão de melhoria, considero que o contacto com as diferentes Direções da instituição seria uma mais-valia no estágio, não só para perceber como as diferentes Direções se articulam entre si, mas também para ter uma visão mais abrangente daquilo que é o INFARMED, I.P. e de como trabalha nas várias áreas da regulação do medicamento e produtos de saúde.

5. Referências Bibliográficas

1. **O Infarmed - INFARMED, I.P.** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>.
2. **Estrutura e organização - INFARMED, I.P.** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>.
3. **Direct healthcare professional communications | European Medicines Agency** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/direct-healthcare-professional-communications>.
4. **Materiais educacionais - INFARMED, I.P.** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/materiais-educacionais>.

Parte III

Monografia

**“Processos inflamatórios conducentes ao cancro do estômago:
prevenção e terapêutica”**

Sob orientação da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira

Lista de Abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
Cag PAI	Ilha de patogenicidade da CagA
CagA	Citotoxina associada ao gene A
CAR-T	Células T com recetor de antígeno quimérico
CDH1	Gene da E-caderina
CGDH	Cancro gástrico difuso hereditário
COX-2	Cicloxygenase-2
CTLA-4	Antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos
DCDHP	5-Cloro-2,4-dihidroxipiridina
DPD	Enzima dihidropirimidina desidrogenase
EBV	Vírus Epstein–Barr
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPRT	Inibidor de fosforibosiltransferase orotato
PAF	Polipose adenomatosa familiar
PD-1/PD-L1	Proteína de morte celular programada com o respetivo ligando
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave
SPJ	Síndrome de Peutz-Jeghers
TCR-T	Células T com recetores de células T
VacA	Citotoxina vacuolizante A

Resumo

O cancro do estômago apresenta-se como um cancro com elevada incidência e mortalidade associada, sendo uma das principais causas de morte por cancro no mundo. Provoca a morte a cerca de 70% dos doentes que são afetados pela patologia, deste modo, torna-se importante compreender a sua patogénese e conhecer quais as melhores abordagens para evitar ou retardar o seu aparecimento.

Diversos estímulos têm sido identificados como agravantes para o desenvolvimento do cancro do estômago, sendo associado à interação de diversos fatores ambientais, genéticos e da microbiota. Atualmente, os processos inflamatórios têm vindo a ganhar importância na relação de causalidade com o aparecimento desta patologia, apesar desta relação não estar ainda totalmente esclarecida. Contudo, é notório que a inflamação crónica provoca alterações na mucosa gástrica, estimulando a proliferação celular descontrolada e a formação de lesões conducentes à carcinogénese.

Compreender os mecanismos que levam ao aparecimento deste tipo de cancro e tratá-lo da melhor forma através dos diferentes tipos de tratamento é de extrema importância para que seja possível evitar a elevada mortalidade associada ao mesmo. Assim, é relevante manter atualizados os conhecimentos sobre esta temática.

O objetivo principal desta revisão foi avaliar quais os fatores que influenciam os processos inflamatórios que levam ao aparecimento do cancro do estômago e quais as melhores estratégias de prevenção e tratamento.

Palavras-chave: Cancro do estômago; Inflamação; *Helicobacter pylori*; Prevenção; Terapêutica.

Abstract

Stomach cancer presents itself as a cancer with high incidence and associated mortality, being one of the leading causes of cancer-related death worldwide. It causes the death of about 70% of patients affected by the condition; thus, it is important to understand its pathogenesis and to know the best approaches to prevent or delay its onset.

Various stimuli have been identified as aggravating factors for the development of stomach cancer, being associated with the interaction of various environmental, genetic, and microbiota factors. Currently, inflammatory processes have been gaining importance in the causal relationship with the onset of this condition, although this relationship is not yet fully understood. However, it is evident that chronic inflammation causes changes in gastric mucosa, stimulating uncontrolled cell proliferation and the formation of lesions that lead to carcinogenesis.

Understanding the mechanisms that lead to the appearance of this type of cancer and treating it in the best way through different types of treatment is of utmost importance to mitigate the high associated mortality. Thus, it is relevant to keep knowledge about this topic up to date.

The main objective of this review was to evaluate the factors that influence the inflammatory processes leading to the onset of stomach cancer and the best prevention and treatment strategies.

Keywords: Stomach cancer; Inflammation; *Helicobacter pylori*; Prevention; Therapy.

I. Introdução

O trato gastrointestinal é um conjunto de órgãos de extrema importância para o ecossistema que é o organismo humano. Com uma microbiota variada, a sua desregulação pode contribuir para a progressão de várias patologias, entre as quais, o cancro¹.

O cancro do estômago é uma patologia oncológica de grande relevo por ser um dos cancros mais mortais a nível mundial^{2,3}. Provocado pela associação de vários fatores genéticos e ambientais que têm vindo a ser identificados ao longo do tempo como agravantes para o desenvolvimento desta patologia, o cancro do estômago representa um desafio significativo para a saúde pública, sendo a prevenção através da alimentação e o diagnóstico em estadios iniciais, medidas importantes para reduzir a sua incidência^{4,5}.

Recentemente, os processos inflamatórios crónicos ganharam importância na compreensão do processo de carcinogénese gástrica, contudo esta relação ainda não se encontra bem estabelecida^{2,6}. A inflamação crónica pode provocar alterações na mucosa gástrica, a nível celular e molecular, estimulando a proliferação celular descontrolada e a formação de lesões conducentes à carcinogénese. Neste contexto, e sendo a inflamação crónica uma resposta complexa do sistema imunológico para proteger lesões tecidulares persistentes no organismo e manter a homeostasia, os processos inflamatórios desempenham um papel fundamental na progressão da doença^{6,7,8}.

São vários os fatores que podem desencadear os processos precedentes à carcinogénese. Quanto ao cancro do estômago, a Organização Mundial de Saúde (OMS) refere a *Helicobacter pylori* como principal causa⁵, mais ainda se coexistir com outros fatores de risco, sejam eles modificáveis ou não.

É importante compreender a influência de cada um dos fatores que desencadeiam o cancro – tal como a idade, o sexo, a etnia, o tabagismo, infeções por vírus e bactérias, entre outros^{9,10} – e bem como a correlação entre inflamação e cancro do estômago, para melhorar cada vez mais a capacidade de prevenção e diagnóstico precoce da doença. Através do desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e de terapias direcionadas, é possível interromper os mecanismos inflamatórios conducentes ao cancro do estômago e impedir a progressão da doença.

2. Inflamação e cancro

Segundo a OMS, o cancro define-se como um grupo de doenças que pode ter origem em quase todos os órgãos ou tecidos do corpo. Isto ocorre quando células anómalas crescem descontroladamente, ultrapassando os seus limites habituais, e invadem partes adjacentes do corpo ou se espalham para outros órgãos¹¹.

A maioria dos casos de cancro do estômago surgem de processos inflamatórios crónicos ou de patologias gástricas não tratadas, que levam progressivamente à carcinogénese. Por este motivo é de extrema importância entender como isto ocorre.

Sendo um mecanismo de defesa vital para o organismo, a inflamação é uma resposta do sistema imunitário a estímulos nocivos provocados por agentes patogénicos, compostos tóxicos, células danificadas ou por radiação. Tem como objetivo impedir lesões e infeções, o que contribui para a manutenção da homeostase tecidual e resolução da inflamação aguda. Contudo, a inflamação aguda descontrolada pode tornar-se crónica, estando na origem de diversas patologias¹².

Como resposta às células danificadas, o corpo inicia um processo químico de sinalização em cascata que vai estimular a resposta de forma a regenerar os tecidos afetados. Estes sinais recrutam leucócitos para os locais de inflamação, libertando citocinas que induzem a resposta inflamatória¹². Quando esta resposta é exacerbada, leva a uma hiperplasia foveolar, que ao provocar uma lesão mais profunda, vai dar origem a metaplasia do epitélio gástrico interno¹³.

A metaplasia gástrica é definida como uma alteração na estrutura das células do estômago acompanhada da presença de células de uma linhagem específica que não costumam estar presentes no estômago, tais como células calciformes e células de Paneth³. Quando isto acontece, o sistema imunitário tenta erradicar estas células provocando danos inflamatórios nas células adjacentes, que levam ao desenvolvimento de mutações que fazem com que as células percam os genes supressores de tumores, como o p53, promovendo o crescimento de tumores¹⁴.

3. Cancro do estômago

3.1 Epidemiologia e mortalidade

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, as estimativas da GLOBOCAN 2020, de incidência e mortalidade, apresentam 1 089 103 novos casos de cancro do estômago e 768 793 mortes associadas à doença, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global (**Figura 1**).

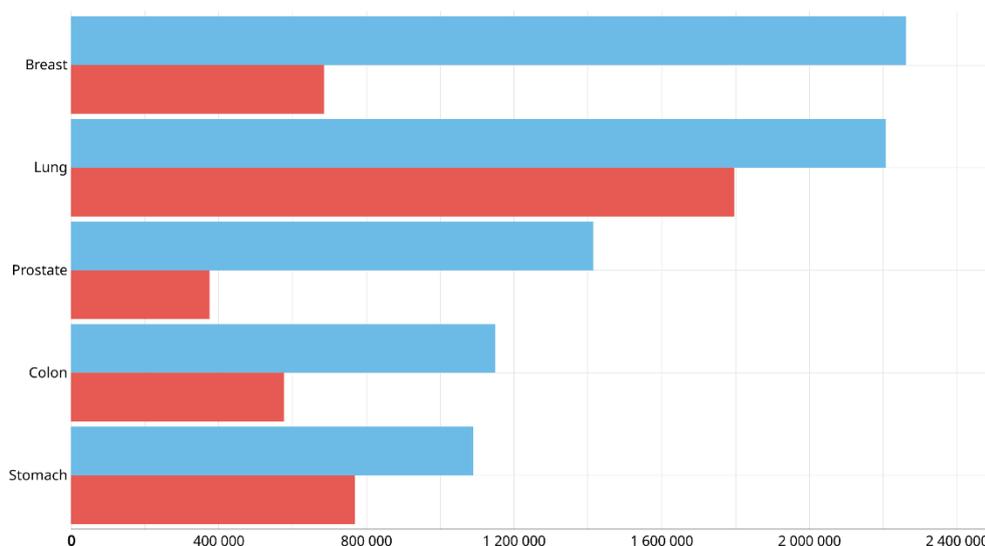


Figura 1 – Número estimado de novos casos (incidência) e de mortes dos vários cancros em 2020, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global¹⁵.

Em concordância com os valores apresentados no gráfico da **Figura 1**, é possível concluir que o cancro do estômago é o 5º mais prevalente no mundo e que é a 3ª causa de morte mais comum por cancro. É ainda possível concluir que por cada 100 novos casos de cancro do estômago, morrem cerca de 71 pessoas, o que resulta numa fatalidade acrescida em comparação com os outros cancros apresentados no gráfico.

As taxas de mortalidade e incidência para o cancro do estômago variam entre regiões e populações (**Figura 2 e 3**) por se relacionarem com vários fatores – dieta, histórico familiar, consumo de álcool, tabagismo, *Helicobacter pylori* e infeções pelo vírus Epstein–Barr (EBV)⁴.

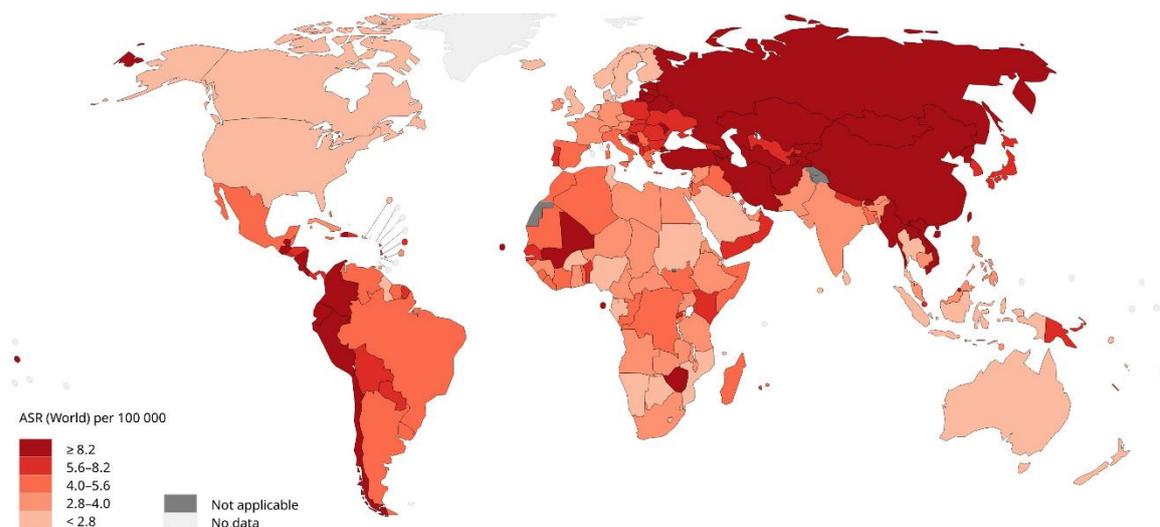


Figura 2 – Taxas de mortalidade padronizadas por idade (ASR) estimadas para o cancro do estômago em 2020, para ambos os sexos e todas as idades, nos vários continentes¹⁵.

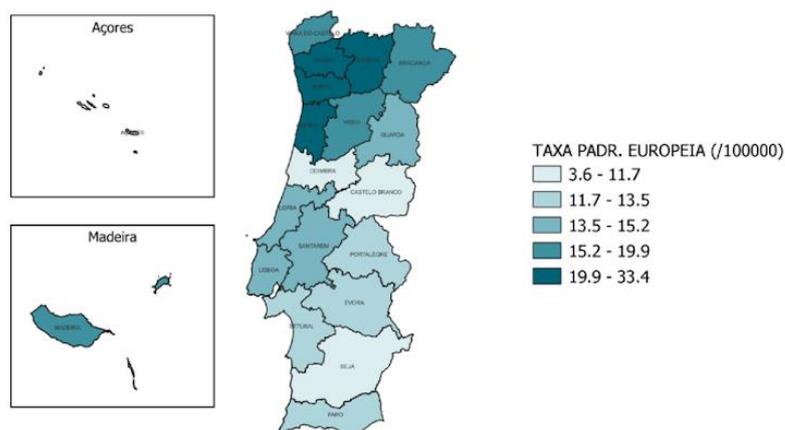


Figura 3 – Distribuição geográfica da taxa de incidência (/100 000 pessoas-ano) padronizada (população europeia) de 2019, em Portugal, para o cancro do estômago¹⁶.

Nos últimos 20 anos, sensivelmente, a mortalidade por cancro do estômago em Portugal tem vindo a diminuir, sendo mais prevalente nos homens do que nas mulheres (**Figura 4**).

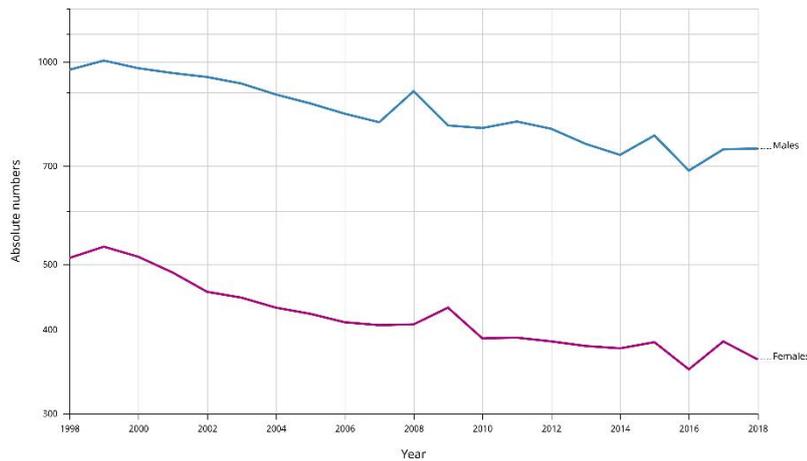


Figura 4 – Número de mortes por cancro do estômago, em Portugal, entre 1998 e 2018, para ambos os sexos para todas as idades¹⁵.

As razões para as taxas elevadas não são evidentes, por esta ser uma doença multifatorial, com vários fatores de risco, que vão ser explorados mais à frente neste trabalho. É também reconhecido que esta doença é detetada em estadios avançados devido à ausência de sintomatologia específica de relevância nas fases iniciais¹⁷, o que contribui para o aumento da taxa de mortalidade.

3.2 Fisiopatologia

O estômago é dividido nas 3 regiões seguintes: cárdia, corpo e piloro.¹⁸ Contudo, os sistemas de classificação do cancro do estômago baseiam-se essencialmente na classificação histopatológica do tumor.

3.2.1 Subtipos

O cancro do estômago pode ser classificado de acordo com a sua origem anatómica, através da classificação de Borrmann e de Siewert, ou de acordo com a sua estrutura histológica, através da classificação da OMS e da classificação de Lauren¹⁹. Apesar de não existir consenso sobre qual o melhor e mais útil sistema de classificação, na decisão clínica, estes dois últimos são os mais utilizados, embora existam outras classificações. Contudo, a utilização de cada um depende principalmente das *guidelines* de cada país²⁰.

A classificação de Lauren considera dois subtipos, intestinal e difuso. Os tumores do subtipo intestinal são caracterizados por apresentarem adesão e conformações tubulares ou glandulares, estando normalmente associados a metaplasia. Por outro lado, no subtipo difuso as células neoplásicas não apresentam aderência e difundem-se pelo estroma do estômago de

forma individual ou em pequenos grupos, criando um aglomerado de células tumorais pouco coesas. Normalmente, o subtipo intestinal está mais associado a fatores ambientais enquanto o difuso se encontra associado a causas genéticas. Porém, a formulação de um prognóstico recorrendo à classificação de Lauren ainda não se encontra totalmente esclarecida²¹.

Em relação à classificação da OMS, esta é considerada a mais detalhada e completa, sendo que se divide em diversos subtipos, incluindo não só adenocarcinomas gástricos como também os tumores menos frequentes. Nesta classificação os subtipos de tumores mais frequentes são o adenocarcinoma tubular, seguido do adenocarcinoma papilar e do mucinoso²⁰.

4. Fatores de risco

O cancro do estômago, à semelhança de outros tipos de cancro, apresenta caráter multifatorial⁹, o que contribui para as elevadas taxas de mortalidade apresentadas anteriormente. Vários são os fatores que estão na base da etiologia deste tipo de cancro, podendo ser categorizados em fatores de risco não modificáveis e fatores de risco modificáveis¹⁰.

4.1. Fatores de risco não modificáveis

Idade

A incidência do cancro do estômago aumenta progressivamente com a idade, sendo que a idade média de diagnóstico deste cancro é aos 70 anos⁹. Isto acontece porque a prevalência do fator de risco altamente promotor de carcinogênese a nível do estômago – a bactéria *Helicobacter pylori* – aumenta consoante a idade²².

Sexo

A presença de recetores das hormonas sexuais nos cancros dependentes destas, têm um papel importante no desenvolvimento do tumor. Apesar do cancro do estômago não ser um deles, foi detetada uma expressão anormal de genes codificantes destas hormonas neste tipo de cancro²³. Como já foi concluído anteriormente, o cancro do estômago é mais prevalente nos homens do que nas mulheres²⁴ (**Figura 4**). Isto deve-se à presença de estrogénios no organismo feminino, pois estas hormonas diminuem o risco associado ao cancro do estômago através da manutenção da função barreira da mucosa gastrointestinal e da regulação da secreção de ácido gástrico basal²⁵. Contudo, e apesar deste tema ser alvo de vários estudos, os resultados mantêm-se inconclusivos e controversos.

Etnia

A herança genética varia consoante as populações, devido à variância dos fatores químicos e ambientais de cada zona. As populações asiáticas apresentam mutações em alguns alelos que promovem a adesão das bactérias à mucosa gástrica, o que leva naturalmente ao aumento da incidência do cancro do estômago. Também as células parietais destas populações aparentam ter alterações uma vez que são mais pequenas do que o normal, o que provoca alterações na acidez do estômago e na resposta a fármacos que se ligam a recetores ali presentes²⁶.

Fatores genéticos

Apenas entre 1% a 3% dos cânceros do estômago são provocados por doenças hereditárias. Entre as mais comuns estão o câncer gástrico difuso hereditário (CGDH), a polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)⁹. O primeiro é provocado por uma mutação *non-sense* do gene da E-caderina (CDH1), que resulta em carcinoma gástrico do tipo difuso numa idade precoce. A PAF é uma síndrome de câncer colorretal autossômico dominante, causada por uma mutação no gene supressor de tumores APC. Contudo, o risco de desenvolver câncer com esta doença, é semelhante ao da população em geral²⁷. A SPJ é uma doença hereditária autossômica dominante rara, causada por uma mutação no gene STK11, que codifica uma treonina quinase que funciona como supressor de tumores. É caracterizada por polipose gastrointestinal e manchas de melanina nos lábios e na mucosa bucal^{23,27}.

4.2. Fatores de risco modificáveis

Alimentação

Os hábitos alimentares adotados influenciam os riscos de desenvolver diversas patologias, sendo o câncer do estômago uma delas. O consumo excessivo de sal é uma das principais causas que aumentam esse risco¹⁰. Conhecido por instigar a erosão da mucosa gástrica, vai provocar a inflamação do estômago²⁴. As carnes vermelhas, ricas em gorduras saturadas e com carência de gorduras saudáveis, como o ômega-3, são também responsáveis por causar inflamação gástrica²⁴, no entanto a causalidade deste fator com o câncer do estômago não está bem estabelecida e gera alguma controvérsia¹⁰.

Em contrapartida, o consumo de frutas e vegetais ricos em carotenos, folatos, fitoquímicos e vitaminas ajuda a modular as enzimas metabolizadoras de xenobióticos durante a digestão, apresentando forte poder antioxidante que ajuda a diminuir os danos metabólicos²⁴.

Consumo de álcool

Apesar da relação entre o risco aumentado para desenvolver câncer do estômago e o consumo de álcool ainda não estar bem estabelecida, a causalidade da agressão da mucosa relaciona-se de forma clara com o consumo de álcool em pessoas saudáveis, pois o consumo excessivo provoca lesões precursoras da gastrite, que conseqüentemente podem levar à carcinogênese²⁴. O risco aumenta para os indivíduos que consomem álcool de forma regular e com níveis de consumo de álcool mais elevados^{10,28}. Assim, é possível concluir que o consumo

de álcool provoca um risco aumentado de desenvolver cancro do estômago, apesar de não ser um dos principais fatores de risco para esta patologia²⁹.

Tabagismo

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) concluiu que havia evidência de causalidade entre o consumo de tabaco e o desenvolvimento de cancro do estômago⁹. Esta evidência está comprovada para fumadores regulares, sendo o cancro do estômago o 5º cancro mais afetado pelo consumo de tabaco diário²⁹. Através de estudos de meta-análise conclui-se que o risco de cancro do estômago está aumentado em 60% nos homens fumadores e em 20% nas mulheres fumadoras, em comparação com não fumadores. Outros estudos sugerem ainda que este fator de risco é transversal ao tipo de cancro do estômago⁹.

Infeção por *Helicobacter pylori*

Mais de 89% dos casos de cancro do estômago *non-cardia* são atribuídos à infeção por *Helicobacter pylori*. Os cancros relacionados com a parte proximal do estômago têm diferente fisiopatologia e epidemiologia, e não são comumente associados à bactéria em questão³⁰. Através da disseminação pelo sistema linfático e venoso, e sem o correto diagnóstico e tratamento, esta bactéria constitui a principal causa deste cancro²⁶.

É uma bactéria gram-negativa, em forma de hélice e flagelada que é capaz de converter a sua forma espiral em esférica, com a finalidade de aumentar a sobrevivência bacteriana no ambiente gástrico do hospedeiro. É ainda capaz de formar biofilmes para diminuir a suscetibilidade aos antibióticos, levando ao desenvolvimento de resistências e tornando a sua erradicação cada vez mais difícil⁵.

A inflamação provocada por esta bactéria pode ocorrer de duas formas. Em primeiro lugar, provoca a interação com as células epiteliais da superfície do estômago levando à lesão celular ou libertação de mediadores pro-inflamatórios. Em segundo lugar, as vesículas extracelulares produzidas pela bactéria podem provocar uma resposta imune inflamatória do hospedeiro, incluindo a produção de citocinas mensageiras, tais como as interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8)^{31,32} (**Figura 5**).

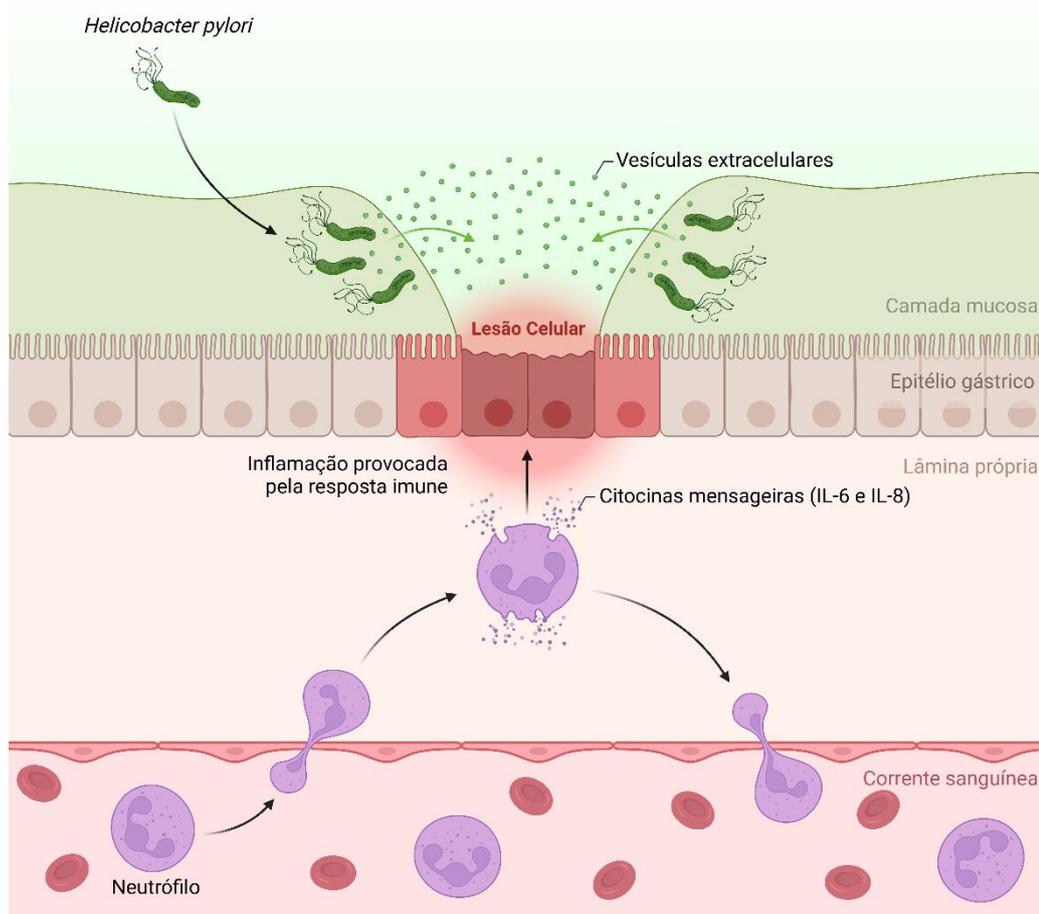


Figura 5 – Inflamação provocada pela *Helicobacter pylori* através da interação com as células epiteliais da superfície do estômago que provoca lesão celular. Isto ocorre também devido à liberação de vesículas extracelulares que ativam a resposta imune provocando a liberação de citocinas mensageiras (IL-6 e IL-8). Figura criada com recurso ao software BioRender³³.

A *Helicobacter pylori* produz uma variedade de fatores de virulência que desregulam as vias de sinalização intracelular do hospedeiro e diminuem o limiar a partir do qual se desenvolve um processo neoplásico³⁰. Para além de estarem envolvidos na indução de respostas inflamatórias, os fatores de virulência bacteriana controlam e regulam essas respostas, mantendo a inflamação crónica⁵. Os principais fatores de virulência são CagA (citotoxina associada ao gene A), e a sua ilha de patogenicidade (Cag PAI) – que contém genes de estirpes patogénicas que provocam o aumento da inflamação³¹ –, e VacA (citotoxina vacuolizante A)³⁰, mas existem outros.

Tabela I – Caracterização dos principais fatores de virulência da *Helicobacter pylori* que facilitam a carcinogênese e protegem a bactéria do ambiente gástrico⁵.

CagA	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula as respostas inflamatórias - Induz a liberação de IL-8 e IL-12 - Aumenta a motilidade bacteriana - Ativa RUNX3, ASPP2, CDX1 e fibroblastos - Induz a EMT - Estimula o crescimento e a proliferação das células hospedeiras - Reduz a atividade de PDCD4, GSK-3, microRNA-134, proteína Afadin, proteínas de choque térmico - Estimula a indução de propriedades semelhantes às das células estaminais cancerígenas
VacA	<ul style="list-style-type: none"> - Envolvido na formação de poros - Promove as vias de autofagia - Forma os vacúolos intracelulares e os autofagossomas danificados - Induz a apoptose e a necrose - Inibe a atividade e a proliferação das células T e B - Inibe a sinalização do IFN-β induzindo a apoptose dos macrófagos - Induz a liberação de IL-8 - Diferenciação das células T reguladoras em células T efetoras - Previne o alongamento celular através da inibição das vias da quinase Erk1/2

Legenda: CagA, citotoxina associada ao gene A; VacA, citotoxina vacuolizante A; IL-8, interleucina 8; IL-12, interleucina 12; RUNX3, fator de transcrição 3 relacionado com a execução; ASPP2, proteína estimuladora da apoptose do p53 2; CDX1, fator de transcrição CDX1; EMT, transição epitelial-mesenquimal; PDCD4, proteína 4 de morte celular programada; GSK-3, glicogénio sintase cinase 3; IFN- β , interferão β .

A colonização de diferentes estirpes de *Helicobacter pylori* no mesmo indivíduo indica que esta é capaz de induzir várias alterações genéticas e a expressão de numerosos fatores de virulência ao mesmo tempo durante o período de colonização. Os fatores de virulência estão associados à gravidade dos sintomas e ao resultado clínico dos doentes infetados. Contudo, e apesar destes fatores poderem atuar de forma sinérgica, alguns deles são cruciais para a colonização bacteriana que leva à inflamação crónica, enquanto outros apenas ativam mecanismos que estimulam outras respostas. Por este motivo, a virulência desta bactéria deve continuar a ser estudada, bem como a sua associação com as doenças gastrointestinais⁵.

Vírus Epstein-Barr (EBV)

O vírus de Epstein-Barr é um vírus de dupla cadeia de ácido desoxirribonucleico (ADN) que infeta 90% da população. O primeiro vírus associado à patogénese de vários cancros, apresenta agora evidência na associação com o cancro do estômago. Este vírus entra pelas células epiteliais da orofaringe e subsequentemente espalha-se para os tecidos linfoides onde infeta os linfócitos B. Expressa os seus próprios genes reguladores que afetam as vias de sinalização do hospedeiro, onde estabelece latência³⁴.

A compreensão dos efeitos do genoma viral do EBV nas células hospedeiras facilitará o diagnóstico em fase precoce e as estratégias de tratamento direcionadas³⁵.

Fármacos

A relação entre o uso crônico de inibidores da bomba de prótons e o cancro do estômago apresenta-se ainda em estudo, no entanto pensa-se que existe uma associação significativa entre ambos³⁶. Esta classe de fármacos tem sido amplamente usada desde a sua descoberta, nomeadamente no tratamento de doenças do trato gastrointestinal. A potente inibição da produção de ácido no estômago é associada à atrofia do órgão e à hiperprodução de ácido como resposta de *feedback* negativo, provocando o crescimento anormal de bactérias e alterando a microbiota. No entanto, estes efeitos são potencializados pela presença da bactéria *Helicobacter pylori* em simultâneo, fazendo com que este fenómeno não ocorra em indivíduos que não apresentam infeção ou histórico por esta bactéria³⁷.

5. Prevenção e diagnóstico

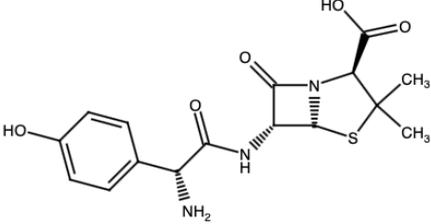
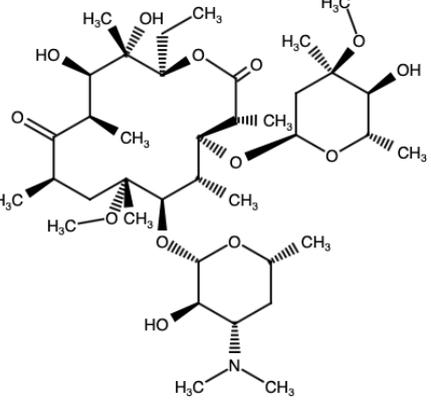
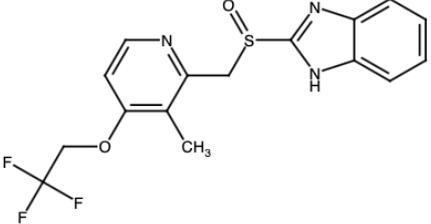
A prevenção do cancro é estruturada essencialmente pela redução ou eliminação da exposição aos vários agentes cancerígenos. Quanto ao diagnóstico, quanto mais cedo ocorrer, maior é a probabilidade de prevenir a mortalidade associada ao cancro. Contudo, o cancro do estômago não apresenta geralmente sintomas diferenciais e específicos²⁸, dificultando o seu diagnóstico. Isto provoca uma reduzida taxa de diagnóstico precoce para esta doença e por esse motivo mais de 70% dos doentes já são diagnosticados em fases avançadas de cancro. Para além disso, a sua etiologia e patogénese permanecem ainda por esclarecer e, embora já tenham sido identificados alguns fatores de risco, a prevenção primária continua a ser um desafio¹⁷.

A minimização dos fatores de risco modificáveis apresentados anteriormente constitui uma medida de prevenção primária para o cancro do estômago. Aliada ao cuidado em evitar o consumo de álcool e tabaco, a promoção de um estilo de vida saudável – onde se inclui o consumo regular de frutas e vegetais bem como a redução das quantidades de sal consumidas diariamente²² – constitui um fator de extrema importância para a prevenção desta patologia.

Sabendo que a *Helicobacter pylori* é o principal fator de risco da patologia em estudo, é essencial prevenir e tratar a proliferação desta bactéria. Estima-se que a sua erradicação diminua significativamente as taxas de mortalidade e incidência de cancro do estômago, em específico o *non-cardia*³⁸, sendo a melhor forma de o prevenir^{26,36}. Mais recentemente, o desenvolvimento abrupto de vacinas para a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) pode conduzir a novas abordagens para o desenvolvimento de vacinas contra a *Helicobacter pylori* que constituiriam um grande avanço na prevenção deste agente patogénico precursor do cancro do estômago²². No entanto, é possível eliminar esta infeção bacteriana através de intervenções mais simples e acessíveis que demonstraram eficácia e segurança.

A terapêutica instituída na erradicação desta bactéria consiste na toma concomitante, duas vezes ao dia, durante 7 dias dos seguintes medicamentos: Lansoprazol 30 mg, Amoxicilina 1000 mg e Claritromicina 500 mg³⁸. As estruturas químicas e mecanismos de ação estão descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Estrutura química e mecanismo de ação dos medicamentos utilizados na terapêutica de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*.

	Estrutura química	Mecanismo de ação
Amoxicilina		<p>A Amoxicilina é uma penicilina semissintética (antibiótico beta-lactâmico) que inibe uma ou mais enzimas na via biossintética do peptidoglicano bacteriano, que é um componente integrante da estrutura da parede celular bacteriana. A inibição da síntese do peptidoglicano leva a um enfraquecimento da parede celular, normalmente seguido de lise e morte celular³⁹.</p>
Claritromicina		<p>A Claritromicina é um antibiótico macrólido semissintético obtido a partir da substituição de um grupo CH₃O (metoxilo) por um grupo OH (hidroxilo) na posição 6 no anel lactônico da eritromicina. Quimicamente, a Claritromicina é a 6-O-metil eritromicina A.</p> <p>A Claritromicina exerce a sua ação antibacteriana pela ligação às subunidades ribossômicas 50S das bactérias sensíveis com supressão subsequente da síntese proteica⁴⁰.</p>
Lansoprazol		<p>O Lansoprazol é um inibidor da bomba de prótons gástrica. Inibe a fase final da formação do ácido gástrico inibindo a atividade da H⁺/K⁺ ATPase das células parietais do estômago. A inibição é dose-dependente e reversível e o efeito aplica-se quer à secreção basal, quer à secreção estimulada de ácido gástrico. O Lansoprazol é concentrado nas células parietais e torna-se ativo no seu meio ácido, após o que reage com o grupo sulfidrilo da H⁺/K⁺ATPase, causando a inibição da atividade da enzima⁴¹.</p>

Estruturas químicas desenhadas com recurso ao software Marvin JS⁴².

A correlação da inflamação com os processos cancerígenos veio propor a utilização de anti-inflamatórios na prevenção e terapia do cancro. Sendo que atualmente está comprovado que a expressão da enzima cicloxigenase-2 (COX-2) ocorre nos tecidos cancerígenos e nas metástases gastrointestinais de forma progressiva, a referida enzima é proposta como alvo molecular terapêutico^{43,44}. Assim, através da inibição seletiva desta enzima provocada por

fármacos inibidores seletivos da cicloxigenase-2, como o Celecoxib, o prognóstico de cancro do estômago poderia melhorar (**Figura 6**)⁴³. No entanto, esta temática é controversa entre a comunidade científica, continuando a ser alvo de estudos⁴⁴.

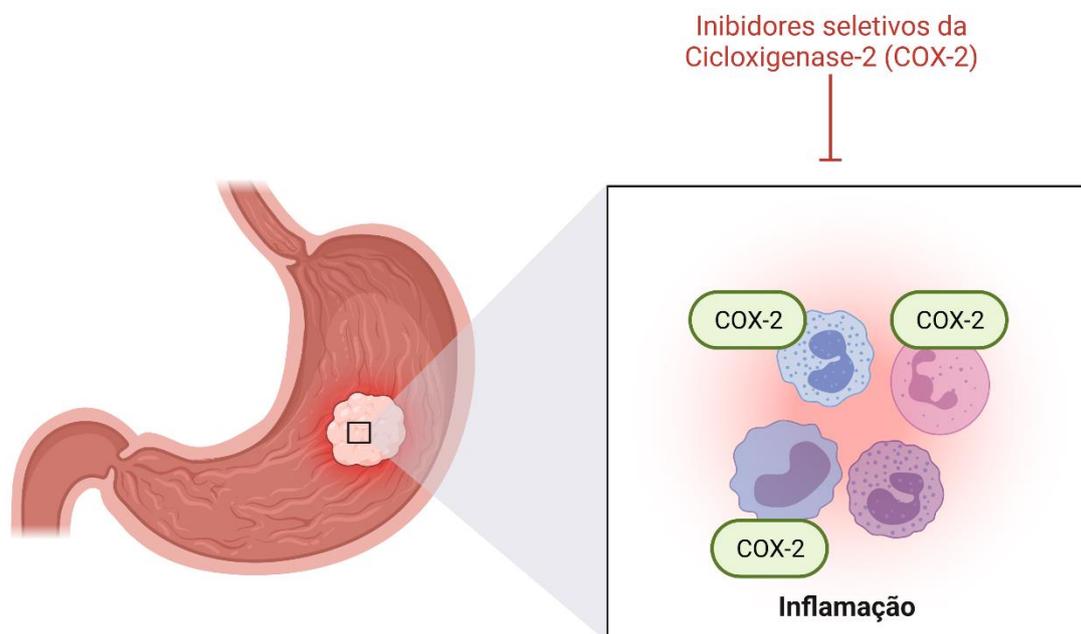


Figura 6 – Benefícios da ação inibitória dos inibidores seletivos da COX-2 no cancro do estômago. Figura criada com recurso ao software BioRender³³.

Estudos recentes sugerem que a endoscopia digestiva alta apresenta benefícios para o rastreio e prevenção precoce do cancro do estômago. Para além disso, a vigilância das neoplasias precursoras do cancro do estômago, tais como a gastrite atrófica e a metaplasia intestinal gástrica, também é eficaz na prevenção do mesmo²².

O rastreio pode ser efetuado através de vários marcadores de atrofia gástrica, tais como pepsinogénios séricos ou grelina sérica; anticorpos séricos contra a *Helicobacter pylori*, ou exames à mucosa gástrica, tais como fluorografia de bário ou endoscopia⁹.

6. Tratamento

O cancro do estômago é uma doença prevalente a nível mundial com mau prognóstico. A cirurgia é vista como tratamento de primeira linha, mas apesar dos avanços nas técnicas de cirurgia, radioterapia, quimioterapia e tratamentos neoadjuvantes, o cancro do estômago continua a ser uma das maiores causas de morte¹⁷. Na fase inicial, normalmente os doentes de baixo risco são tratados apenas com cirurgia, mas em muitos outros casos é necessária uma combinação de tratamentos. Na presença de metástases, a terapia sistémica é a principal terapêutica, uma vez que a administração através da corrente sanguínea promove o acesso aos locais onde as metástases se encontram⁴⁵.

6.1. Cirurgia

A cirurgia é a principal terapia com intenção curativa para o cancro gástrico que se encontra localmente avançado⁴⁶. Atualmente, com o desenvolvimento da tecnologia, a introdução da medicina de precisão, com métodos minimamente invasivos, promove a cura da doença minimizando os danos provocados pela intervenção, sendo a laparoscopia uma das cirurgias mais utilizadas. Contudo, este tipo de cirurgia só é possível em doentes que apresentem um diagnóstico precoce de cancro do estômago, caso contrário a dissecação é mais complexa¹⁹.

A segurança durante a realização da cirurgia e o aumento da probabilidade de cura devem ser as maiores prioridades desta terapêutica, que muitas vezes é combinada com quimioterapia e radioterapia de modo a prevenir a reincidência do cancro⁴⁷. Desta forma, a terapia combinada é fundamental, aumentando a taxa de sobrevivência dos doentes⁴⁸. Contudo, são necessários mais estudos para ser possível combinar todas estas terapêuticas da melhor forma⁴⁷.

6.2. Quimioterapia

Os medicamentos quimioterápicos provocam a morte celular por apoptose, quer por interferirem diretamente com o ADN ou por atingirem as proteínas-alvo responsáveis pela divisão celular. Em contrapartida, estas terapêuticas podem também ser citotóxicas para as outras células, nomeadamente as que apresentam elevada renovação celular, tal como a medula óssea e as membranas mucosas. Estes medicamentos são administrados em intervalos regulares e repetidos denominados ciclos de tratamento⁴⁵.

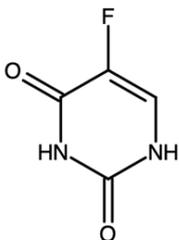
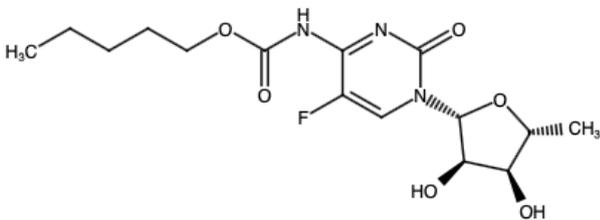
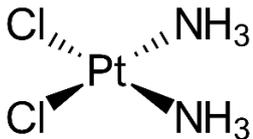
A quimioterapia adjuvante é usada após os doentes receberem o tratamento definitivo para erradicar a doença primária⁴⁵. Para o cancro do estômago, esta terapêutica apresenta melhorias na recessão do tumor e diminui o risco de formação de metástases, melhorando o prognóstico dos doentes com cancro avançado⁴⁹. Para além disso, a terapia concomitante de Oxaliplatina e Capecitabina apresenta melhor eficácia e relação risco-benefício em comparação com a cirurgia isolada⁵⁰.

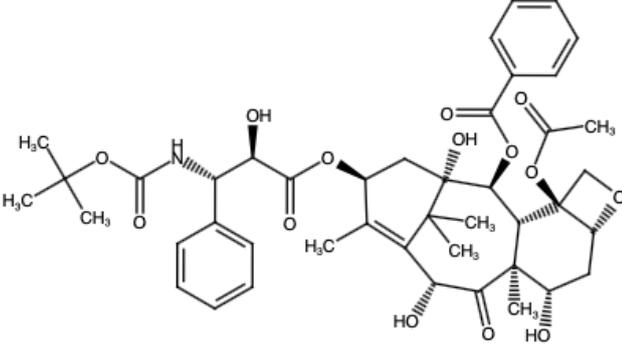
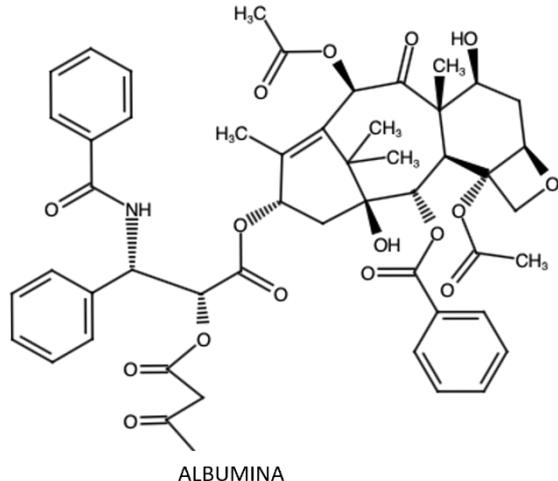
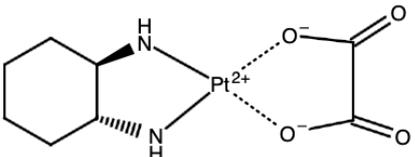
Tendo em conta os fármacos utilizados em quimioterapia para o tratamento do cancro do estômago, o Docetaxel demonstrou eficácia não só em monoterapia, mas também quando administrado em combinação com S-1 – derivado oral da fluoropirimidina, constituído por Tegafur, um pro-fármaco do 5-Fluorouracilo (5-FU); Gimeracilo, 5-Cloro-2-4-dihidroxipiridina (DCDHP); e Oteracilo (monopotássio), numa proporção aproximada de 1:0,4:1, respetivamente^{51,52} – ou com 5-FU em combinação com Cisplatina⁵⁰. No entanto, a administração apenas de 5-FU e de Cisplatina em perioperatório revelou uma boa taxa de recessão e melhorias na taxa de sobrevivência dos doentes⁴⁶.

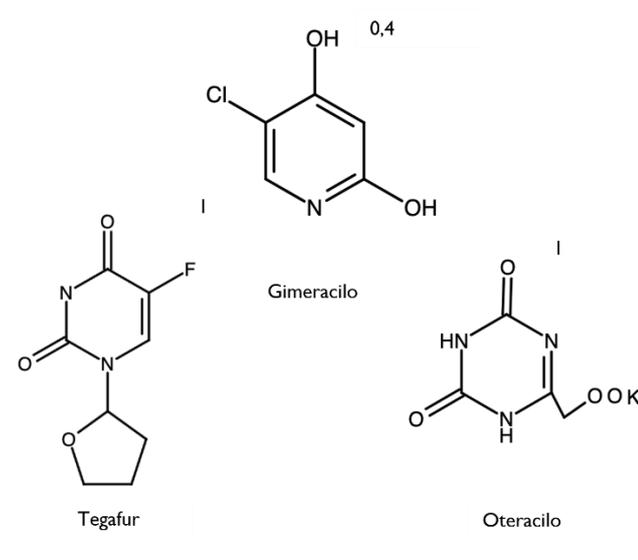
Quanto ao Nab-paclitaxel, este fármaco demonstrou melhorar a eficácia de fármacos antineoplásicos quando administrados em conjunto, por esse motivo a combinação deste com outros em quimioterapia combinada apresenta uma maior eficácia. Assim, a quimioterapia combinada de Nab-paclitaxel com Oxaliplatina e 5-FU foi considerada eficaz e promissora para o tratamento do cancro gástrico ressecável⁵³. A estrutura química e mecanismos de ação dos fármacos antineoplásicos acima descritos encontra-se na **Tabela 3**.

A utilização dos fármacos 5-FU e Capecitabina deve ter em conta a presença da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) no organismo do doente, de forma a evitar efeitos indesejáveis ou até mesmo fatais, pois uma deficiência nesta enzima impede a conversão destes fármacos, tornando a sua administração tóxica⁵⁴.

Tabela 3 – Estrutura química e mecanismo de ação dos fármacos antineoplásicos utilizados na quimioterapia do cancro do estômago.

	Estrutura química	Mecanismo de ação
5-FU		<p>O 5-Fluorouracilo é um análogo do uracilo, um componente do ácido ribonucleico (ARN). Pensa-se que o fármaco atua como um antimetabolito. Após a conversão intracelular no desoxinucleótido ativo, interfere com a síntese do ADN bloqueando a conversão do ácido desoxiuridílico em ácido timidílico através da enzima celular timidilato sintetase. O 5-FU também pode interferir com a síntese do ARN⁵⁵.</p>
Capecitabina		<p>A Capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina não-citotóxico, de administração oral, que atua como um precursor da fração citotóxica 5-FU. A Capecitabina é ativada via várias etapas enzimáticas. A enzima envolvida na conversão final em 5-FU, a timidina fosforilase, encontra-se nos tecidos tumorais, e também nos tecidos normais, embora habitualmente em menores concentrações⁵⁶.</p>
Cisplatina		<p>A Cisplatina é um agente antineoplásico que contém platina. Tem propriedades bioquímicas semelhantes às dos agentes de alquilação bifuncionais. O fármaco inibe a síntese do ADN através da produção de inter e intracadeias e ligações cruzadas no ADN. A síntese de proteínas e de ARN são também inibidas em menor grau. Embora o principal mecanismo de ação da Cisplatina pareça ser a inibição da síntese do ADN, outros mecanismos, incluindo o aumento da imunogenicidade do tumor podem estar envolvidos na atividade antineoplásica. A Cisplatina também tem propriedades imunossupressoras, radiosensibilizantes e antibacterianas⁵⁷.</p>

Docetaxel		<p>O Docetaxel é um agente antineoplásico que atua promovendo a agregação da tubulina em microtúbulos estáveis e inibindo a sua dissociação, o que conduz a uma marcada redução de tubulina livre. Provoca a interrupção da rede microtubular nas células, essencial para as funções celulares vitais, como a mitose e interfase⁵⁸.</p>
Nab-paclitaxel		<p>O Paclitaxel é um agente antimicrotubular que promove a união dos microtúbulos e estabiliza os mesmos evitando a despolimerização, resultando na inibição da reorganização normal da rede de microtúbulos, essencial para as funções vitais celulares mitóticas e da interfase.</p> <p>Em conjunto com a albumina, o Paclitaxel presente apresenta-se no estado amorfo, formando nanopartículas com a albumina que ao serem administradas por via intravenosa se dissociam rapidamente em complexos solúveis ligados à albumina. Esta ligação promove o transporte do Paclitaxel através das células endoteliais, o que leva a uma maior acumulação do fármaco na área do tumor devido à proteína de ligação à albumina, rica em cisteína⁵⁹.</p>
Oxaliplatina		<p>A Oxaliplatina é uma substância ativa antineoplásica que pertence a uma nova classe de compostos à base de platina na qual o átomo de platina está complexado com 1,2-diaminociclohexano e o grupo oxalato.</p> <p>Estudos sobre o mecanismo de ação da Oxaliplatina, embora não completamente elucidado, revelam que os derivados aquosos resultantes da biotransformação da Oxaliplatina, interagem com o ADN para formar ligações inter e intracadeias, que resultam na perturbação da síntese do ADN produzindo efeitos citotóxicos e antitumorais⁶⁰.</p>

S-I	 <p>Tegafur</p> <p>Gimeracilo</p> <p>Oteracilo</p>	<p>O S-I é um medicamento anticancerígeno à base de fluoropirimidina, destinado à administração oral. É uma associação de dose fixa de três substâncias ativas: Tegafur que, depois da absorção, se transforma na substância anticancerígena 5-FU; Gimeracilo, um inibidor da DPD para evitar a degradação do 5-FU pelo organismo; e Oteracilo, um inibidor de fosforibosiltransferase orotato (OPRT) que reduz a atividade do 5-FU na mucosa gastrointestinal normal. A associação de Tegafur, Gimeracilo e Oteracilo foi determinada em 1:0,4:1 relação molar como ideal, de modo a manter a exposição ao 5-FU e, por conseguinte, apresentar atividade anticancerígena ao mesmo tempo que reduz a toxicidade associada apenas ao 5-FU⁵².</p>
-----	---	--

Estruturas químicas desenhadas com recurso ao software Marvin JS⁴².

6.3. Radioterapia

Os avanços tecnológicos das técnicas com radiação permitiram a utilização mais segura das mesmas, com a capacidade de limitar a dose de radiação recebida pelos órgãos adjacentes ao órgão alvo, minimizando os efeitos adversos^{61,62}.

A radioterapia é usada como terapia complementar perioperatória e pós-operatória no cancro do estômago. No caso da radioterapia perioperatória, é utilizada para reduzir as dimensões do tumor antes de ser removido de modo a tornar-se elegível para a cirurgia⁶². Quanto à radioterapia pós-operatória, apesar de não ser a via preferencial, é realizada em conjunto com a quimioterapia nos casos em que os tumores são mais invasivos⁶³.

6.4. Imunoterapia

A imunoterapia, em comparação com as terapêuticas tradicionais, apresenta vantagens de respostas mais duradouras, benefícios de sobrevivência a longo prazo e baixa toxicidade. Para além disso, este campo terapêutico com células imunitárias direcionadas ao alvo é cada vez mais promissor e resolutivo nos processos cancerígenos⁶⁴. Com o avanço destas terapias, existem várias opções aplicáveis ao cancro do estômago⁶⁵.

As células tumorais adotam uma variedade de mecanismos de defesa de modo a prevalecer sobre a resposta imunitária do hospedeiro. Contudo, é possível impedir esses mecanismos através de vias de sinalização co-inibitórias mediadas por *checkpoints* imunoinibitórios, como

o antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e a proteína de morte celular programada com o respetivo ligando (PD-1/PD-L1), que desempenham um papel fundamental na imunossupressão induzida pelo tumor⁶⁵.

A molécula PD-1 é um checkpoint imunitário que está amplamente presente nos linfócitos T, mas também nos linfócitos B, células NK e células dendríticas mielóides. O ligando PD-L1 está normalmente ligado à molécula PD-1 para proteger os tecidos em circunstâncias de inflamação. Para além disso, este mecanismo permite que os tumores se tornem invisíveis à observação imunitária, suprimindo a resposta imunitária dos linfócitos T, daí a importância de os inibir de modo a promover a resposta imunitária do organismo^{65,66}.

No entanto, os dados publicados relativos a este *checkpoint* imunitário são heterogéneos em termos de estadio da doença, tipo de tratamento e doente⁶⁷ mas apesar disso, os fármacos Pembrolizumab, Atezolizumab e Nivolumab encontram-se aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) como inibidores da PD-1⁶⁶.

A CTLA-4 é uma pequena molécula que se expressa na superfície dos linfócitos T e inibe a sua ativação através do recetor CD28⁶⁶. Os anticorpos anti-CTLA-4 ligam-se a esta molécula e libertam os linfócitos T da supressão por a inibirem. Assim, temos os fármacos Ipilimumab e Tremelimumab⁶⁵.

Quanto à imunoterapia celular, são utilizadas células como tratamento para o cancro, que podem ser células T e células NK expandidas *in vitro*, ou células T com recetor de antígeno quimérico (CAR-T) e células T com recetores de células T (TCR-T)⁶⁵.

Nos últimos anos as células CAR-T têm sido alvo de vários estudos devido à sua elevada especificidade e função imunitária antitumoral. A sua aplicação é feita em vários tipos de tumor sólido, sendo o cancro do estômago um deles. A imunoterapia com TCR-T é uma abordagem baseada em linfócitos T modificados, na qual os genes TCR que reconhecem os antígenos tumorais sofrem uma transdução para os linfócitos T dos doentes⁶⁵.

7. Conclusão

O trato gastrointestinal desempenha um papel crucial no ecossistema do organismo humano, sendo a sua regulação fundamental para o bem-estar geral. O cancro do estômago, uma patologia com elevada incidência e mortalidade, representa um desafio significativo para a saúde pública devido à complexa interação entre fatores genéticos, ambientais, entre outros relacionados com a microbiota. A compreensão da relação entre inflamação e carcinogénese gástrica é cada vez mais alvo de estudos que destacam o papel da inflamação crônica na estimulação da proliferação celular descontrolada, contribuindo para a formação de lesões cancerígenas.

A prevenção e o diagnóstico precoce emergem como estratégias cruciais para combater o cancro do estômago. A alimentação desempenha um papel vital na prevenção, enquanto a identificação e monitorização de fatores de risco, tal como a presença da bactéria *Helicobacter pylori*, são essenciais. A interconexão complexa entre fatores de risco e inflamação reforça a necessidade de pesquisas contínuas e abordagens inovadoras para a prevenção e tratamento.

À medida que a compreensão desta doença se aprofunda, abre-se um caminho promissor para o desenvolvimento de terapias direcionadas e estratégias de prevenção mais eficazes. A colaboração entre a investigação médica, a promoção da saúde e a consciencialização pública desempenham um papel crucial na redução da incidência do cancro do estômago e na melhoria da qualidade de vida das pessoas com esta patologia.

8. Referências Bibliográficas

1. WHISNER, Corrie M.; ATHENA AKTIPIIS, C. - The Role of the Microbiome in Cancer Initiation and Progression: How Microbes and Cancer Cells Utilize Excess Energy and Promote One Another's Growth. **Current Nutrition Reports**. ISSN 21613311. 8:1 (2019) 42–51. doi: 10.1007/s13668-019-0257-2.
2. MEYER, Anne R.; GOLDENRING, James R. - Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. **Journal of Physiology**. ISSN 14697793. 596:17 (2018) 3861–3867. doi: 10.1113/JP275512.
3. KINOSHITA, Hiroto; HAYAKAWA, Yoku; KOIKE, Kazuhiko - Metaplasia in the stomach—precursor of gastric Cancer? **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 18:10 (2017). doi: 10.3390/ijms18102063.
4. MACHLOWSKA, Julita *et al.* - Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 21:11 (2020). doi: 10.3390/ijms21114012.
5. 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.
6. MARUSAWA, Hiroyuki; JENKINS, Brendan John - Inflammation and gastrointestinal cancer: An overview. **Cancer Letters**. ISSN 18727980. 345:2 (2014) 153–156. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.025.
7. ZAVROS, Yana; MERCHANT, Juanita L. - The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 17595053. 19:7 (2022) 451–467. doi: 10.1038/s41575-022-00591-0.
8. BOCKERSTETT, Kevin A. *et al.* - Single-cell transcriptional analyses of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia arising from acute drug injury and chronic inflammation in the stomach. **Gut**. ISSN 14683288. 69:6 (2020) 1027–1038. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318930.
9. KARIMI, Parisa *et al.* - Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**. ISSN 10559965. 23:5 (2014) 700–713. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
10. POOROLAJAL, Jalal *et al.* - Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiology and Health**. ISSN 20927193. 42:2020) 1–8. doi: 10.4178/epih.e2020004.

11. **Stomach Cancer: Types of Treatment | Cancer.Net** - [Consult. 16 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.net/cancer-types/stomach-cancer/types-treatment>.
12. CHEN, Linlin *et al.* - Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**. ISSN 1949-2553. 9:6 (2018) 7204–7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.
13. GOLDENRING, James R.; MILLS, Jason C. - Cellular Plasticity, Reprogramming, and Regeneration: Metaplasia in the Stomach and Beyond. **Gastroenterology**. ISSN 15280012. 162:2 (2022) 415–430. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.036.
14. SHIGDAR, Sarah *et al.* - Inflammation and cancer stem cells. **Cancer Letters**. ISSN 18727980. 345:2 (2014) 271–278. doi: 10.1016/j.canlet.2013.07.031.
15. **Global Cancer Observatory** - [Consult. 16 jul. 2023]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>.
16. **RON** - [Consult. 16 jul. 2023]. Disponível em: <https://ron.min-saude.pt/pt/>>.
17. TAN, Zhaoyang - Recent advances in the surgical treatment of advanced gastric cancer: A review. **Medical Science Monitor**. ISSN 16433750. 25:2019) 3537–3541. doi: 10.12659/MSM.916475.
18. BUSSLINGER, Georg A. *et al.* - Human gastrointestinal epithelia of the esophagus, stomach, and duodenum resolved at single-cell resolution. **Cell Reports**. ISSN 22111247. 34:10 (2021) 108819. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108819.
19. WANG, Yumin *et al.* - Progress of gastric cancer surgery in the era of precision medicine. **International Journal of Biological Sciences**. ISSN 14492288. 17:4 (2021) 1041–1049. doi: 10.7150/ijbs.56735.
20. BERLTH, Felix *et al.* - Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 20:19 (2014) 5679–5684. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5679.
21. MA, Junli *et al.* - Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer (Review). **Oncology Letters**. ISSN 17921082. 11:5 (2016) 2959–2964. doi: 10.3892/ol.2016.4337.
22. PARK, Jin Young; HERRERO, Rolando - Recent progress in gastric cancer prevention. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**. ISSN 15321916. 50–51:2021) 101733. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101733.

23. WALDUM, Helge L.; FOSSMARK, Reidar - Types of gastric carcinomas. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 19:12 (2018) 1–12. doi: 10.3390/ijms19124109.
24. RAWLA, Prashanth; BARSOUK, Adam - Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. **Przegląd Gastroenterologiczny**. ISSN 18974317. 14:1 (2019) 26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
25. NIE, Xubiao; XIE, Rui; TUO, Biguang - Effects of Estrogen on the Gastrointestinal Tract. **Digestive Diseases and Sciences**. ISSN 15732568. 63:3 (2018) 583–596. doi: 10.1007/s10620-018-4939-1.
26. CONTI, Clara Benedetta *et al.* - Early Gastric Cancer: Update on Prevention, Diagnosis and Treatment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 16604601. 20:3 (2023). doi: 10.3390/ijerph20032149.
27. SHAH, Dhavan; BENTREM, David - Environmental and genetic risk factors for gastric cancer. **Journal of Surgical Oncology**. ISSN 10969098. 125:7 (2022) 1096–1103. doi: 10.1002/jso.26869.
28. DENG, Wenting *et al.* - Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. **Chemico-Biological Interactions**. ISSN 18727786. 336:June 2020 (2021) 109365. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109365.
29. LARSSON, Susanna C. *et al.* - Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants. **PLoS Medicine**. ISSN 15491676. 17:7 (2020) 1–14. doi: 10.1371/journal.pmed.1003178.
30. WANG, Fei *et al.* - Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. **Cancer Letters**. ISSN 18727980. 345:2 (2014) 196–202. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.016.
31. KUMAR, Sushil; PATEL, Girijesh Kumar - Helicobacter pylori -Induced Inflammation : Possible Factors Modulating the Risk of Gastric Cancer. 2021).
32. CHOI, Hyun Il *et al.* - Helicobacter pylori-derived extracellular vesicles increased in the gastric juices of gastric adenocarcinoma patients and induced inflammation mainly via specific targeting of gastric epithelial cells. **Experimental and Molecular Medicine**. ISSN 20926413. 49:5 (2017) e330-13. doi: 10.1038/emm.2017.47.
33. **Free Life Science Icons | BioRender** - [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.biorender.com/library>.
34. NASEEM, Madiha *et al.* - Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer.

Cancer Treatment Reviews. ISSN 15321967. 66:February (2018) 15–22. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.03.006.

35. YANG, Jing *et al.* - Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype. **Cancer Letters.** ISSN 18727980. 495:2020) 191–199. doi: 10.1016/j.canlet.2020.09.019.

36. EUSEBI, Leonardo Henry *et al.* - Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).** ISSN 14401746. 35:9 (2020) 1495–1502. doi: 10.1111/jgh.15037.

37. CHEUNG, Ka Shing; LEUNG, Wai K. - Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. **Therapeutic Advances in Gastroenterology.** ISSN 17562848. 12:2019) 1–11. doi: 10.1177/1756284819834511.

38. VENERITO, Marino *et al.* - Review: Prevention and management of gastric cancer. **Helicobacter.** ISSN 15235378. 25:S1 (2020) 2–5. doi: 10.1111/hel.12740.

39. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Amoxicilina** [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

40. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Claritromicina** [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

41. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Lansoprazol** [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

42. **Chemspace - the largest catalog of small molecules and biologics** - [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: <https://chem-space.com/>.

43. TOŁOCZKO-IWANIUK, Natalia *et al.* - Celecoxib in Cancer Therapy and Prevention – Review. **Current Drug Targets.** ISSN 13894501. 20:3 (2018) 302–315. doi: 10.2174/1389450119666180803121737.

44. JIANG, Yuan Xi *et al.* - Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibitors on Gastrointestinal Malignancies: a Systematic Review and Meta-analysis. **Indian Journal of Surgical Oncology.** ISSN 09766952. 13:2 (2022) 348–355. doi: 10.1007/s13193-022-01547-1.

45. FERNANDO, Jenny; JONES, Rob - The principles of cancer treatment by chemotherapy. **Surgery (United Kingdom).** ISSN 18781764. 33:3 (2015) 131–135. doi: 10.1016/j.mpsur.2015.01.005.

46. LUMISH, Melissa A.; KU, Geoffrey Y. - Approach to Resectable Gastric Cancer: Evolving Paradigm of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment. **Current Treatment Options in Oncology**. ISSN 15346277. 23:7 (2022) 1044–1058. doi: 10.1007/s11864-021-00917-1.
47. ZHANG, Chun-Dong; YAMASHITA, Hiroharu; SETO, Yasuyuki - Gastric cancer surgery: historical background and perspective in Western countries versus Japan. **Annals of Translational Medicine**. ISSN 23055839. 7:18 (2019) 493–493.
48. GAMBOA, Adriana C.; WINER, Joshua H. - Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. **Cancers**. ISSN 20726694. 11:11 (2019) 1662. doi: 10.3390/cancers11111662.
49. XING, Xiaofang *et al.* - Effect of neoadjuvant chemotherapy on the immune microenvironment in gastric cancer as determined by multiplex immunofluorescence and T cell receptor repertoire analysis. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**. ISSN 20511426. 10:3 (2022) 1–12. doi: 10.1136/jitc-2021-003984.
50. YOSHIDA, Kazuhiro *et al.* - Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: Interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. **Journal of Clinical Oncology**. ISSN 15277755. 37:15 (2019) 1296–1304. doi: 10.1200/JCO.18.01138.
51. CHHETRI, Pratima *et al.* - Current development of anti-cancer drug S-1. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. ISSN 0973709X. 10:11 (2016) XE01–XE05. doi: 10.7860/JCDR/2016/19345.8776.
52. EMA - **Resumo das Características do Medicamento - Teysuno (S-1)** [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/teysuno-epar-product-information_pt.pdf.
53. SAWASAKI, Miyuki *et al.* - S-1, oxaliplatin, nab-paclitaxel and itraconazole for conversion surgery for advanced or recurrent gastric cancer. **Anticancer Research**. ISSN 17917530. 40:2 (2020) 991–997. doi: 10.21873/anticancerres.14033.
54. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur e flucitosina- novasrecomendaçõesde segurança - 2020) 3–4.
55. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Fluorouracilo** [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
56. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Capecitabina**

[Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

57. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Cisplatina** [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

58. EMA - **Resumo das Características do Medicamento - Docetaxel** [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pt.pdf.

59. EMA - **Resumo das Características do Medicamento - Nab-paclitaxel** [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pt.pdf.

60. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Oxaliplatina** [Consult. 29 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

61. YU, Jeong Il - Role of Adjuvant Radiotherapy in Gastric Cancer. **Journal of Gastric Cancer**. ISSN 20935641. 23:1 (2023) 194–206. doi: 10.5230/jgc.2023.23.e1.

62. ZHANG, Nan *et al.* - Progress of preoperative and postoperative radiotherapy in gastric cancer. [s.d.]. doi: 10.1186/s12957-018-1490-7.

63. **ESMO Interactive Guidelines** - [Consult. 27 jul. 2023]. Disponível em: https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=42.

64. ZHAO, Yan *et al.* - Therapeutic strategies for gastric cancer targeting immune cells: Future directions. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 13:September (2022) 1–27. doi: 10.3389/fimmu.2022.992762.

65. LI, Kexin *et al.* - Advances in clinical immunotherapy for gastric cancer. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**. ISSN 18792561. 1876:2 (2021) 188615. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188615.

66. ZHAO, Qingfang *et al.* - Immunotherapy for gastric cancer: Dilemmas and prospect. **Briefings in Functional Genomics**. ISSN 20412657. 18:2 (2019) 107–112. doi: 10.1093/bfgp/ely019.

67. VRÁNA, David *et al.* - From tumor immunology to immunotherapy in gastric and esophageal cancer. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:1 (2019). doi: 10.3390/ijms20010013.