

Léa Camille Borderie

Alterações bioquímicas nas doenças infecciosas



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências de Saúde

Porto, 2021

Léa Camille Borderie

Alterações bioquímicas nas doenças infecciosas



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências de Saúde

Porto, 2021

Alterações bioquímicas nas doenças infecciosas

Léa Camille Borderie

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

RESUMO

Nesta dissertação pretende-se perceber e identificar as principais alterações bioquímicas que ocorrem nas doenças infecciosas, nomeadamente na COVID-19, SIDA, tuberculose, infeções com *Helicobacter pylori*, *Tinea corporis* e toxoplasmose. Nesse sentido, foi alvo de análise o reconhecimento dos possíveis marcadores bioquímicos de cada doença, sendo realçada a forma como os mesmos podem ser utilizados no diagnóstico. Adicionalmente, foram identificados os tratamentos e fármacos empregues em cada patologia, bem como apresentadas as moléculas que se encontram disponíveis no mercado.

Foi realizada uma revisão bibliográfica com o intuito de análise do estado atual em termos de conhecimento nesta área, reconhecendo as lacunas existentes e percebendo de que forma a ciência está a evoluir no desenvolvimento do tema.

Assim, identificaram-se as alterações e os marcadores bioquímicos mais utilizados para o diagnóstico das doenças infecciosas. A proteína C reativa, interleucina-6, a procalcitonina, a lactato desidrogenase, os eletrólitos, a urease e as imunoglobulinas integram alguns dos mais importantes. Concluiu-se que os biomarcadores, pelas potencialidades identificadas, devem ser utilizados na prática clínica e constituir parte integrante do diagnóstico das várias patologias. Entre as potencialidades são realçadas a capacidade para identificação de riscos e propensão para a ocorrência de uma doença, a capacidade para estratificar doentes e identificar a gravidade e/ou progressão de uma determinada patologia, previsão do prognóstico e aptidão para a monitorização de um determinado tratamento.

Palavras-chave: Doenças infecciosas, doenças bacterianas, doenças víricas, bioquímica, alterações bioquímicas, parâmetros bioquímicos, marcadores bioquímicos, COVID-19, SIDA, VIH, tuberculose, *Helicobacter pylori*, gastrite, úlcera, *Tinea corporis*, Toxoplasmose.

ABSTRACT

This dissertation aims to understand and identify the main biochemical alterations that occur in infectious diseases, namely in COVID-19, AIDS, tuberculosis, infections with *Helicobacter pylori*, *Tinea corporis* and toxoplasmosis. In this sense, the recognition of possible biochemical markers of each disease was highlighted with how they can be used in diagnosis. Additionally, the treatments and drugs used in each pathology were identified, as well as the molecules that are available in the market.

A literature review was carried out in order to analyze the current state of knowledge in this area, the existing gaps and understanding how science is evolving in the development of the topic.

Thus, the alterations and biochemical markers most used for the diagnosis of infectious diseases were identified. C reactive protein, interleucin-6, procalcitonin, lactate dehydrogenase, electrolytes, urease and immunoglobulins integrate some of the most important ones. It was concluded that biomarkers, due to the identified potentialities, should be used in clinical practice and be an integral part of the diagnosis of various pathologies. Among the potentialities, the capacity to identify risks and propensity to a disease occurrence, the capacity to stratify patients and to identify the severity and/or progression of a certain pathology, prognostic prediction and aptitude to monitor a certain treatment are highlighted.

Keywords: Infectious diseases, bacterial diseases, viral diseases, biochemistry, biochemical alterations, biochemical parameters, biochemical markers, COVID-19, AIDS, HIV, tuberculosis, *Helicobacter pylori*, gastritis, ulcer, *Tinea corporis*, Toxoplasmosis.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Fernando Pessoa, no fornecimento das condições mais que as necessárias para um ensino de qualidade.

À minha orientadora, Professora Doutora Fernanda Leal pela constante disponibilidade, pela rapidez no esclarecimento de dúvidas, por todo o apoio, rigor, paciência, simpatia, correções, empenho. O meu profundo agradecimento.

À minha coorientadora, Professora Doutora Inês Lopes Cardoso, pelo apoio e ajuda.

À meus pais, Sophie e Philippe, a minha irmã, Anna, e meu irmão, Hugo, por sua presença e apoio eterno.

A todos aqueles que cruzaram o meu caminho nestes cinco anos de estudos, o meu sincero obrigada.

ÍNDICE

RESUMO	<i>i</i>
ABSTRACT	<i>ii</i>
AGRADECIMENTOS	<i>iii</i>
ÍNDICE	<i>iv</i>
ÍNDICE DE FIGURAS	<i>vi</i>
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	<i>vii</i>
I. INTRODUÇÃO	1
1.1. Metodologia	2
II. DOENÇAS INFECCIOSAS	3
2.1. Doenças infecciosas de origem viral	3
2.1.1. COVID-19.....	3
2.1.1.1. Definição	3
2.1.1.2. Marcadores bioquímicos	5
2.1.1.3. Tratamento.....	10
2.1.2. SIDA.....	12
2.1.2.1. Definição	12
2.1.2.2. Marcadores bioquímicos	13
2.1.2.3. Tratamento	15
2.2. Doenças infecciosas de origem bacteriana	16
2.2.1. Tuberculose.....	16
2.2.1.1. Definição	16
2.2.1.2. Marcadores bioquímicos	17
2.2.1.3. Tratamento.....	19
2.2.2. Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	20
2.2.2.1. Definição	20
2.2.2.2. Marcadores bioquímicos	20
2.2.2.3. Tratamento	23
2.3. Doenças infecciosas de origem fúngica	24
2.3.1. Infecção por <i>Tinea corporis</i>	25
2.3.1.1. Definição	25
2.3.1.2. Marcadores bioquímicos	25
2.3.1.3. Tratamento.....	26

2.4. Doenças infecciosas de origem parasitária	26
2.4.1. Toxoplasmose	26
2.4.1.1. Definição	26
2.4.1.2. Marcadores bioquímicos	27
2.4.1.3. Tratamento	29
3. CONCLUSÃO	30
4. BIBLIOGRAFIA	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proteínas estruturais do coronavírus	4
Figura 2. Evolução da COVID-19	6
Figura 3. Reação catalisada pela urease: conversão de ureia a amoníaco e ácido carbónico	21
Figura 4. Estrutura do ácido glicirrízico.....	24
Figura 5. <i>Tinea corporis</i>	25

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

- ACE2:** Enzima conversora de angiotensina 2 (do inglês *angiotensin converting enzyme 2*)
- ADA:** Adenosina desaminase
- ALT:** Alanina transaminase
- AST:** Aspartato transaminase
- BCG:** Bacillus Calmette-Guérin
- CRP:** Proteína C reativa (do inglês *C reactive protein*)
- CSF:** Fator de estimulação de colónia (do inglês *colony stimulating factor*)
- DNA:** Ácido desoxirribonucleico
- EMB:** Etambutol
- FDA:** Food and Drug Administration
- GF:** Fator de crescimento (do inglês *growth factor*)
- HDL:** Lipoproteínas de elevada densidade (do inglês *high density lipoproteins*)
- Ig:** Imunoglobulina
- IL:** Interleucina
- INH:** Isoniazida
- LDH:** Lactato desidrogenase
- MOF:** Falência de múltiplos órgãos (do inglês *multiple organ failure*)
- OMS:** Organização Mundial de Saúde
- PCT:** Procalcitonina
- PG:** Pepsinogénio
- PTH:** Hormona da paratiroide (do inglês *parathyroid hormone*)
- PZA:** Pirazinamida
- RIF:** Rifampicina
- RNA:** Ácido ribonucleico
- SARS:** Síndrome respiratória aguda grave (do inglês *severe acute respiratory syndrome*)
- SARS-CoV-2:** Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (do inglês *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
- SDRA:** Síndrome de desconforto respiratório agudo
- SIDA:** Síndrome da imunodeficiência adquirida
- TGF- β :** Fator de transformação do crescimento β (do inglês *transforming growth factor β*)
- TNF:** Fator de necrose tumoral (do inglês *tumor necrosis factor*)
- VIH:** Vírus da imunodeficiência humana

I. INTRODUÇÃO

Cem anos após a pandemia da gripe espanhola e apesar do progresso científico (modernização tecnológica médica, vacinação, desenvolvimento da indústria farmacêutica) o mundo enfrenta uma situação semelhante. As consequências médicas, sociais e económicas já são consideradas inequívocas.

As doenças infecciosas, causadas por vírus, bactérias e parasitas, são um problema de saúde pública que surgiu nas últimas décadas com novas especificidades. De facto, este problema é recordado por alertas que assumem muitas formas, como o aparecimento de doenças contagiosas anteriormente desconhecidas e altamente perigosas como a síndrome respiratória aguda grave (SARS), as febres causadas pelo Ébola, Marburgo e outros vírus, a pandemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) que, desde 1980, já fez mais de 33 milhões de vítimas (Organização Mundial de Saúde, 2020). Para além disso, a pandemia global causada pelo possível surto de uma epidemia de gripe aviária, que traz de volta à memória das 40 milhões de mortes (Santé Publique France, 2020a) causadas pela gripe espanhola, no início do século XX.

E neste momento a pandemia do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que já fez mais de 4,3 milhões de mortes (Santé Publique France, 2020b) incluído 17549 (Direção-Geral da Saúde, 2020) em Portugal. As doenças infecciosas podem ser adquiridas por meio de contacto direto com o agente infeccioso ou através da exposição a água ou alimentos contaminados, bem como por meio da via respiratória ou sexual. Muitas vezes, estas doenças também podem ser transmitidas de pessoa para pessoa, sendo denominadas doenças infetocontagiosas. As várias doenças infecciosas podem causar alteração em diferentes parâmetros bioquímicos. Muito recentemente, durante o desenvolvimento da doença por coronavírus - 2019 (COVID-19), têm sido observadas alterações em vários parâmetros bioquímicos, como por exemplo na proteína C reativa (CRP) (Hossen *et al.*, 2020) interleucina (IL)-6 e IL-10 (Ciaccio e Agnello, 2020), lactato desidrogenase (LDH) (Jayasri *et al.*, 2020), amiloide A, albumina, colesterol das lipoproteínas de elevada densidade (HDL) e procalcitonina (Wang *et al.*, 2020).

Com a elaboração desta dissertação pretende-se perceber e identificar as principais alterações bioquímicas que ocorrem em cada doença, reconhecer possíveis marcadores bioquímicos para cada uma delas e de que forma podem ser utilizados no diagnóstico das

mesmas. Também se pretende identificar tratamentos farmacológicos utilizados em cada doença.

1.1. Metodologia

Para a elaboração desta dissertação foram utilizadas três bases de dados: a plataforma PubMed, Google Scholar e Science Direct. Foram consideradas algumas palavras-chave, nomeadamente, doenças infecciosas, bioquímica, alterações bioquímicas, parâmetros bioquímicos, biomarcadores, COVID-19, tuberculose, gastrite, úlcera, *Helicobacter pylori*, SIDA, VIH, toxoplasmose. Foram realizadas diferentes pesquisas no âmbito de cada tema e por forma a realizar toda a revisão bibliográfica efetuou-se, numa primeira fase, uma análise dos resumos/abstracts. Foram excluídos artigos fora do âmbito da pesquisa e artigos duplicados. Com vista a obter uma informação atual e o mais verdadeira possível, foi dada ênfase a artigos publicados após o ano 2011.

II. DOENÇAS INFECIOSAS

As doenças infecciosas são causadas por agentes patogénicos (bactérias, vírus, parasitas e fungos) e são disseminadas, direta ou indiretamente, de uma pessoa para outra. Estas doenças podem ser divididas em três categorias: as que causam deficiências significativas na população e as que, devido à rapidez e imprevisibilidade da sua propagação, podem ter graves consequências globais (OMS, 2021).

2.1. Doenças infecciosas de origem viral

As doenças virais englobam qualquer doença, ligeira ou grave, causada por um vírus. Podem ser transmitidas e assumir a forma de uma epidemia. Existem muitas doenças virais diferentes, como a constipação comum, angina, gripe, varicela, sarampo, herpes, hepatite B, SIDA, COVID-19, etc. Estas doenças são transmitidas através da saliva, do toque ou de relações sexuais. Em alguns casos existe um período de incubação entre a infeção e o aparecimento dos primeiros sintomas. Nesta dissertação vão ser abordadas duas doenças infecciosas de origem viral, a COVID-19 e a SIDA.

2.1.1. COVID-19

2.1.1.1. Definição

A COVID-19, causada por um novo beta-coronavírus SARS-CoV-2, evoluiu rapidamente para uma pandemia desde que foi noticiada pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, China (Xie *et al.*, 2020). O número de mortes atingiu 4,3 milhões (Santé Publique France, 2021).

A COVID-19 desencadeou uma pandemia global, afetando mais de 204 milhões de pessoas em todo o mundo. O SARS-CoV-2 pode causar sintomas tais como febre, tosse seca, falta de ar, fadiga e linfopenia nos doentes infetados. Nos casos mais graves, as infeções que causam pneumonia viral podem levar à SARS ou à morte (Zhang *et al.*, 2020). O patógeno pode ser transmitido de pessoa a pessoa através de contacto próximo, gotículas respiratórias e aerossóis (Lin *et al.*, 2020).

Os coronavírus são vírus esféricos com genoma de RNA de cadeia única, pertencentes à família Coronaviridae. O seu nome deriva do aspeto ultra-estrutural parecido com uma coroa, das proteínas do espigão na superfície dos viriões. Os coronavírus infetam os

humanos, bem como muitas outras espécies de mamíferos e aves, causando geralmente doenças intestinais, respiratórias, neurológicas ou sistêmicas de gravidade variável. Em termos de genoma, os coronavírus estão entre os maiores vírus de RNA, tendo cerca de três vezes o tamanho da maioria dos retrovírus. Os coronavírus subdividem-se em quatro gêneros: alfa-coronavírus, beta-coronavírus, gama-coronavírus e delta-coronavírus (Haake *et al.*, 2020).

Os genomas dos coronavírus codificam três classes de proteínas: proteínas estruturais, proteínas acessórias e proteínas não estruturais. As principais proteínas são nucleocapsídeo (N), spike (S), membrana (M) e envelope (E). A proteína S é a principal proteína de ligação viral e medeia a fusão com a membrana das células do hospedeiro e a entrada do vírus. A proteína N, em estreita associação com o RNA genômico viral (gRNA), forma o nucleocapsídeo helicoidal, que se estabiliza através da ligação à proteína M (Figura 1) (Haake *et al.*, 2020).

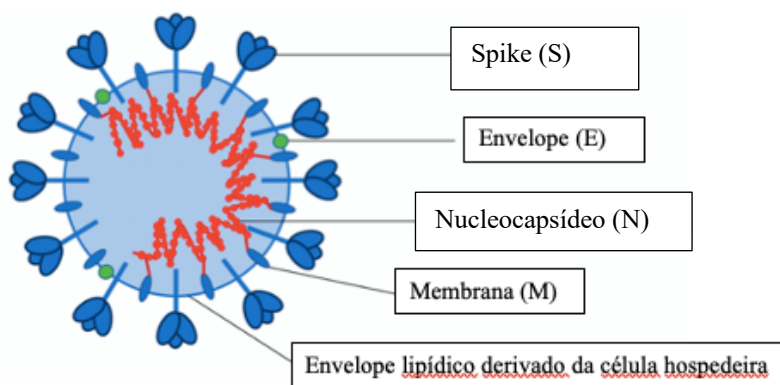


Figura 1. Proteínas estruturais do coronavírus (Haake *et al.*, 2020)

2.1.1.2. Marcadores bioquímicos

Na medicina clínica, os marcadores bioquímicos utilizados para medidas de diagnóstico e prognóstico são geralmente metabolitos ou derivados de metabolitos tais como enzimas, proteínas do sangue ou de um determinado tecido ou moléculas específicas de DNA ou RNA no sangue, uma vez que as análises ao sangue são generalizadas, rentáveis e as menos invasivas. Os marcadores bioquímicos são também classificados de acordo com a sua aplicação diagnóstica, nomeadamente marcadores cardíacos (troponina cardíaca, peptídeo natriurético cerebral), marcadores hematológicos, marcadores inflamatórios (CRP, IL-2, IL-6, IL-10), fator de necrose tumoral (TNF) e marcadores hepáticos (aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), LDH, bilirrubina, albumina) (Bano *et al.*, 2020).

Várias alterações bioquímicas foram descritas em doentes com COVID-19. Até à data, muitos marcadores bioquímicos que refletem as principais características fisiopatológicas da doença foram identificados e associados ao risco de desenvolvimento de doenças graves. A linfopenia é a principal característica da doença e pode ser detetada precocemente na infeção. Em doentes com COVID-19 foram encontrados níveis aumentados de vários marcadores bioquímicos inflamatórios, incluindo a CRP, que se caracteriza pela chamada "tempestade de citocinas", associada a um risco aumentado de doença grave (Cianno e Agnello, 2020).

Dependendo da gravidade da doença, a evolução da COVID-19 pode ser classificada em três fases, nomeadamente a "fase de infeção precoce", a "fase pulmonar" e a "fase de hiperinflamação", cada uma caracterizada por alterações bioquímicas específicas (Figura 2).

A primeira fase ocorre no momento da infiltração do vírus no parênquima pulmonar, onde o SARS-CoV-2 infeta células epiteliais brônquicas ciliadas através da interação com a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2). A ACE2 é uma monocarboxipeptidase que desempenha um papel essencial na regulação da clivagem de vários peptídeos no sistema renina-angiotensina. É altamente expresso em pneumócitos pulmonares. Nesta fase, a maioria dos pacientes apresenta sintomas não específicos, tais como tosse seca e febre, associados a uma resposta inflamatória inicial por imunidade inata, principalmente monócitos e macrófagos. A linfocitopenia é uma característica desta fase (Ciaccio e Agnello, 2020).

A fase pulmonar caracteriza-se por doença pulmonar estabelecida (pneumonia viral), associada a uma inflamação localizada no pulmão. As características bioquímicas incluem linfopenia e aumento das transaminases, bem como marcadores biológicos de inflamação sistémica, tais como a CRP. Nesta fase, a maioria dos doentes necessita de hospitalização.

A terceira fase da COVID-19 é a mais grave, sendo caracterizada por inflamação sistémica, ou tempestade de citocinas, levando a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos (MOF). Nesta fase, os pacientes precisam de ser admitidos numa unidade de cuidados intensivos. Vários biomarcadores inflamatórios estão significativamente aumentados (Ciaccio e Agnello, 2020).

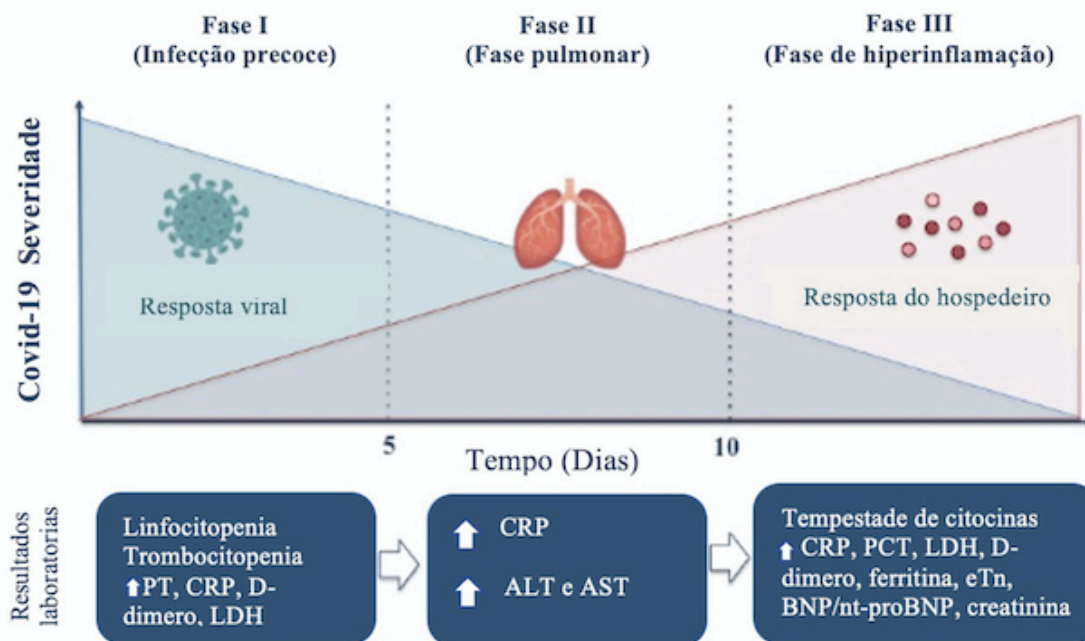


Figura 2. Evolução da COVID-19 (Ciaccio e Agnello, 2020)

Perfil hematológico

O perfil hematológico dos doentes com COVID-19 grave mostrou um aumento da contagem de glóbulos brancos e neutrófilos, diminuição dos níveis de linfócitos, plaquetas, eosinófilos e de hemoglobina (Jayasri *et al.*, 2020). A linfopenia é a descoberta laboratorial mais comum no hemograma de doentes com COVID-19 desde a fase inicial da infeção precoce. Foram propostos vários mecanismos para explicar a redução da contagem de linfócitos. Foi proposta a hipótese de que o vírus SARS-CoV-2 poderia infetar diretamente os linfócitos, principalmente células T, causando o esgotamento das células CD4+ e CD8+ e, conseqüentemente, suprimindo a resposta imunitária celular (Ciaccio e Agnello, 2020).

A característica principal da COVID-19 grave é a resposta hiperinflamatória do hospedeiro devido à chamada "tempestade de citocinas", definida como uma resposta inflamatória sistémica não controlada resultante da libertação de grandes quantidades de citocinas pró-

inflamatórias, consequência da ativação da imunidade natural e celular induzida pelo SARS-CoV-2 (Ciaccio e Agnello, 2020).

As citocinas são um grupo de pequenas proteínas segregadas por células do sistema imunitário. Incluem as IL, fator de estimulação de colônia (CSF), interferão (INF), TNF, fator de crescimento (GF) e quimiocinas (An *et al.*, 2020).

IL-6

A IL-6 é também conhecida como interferão β -2 e fator de estimulação das células B2 (BSF-2). Tem várias funções biológicas, incluindo a diferenciação final das células B em células secretoras de imunoglobulinas. A família IL-6 de citocinas engloba glicoproteínas naturais que contêm aproximadamente 170-180 resíduos de aminoácidos, possuindo quatro resíduos altamente conservados de cisteína que formam ligações dissulfureto.

O aumento dos níveis de IL-6 resulta numa elevada letalidade dos doentes infetados com COVID-19. Parece provável que o aumento da patogenicidade do SARS-CoV-2 esteja relacionado com a formação mais rápida de réplicas virais e a tendência para afetar a zona respiratória inferior, resultando num aumento da resposta a doenças respiratórias graves induzidas pela IL-6 (Bano *et al.*, 2020). Esta interleucina é um biomarcador eficaz que pode ser útil na indicação de futuras falhas respiratórias com melhor precisão e ajudar os médicos a categorizar adequadamente os pacientes numa fase inicial.

CRP

A CRP é uma proteína de fase aguda sintetizada principalmente pelo fígado, que é rapidamente libertada na corrente sanguínea após o início de uma resposta inflamatória (infecção bacteriana ou fúngica grave, artrite, doença auto-imune, doença inflamatória intestinal, etc.). Vários mediadores inflamatórios incluindo IL-6, IL-1 β , fator de transformação do crescimento β (TGF- β) ou TNF- α , podem causar um aumento dos níveis desta proteína. Dependendo da gravidade da condição, os níveis de CRP podem facilmente aumentar para várias centenas de miligramas por litro (mg/L). Esta proteína é um importante biomarcador para doenças infecciosas, sendo este o caso observado na COVID-19. Os níveis séricos de CRP correlacionam-se diretamente com a taxa de progressão de várias infeções. Do mesmo modo, no caso de infeções por COVID-9, verifica-se que os níveis de CRP aumentam com a gravidade dos sintomas, tornando-o um biomarcador útil para a progressão da doença. Os níveis de CRP aumentam durante as infeções como mecanismo de defesa porque ativam o sistema imunitário complementar, aumentando a fagocitose numa tentativa de eliminar os agentes patogénicos. Os

níveis de CRP no sangue correlacionam-se diretamente com a gravidade da doença na pneumonia e noutras infeções do trato respiratório. A extensão da lesão pulmonar aumenta em simultâneo com os níveis periféricos de CRP nos doentes, demonstrando que a CRP é um indicador muito sensível da gravidade da doença. Os níveis de CRP encontraram-se mais elevados em pacientes gravemente doentes, mesmo nas fases iniciais e progressivas da infeção, do que em pacientes com gravidade ligeira. Assim, CRP pode ser muito útil na previsão do estado do paciente, sintomas clínicos e gravidade (Bano *et al.*, 2020).

Procalcitonina (PCT)

A PCT é o precursor da calcitonina, sendo praticamente indetetável no plasma de indivíduos saudáveis. Embora o seu papel biológico não esteja claramente estabelecido, a PCT pode ser de interesse clínico como marcador precoce para apoiar o diagnóstico de uma infeção bacteriana. A quantidade de PCT presente no sangue está frequentemente relacionada com a gravidade da infeção e com a mortalidade. Vários estudos demonstraram também que a determinação inicial e a monitorização da PCT podem reduzir a utilização e a duração da terapia antibiótica, particularmente no contexto de infeções respiratórias (Schuetz *et al.*, 2020).

A PCT, libertada por tecidos bacterianos infecciosos sob a influência de citocinas pró-inflamatórias, é um marcador mais específico de infeção bacteriana grave do que a CRP e a IL-6. Os níveis séricos de PCT em doentes com infeções bacterianas graves são muito mais elevados do que em doentes com infeções virais simples ou doenças inflamatórias não específicas (An *et al.*, 2020). Os resultados de uma meta-análise sugerem também que a monitorização regular dos níveis de PCT pode permitir prever a progressão da doença para uma forma mais grave (Lippi e Plebani, 2020). Esta revisão mostra um aumento nos valores de PCT associados a um risco quase 5 vezes maior de desenvolvimento de infeções graves em doentes com COVID-19. Um aumento substancial na PCT refletiria, portanto, uma possível co-infeção bacteriana naqueles que desenvolvem uma forma grave da doença, contribuindo assim para um quadro clínico mais complicado. Os autores afirmam também que este aumento poderia ser apoiado pelo aumento das concentrações de IL-1 β , TNF- α e IL-6, marcadores frequentemente presentes em abundância na síndrome de libertação de citocinas (Lippi e Plebani, 2020).

Ferritina

A ferritina é uma proteína de armazenamento de ferro nos tecidos. A determinação da concentração de ferritina sérica é principalmente usada para a avaliação dos estados de deficiência (anemia por deficiência de ferro) ou sobrecarga (hemocromatose). Contudo, uma

vez que a ferritina é uma proteína de fase aguda, o seu nível de produção pode aumentar muito rapidamente durante um processo inflamatório (hiperferritinemia) (Zhou et al., 2020)

A ferritina poderia ser um marcador de deterioração clínica, uma vez que níveis elevados têm sido associados a um risco acrescido de complicações graves em pacientes com COVID-19. Numa análise das características clínicas de 99 pacientes, 63 deles tinham ferritina sérica muito acima do valor normal com um valor mediano de cerca de 808,7 ng/mL (Chen *et al.*, 2020). Verificou-se que as pessoas com a forma severa e muito severa tinham níveis aumentados de ferritina sérica. De facto, a ferritina sérica no grupo COVID-19 muito grave era significativamente mais elevada do que no grupo COVID-19 grave (1006,16 g/L vs 291,13 g/L). O nível de ferritina foi significativamente mais elevado nos doentes que morreram de COVID-19 (1435 g/L) comparativamente com os que sobreviveram (137 g/L) (Zhou *et al.*, 2020).

LDH

A LDH é uma enzima importante no metabolismo dos hidratos de carbono, estando presente em quase todos os tecidos e órgãos do corpo humano. Um aumento do nível desta enzima no sangue indica danos nos tecidos, não sendo possível determinar a origem dessa alteração. As alterações nos níveis de LDH devem, portanto, ser complementadas com mais parâmetros bioquímicos de modo a permitir descobrir a causa. Um nível elevado de LDH pode ser observado em várias situações, incluindo infeções graves. A utilização da LDH em rastreio é, portanto, muito rara devido à sua muito baixa especificidade (Boughrassa e Framarin, 2014). Seja como for, foi relatado um nível elevado de LDH em mais de 70% dos doentes hospitalizados com COVID-19. Esta alteração pode ser mais comum em doentes hospitalizados com pneumonia SARS-CoV-2 comparativamente com pneumonia de outra etiologia. De acordo com um estudo multicêntrico na China, os pacientes em que a doença progride para pneumonia grave tinham níveis plasmáticos de LDH mais elevados do que aqueles com doença estabilizada ($316,4 \pm 86,4$ vs. $222,4 \pm 73,8$). De acordo com os dados apresentados neste estudo, os pacientes com níveis de LDH acima do valor normal tinham um risco oito vezes maior de progressão da doença do que aqueles com níveis próximos dos valores normais (Shi *et al.*, 2020).

Perfil eletrolítico

O perfil eletrolítico básico mede normalmente sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloreto (Cl^-), por vezes com a adição de bicarbonato (HCO_3^-). Outros elementos tais como cálcio (Ca^{2+}),

magnésio (Mg^{2+}) e fosfato (HPO_4^-) também podem ser quantificados caso seja necessário e dependendo da situação clínica. Os eletrólitos desempenham um papel vital no corpo humano e um desequilíbrio pode levar a várias complicações como desidratação ou acidose/alcalose. Todos estes elementos entram e saem das células conforme necessário, e a quantidade depende da ingestão de alimentos e das perdas de urina, respiração, fezes e suor. Certas condições ou medicamentos, tais como diuréticos ou anti-hipertensivos podem também causar um desequilíbrio eletrolítico.

Alguns autores descreveram alterações nos níveis de eletrólitos, incluindo Na^+ , K^+ , Cl^- e Ca^{2+} , em doentes com COVID-19. A hiponatremia, hipocalemia e hipocalcemia têm sido associadas a doenças graves (Lippi *et al.*, 2020). Embora os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas alterações ainda não estejam completamente compreendidos, surgiram algumas hipóteses. A interação do SARS-CoV-2 com o recetor ACE2 pode reduzir a expressão do gene codificador deste recetor, levando a um aumento da angiotensina II, que promove a excreção de K^+ , resultando em hipocalemia (Chen *et al.*, 2020). Do mesmo modo, o envolvimento gastrointestinal, caracterizado por diarreia, poderia contribuir para o desequilíbrio eletrolítico (Tan *et al.*, 2020).

2.1.1.3. Tratamento

Farmacológico

Para travar a pandemia e regressar à vida normal, investigadores e laboratórios em todo o mundo estão a trabalhar no desenvolvimento de vacinas eficazes contra a COVID-19. Para além das medidas de barreira, a vacinação ajudará a manter o impacto da epidemia e a reduzir a mortalidade e morbidade da infeção viral. Até à data, quatro vacinas estão licenciadas: Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca/Vaxzevria/Covishield e Johnson & Johnson (Gouvernement France, 2021).

Existem dois tipos de vacinas para a SARS-CoV-2, vacinas de RNA mensageiro e vacinas de vetor viral não replicante.

As vacinas de RNA mensageiro, tais como as de Pfizer-BioNTech e Moderna, consistem na inoculação não do vírus, mas das moléculas de RNA mensageiro, produzidas em laboratório. Este RNA, encapsulado em partículas lipídicas, sem aditivos químicos, instrui as células no local de injeção (principalmente células musculares e células do sistema imunitário) a produzir uma proteína específica do vírus responsável pela COVID-19, que ativará uma resposta imunitária. Após este efeito, este RNA é rapidamente eliminado, nunca entrando no núcleo da

célula, não tendo, portanto, qualquer ação sobre o genoma, ou seja, não modifica o DNA (Gouvernement France, 2021).

As vacinas de vetor viral não replicante, tais como as da AstraZeneca/Vaxzevria/Covishield e Johnson & Johnson, consistem na utilização de um vírus não replicante como vetor. Especificamente, este vírus serve como meio de transporte para o genoma do coronavírus. Este "vírus de entrega" é benigno, causando, no máximo, uma constipação. Vem da grande família dos "adenovírus", bem conhecida dos cientistas. A escolha do adenovírus varia de uma vacina para outra. A única regra é escolher um vírus seguro, que não seja muito comum, ou mesmo nunca encontrado em humanos. O objetivo é evitar que as pessoas vacinadas já tenham anticorpos contra o vetor viral, pois isso reduziria a eficácia da vacina. Além disso, o adenovírus encontra-se modificado de modo a impedir a sua reprodução e infeção de outras células. Uma vez acondicionado, o adenovírus é injetado no corpo para atingir o seu alvo. Depois transporta o fragmento de DNA do coronavírus para o núcleo dessa célula. Este fragmento de DNA (por um processo semelhante ao RNA mensageiro) faz com que a célula produza a proteína antigénica responsável pelo coronavírus. Esta proteína, estranha ao organismo, induz a produção de anticorpos protetores contra o coronavírus. A partir desse momento, se o coronavírus entrar no organismo, será reconhecido e rapidamente destruído (Gouvernement France, 2021).

Não farmacológico

A resposta de saúde pública mais eficaz à epidemia em curso é implementar intervenções não-farmacológicas, tais como identificação precoce e isolamento dos casos, rastreio vigilante de contacto de potenciais casos secundários, restrições e proibições de viagens, redução rigorosa do contacto, distanciamento físico ("social"), melhoria da higiene e lavagem regular das mãos. Tal abordagem requer o encerramento de espaços, serviços e instalações públicas não essenciais, uma transição para modalidades de aprendizagem digital para instituições educativas, e iniciativas de auto-isolamento/trabalho em casa para as empresas. É provável que estas medidas tenham um efeito mais forte e mais rápido na redução da carga viral e no abrandamento da taxa de transmissão viral, se implementadas no início da epidemia (Ferguson *et al.*, 2020).

2.1.2. SIDA

2.1.2.1. Definição

A nível mundial, mais de 30 milhões de pessoas estão infetadas com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus causador da SIDA. O VIH infeta e destrói células do sistema imunitário (incluindo um tipo de células linfocíticas, as CD4). A primeira fase da infeção pelo VIH pode resultar numa doença curta semelhante a gripe, mas na segunda fase, que pode durar vários anos, o VIH replica-se nas glândulas linfáticas (pequenos órgãos do sistema imunitário espalhados por todo o corpo) sem causar quaisquer sintomas. Contudo, o sistema imunitário acaba por ficar tão danificado que as pessoas infetadas com VIH começam a sucumbir a infeções "oportunistas" (por exemplo, pneumonia bacteriana) e cancro (em particular, o sarcoma de Karposi) que o sistema imunitário normalmente evitaria. A própria SIDA caracteriza-se por uma ou mais infeções ou cancros oportunistas graves (as chamadas doenças relacionadas com a SIDA) e baixa contagem de células CD4 no sangue. As infeções por VIH não podem ser curadas, mas a terapia anti-retroviral - uma combinação de poderosos medicamentos anti-retrovirais - pode controlar a infeção. Deste modo, muitas pessoas seropositivas têm agora uma esperança de vida significativamente maior (Kuller *et al.*, 2020). O VIH pode ser transmitido através da troca de vários fluídos corporais de pessoas infetadas, tais como sangue, leite materno, sémen e secreções vaginais. Também pode ser transmitida de mãe para filho durante a gravidez, o parto e o aleitamento materno. Não ocorre infeção por contacto casual, como beijar, abraçar, apertar as mãos, partilhar objetos pessoais, ingerir água ou comida (OMS, 2021).

Sem tratamento, a evolução do VIH no organismo pode ser dividida em quatro fases: infeção primária, fase assintomática, fase sintomática menor e fase sintomática principal.

Na infeção primária, o VIH invade o organismo desde o momento em que entra nas membranas mucosas ou na corrente sanguínea até à colonização completa dos tecidos linfoides. Uma vez estabelecido, o vírus faz cópias de si mesmo, havendo libertação de novos vírus para a corrente sanguínea. Esta fase, que dura de algumas semanas a alguns meses, varia muito de um indivíduo para outro, e pode passar despercebida ou ser manifestada por numerosos sintomas semelhantes aos da gripe. A quantidade de VIH no sangue (carga viral) é muito elevada nesta fase e, como resultado, as pessoas infetadas apresentam um grande risco de contágio, mesmo que não saibam que contraíram o vírus. As células CD4 caem dramaticamente sob ataque do vírus. O corpo responde produzindo grandes quantidades de células CD8, que por sua vez produzem substâncias que ajudam a neutralizar as células infetadas pelo VIH, ajudando a reduzir a carga

viral. O sistema imunitário aprende a reconhecer e a combater o VIH e começa a produzir anticorpos contra o vírus. Esta seroconversão ocorre um a três meses após a infeção (OMS, 2021).

A fase assintomática pode durar entre 5 e 10 anos, havendo uma perda progressiva da função do sistema imunitário provocada pelo vírus. As células CD4 caem lenta e firmemente.

Na fase sintomática menor (fase SIDA), se ainda não tratada, o paciente manifesta um ou mais sintomas de infeção pelo VIH (fadiga, diarreia, gânglios linfáticos inchados, perda de peso, suores noturnos, febre, etc.) (OMS, 2021).

Na fase sintomática principal, o número de células imunitárias (células T CD4) torna-se muito baixo e o organismo já não consegue combater outras infeções ou doenças. É estabelecido o diagnóstico de SIDA, sendo os sintomas da infeção mais aparentes e constantes. Além disso, as infeções oportunistas podem causar problemas de saúde significativos. As infeções oportunistas normalmente não são graves, mas tornam-se graves em pessoas com sistemas imunitários muito debilitados. Exemplos de doenças oportunistas incluem candidíase, pneumonia, tuberculose, infeções por herpes, e também cancro (incluindo linfoma e sarcoma de Kaposi) (OMS, 2021).

2.1.2.2. Marcadores bioquímicos

IL-6

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que regula vários processos fisiológicos. Desempenha um papel fundamental na resposta à fase aguda e na transição de inflamação aguda para crónica. Dados de vários estudos sugerem que a desregulação na produção de IL-6 é um fator importante na patogénese das doenças crónicas inflamatórias e auto-imunes (Borges *et al.*, 2014).

A infeção pelo VIH induz a expressão e secreção de IL-6 por monócitos e macrófagos. Mesmo na supressão virológica, os indivíduos com VIH têm níveis plasmáticos de IL-6 significativamente mais elevados do que os indivíduos não infetados (Borges *et al.*, 2014). A IL-6 está fortemente associada a mortalidade por todas as causas. A interrupção da terapia anti-retroviral pode aumentar o risco de morte pelo aumento dos níveis de IL-6 (Kuller *et al.*, 2008).

D-dímero

O D-dímero é um biomarcador da formação e degradação da fibrina. Pode encontrar-se elevado não só em doentes com trombose aguda, mas também nos idosos e em várias doenças (Halaby *et al.*, 2014).

Foram observados níveis significativamente mais elevados de D-dímeros em doentes infetados com VIH com replicação viral contínua e contagem de células CD4⁺ mais baixa (Borges *et al.*, 2014).

CRP

No ser humano, a CRP é uma proteína de fase aguda importante cuja concentração pode aumentar mais de 1000 vezes em estados inflamatórios graves. É uma proteína composta por cinco subunidades idênticas, não ligadas entre si, de 206 resíduos de aminoácidos, com um peso molecular de ~23 kDa (Pathak e Agrawal, 2019). Esta proteína encontra-se aumentada nos indivíduos infetados com VIH (Neuhaus *et al.*, 2010).

Cistatina C

A cistatina C é um peptídeo, membro da superfamília dos inibidores da cisteína protease, com um peso molecular de aproximadamente 13 kDa e composta por 122 aminoácidos. É produzida por quase todas as células humanas, sendo lançada no sangue. A cistatina C modula a resposta inflamatória, a degradação da matriz extracelular e as funções fagocitárias. Esta proteína é também um indicador sensível de várias doenças inflamatórias crónicas relacionadas com o stress oxidativo e a apoptose. Esta proteína é filtrada livremente no glomérulo renal, reabsorvida e catabolizada nos túbulos proximais. Além disso, exprime-se em praticamente todos os órgãos do corpo, tais como a medula adrenal, o pâncreas, a glândula tiróide, a adenohipófise e os neurónios corticais do cérebro (Akdag e Uca, 2019). É usada como uma medida alternativa da função renal, mais sensível na deteção de doenças renais moderadas do que medidas baseadas na creatinina na população em geral. O nível de cistatina C é um marcador mais sensível da função renal na doença crónica (Odden *et al.*, 2007).

Os níveis de cistatina C são mais elevados em pessoas com infeção pelo VIH. Vários fatores de risco de doença renal são mais comuns em pessoas infetadas pelo VIH. Hipertensão, hipertrigliceridemia, inflamação, diabetes, hiperuricemia e microalbuminúria são fatores de risco bem descritos na redução da função renal que foram associados a níveis mais elevados de cistatina C nos participantes infetados com VIH.

2.1.2.3. Tratamento

Farmacológico

O principal objetivo do tratamento da SIDA é reduzir ao máximo a quantidade de VIH no sangue (a "carga viral" para "indetetável"). Sabe-se que quanto menor for a carga viral, melhor será o prognóstico da doença. Hoje em dia, todas as pessoas seropositivas recebem tratamento de VIH para manter a sua carga viral abaixo do limiar de deteção. Este tratamento sistemático, quando atinge o seu objetivo em termos de carga viral, permite que a pessoa seropositiva permaneça livre de infeção, contribuindo assim para a prevenção desta doença em pessoas seronegativas (Vidal, 2021).

O segundo objetivo do tratamento da SIDA é manter a contagem de células CD4 acima de 500/mm³ de sangue, o que é necessário para uma imunidade ótima. Este objetivo é geralmente possível quando a infeção por VIH é diagnosticada relativamente cedo e quando o tratamento antiviral consegue manter a carga viral a um nível indetetável (Vidal, 2021).

Existem atualmente várias classes de medicamentos anti-VIH com diferentes mecanismos de ação: inibidores de transcriptase reversa de nucleósidos/nucleótidos (NRTIs), inibidores de transcriptase reversa de não-nucleósidos (NNRTIs), inibidores de protease (PIs), inibidores de fusão, inibidores de integrase e antagonistas dos recetores CCR5. Os medicamentos contra o VIH são prescritos como combinações de várias substâncias antivirais pertencentes a diferentes classes. Mais frequentemente, consistem em NRTIs e um NNRTI (ou um inibidor da protéase reforçado com ritonavir) (Vidal, 2021).

Não farmacológico

A nível individual, o risco de infeção pelo VIH pode ser reduzido através da limitação da exposição a fatores de risco. As principais abordagens de prevenção de SIDA são frequentemente utilizadas em combinação.

O uso correto e consistente de preservativos masculinos ou femininos durante as relações vaginais ou anais pode prevenir a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis e da SIDA. Há provas de que o uso consistente de preservativos de látex masculino fornece 85% ou mais de proteção contra a SIDA ou outras doenças sexualmente transmitidas (OMS, 2020).

As pessoas que injetam drogas podem tomar precauções para evitar a infeção pelo VIH utilizando equipamento estéril, incluindo agulhas e seringas, para cada injeção e não partilhando equipamento e soluções de drogas (OMS, 2020).

A circuncisão médica voluntária masculina reduz o risco de homens contraírem SIDA através do sexo heterossexual em cerca de 50-60%. É uma intervenção chave numa estratégia de prevenção combinada em que a prevalência da SIDA é elevada, particularmente nos países da África Oriental e Austral. Mais de 15 milhões de circuncisões médicas voluntárias masculinas foram realizadas entre 2016 e 2019 (OMS, 2020).

2.2. Doenças infecciosas de origem bacteriana

As bactérias são organismos microscópicos, unicelulares, encontram-se entre as primeiras formas de vida conhecidas na Terra. Existem milhares de diferentes tipos de bactérias que vivem em todos os ambientes possíveis, em todo o mundo, como em terra, no mar e nas profundezas da crosta terrestre. Algumas bactérias têm mesmo sido relatadas como vivendo em resíduos radioativos. Muitas bactérias vivem sobre e nos corpos de seres humanos e animais (na pele e nas vias respiratórias, boca, aparelho digestivo, aparelho geniturinário) sem causar danos. Tais bactérias fazem parte do microbioma desse organismo. Há, pelo menos, tantas bactérias no microbioma como há células no corpo. A maioria das bactérias do microbioma são realmente úteis para os seres humanos, ajudando, por exemplo, a digerir os alimentos ou impedindo o crescimento de outras bactérias mais perigosas (MSD, 2021a).

Apenas um pequeno número de bactérias causa doenças, a chamadas bactérias patogénicas. Por vezes, sob certas condições, a flora bacteriana residente pode causar doença.

As bactérias podem causar doenças ao produzir substâncias nocivas (toxinas), ao invadir tecidos, ou ambas. Algumas bactérias podem desencadear inflamações que podem afetar o coração, o sistema nervoso, os rins ou o trato digestivo (MSD, 2021a). Os antibióticos podem ter de ser prescritos para combater eficazmente as bactérias envolvidas (Institut Pasteur, 2020a).

2.2.1. Tuberculose

2.2.1.1. Definição

Em 2019, a tuberculose foi a causa mais comum de morte por um único agente patogénico infeccioso. A nível mundial, estima-se que 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose com 1,2 milhões de mortes entre as pessoas seronegativas e 208.000 mortes adicionais entre as pessoas que vivem com o VIH. Os adultos representavam 88% e as crianças com menos de 15 anos 12% de todas as pessoas com tuberculose. A maioria das pessoas que desenvolveram

tuberculose, em 2019 encontravam-se no Sudeste Asiático (44%), África (25%) e Índia (18%). Na Europa, a percentagem é mais baixa (2,5%) (Chakaya *et al.*, 2020).

Em 2020, a pandemia COVID-19 desalojou a tuberculose como principal causa de mortalidade por doenças infecciosas no mundo. Os principais motores da tuberculose continuam a ser a subnutrição, a pobreza, a diabetes, o tabagismo e a poluição do ar doméstico (Chakaya *et al.*, 2020).

Mycobacterium tuberculosis, o agente patogénico mais comum causador da tuberculose, é uma bactéria não motriz, aeróbica, em forma de bastão. É transmitida quase exclusivamente por gotículas. A ocorrência de infeção depende principalmente da frequência do contacto com uma pessoa com tuberculose pulmonar infecciosa, a duração do contacto, a proximidade do contacto, a quantidade e virulência do agente patogénico transferido e a suscetibilidade da pessoa exposta (Suárez *et al.*, 2019).

Existem duas formas de tuberculose, a tuberculose pulmonar e a tuberculose extrapulmonar e disseminada.

Os sintomas típicos da tuberculose pulmonar são febre, suores noturnos, fadiga anormal, tosse produtiva e hemoptise. Em adultos não imunocomprometidos, a doença progride apenas lentamente, ao contrário das crianças e das pessoas imunocomprometidas, que podem desenvolver uma tuberculose fulminante com um início súbito (Chakaya *et al.*, 2020).

Os sintomas clínicos da tuberculose extrapulmonar e disseminada podem assumir muitas formas e são determinados pelo(s) órgão(s) específico(s) envolvido(s). A tuberculose disseminada (que afeta dois ou mais sistemas de órgãos), anteriormente vista quase exclusivamente em crianças ou indivíduos imunocomprometidos, é agora cada vez mais vista em adultos sem defeitos imunológicos aparentes (Suárez *et al.*, 2019).

As principais técnicas de diagnóstico da tuberculose ativa são a demonstração microscópica direta do patogénico por cultura ou por amplificação do ácido nucleico (geralmente procedimentos baseados na reação em cadeia da polimerase - PCR). A amostra a ser testada deve ser obtida antes do início do tratamento (Suárez *et al.*, 2019).

2.2.1.2. Marcadores bioquímicos

Adenosina desaminase (ADA)

A ADA é uma enzima de decomposição purínica que catalisa a desaminação da adenosina de forma irreversível, resultando na produção de inosina. Os seus níveis nos fluídos corporais podem ser medidos rapidamente, podendo ser uma alternativa para o diagnóstico da

tuberculose. Vários estudos relataram a utilização de ADA no diagnóstico da tuberculose noutros fluídos, incluindo derrames meníngeos, pleurais e pericárdicos, sugerindo que o aumento da atividade da ADA está relacionado com a intensidade da estimulação e o estado de maturação do linfócito, devido à resposta imunitária celular contra *Mycobacterium tuberculosis* (Schen *et al.*, 2013).

Cálcio e fósforo

O cálcio é um dos eletrólitos do corpo, minerais com carga elétrica quando dissolvidos em fluídos corporais como o sangue. A maior parte do cálcio do organismo está na sua forma não carregada. Cerca de 99% do cálcio é armazenado nos ossos, podendo também ser encontrado dentro das células (especialmente nas células musculares) e no sangue. O cálcio é essencial para a formação óssea e dentária, contração muscular, funcionamento normal de muitas enzimas, coagulação do sangue e ritmo cardíaco normal (MSD, 2020b).

O nível de cálcio no sangue é regulado principalmente por duas hormonas, a hormona da paratiroide (PTH) e a calcitonina. A PTH é produzida pelas quatro glândulas paratiroides, localizadas atrás da glândula tiroide no pescoço. Quando os níveis sanguíneos de cálcio descem, as paratiróides produzem mais PTH. Quando os níveis de cálcio no sangue aumentam, as paratiróides produzem menos hormona. Por outro lado, a calcitonina é produzida por determinadas células da tiroide, diminuindo o nível de cálcio no sangue por redução, apenas ligeira, da degradação do osso (MSD, 2020b).

O fósforo é um mineral que se encontra na sua maior parte (cerca de 80%) nos ossos e dentes, estando estreitamente ligado ao cálcio (fosfato de cálcio) de modo a assegurar uma ossificação adequada. O restante está associado aos lípidos para formar fosfolípidos que fazem parte da composição das membranas celulares (ANSES, 2017). O fósforo também desempenha um papel importante na produção de energia, sendo um componente essencial da adenosina trifosfato (ATP, que é a fonte primária de energia no corpo humano), e da fosfocreatina, utilizada para regenerar o ATP. Finalmente, ajuda a neutralizar os compostos ácidos resultantes do metabolismo energético, contribuindo assim para o equilíbrio ácido-base do organismo (Nutrining, 2021).

O cálcio e o fósforo sérico encontram-se significativamente reduzidos na tuberculose pulmonar (Rohini *et al.*, 2014).

2.2.1.3. Tratamento

Hoje em dia, uma combinação de antibióticos e quimioterapia é utilizada para tratar pacientes com tuberculose, devendo o tratamento ser seguido durante pelo menos 6 meses (e até dois anos no caso de estirpes multi-resistentes). O tratamento incompleto ou mal seguido é frequentemente responsável pelo aparecimento de tuberculose resistente aos antibióticos, que é depois transmitida na comunidade (Institut Pasteur, 2021b). Estima-se que o diagnóstico e tratamento da tuberculose salvou 63 milhões de vidas desde 2000 (OMS, 2021).

Os medicamentos de primeira linha, isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB), são utilizados em conjunto no tratamento inicial (MSD, 2018c). A INH administrada oralmente uma vez/dia, tem uma boa penetração de tecido e é altamente bactericida. Continua a ser o medicamento mais eficaz e menos dispendioso contra a tuberculose, quando usado sozinho. A RIF, administrada oralmente, é bactericida, bem absorvida, tem boa penetração celular e de CSF e tem uma ação rápida. Também elimina microrganismos latentes em macrófagos ou lesões caseosas que podem desencadear uma recidiva tardia. Assim, o RIF deve ser utilizado no decurso do tratamento. A PZA é um bactericida oral. Quando utilizado durante o tratamento intensivo inicial de 2 meses, reduz a duração do tratamento em 6 meses e impede o desenvolvimento da resistência à RIF. O EMB é administrado oralmente e é o mais tolerado dos medicamentos de primeira linha. O seu principal efeito tóxico é a neurite ótica, que é mais comum em doses mais elevadas (por exemplo, 25 mg/kg) e em casos de insuficiência renal (MSD, 2018c).

A *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) é uma vacina que consiste num bacilo atenuado de *Mycobacterium bovis* que tem sido repetidamente cultivado por Calmette e Guérin. Tem a capacidade de induzir uma proteção cruzada não específica contra agentes patogénicos que podem não estar relacionados com a doença alvo. A vacinação BCG reduz a mortalidade em recém-nascidos e induz uma resposta imunitária inata melhorada contra outros microrganismos para além do *Mycobacterium tuberculosis*, tais como *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus* (Covian *et al.*, 2019).

Na maioria dos países, a BCG é dada a recém-nascidos dentro de horas ou dias após o nascimento e os seus efeitos protetores contra a meningite tuberculosa e a tuberculose miliar demonstraram ser mais de 70% eficazes, enquanto o seu efeito protetor contra a tuberculose pulmonar é em média de 52% (Covian *et al.*, 2019).

2.2.2. Infecção por *Helicobacter pylori*

2.2.2.1. Definição

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa que infeta aproximadamente 4,4 mil milhões de pessoas em todo o mundo. No entanto, a sua prevalência varia entre áreas geográficas e é influenciada por vários fatores. A infeção pode ser adquirida por transmissão oral ou fecal. O patógeno tem vários mecanismos que aumentam a sua capacidade de se mover, aderir e manipular o microambiente gástrico. Além disso, *H. pylori* tem uma grande variedade de fatores de virulência que aumentam a sua patogenicidade, entre os quais se destaca a citotoxina A associada ao antigénio, a citotoxina vacuante, a proteína A do gene promotor da úlcera duodenal, a proteína externa inflamatória e a γ -glutamil transpeptidase. Embora a maioria dos indivíduos *H. pylori* positivos permaneçam assintomáticos, a infeção predispõe ao desenvolvimento de várias condições clínicas, como úlceras gástricas, adenocarcinomas gástricos e linfomas do tecido linfóide associado à mucosa (Bittencourt de Brito *et al.*, 2019). A progressão da infeção por *H. pylori* para úlceras gástricas está associada a gastrite predominantemente antral (estômago inferior) e à hiper-secreção ácida que leva à colonização e inflamação do duodeno, o local da úlcera duodenal (que é responsável por 95% da doença). A progressão da infeção para atrofia gástrica e depois cancro gástrico está geralmente associada à pangastrite (gastrite das partes superior e inferior do estômago). É normalmente visto em pacientes com hiposecreção ácida e é mais comum em pessoas com mais de 50 anos de idade. O cancro do estômago é a terceira principal causa de morte por cancro a nível mundial, causando a morte de 750.000 pessoas por ano. As taxas mais elevadas de mortalidade por cancro do estômago encontram-se na Ásia Oriental, Europa Oriental e países da América Central e do Sul (Institut Pasteur, 2017c).

2.2.2.2. Marcadores bioquímicos

Urease

A urease é uma enzima citoplasmática produzida por muitas espécies bacterianas e é um fator de virulência em algumas bactérias tais como *Proteus Mirabilis*, *Staphylococcus aprophyticus* e *H. pylori*. A urease provoca uma resposta imunitária vigorosa no hospedeiro e é essencial para o bom metabolismo e virulência do *H. pylori* e será necessária para a colonização da mucosa gástrica (Woo *et al.*, 2021).

A urease hidrolisa ureia a amoníaco e carbamato. Esta última decompor-se-á então para dar outra molécula de amoníaco e ácido carbónico (Figura 3).

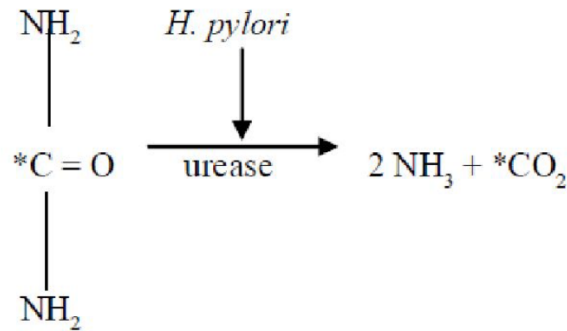


Figura 3. Reação catalisada pela urease: conversão de ureia a amoníaco e ácido carbónico (Boeyart, 2018)

A tolerância ácida da *H. pylori* depende em grande parte da atividade da urease. O acesso da ureia à enzima é limitado pela presença de H⁺ (UreI) para que, em condições ácidas, a ureia possa entrar no espaço citoplasmático e ser hidrolisada a CO₂ e amoníaco (Graham e Miftahussur, 2018).

O principal papel da urease é neutralizar a acidez no seu ambiente, controlando assim o pH no seu hospedeiro, essencial para a sobrevivência do *H. pylori* na mucosa gástrica humana. Esta ação permitirá também a colonização da mucosa gástrica. De facto, uma espécie bacteriana sem urease não conseguirá colonizar corretamente o seu hospedeiro. Finalmente, a presença da urease causará lesões da barreira estomacal, uma vez que a catálise da ureia conduzirá a uma grande produção de amoníaco que induz apoptose das células epiteliais gástricas por citocinas inflamatórias, danificando as junções intercelulares, e consequentes danos na mucosa do estômago (Woo *et al.*, 2021).

Pepsinogénio (PG)

O PG é uma proteína sintetizada via suco gástrico pelas principais células do estômago. Na sua forma nativa, o PG não tem atividade enzimática do tipo proteolítico, sendo o precursor inativo da enzima ativa pepsina. Para ser convertido na forma ativa, o PG deve ser convertido em pepsina no estômago, sendo esta conversão possível devido à elevada acidez do suco gástrico. O ácido clorídrico, presente no suco gástrico, converte o PG em pepsina (ativa) removendo um fragmento da molécula, expondo o seu centro ativo. A proenzima torna-se assim uma enzima endoprotease ativa (Lee, 2016).

Os níveis séricos de PG foram identificados como um marcador do estado da mucosa gástrica, incluindo atrofia e inflamação. A combinação da serologia de *H. pylori* com as medições dos

níveis séricos PG I e a relação PG I/II podem ser aplicadas ao rastreio do cancro gástrico (Shiota e Yamaoka, 2014).

CagA

A proteína CagA pode induzir a produção de citocinas inflamatórias, como IL-8, IL-10 e IL-12. A seropositividade da CagA está significativamente associada ao cancro gástrico (Shiota e Yamaoka, 2014).

Anemia por deficiência de ferro

Biologicamente, a anemia por deficiência de ferro manifesta-se por uma diminuição da hemoglobina, microcitose e hipocromia. Palidez da pele e mucosas, hipoxia e a presença de astenia são os principais sinais clínicos de anemia por deficiência de ferro (OMS, 2021).

A *H. pylori* é agora reconhecida como uma das causas de anemia inexplicável por deficiência de ferro. Um estudo realizado em Itália mostrou que a erradicação da *H. pylori* em doentes com anemia por deficiência de ferro foi seguida por um aumento da sideraemia (Tsay e Hsu, 2018). Outro estudo num grupo de mulheres com a mesma dieta e ingestão de ferro mostrou níveis mais elevados de ferritina sérica em mulheres não infetadas do que em mulheres infetadas com *H. pylori* (Tsay e Hsu, 2018).

Deficiência de vitamina B12

A vitamina B12 desempenha um papel fundamental na rápida renovação de tecidos tais como células da pele, mucosa gástrica, tecido nervoso e células hematopoiéticas (Tsay e Hsu, 2018). As principais fontes de vitamina B12 são o peixe e a carne, sendo necessária uma ingestão diária de 2,4 µg/dia, para um adulto, segundo a Food and Drug Administration (FDA, 2021). As secreções de ácido clorídrico no estômago irão hidrolisar a ligação das proteínas da dieta alimentar à vitamina B12. Esta será então reabsorvida pelo ciclo enterohepático a 75% (Tsay e Hsu, 2018).

A deficiência de vitamina B12 continua a ser bastante comum na população em geral, particularmente nos idosos. Esta deficiência pode levar a complicações hematológicas e neurológicas. Existem muitas causas para esta deficiência, incluindo a infeção por *H. pylori*. Esta bactéria pode causar deficiência de vitamina B12, incluindo o desenvolvimento de gastrite crónica. Esta bactéria causará hipocloridria ou acloridria, levando a uma diminuição da capacidade de absorção da vitamina B12 a nível gástrico com uma má dissociação das proteínas alimentares (Zulfiquar *et al.*, 2015).

2.2.2.3. Tratamento

Farmacológico

Não existe um regime universalmente aceite para o tratamento da infeção por *H. pylori*. No entanto, todos visam a regressão da sintomatologia e a cura da mucosa danificada pelo processo de infeção. O tratamento da infeção baseia-se numa combinação de agentes antimicrobianos e antissecretórios, sendo a elevação do pH gástrico por agentes antissecretórios necessária para o efeito bactericida dos agentes antimicrobianos (Yang *et al.*, 2014).

A terapia tripla padrão com inibidores de bomba de prótons em dose padrão - claritromicina (500 mg), e amoxicilina (1 g) - duas vezes por dia durante 7 dias foram utilizados na maioria dos países como regime de primeira linha para erradicar a *H. pylori*. Em algumas regiões, onde existe resistência à claritromicina (superior a 15-20%), esta pode ser substituída pela levofloxacina (250/500mg) (Bittencourt de Brito *et al.*, 2019).

Não farmacológico

O desenvolvimento de alguma resistência aos antibióticos tem limitado a sua utilização. A administração de alguns antibióticos perturba a microbiota, pelo que existem terapias alternativas, incluindo o uso de fitofármacos e probióticos para tratar a infeção por *H. pylori*.

O alcaçuz é uma planta tradicionalmente utilizada na prevenção e tratamento de distúrbios gástricos. Também acalma a tosse seca e as dores associadas às perturbações da boca e da faringe. O ácido glicirrízico é um saponosídeo triterpeno derivado da raiz de alcaçuz (Figura 4) (Bouriquat, 2020).

De facto, durante vários séculos em toda a Europa e Ásia, o alcaçuz desempenhou um papel importante no tratamento de úlceras pépticas. Algum tempo após o fim da Segunda Guerra Mundial, os cientistas começaram a estudar o efeito farmacológico do ácido glicirrízico. Este composto atua sobre o metabolismo das prostaglandinas, que por sua vez tem ação sobre a inflamação da mucosa e sobre os fatores mucoprotetores. Um estudo *in vitro* mostrou efeitos bactericidas do alcaçuz sobre a *H. pylori* e mais especificamente uma forte atividade bactericida sobre estirpes resistentes à claritromicina (Krausse *et al.*, 2014).

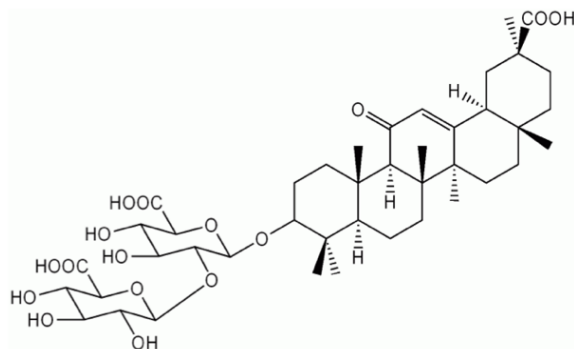


Figura 4. Estrutura do ácido glicirrízico (Wikipédia, 2010)

Mais ainda, certos óleos essenciais, tais como a flor de laranjeira, o gengibre, a *Lavandula angustifolia* e o óleo essencial de camomila, são utilizados sozinhos ou combinados no tratamento de doenças gástricas. Estes óleos apresentam propriedades bactericidas no *H. pylori* (Goetz, 2007).

Outros fitofármacos que têm sido utilizados no tratamento da infecção por *H. pylori* são as catequinas de chá verde, extrato de alho, sumo de arando e própolis (Yang *et al.*, 2014).

Os probióticos são organismos vivos que são administrados oralmente para conferir um benefício de saúde ao hospedeiro. Nos últimos anos, a aplicação de probióticos no tratamento da infecção por *H. pylori* tornou-se uma área ativa de investigação. Vários probióticos, incluindo estirpes de *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus*, foram combinados com terapias por antibióticos para tratar a infecção (Yang *et al.*, 2014).

2.3. Doenças infecciosas de origem fúngica

Os fungos geralmente agarram-se em áreas húmidas do corpo onde as superfícies da pele entram em contacto: entre os dedos dos pés, na área genital e sob os seios. As infeções cutâneas micóticas comuns são causadas por leveduras, tais como *Candida* ou *Malassezia furfur*, ou dermatófitas, tais como *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*.

Muitos fungos que infetam a pele vivem apenas na parte mais superficial e superior da epiderme (*stratum corneum*) e não penetram mais profundamente. Os obesos têm mais probabilidades de contrair estas infeções devido ao excesso de dobras cutâneas, especialmente quando a pele de uma dobra cutânea fica irritada e danificada (intertrigo).

2.3.1. Infecção por *Tinea corporis*

2.3.1.1. Definição

As infecções de pele são causadas por dermatófitos e são classificadas de acordo com o local afetado. As infecções mais comuns em crianças pré-púberes são as *Tinea corporis* e *Tinea capitis*, enquanto adolescentes e adultos são mais propensos a desenvolver infecções por *Tinea cruris*, *Tinea pedis* e *Tinea unguium* (onicomicose) (Ely *et al.*, 2014).

O verme anelar é uma infecção comum da pele e das unhas que é causada por um fungo (Figura 6). Chama-se "minhoca" porque pode causar uma erupção cutânea circular, vermelha e comichosa na pele. Cerca de 40 espécies diferentes de fungos podem causar minhocas. Os nomes científicos para os tipos de fungos são *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. Estes fungos podem viver sobre a pele ou no meio ambiente. Podem ser transmitidas de uma pessoa com o bicho-anhão, de um animal com o bicho-anhão e do ambiente (Hossen *et al.*, 2020).



Figura 5. *Tinea corporis* (Ely *et al.*, 2014)

2.3.1.2. Marcadores bioquímicos

CRP

A CRP é uma proteína da fase aguda da inflamação, produzida principalmente por hepatócitos como parte de uma resposta inflamatória. Além de servir como marcador de inflamação sistémica, a CRP desempenha um papel importante no processo inflamatório, estando envolvida na opsonização e ativação do sistema complemento em resposta à secreção de IL-6. Alguns resultados confirmam que a ténia crónica tem uma considerável componente

inflamatória sistêmica, estando diretamente relacionada com a carga inflamatória global da pele (Hossen *et al.*, 2020).

Perfil lipídico

O perfil lipídico do soro (colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicéridos) também é afetado, sendo os níveis destas diferentes moléculas anormalmente baixos (Hossen *et al.*, 2020).

2.3.1.3. Tratamento

A infecção por *Tinea corporis* é tratada com medicamentos antimicóticos para a pele ou orais. Imidazol, ciclopirox, naftifina ou terbinafina são aplicados diretamente na área afetada (tópico), duas vezes por dia, durante 7-10 dias. Se o tratamento for interrompido prematuramente, a infecção pode não estar permanentemente curada e a erupção cutânea pode reaparecer. Estes produtos (cremes, loções ou géis) só conseguem reduzir os sintomas após vários dias de utilização (MSD, 2020d).

2.4. Doenças infecciosas de origem parasitária

Um parasita é um organismo que vive sobre ou noutro organismo (o hospedeiro), beneficiando do hospedeiro, por exemplo, pela obtenção de nutrientes. As infecções parasitárias podem ser causadas por protozoários, que são compostos por apenas uma célula, e vermes (helminhos), que são maiores e compostos por muitas células, contendo órgãos internos.

Os parasitas entram normalmente no corpo através da boca ou da pele. Os parasitas adquiridos oralmente (boca) são ingeridos e podem permanecer no intestino ou atravessar a parede intestinal e invadir outros órgãos. Muitas vezes, os parasitas entram na boca através da transmissão fecal-oral. Alguns parasitas podem entrar diretamente pela pele. Outros ainda são transmitidos através de picadas de insetos (MSD, 2019e).

2.4.1. Toxoplasmose

2.4.1.1. Definição

A toxoplasmose é uma doença infecciosa cosmopolita generalizada dos seres humanos e animais, causada pelo parasita *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Na maioria das vezes benigna numa pessoa imunocompetente, uma infecção primária por *T. gondii* pode ser muito mais grave

em casos de imunossupressão ou quando é congénita. Nas mulheres grávidas, esta infeção é grave pois pode afetar o desenvolvimento do feto e mais tarde a criança pequena (Rajapakse *et al.*, 2017).

T. gondii é um parasita com desenvolvimento intracelular obrigatório, pertencente à ordem Coccidia, filo Apicomplexa. Esta é a única espécie atualmente conhecida do género Toxoplasma, tendo sido descoberta pela primeira vez por Nicolle e Manceaux no Instituto Pasteur em Tunes em 1908, nos tecidos de um pequeno roedor selvagem *Ctenodactylus gondii* (Romanet,2017). *T. gondii* deriva também o seu nome da palavra grega "toxon" que significa "arco", o que recorda a sua forma. *T. gondii* pode parasitar muitos hospedeiros, sendo o gato o seu hospedeiro definitivo e todos os animais homeotérmicos potenciais hospedeiros intermediários (Lima e Lodoen, 2019).

Numa pessoa saudável, a toxoplasmose causa poucos sintomas, sendo estes semelhantes a uma gripe: febre ligeira, dores musculares, fadiga e glândulas inchadas. Estes sintomas desaparecem espontaneamente. Nas pessoas imunocomprometidas, a toxoplasmose leva a sintomas neurológicos graves, como convulsões, e por vezes pneumonia. No feto, esta infeção é mais grave quando ocorre no início da gravidez, podendo levar a graves anomalias de desenvolvimento e mesmo a abortos espontâneos. Quando a infeção ocorre mais tarde durante a gravidez, podem ocorrer perturbações do desenvolvimento ocular. Além disso, o recém-nascido pode desenvolver icterícia, aumento do baço e do fígado, ou convulsões (Romanet, 2017).

2.4.1.2. Marcadores bioquímicos

CRP

A CRP é um componente essencial da resposta imunológica não específica, que aumenta durante a infeção e inflamação. Esta proteína apresenta um aumento significativo no plasma em casos de toxoplasmose aguda (Sandri *et al.*, 2020; Suvisaari *et al.*, 2017).

IgM e IgG

A infeção primária da toxoplasmose resulta no aparecimento de anticorpos anti-toxoplasma específicos no soro, a que se chama seroconversão. É a deteção desta seroconversão, definida pelo aparecimento de anticorpos imunoglobulina (Ig)M e depois IgG específicos, que permitirá a deteção de uma infeção toxoplásmica primária. É essencial dominar a cinética destes

anticorpos a fim de interpretar corretamente os resultados dos exames serológicos efetuados (Villard *et al.*, 2015). Podem ser distinguidas 5 fases serológicas sucessivas (Romanet, 2017):

Fase 1: Ausência de IgM e IgG. Esta é a fase de latência entre a contaminação e o início da resposta humoral. Dura aproximadamente 8 a 10 dias.

Fase 2: Presença de IgM e ausência de IgG. Esta é a fase muito precoce da resposta dos anticorpos. A síntese de IgM ocorre sempre antes da síntese de IgG. Esta fase pode durar de alguns dias a várias semanas porque o atraso na síntese de IgG em comparação com IgM é muito variável.

Fase 3: Presença de IgM, aparecimento e aumento de IgG. A infecção por *T. gondii* é confirmada pelo aparecimento de IgG e pelo aumento do seu título. O nível máximo de IgG é atingido dentro de 2-6 meses após a infecção. A observação de um aumento significativo da IgG entre dois testes serológicos sucessivos, associados à presença de IgM, confirma a natureza recente da infecção.

Fase 4: Presença de IgM e estabilização de IgG. A IgM está mais frequentemente presente durante os primeiros 6 meses de infecção, mas é frequentemente encontrada até mais de um ano depois. Os níveis de IgG atingem o seu pico no início desta fase, permanecendo num planalto durante um período de tempo variável, geralmente vários meses, antes de declinar lentamente.

Fase 5: Ausência de IgM e presença de IgG. Esta fase corresponde a uma infecção chamada "antiga" que data de há pelo menos 6 meses. O IgM desapareceu. A IgG persiste a um nível baixo durante pelo menos 10 anos ou mesmo para toda a vida. O título é normalmente estável. Em caso de reativação toxoplasmática, observa-se um aumento de IgG.

IgA

A curta duração da síntese do anticorpo IgA é mais específica para os primeiros meses de infecção e pode por vezes diferenciar entre uma infecção aguda e uma infecção crónica. Mas a sua presença é inconsistente e têm sido observados casos de persistência para além de um ano. É por isso que os testes IgA não são sistemáticos em mulheres grávidas. Por outro lado, IgA tem a particularidade (como IgM) de não passar a barreira placentária. A sua presença no sangue dos recém-nascidos pode assim permitir diagnosticar uma infecção congénita ao nascimento (Pomares e Montoya, 2016).

2.4.1.3. Tratamento

Farmacológico

Em caso de toxoplasmose subaguda, o tratamento deve ser efetuado durante um mês com espiramicina (Biomnis, 2013). Em caso de suspeita de toxoplasmose em mulheres grávidas, o tratamento deve ser iniciado com espiramicina e aguardar o resultado do teste parasitário ao líquido amniótico. Se o teste for negativo, a espiramicina deve ser continuada durante a gravidez como medida de precaução. Se o teste for positivo, e em caso de anomalias ultrasonográficas, é proposta a interrupção terapêutica da gravidez. Se a gravidez continuar, a espiramicina é descontinuada e substituída pela combinação de pirimetamina e sulfadiazina com ácido folínico (para compensar os efeitos adversos da pirimetamina) durante 3 semanas por trimestre, seguida da espiramicina até ao nascimento. A pirimetamina está contraindicada durante o primeiro trimestre de gravidez. Em doentes imunocomprometidos, o tratamento deve ser efetuado com pirimetamina sulfadiazina, seguida de meia dose de terapia de manutenção com ambos os medicamentos, para evitar recaídas. Na toxoplasmose ocular, o tratamento é idêntico (1 a 2 meses). Os corticosteroides podem ser utilizados (Dunay *et al.*, 2018).

Não farmacológico

Ao nível da dieta, deve ser ingerida apenas carne bem cozinhada ou previamente congelada, lavar bem os vegetais crus e/ou descascá-los, evitar cortes frios, marisco cru e leite não pasteurizado. Ao nível da higiene, as mãos devem ser bem lavadas antes de cada refeição e depois de cozinhar carne ou vegetais crus. A jardinagem deve ser efetuada com luvas e/ou as mãos devem ser bem lavadas depois.

No que diz respeito a gatos, deve ser evitado manusear a cama do gato e esta deve ser limpa diariamente com água a ferver (usar luvas e lavar bem as mãos depois) e alimentar o gato com comida cozinhada ou enlatada (Maldonado e Read, 2017).

3. CONCLUSÃO

Com uma doença infecciosa instalada, são várias as alterações bioquímicas que se podem observar. Estas alterações não são iguais nem comuns a todos os indivíduos, sendo de ressaltar também que em muitos não se verificam. Mas, em geral, é possível medir e avaliar estas alterações.

Atualmente o uso de marcadores bioquímicos é extensível a várias áreas da medicina. Nas doenças infecciosas, os marcadores bioquímicos são parte integrante do diagnóstico e monitorização do tratamento, permitindo determinar a progressão de uma doença ou a resposta de determinado paciente a um fármaco.

Esta revisão bibliográfica permite reconhecer o interesse dos diferentes marcadores bioquímicos de cada doença infecciosa. A evolução neste âmbito tem sido promissora e avança no sentido de aumentar o conhecimento sobre as alterações bioquímicas de cada doença. É importante estender a pesquisa e determinar novos marcadores bioquímicos.

4. BIBLIOGRAFIA

- Akda, G. T. e Uca, A. U. (2020). Cystatin C as a potential biomarker to evaluate migraine. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78, pp. 337-341.
- An, P. J. et al. (2020). Biochemical indicators of coronavirus disease 2019 exacerbation and the clinical implications. *Pharmacological Research*, 159, pp. 104946.
- ANSES (2017). Les minéraux. [Em linha]. Disponível em < <https://www.anses.fr/fr/content/les-mineraux>>. [Consultado em 01.09.2021]
- Biomnis. (2013). Toxoplasmose. *Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées*.
- Boeyaert, T. (2018). *Helicobacter Pylori : Physiopathologie et Stratégies thérapeutiques. Intérêt de ka quadrithérapie Bismuthée*. Doctoral thesis, Université de Lille.
- Borges, A. et al. (2015). Factors associated with plasma IL-6 levels during HIV infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 212, pp. 585-595.
- Bouhrassa, F. e Framarin, A. (2014). Usage judicieux de 14 analyses biomédicales. *Institut national d'excellence en santé et en service sociaux*.
- Bouriquat, M. (2020). *La réglisse : principales propriétés et utilisations*. Doctoral thesis, Université Clermont Auvergne.
- Chakaya, J. et al. (2021). Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *International Journal of Infectious Diseases*, S1201-9712(21), pp. 00193-00194.
- Chen, D. et al. (2020). Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*.
- Chen, N. et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395, pp.507-513.
- Ciaccio, M. e Agnello, L. (2020). Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*, 7(4), pp. 365-372.
- Covian, C. et al. (2019). BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. *Frontiers in Immunology*, 10, pp. 2806.
- De Brito, B. B. et al. (2019). Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. *World Journal of Gastroenterology*, 25, pp. 5578-5589.
- Direção-Geral da Saúde (2020). Ponto de situação atual no Portugal. [Em linha]. Disponível em < <https://covid19.min-saude.pt/ponto-de-situacao-atual-em-portugal/>>. [Consultado em: 16.12.2020]

- Dunay, I. R. et al. (2018). Treatment of Toxoplasmosis: historical perspective, animal models, and current clinical practice. *Clinical Microbiology Reviews*, 31, pp. 1-33.
- Farhat, B. et al. (2020). Prognostic and predictive role of selected biochemical markers in COVID-19. *Biomedica*, 36, pp. 202-208.
- Ferguson, N. et al. (2020). Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. *Imperial College COVID-19*, pp. 1-20.
- Food and Drug Administration (2021). Nutrition Facts Labeling Requirements. [Em linha]. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/99069/download>>. [Consultado em 19.08.2021]
- Gouvernement France (2021). Vaccin.[Em linha].Disponível em <<https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins>>.[Consultado em : 19.08.2021]
- Graham, D. Y. e Miftahussurur, M. (2018). Helicobacter pylori urease for diagnosis of Helicobacter pylori infection: A mini review. *Journal of Advanced Research*, 13, pp. 51-57.
- Haake, C. et al. (2020). Coronavirus infections in companion animals: virology, epidemiology, clinical and pathologic features. *Viruses*, 12(9), pp. 1023.
- Halaby, R. et al. (2015). D-Dimer elevation and adverse outcomes. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 39, pp. 55-59.
- Hossen, Md. S., Kar, A., Haque, H. M. (2020). Ringworm: evaluation of c-reactive protein and lipid profile as well as their correlation with the patients age and body mass index. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 19(4), pp. 673-677.
- Institut Pasteur (2020a). Antibiotiques : quand les bactéries font de la résistance. [Em linha]. Disponível em < <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/antibiotiques-quand-bacteries-font-resistance>>. [Consultado em 01.09.2021]
- Institut Pasteur (2021b). Tuberculose. [Em linha]. Disponível em < <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/tuberculose>>. [Consultado em 01.09.2021]
- Institut Pasteur (2017c). Cancer gastrique : nouvelle stratégie de Helicobacter Pylori ciblant les mitochondries. [Em linha]. Disponível em < <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/cancer-gastrique-nouvelle-strategie-helicobacter-pylori-ciblant-mitochondries>>. [Consultado em 29.08.2021]
- Jayasri, K. et al. (2020). Review on biochemical alterations in COVID-19 patients. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, 7, pp. 307-311.
- Ely, J. et al. (2014). Diagnosis and Management of Tinea Infections. *American Family Physicians*, 90, pp. 703-709.

- Krausse, R. et al. (2004). In vitro anti-Helicobacter pylori activity of Extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54, pp. 243-246.
- Kuller, L. et al. (2008). Inflammatory coagulation biomarkers mortality in patients with HIV infection. *PLoS Medicine*, pp. 1496-1508.
- Lee, S.-Y. (2016). Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and Helicobacter Pylori infection. *The Korean Association of Internal Medicine*, 31, pp. 835-844.
- Lima, T. S. e Lodoen, M. B. (2019). Mechanisms of human innate immune evasion by Toxoplasma gondii. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, pp. 103.
- Lin, Y. et al. (2019). Prognostic value of liver biochemical parameters for COVID-19 mortality. *Annals of Hepatology*, 21, doi: 10.1016/j.aohep.2020.10.007.
- Lippi, G. e Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 505, pp. 190-191.
- Lippi, G. et al. (2020). Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry*, 57, pp. 262-265.
- Maldonado, Y. A. et al. (2017). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*, 139(2), pp. e20163860.
- Odden, M. C. et al. (2007). Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection. *Archives of Internal Medicine*, 167(20), pp. 2213-2219.
- MSD (2021a). Présentation des bactéries. [Em linha]. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bactériennes-présentation/présentation-des-bactéries>>. [Consultado em 17.08.2021]
- MSD (2020b). Revue générale des troubles de la concentration du calcium. [Em linha]. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-métaboliques/troubles-électrolytiques/revue-générale-des-troubles-de-la-concentration-du-calcium?query=calcium>>. [Consultado em 01.09.2021]
- MSD (2018c). Tuberculose. [Em linha]. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladiesinfectieuses/mycobactérie/tuberculose-tb>>. [Consultado em 01.09.2021]
- MSD (2020d). Teigne du corps. [Em linha]. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/infections-mycosiques-cutanées/teigne-du-corps>>. [Consultado em 29.09.2021]
- MSD (2019e). Prise en charge des infections parasitaires. [Em linha] Disponível em <<https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/prise-en-charge-des->

- [infections-parasitaires/prise-en-charge-des-infections-parasitaires?query=maladies%20parasitaires](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis)>. [Consultado em 29.08.2021]
- Neuhaus, J. et al. (2010). Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 201, pp. 1788-1795.
- Nutriting (2021). Les minéraux. [Em linha]. Disponível em <<https://www.nutriting.com/comprendre-la-nutrition-2/le-glossaire-des-mineraux>>. [Consultado em 01.09.2021]
- Organização Mundial de Saúde (2020). VIH/Sida.[Em linha].Disponível em <<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>>.[Consultado em: 01.12.2020]
- Organização Mundial de Saúde (2021). Maladies infectieuses. [Em linha]. Disponível em <<http://www.emro.who.int/fr/health-topics/infectious-diseases/index.html>>.[Consultado em : 17.08.2021]
- Organização Mundial de Saúde (2020). Tuberculose. [Em linha]. Disponível em <<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>>. [Consultado em : 17.08.2021]
- Organização Mundial de Saúde (2021). Anémie. [Em linha]. Disponível em <https://www.who.int/fr/health-topics/anaemia#tab=tab_1>. [Consultado em : 15.09.2021]
- Pathak, A. e Agrawal A. (2019). Evolution of C-reactive protein. *Frontiers in Immunology*, 10, pp. 943.
- Schuetz, P. et al. (2017). Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(10), pp. 1-129.
- Pomares, C. e Montoya, J. G. (2016). Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 54, pp. 2448-2454.
- Rajapakse, S. et al. (2017). Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. *Pathogens and Global Health*, 111, pp. 333-342.
- Rohini, K. et al. (2014). Assessment of serum calcium and phosphorus in pulmonary tuberculosis patients before, during and after chemotherapy. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 29, pp. 377-381.
- Romanet, L. (2017). *Toxoplasmose et Grossesse*. Doctoral thesis, Université Aix-Marseille.
- Sandri, V. et al. (2020). Diagnostic significance of C-reactive protein and hematological parameters in acute toxoplasmosis. *JPD*, pp. 1-9.

- Santé Publique France (2020a). Les gripes pandémiques.[Em linha].Disponível em <<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/les-gripes-pandemiques>>.[Consultado em: 01.12.2020]
- Santé Publique France (2020b). Évolution du coronavirus Monde et Europe.[Em linha]. Disponível em <<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>>.[Consultado em: 01.12.2020]
- Shen, Y. C. et al. (2013). Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Archives of Medical Science*, 9, pp. 601-607.
- Shi, J. et al. (2020). Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Medicine*, 18, pp.168.
- Shiota, S. e Yamaoka, Y. (2014). Biomarkers for *Helicobacter Pylori* infection and gastroduodenal diseases. *Biomarkers in Medicine*, 89, pp. 1127-1137.
- Suarez, I. et al. (2019). The diagnosis and treatment of Tuberculosis. *Dteutsches Arzteblatt International*, 116, pp. 729-735.
- Suvisaari, J. et al. (2017). Toxoplasma gondii infection and common mental disorders in the Finnish general population. *Journal of Affective Disorders*, 223, pp. 20-25.
- Tan, L. et al. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5, pp.33.
- Tsay, F. W. e Hsu, P. I. (2018). H. pylori infection and extra-gastroduodenal diseases. *Journal of Biomedical Science*, 25, pp. 65.
- Vidal (2021). Les médicaments contre le VIH/SIDA. [Em linha]. Disponível em <<https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/ist-vih-sida/medicaments.html>>. [Consultado em 17.08.2021]
- Villard, O. et al. (2016). Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagnostic Microbiology Infectious Disease*, 84, pp. 22-33.
- Wang, D. et al. (2020). Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study. *BMC Infectious Diseases*, 20, pp. 519.
- Woo, H. J. et al. (2021). Zerumbone inhibits Helicobacter pylori urease activity. *Molecules*, 26, pp. 1-8.
- Xie, J. et al. (2020). Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. *Journal of Medical Virology*, 92, pp. 2004-2010.

- Yang, J. C. et al. (2014). Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. *World Journal of Gastroenterology*, 20, pp. 5283-5293.
- Zhang, J. et al. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), pp. 1730-1741.
- Zhou, F. et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395, pp.1054-1062.
- Zulfiquar, A. et al. (2015). Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé : bien penser à rechercher une infection à *Helicobacter Pylori*. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 29(3), pp. 163-165.