



Patrícia Mendes Ramos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença Celíaca - Novas Abordagens Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Guida Reis, da Doutora Marília João Rocha, e da Professora Doutora Diana Serra e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Patrícia Mendes Ramos**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença Celiaca - Novas Abordagens Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Guida Reis, da Doutora Marília João Rocha, e da Professora Doutora Diana Serra e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Patrícia Mendes Ramos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012146797, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Doença Celíaca – Novas Abordagens Terapêuticas” 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, 17 de julho de 2017.

Patrícia Mendes Ramos

(Patrícia Mendes Ramos)

## **AGRADECIMENTOS**

Antes de mais quero agradecer a todas as pessoas que me acompanharam neste percurso e tornaram tudo isto possível:

Ao Doutor Epifânio da Franca, diretor técnico da Farmácia Epifânio, por me acolher de forma tão simpática na sua farmácia.

À Doutora Guida Reis, por me orientar, apoiar e transmitir todo o conhecimento necessário ao estágio em farmácia comunitária e pela simpatia e paciência.

À Doutora Marília Rocha, pela orientação, apoio e transmissão de conhecimentos durante o estágio em farmácia hospitalar.

A todos os profissionais de saúde com os quais tive a oportunidade de contactar pelo apoio e conhecimentos transmitidos.

À Professora Doutora Diana Serra, por ser minha tutora. Obrigada pela disponibilidade, compreensão, ajuda e orientação.

E, por fim, à minha família, principalmente, à minha mãe e ao Sérgio, que são um pilar na minha vida, e me apoiam incondicionalmente, ao longo destes 5 anos.

A todos, um enorme obrigado.

# ÍNDICE

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS .....	9
1 INTRODUÇÃO .....	10
2 FARMÁCIA EPIFÂNIO.....	11
3 ANÁLISE SWOT .....	11
3.1 Pontos Fortes.....	11
3.1.1 Autonomia no atendimento .....	11
3.1.1.1 Casos Práticos.....	12
3.1.1.1.1 Rinite Alérgica.....	12
3.1.1.1.2 Congestão Nasal .....	13
3.1.1.1.3 Tosse Seca .....	14
3.1.2 Outros produtos farmacêuticos.....	15
3.1.2.1 Suplementos Alimentares .....	15
3.1.2.1.1 Casos Práticos .....	16
3.1.2.1.1.1 Infecção Urinária.....	16
3.1.2.1.1.2 Queda de Cabelo.....	16
3.1.2.2 Produtos Veterinários .....	17
3.1.3 Serviços prestados e Rastreios.....	17
3.1.4 Proximidade com o Utente.....	18
3.2 Pontos Fracos .....	18
3.2.1 Manipulados .....	18
3.2.2 Dermocosmética.....	19
3.2.3 Puericultura.....	19
3.3 Oportunidades.....	20
3.3.1 Formações Diversas.....	20
3.3.2 Programa Informático – Winphar.....	20
3.4 Ameaças .....	20
3.4.1 Estabelecimentos de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	20
3.4.2 Oscilações de Preços de Medicamentos .....	21
4 Conclusão.....	22
5 Bibliografia.....	23

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

LISTA DE ABREVIATURAS .....	26
1 INTRODUÇÃO .....	27

2	FARMÁCIA HOSPITALAR .....	27
3	ANÁLISE SWOT .....	29
3.1	Pontos Fortes.....	29
3.1.1	Importante Papel do Farmacêutico.....	29
3.1.2	Circuito do Medicamento Hospitalar .....	30
3.1.3	Sistemas automatizados.....	31
3.1.4	Preparação de Citotóxicos.....	32
3.1.5	Trabalhos realizados pelos alunos.....	32
3.2	Pontos Fracos .....	32
3.2.1	Tempo de estágio reduzido.....	32
3.2.2	Plano curricular do MICE.....	33
3.2.3	Pouco contacto entre farmacêutico e doente e/ou profissionais de saúde .....	33
3.2.4	Falha na cedência atempada de Medicamentos não aprovados.....	34
3.3	Oportunidades.....	34
3.3.1	Setor Ensaio Clínicos .....	34
3.4	Ameaças .....	35
3.4.1	Ascensão de outros profissionais de saúde .....	35
3.4.2	Baixo rigor na validação e cedência em ambulatório .....	36
4	CONCLUSÃO.....	37
5	BIBLIOGRAFIA .....	38
6	ANEXOS.....	39

## **MONOGRAFIA “DOENÇA CELÍACA – NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS”**

	RESUMO.....	47
	ABSTRACT .....	48
	LISTA DE ABREVIATURAS .....	49
1	INTRODUÇÃO GERAL.....	50
2	DOENÇA CELÍACA .....	51
2.1	Etiologia.....	51
2.1.1	Fatores Ambientais.....	51
2.1.2	Fatores Genéticos .....	52
2.2	Fisiopatologia.....	52
2.3	Sintomatologia .....	53
2.4	Critérios de Diagnóstico .....	54

2.5	Doença Celíaca Refratária.....	55
2.6	Abordagem Terapêutica.....	56
2.6.1	Tratamento Atual.....	56
2.6.2	Tratamento Futuro.....	57
2.6.2.1	ALV003 .....	59
2.6.2.2	NexVax2.....	60
2.6.2.3	Acetato de Larazotide (AT-1001).....	61
2.6.2.4	BL-7010.....	63
2.6.2.5	Outras Abordagens Terapêuticas.....	64
2.6.2.5.1	Terapia com ancilostomídeo .....	64
2.6.2.5.2	Inibidores da Transglutaminase.....	64
2.6.2.5.3	Glúten geneticamente modificado.....	65
3	CONCLUSÃO .....	66
4	BIBLIOGRAFIA .....	68

# **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

**Farmácia Epifânio**

**Orientadora: Doutora Guida Reis**

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AFP – Associação de Farmácias Portuguesas

IgE – Imunoglobulina E

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

# I INTRODUÇÃO

A farmácia é considerada um estabelecimento de saúde cujo principal intuito é satisfazer as necessidades dos seus utentes cedendo medicamentos com a máxima segurança e informação possível. Os seus colaboradores são dotados de formação qualificada para prestarem estes cuidados de saúde da melhor forma, principalmente, os farmacêuticos. Estes são os profissionais especialistas do medicamento e, muitas vezes, não lhe é dado o devido reconhecimento. O seu conhecimento abrange toda a área relacionada com o medicamento: fabrico, distribuição, dispensa e cuidados farmacêuticos relacionados, e ainda acompanhamento após a dispensa. Desta forma, ser farmacêutico é uma profissão que zela pela saúde e qualidade de vida da população e tem como intuito o bem-estar do utente, educando-o, essencialmente, para o uso racional do medicamento. Podemos dizer, sem dúvida, que é uma profissão ao serviço da vida. Porém, nem só de medicamentos, a farmácia subsiste. Nos dias de hoje, a farmácia é um espaço não só de cedência de medicamentos, quer sujeitos a receita ou não, mas também de aconselhamento, de acompanhamento do utente, de serviços prestados ao utente, de cosmética. Com o tempo, as farmácias sentiram a necessidade de se diferenciarem e apresentarem um maior número de serviços aos seus utentes para tentar ultrapassar as diversas dificuldades que foram surgindo. Com a autorização de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica em estabelecimentos que não são farmácias, com a descida dos medicamentos sujeitos a receita médica, entre outros parâmetros, estes estabelecimentos, que apesar de prestarem um serviço público, são empresas privadas e viram os seus lucros descer consideravelmente e a sua permanência no mercado ameaçada. Mais que nunca, é preciso uma boa gestão e um bom aconselhamento para fazer a diferença. Mais que nunca, é preciso mostrar que o farmacêutico é dotado de um grande conhecimento e que pode usá-lo junto do utente para o servir melhor. E mais que nunca, é preciso mostrar que o farmacêutico é um profissional de saúde essencial e que trabalhando em conjunto com todos os outros profissionais, o doente apenas é beneficiado.

Assim sendo, a realização do estágio final curricular é determinante para a consolidação de todos os conhecimentos adquiridos durante estes 5 anos de formação e, assim, pô-los em prática. É essencial para nós, estagiários, termos um período de aprendizagem da aplicação dos conhecimentos no quotidiano e junto dos utentes. Esta comunicação com o utente não se aprende na faculdade, mas sim com a prática e com o auxílio e conselhos de profissionais mais experientes.

## **2 FARMÁCIA EPIFÂNIO**

A Farmácia Epifânio já conta com bastantes anos de existência, tendo a sua sede inicial em São Tomé. Muitos anos depois foi instalada em Alcobaça na zona histórica, onde, posteriormente, voltaria a mover-se para novas instalações, onde se encontra agora. A localização não é a mais privilegiada, mas as condições das instalações e armazém são muito boas. Tendo um atendimento muito preocupado e centrado no utente, com o intuito de satisfazer a sua necessidade, os colaboradores para além de dedicação e conhecimento, têm imensa simpatia e paciência, levando à fidelização do utente. A proximidade entre farmacêutico e doente é bastante grande, o que faz com que a ida à farmácia se torne mais agradável e menos centrada na doença. Desta forma, a localização desfavorável da Farmácia Epifânio é contornada com a eficiência e boa disposição dos seus colaboradores, que tudo fazem para servir bem o utente e melhorar o que for necessário.

## **3 ANÁLISE SWOT**

### **3.1 Pontos Fortes**

Este relatório tem como objetivo uma análise SWOT, em que serão discutidos os pontos fortes e pontos fracos do meu estágio curricular em farmácia comunitária, assim como as oportunidades e as ameaças inerentes a este. A avaliação será sobre o meu desempenho e serão apresentados casos práticos que surgiram.

#### **3.1.1 Autonomia no atendimento**

Um bom atendimento ao balcão não consiste apenas na dispensa do medicamento. É fundamental avaliar o que é pedido, ou está prescrito, a fim de perceber se será a melhor opção para o utente em questão. Desta forma, escutar e questionar é muito importante. Assim, é possível fazermos um aconselhamento correto e adequado à situação. O farmacêutico é um especialista do medicamento e é necessário demonstrar esse conhecimento junto do utente para que este se sinta seguro. Para além disto, é fulcral conduzirmos o atendimento tendo em conta o tipo de utente que temos à frente. Na Farmácia Epifânio, grande parte dos nossos utentes são de uma faixa etária mais elevada. É necessário ter mais atenção, explicarmo-nos bem e, muitas vezes, fazermo-nos ouvir. Por fim, a simpatia e educação também são pontos-chave.

Inicialmente, o contacto com os utentes ao balcão foi apenas observacional. Fui acompanhando os atendimentos para perceber qual a melhor forma de comunicar com o

utente. É necessário saber usar as palavras da melhor forma e isso apenas se consegue com a prática. Com o tempo, o à vontade foi crescendo e a confiança depositada em mim pela equipa técnica ajudou imenso. Porém, é importante salientar o quão difícil é, como estagiária, criar uma relação de confiança com o utente. Na verdade, a maioria não confia nas nossas capacidades e, quando pretende um aconselhamento mais elaborado, prefere ser atendido por outro profissional na farmácia. Contudo, fui sempre incentivada a fazer um atendimento autónomo, tendo sempre a ajuda que precisasse junto das farmacêuticas mais experientes. Este auxílio é imprescindível para esconder as nossas falhas e fazer um atendimento de excelência e com a máxima segurança.

### **3.1.1.1 Casos Práticos**

Ao longo do meu estágio na Farmácia Epifânio foram surgindo casos em que o utente se dirige à farmácia para obter um aconselhamento sobre qual o melhor medicamento para o seu problema. Nem sempre podemos satisfazer as necessidades do utente e, nesses casos, indicamos a consulta de um médico. Mas, sempre que nos é possível, tentamos responder da melhor forma à situação proposta pela pessoa. Assim, os casos práticos que se seguem são baseados em relatos reais e a dispensa foi feita consoante os produtos em *stocks* da farmácia naquele momento.

#### **3.1.1.1.1 Rinite Alérgica**

Rapariga com cerca de 22 anos, entra na farmácia e queixa-se de pingo no nariz, espirros e olhos “sempre a chorar”. Não tem dores no corpo ou febre.

#### Aconselhamento Farmacêutico:

Após conversa com a utente, a hipótese de constipação foi descartada. Para além dos sintomas apresentados inicialmente, a utente afirmou não ter mais nenhuma queixa para além de algum prurido no nariz. Desta forma, assume-se, como provável diagnóstico, uma alergia. Perante os sintomas, podemos associar a uma rinite alérgica sazonal, talvez devido ao início da Primavera, com o aumento dos pólenes no ar.

Rinite Alérgica Sazonal é conhecida como a febre dos fenos, desencadeada, principalmente, por pólenes. É uma reação de hipersensibilidade mediada por anticorpos IgE a um alérgeno e que se divide em duas fases: inicial e tardia. A primeira é caracterizada pela libertação de histamina e leucotrienos. Na segunda ocorre o reaparecimento de novos mediadores e pela infiltração de células inflamatórias na mucosa nasal, 4 a 6 horas depois da exposição ao alérgeno. Os sintomas são rinorreia aquosa, acompanhada de prurido e espirros. O envolvimento ocular com prurido ou lacrimejar constante também é muito

comum. A farmacoterapia inclui 4 classes de fármacos: anti-histamínicos, descongestionantes, inibidores da desgranulação dos mastócitos e corticosteroides tópicos nasais. <sup>(1)</sup>

Perante o que foi apresentado, uma possibilidade de terapêutica, que pode ser cedida na farmácia, pode centrar-se num antialérgico, como o CETIX, e em algo que diminua a congestão nasal, como o Flonaze<sup>®</sup>. O CETIX é composto por dicloridrato de cetirizina e que pode ser indicado em adultos e crianças com idade superior a 6 anos no alívio dos sintomas nasais e oculares das rinites alérgicas. <sup>(2)</sup> A cetirizina é um anti-histamínico não sedativo que reduz as respostas mediadas pelos recetores H1. Quanto ao Flonaze<sup>®</sup>, é composto por propionato de fluticasona estando indicado para adultos com idade igual ou superior a 18 anos para aliviar os sintomas alérgicos da rinite alérgica sazonal ou outras alergias e congestão nasal. <sup>(3)</sup> A fluticasona é um corticosteróide, atuando, assim, sobre as respostas inflamatórias e imunológicas locais que são desencadeadas pelas alergias. Deste modo, a posologia recomendada foi de um comprimido de chupar de 10 mg por dia e de duas pulverizações em cada narina, uma vez por dia, durante cinco dias. Antes de administrar o descongestionante, deve-se lavar a cavidade nasal com soro fisiológico ou água do mar, e assoar-se bem.

É importante aliar sempre a terapêutica medicamentosa à terapia não farmacológica e é essencial passar essa informação ao utente, dando-lhe exemplos do que deve ou não fazer. É evidente que a melhor forma de evitar os sintomas consiste no conjunto de medidas que evitam o contacto com os alergenos responsáveis. Assim, deve-se ter conhecimento da planta causadora e da sua época de polinização. É necessário ter alguns cuidados como viajar com vidros fechados, usar óculos no exterior, fechar as janelas à noite, entre outros. <sup>(1)</sup>

Se os sintomas persistirem após o tratamento, o correto será consultar um médico para prescrição adequada conforme a situação em questão.

### **3.1.1.1.2 Congestão Nasal**

Homem com 75 anos que pede Rinerge<sup>®</sup> para a sua congestão nasal e afirma que não pode estar sem o medicamento, principalmente, nas épocas de mais frio para conseguir respirar.

#### Aconselhamento farmacêutico:

O utente entrou na farmácia com uma embalagem vazia de Rinerge<sup>®</sup> e ao balcão pediu uma embalagem igual. Durante a conversa, e através de perguntas, percebi que este senhor tinha sofrido um acidente no passado e que uma das consequências sofridas era a total obstrução da narina direita, impossibilitando-o de respirar por ela. Assim, apenas respirava

através da narina saudável e a qual não podia deixar ficar congestionada. Para tal, usava todos os dias, durante todo o inverno, ou outro período mais crítico, o Rinerge<sup>®</sup> para aliviar a congestão nasal. E acrescentou ainda que tinha sido indicado pelo médico de família numa consulta de rotina.

O Rinerge<sup>®</sup> é um descongestionante nasal cuja substância ativa é o cloridrato de oximetazolina que está indicado para o alívio rápido e prolongado da congestão da mucosa nasal e dos seios perinasais associada a constipações e alergias. <sup>(4)</sup> Exercendo o seu efeito por vasoconstrição, reduz o edema da mucosa nasal. Porém, deve ser administrado por um curto período de tempo, não mais de 7 dias, devido à possibilidade de desencadear uma congestão *rebound*. Nestes casos, ocorre vasodilatação secundária, com aumento temporário da congestão nasal (rinite medicamentosa), o que pode levar a uma reutilização do produto, caindo num ciclo vicioso. <sup>(1)</sup>

Perante o caso, optei por aconselhar uma água do mar hipertónica, Nasalmer<sup>®</sup> Adultos, para intercalar e fazer o descanso do descongestionante, optando por este apenas em situações de crise. Este produto limpa e descongestiona as fossas nasais, através de um efeito osmótico sobre as células congestionadas, eliminando o líquido que elas contêm. Para além da eliminação por arrastamento, hidrata a mucosa e pode ser utilizado as vezes que forem necessárias, sem qualquer contraindicação para a mucosa nasal. <sup>(5)</sup> Transmitiu-se, então, esta mesma informação ao utente. Foi ainda recomendado lavar a mucosa nasal com soro fisiológico e assoar-se bem antes da aplicação do Rinerge<sup>®</sup>.

Optar por medidas menos agressivas como fazer vapores simples de soro fisiológico ou de óleos com propriedades descongestionantes, foi também um conselho dado para que o utente tivesse mais opções para tratar o seu problema.

### **3.1.1.1.3 Tosse Seca**

Menina de 12 anos, acompanhada pela mãe, queixa-se de dores de cabeça e tosse seca. Não se queixa de mais nenhum sintoma, apenas afirma que a garganta já começa a doer.

#### Aconselhamento Farmacêutico:

Foram realizadas várias perguntas com o intuito de perceber melhor a situação: se tinha febre, se sentia dor também no corpo, se a tosse era mesmo seca ou sentia que tinha expetoração presa, se tinha dor de garganta quando engolia. Com o desenvolver da conversa entendi que a mãe não tinha certezas quanto ao tipo de tosse e que a dor de garganta era, provavelmente, provocada por esta, causando irritação, podendo melhorar caso este sintoma fosse resolvido.

Perante o caso foi apenas aconselhado Ben-U-Ron 500 mg em cápsulas e o xarope Bronchodual<sup>®</sup>. O Ben-U-Ron, cuja substância ativa é o paracetamol, é um antipirético e analgésico, que tem indicação para dores de cabeça ligeiras e moderadas e sintomatologia associada a estados gripais, entre outros. A toma pode ser de uma cápsula de 8 em 8 horas, em caso de dor ou outros sintomas associados a estados gripais. <sup>(6)</sup> Provavelmente, apenas uma cápsula deve ser o suficiente, sendo uma dor de cabeça esporádica. Optei por cápsulas, e não por comprimidos, para tornar a toma mais fácil, visto que a menina mencionou que não gostava do sabor dos comprimidos na boca. Para a situação da tosse, foi dispensado um xarope que tem como indicação tanto a tosse seca como a tosse produtiva. Não havendo certezas do tipo de tosse, é uma ótima opção, acabando por não indicar um antitússico que iria reter a expetoração nos pulmões, caso ela existisse. Bronchodual<sup>®</sup> é um xarope à base de plantas (extratos de tomilho e raiz de alteia) utilizado para acalmar os reflexos da tosse seca e estimular a libertação da expetoração do muco viscoso, estando indicado em adultos e crianças a partir dos 4 anos. <sup>(7)</sup> Tendo a menina 12 anos, a posologia pode ser de 15 ml, três vezes ao dia, a seguir às refeições principais, por exemplo. Este medicamento deve ser tomado durante um período limitado de 5 dias. Caso não sejam evidentes melhoras, será necessário consultar um médico.

### **3.1.2 Outros produtos farmacêuticos**

Cada vez mais as farmácias são vistas como estabelecimentos capazes de suprimir necessidades que não se restringem apenas a medicamentos. Suplementos alimentares, dermocosmética, nutrição infantil, dispositivos médicos, produtos veterinários, são apenas exemplos de outros produtos que as farmácias comercializam.

#### **3.1.2.1 Suplementos Alimentares**

Como se sabe, não basta um produto ter ação farmacológica para ser considerado um medicamento. Desta forma, surgem os suplementos alimentares para tentar suprimir necessidades nutricionais que nem sempre com a alimentação normal se consegue. Podem ser constituídos por diversas substâncias, como nutrientes, vitaminas, aminoácidos, minerais, extratos de plantas, fibras e ácidos gordos essenciais (segundo Decreto-Lei n° 136/2003 de 28 de Junho<sup>(8)</sup>). Porém, a sua dispensa tem de ser feita com base numa análise específica do caso para que se escolha a melhor opção para o problema proposto, da forma mais racional e segura.

### **3.1.2.1.1 Casos Práticos**

#### **3.1.2.1.1.1 Infecção Urinária**

Senhora com cerca de 50 anos que apresenta sintomatologia característica de um início de infecção urinária e que procura algo que possa tomar para evitar de ir ao médico. Afirma ainda, que é recorrente ter estas crises.

#### Aconselhamento Farmacêutico:

A Farmácia Epifânio possui um vasto *stocks* de produtos Holon para as mais variadas situações, pois faz parte deste grande grupo de farmácias. Perante este caso foi aconselhado HOLONPROTECT URIFLASH. Este suplemento é composto por extrato seco de Arando Vermelho e Uva Ursina que contribuem para o conforto urinário da mulher. Esta combinação permite a inibição da adesão das fímbrias da *Escherichia coli* às células do trato urinário, minimizando os sintomas característicos como ardor ao urinar e micção dolorosa.

<sup>(9)</sup> Assim, com propriedades adstringentes, diuréticas, antissépticas e anti-inflamatórias, este produto é uma boa alternativa ao antibiótico, pois nem sempre a terapia é bem-sucedida e pode levar ao desenvolvimento de resistências bacterianas. A administração é feita por via oral, de uma cápsula, duas vezes por dia, até terminar a embalagem. Nestes casos, e tal como foi transmitido à utente, é muito importante beber bastante água para ajudar a eliminar mais facilmente a bactéria. Existem, também, chás que são indicados nas situações de infecção urinária e que são um ótimo complemento. Se mesmo depois da toma do suplemento os sintomas persistirem, deve consultar um médico.

É ainda importante salientar que se a utente costuma ter frequentemente situações destas, deve utilizar um produto adequado para a higiene íntima, como o Lactacyd. Este produto concebido para a higiene íntima diária da mulher respeita o pH ácido da vulva, protegendo a flora vaginal e fortalecendo, assim, as defesas naturais. <sup>(10)</sup> Pode, ainda, fazer duas a três vezes por ano, um suplemento de prevenção como o HOLONPROTECT URIFORT, que apenas é constituído por Arando Vermelho e a toma é de uma cápsula por dia.

#### **3.1.2.1.1.2 Queda de Cabelo**

Senhora com cerca de 40 anos, que devido a um acontecimento sofrido recentemente, está a perder algum cabelo e procura algo que possa tomar para reverter a situação.

### Aconselhamento Farmacêutico:

Avaliando a situação, entende-se que a queda de cabelo é reacional e ligeira, não crónica. Sendo assim, é importante explicar à utente que existe um suplemento alimentar oral indicado para o caso mas que, habitualmente, é apenas um complemento, sendo essencial fazer o tratamento anti-queda por via tópica. Desta forma, foi aconselhado Anacaps tri-ACTIV da Ducray, que tem na sua composição elementos cruciais para a manutenção de um cabelo normal. A sua administração é de uma cápsula por dia, de preferência de manhã, durante 3 meses no mínimo. <sup>(11)</sup> Foi ainda recomendado um champô fortificante como complemento, como por exemplo, o champô Anaphase+ da Ducray, para ser usado diariamente se necessário. Deve ser aplicado nos cabelos molhados, massajar suavemente durante 2 a 3 minutos e enxaguar abundantemente. <sup>(12)</sup> Se este tratamento não for suficiente, será necessário recorrer a uma loção ou ampolas com indicação de queda ocasional, como o Creastim loção anti-queda da Ducray.

Nestes casos é importante referir que a queda é apenas temporária e ao eliminar a causa, pode resolver o problema. Agressões como colorações ou outros procedimentos de cabeleireiro devem ser evitados nesta altura.

#### **3.1.2.2 Produtos Veterinários**

Felizmente, cada vez mais a preocupação com os animais é crescente e é na farmácia que se procura tanto medicamentos específicos como produtos necessários para o bem-estar dos mesmos. Durante o meu estágio, sem dúvida que os produtos mais procurados foram desparasitantes, tanto internos como externos. Na Farmácia Epifânio temos vários produtos à disposição, com diferentes formas farmacêuticas, para melhor atender às necessidades em questão. Como desparasitantes internos temos em pasta, Strongid<sup>®</sup>, e em comprimidos, Drontal<sup>®</sup> e Tenil Vet<sup>®</sup>. Quanto aos desparasitantes externos, os mais procurados são o Frontline<sup>®</sup>, Advantage<sup>®</sup> e Advantix<sup>®</sup>, em pipetas, e o Bravecto<sup>®</sup>, em comprimidos. Antes de dispensar estes produtos, é fulcral questionar sobre o peso do animal e, de seguida, explicar como fazer a sua correta administração.

#### **3.1.3 Serviços prestados e Rastreios**

A farmácia é um espaço de promoção de saúde e faz todo o sentido que incentive os seus utentes a preocuparem-se mais exaustivamente com ela e com a prevenção e deteção de determinadas doenças. Para tal, a Farmácia Epifânio faz regularmente rastreios e possui alguns serviços como medição da pressão arterial, colesterol total, triglicéridos e glicémia. A medição destes parâmetros é essencial para controlar doenças como hipertensão arterial,

diabetes e dislipidémias. Tendo em conta que grande parte dos utentes da Farmácia Epifânio são uma população mais idosa, é importante dinamizar estes serviços pois são as doenças mais comuns nesta faixa etária. Assim, quando realizamos a dispensa de medicamentos específicos para estas patologias devemos informar os utentes dos nossos serviços, sendo uma ferramenta ótima de controlo da doença. As medições são realizadas num gabinete adequado, o que faz com que haja privacidade e proximidade ao doente. Durante o meu estágio efetuei muitas medições e, nestes momentos, é essencial estabelecer uma conversa com o doente a fim de entender o porquê daquela medição. É importante saber se sofre de alguma doença, se toma algum medicamento para controlá-la e, após análise dos resultados, explicar ao doente o que pode fazer para contornar a situação quando os valores estão fora dos limites. É necessário realçar que os medicamentos não fazem milagres, apenas são um auxílio, e que é preciso instituir uma terapêutica não farmacológica para que os resultados sejam positivos. É ainda necessário manter uma alimentação controlada e saudável.

### **3.1.4 Proximidade com o Utente**

Devido à faixa etária predominante na farmácia, contactei com as doenças mais comuns e com os medicamentos mais prescritos nestas situações. O contacto com o utente também é diferente, pois é mais próximo quando comparado a farmácias que têm uma grande afluência e que necessitam de um atendimento mais rápido. Esta população em geral necessita de um atendimento mais demorado e de um diálogo simples e conciso. É extremamente necessário esforçarmo-nos para sermos entendidos. Apesar de mais trabalhoso, o atendimento torna-se gratificante pois o utente fica contente com a nossa atenção e mostra essa mesma satisfação. Ao fim de algum tempo, a proximidade com o utente que está fidelizado com a Farmácia Epifânio é inevitável e iniciar um atendimento tratando a pessoa pelo nome ou apelido torna-se uma constante e vice-versa.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Manipulados**

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril <sup>(13)</sup>, um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. São muito prescritos pela necessidade de terapêuticas específicas individualizadas e para a qual a indústria não tem uma alternativa adequada. Apesar da proximidade ao Hospital de Alcobaça, são escassos os pedidos de preparação de manipulados na Farmácia Epifânio. Durante todo o meu tempo de estágio foram realizados

apenas dois manipulados e iguais, Vaselina Salicilada a 2%. Desta forma, o meu contacto com a preparação do medicamento manipulado e seu registo foi escasso. Todavia, foi-me mostrado todo o processo, desde o atendimento do utente até à entrega do medicamento. A farmácia dispõe de um laboratório com as condições e equipamentos exigidos e garante tanto a qualidade do medicamento como a segurança do utente, fazendo uma preparação rigorosa e que segue as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina. Antes de efetuar o manipulado preenche-se um documento com os dados do utente e verifica-se a existência de todas as matérias-primas necessárias. Posteriormente, é preenchido um documento sobre o manipulado, seu preço e o seu respetivo rótulo.

### **3.2.2 Dermocosmética**

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de Setembro <sup>(14)</sup>, produto cosmético é qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, como epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais. São cada vez mais as pessoas que se preocupam com a sua aparência e tentam retardar os traços visíveis da idade. Para tal, recorrem à dermocosmética que é composta por uma panóplia imensa de marcas. Na Farmácia Epifânio, como já disse anteriormente, os utentes são de uma idade mais avançada, com um baixo poder de compra e provenientes do meio rural, que não recorrem com frequência a estes produtos. Assim, a quantidade de marcas e produtos é muito reduzida. Deste modo, o meu contacto com estes produtos, e respetivo aconselhamento junto do utente, foi escasso.

### **3.2.3 Puericultura**

Sendo a puericultura uma área centrada nos cuidados das crianças e tendo em conta os utentes da farmácia, foi mais uma das áreas com o qual contactei pouco. Porém, foi-me transmitida a máxima informação sobre o assunto e sobre os cuidados mais importantes e mais procurados pelas mães.

### **3.3 Oportunidades**

Durante estes quatro meses de estágio, foram-me dadas muitas oportunidades tanto para crescer profissionalmente como para colmatar alguns pontos mais fracos.

#### **3.3.1 Formações Diversas**

Uma delas, e sem dúvida a mais importante, é a quantidade de formações que pude realizar, principalmente sobre várias marcas de cosmética, como Bioderma, Elancyl, Avéne, Renné Furterer, Galénic, Ducray. Além da cosmética, tive também a oportunidade de conhecer melhor outras marcas como a Drill e a Elgydium. “Encantar para Fidelizar”, uma formação realizada pela TIMU em parceria com a AFP, foi outra formação que também realizei, onde aliás, aprendi bastante. Por último, assisti também a uma formação sobre o trabalho de *Back Office*, realizada pelo Grupo Holon para as suas farmácias colaboradoras.

#### **3.3.2 Programa Informático – Winphar**

Apesar do programa informático mais comum nas farmácias ser o SIFARMA 2000<sup>®</sup>, a Farmácia Epifânio possui outro, o Winphar. Como já trabalhei com o SIFARMA 2000<sup>®</sup> num estágio de verão, realizado anteriormente, o conhecimento deste novo programa é uma mais-valia e ainda me foi dada a oportunidade de ter a formação sobre o mesmo antes de iniciar o estágio.

### **3.4 Ameaças**

Quando se aborda o tema ameaças, penso no que pode ameaçar o nosso desempenho profissional e surgem-me questões que não me afetam apenas a mim, mas todos os profissionais da nossa área.

#### **3.4.1 Estabelecimentos de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

Os estabelecimentos de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica são sem dúvida a principal ameaça das farmácias de hoje. Mas se pensarmos bem, são também uma ameaça ao farmacêutico. Na verdade, as farmácias não sobrevivem apenas da venda de medicamentos, mas essencialmente dos outros produtos. Produtos esses que são comercializados nestes estabelecimentos a preços muito mais baixos e aconselhados, muitas vezes, por funcionários que não têm qualquer formação. Para além do possível mau aconselhamento, vendem os produtos a valores que muitas farmácias, maioritariamente das vezes, não conseguem competir. Desta forma, para além de o farmacêutico poder ter o seu emprego em risco por

não subsistência da farmácia, perante o utente não pode justificar os valores mais altos dos produtos comparativamente com estes estabelecimentos.

### **3.4.2 Oscilações de Preços de Medicamentos**

Outro dos grandes problemas que o farmacêutico enfrenta, atualmente, são as diversas oscilações de preços que os medicamentos estão sujeitos, pois o INFARMED procede à sua atualização de 3 em 3 meses, alterando-os com frequência. Estas diferenças constantes de preços deixam os utentes desconfiados e duvidosos, e põe em causa a nossa credibilidade quanto profissionais. Os medicamentos genéricos e respetivos preços de referência são os que mais são alterados devido, por exemplo, a novas introduções no mercado. Sendo a Farmácia Epifânio reconhecida pela grande dispensa de medicamentos genéricos, torna-se um alvo desta questão. Na verdade, entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2016, a Farmácia Epifânio apresentou a maior quota de genéricos do distrito de Leiria, com um valor de 56,1%. Tem de partir de nós, explicarmos da melhor forma que não somos os culpados e que o INFARMED procede a essa atualização, sem que nós ganhemos nada com isso. Muito pelo contrário, por vezes os preços diminuem e o preço de custo para as farmácias mantém-se igual, diminuindo, assim, os seus lucros.

## 4 Conclusão

Qualquer estágio no âmbito curricular tem por objetivo consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos de curso e pô-los em prática. Isto só pode ser feito com o auxílio de profissionais mais experientes, que nos guiam e orientam da forma que melhor conseguem e acham adequada, para fazer de nós, estagiários, os farmacêuticos de amanhã. O meu estágio, orientado pela Doutora Guida Reis, foi ao encontro de tudo isso. Para além de toda a atenção necessária, foi-me também transmitida confiança pela equipa técnica. Foi ainda dispensado bastante tempo para consolidação de conhecimentos, fazendo esquemas de intervenção farmacêutica para cada patologia que pode ser tratada na farmácia. Outra coisa que também aprendi neste estágio é que o nosso conhecimento não chega. É necessário trabalhar em equipa e apenas uma equipa unida, com objetivos em comum e com o intuito de melhorar sempre que for possível, mantém uma farmácia de pé e saudável. Como foi dito anteriormente, e mais uma vez realço, o farmacêutico é um profissional de saúde com competências específicas e conhecimento alargado sobre o medicamento, o que faz com que, em conjunto com os outros profissionais de saúde, como enfermeiros ou médicos, o doente apenas tenha mais-valias, uma resolução do seu problema mais eficaz e segura, e, conseqüentemente, mais satisfação.

## 5 Bibliografia

- (1) SOARES, Maria Augusta, *Medicamentos não Prescritos: Aconselhamento Farmacêutico*, 2ª Edição, Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa, Associação Nacional de Farmácias, 2002, ISBN 972-98579-8-9.
- (2) INFARMED, IP - Folheto Informativo do CETIX 10 mg comprimido para chupar. [Consultado a 11 de março de 2017]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=41446&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41446&tipo_doc=fi)
- (3) INFARMED, IP - Folheto Informativo do Flonaze® 50 microgramas/dose suspensão para pulverização nasal. [Consultado a 11 de março de 2017]. Disponível em: [www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=585021&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=585021&tipo_doc=fi)
- (4) INFARMED, IP - Folheto Informativo do Rinerge® 0,5 mg/ml Solução para inalação por nebulização. [Consultado a 11 de março de 2017]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7581&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7581&tipo_doc=fi).
- (5) Folheto Informativo do Nasalmer® Adultos. [Consultado a 11 de março de 2017].
- (6) INFARMED, IP - Resumo das Características do Medicamento do Ben-u-ron 500 mg cápsulas. [Consultado a 11 de março de 2017]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=53175&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53175&tipo_doc=rcm)
- (7) BRONCHODUAL® - Para qualquer alívio de tosse associada a constipação: <http://bronchodual.pt/bronchodual/#home-page-faq>. [Consultado a 11 de março de 2017]
- (8) Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho - Suplementos Alimentares [Consultado a 12 de março de 2017]. Disponível em: [www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/B9EBB192-952E-4C97-94FD6B54A9F75A58/41429/PortariaNI95\\_D\\_2015\\_ISuplementoSerieI20150630.pdf](http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/B9EBB192-952E-4C97-94FD6B54A9F75A58/41429/PortariaNI95_D_2015_ISuplementoSerieI20150630.pdf)
- (9) Folheto Informativo do HOLONPROTECT URIFLASH. [Consultado a 11 de março de 2017].
- (10) LACTACYD - Lactacyd Íntimo: [www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-intimo/](http://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-intimo/) [Consultado a 13 de março de 2017].
- (11) Folheto Informativo do Anacaps tri-Activ, Ducray. [Consultado a 11 de março de 2017].
- (12) Folheto Informativo do champô Anaphase+, Ducray. [Consultado a 11 de março de 2017].
- (13) Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril - Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados [Consultado a 12 de março de 2017]. Disponível em:

[www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL\\_95\\_2004.pdf/123d8b85-6c2c-483d-bc4c-cec7379bd7e7?version=1.0](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf/123d8b85-6c2c-483d-bc4c-cec7379bd7e7?version=1.0)

- (14) Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro - Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal [Consultado a 13 de março de 2017].

Disponível em: [www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A\\_DL\\_189\\_2008\\_5Alt-A](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A_DL_189_2008_5Alt-A)

# **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

**Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra**

**Orientadora: Doutora Marília Rocha**

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

CHUC – Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

FHNM – Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

HG – Hospital Geral

HUC – Hospital da Universidade de Coimbra

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

SGICM – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TDT – Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

UMIV – Unidade de Medicamentos Intravenosos

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

# I INTRODUÇÃO

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra inclui a realização de um estágio final para consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo destes anos. Esse estágio pode dividir-se em dois, não se centrando apenas na vertente comunitária, mas dando a oportunidade aos alunos de contactarem com a dinâmica da farmácia hospitalar.

Desta forma, foi possível realizar o meu estágio no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), por um período de 2 meses, tendo início a 2 de maio e finalização a 30 de junho, onde tive a possibilidade de passar por diversas unidades (ANEXO I). Foi, sem dúvida, uma grande oportunidade de aprendizagem e elucidação do importante papel do farmacêutico e dos seus serviços, em conjunto com os restantes profissionais de saúde do hospital, em prol da saúde dos doentes e sociedade. É essencial para nós enquanto alunos, sabermos como e onde aplicar todo o nosso conhecimento numa vertente prática e, principalmente, em que áreas podemos atuar e fazer a diferença.

O presente documento é o relatório do estágio realizado e consiste em uma análise SWOT, em que serão avaliados os pontos fortes (*Strenghts*), fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) sentidos ao longo do estágio, descrevendo os conhecimentos adquiridos, experiência obtida e as situações relevantes que conduziram à valorização desta etapa.

## 2 FARMÁCIA HOSPITALAR

Numa equipa multidisciplinar de um hospital, o farmacêutico é o profissional responsável pelo uso racional do medicamento. Funções como obtenção, preparação, distribuição e informação dos medicamentos fazem parte das suas responsabilidades.

Tudo começa com a obtenção e seleção dos medicamentos, em que o farmacêutico tem de gerir os custos para que nunca falte a terapêutica aos doentes. Após prescrição do médico, a validação é feita por este profissional, cuja avaliação tem o intuito de minimizar o erro ao máximo, para que o tratamento seja o mais seguro e eficaz. Também a preparação e manipulação do medicamento é sua responsabilidade. A distribuição é, notoriamente, a atividade com mais visibilidade, sendo através desta que o farmacêutico hospitalar implementa o uso racional do medicamento e faz passar essa mesma mensagem aos profissionais de saúde e ao doente em regime de ambulatório. Neste sentido, a farmácia hospitalar é uma fonte importantíssima de informação sobre o medicamento. <sup>(1)</sup>

Os Serviços Farmacêuticos (SF) hospitalares são um departamento do hospital, em que são exercidas atividades farmacêuticas, nomeadamente, o assegurar da terapêutica medicamentosa aos doentes, garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integrar as equipas de cuidados de saúde e promover ações de investigação científica e de ensino. São funções deste serviço:

1. A seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
2. Aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais, os dispositivos utilizados para a sua administração e medicamentos já autorizados, necessários ou complementares à realização dos ensaios clínicos;
3. Produção de medicamentos;
4. Análise de matérias-primas e produtos acabados;
5. Distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde;
6. A participação em Comissões Técnicas (Farmácia e Terapêutica, Infecção Hospitalar, Higiene e outras);
7. Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e prestação de Cuidados Farmacêuticos;
8. Colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos;
9. Participação nos Ensaio Clínicos;
10. Colaboração na prescrição de Nutrição Parentérica e sua preparação;
11. Informação de Medicamentos;
12. Desenvolvimento de ações de formação.

Desta forma podemos dividir o serviço farmacêutico em áreas funcionais, como Aprovisionamento, Distribuição, Farmacotécnica e Controlo Analítico, Cuidados Farmacêuticos, Ensaio Clínicos, Informação de medicamentos, Farmacovigilância, Farmacocinética, Farmácia Clínica e Auditoria. <sup>(2)</sup>

### 3 ANÁLISE SWOT

De seguida, será feita a análise SWOT em que serão abordados os pontos fortes relativos ao estágio, as dificuldades sentidas e fraquezas observadas, as oportunidades que me foram dadas e, por fim, as ameaças reconhecidas. Esta avaliação será feita num contexto crítico e apoiada por exemplos práticos.



#### 3.1 Pontos Fortes

##### 3.1.1 Importante Papel do Farmacêutico

O ponto mais forte que retiro do meu estágio em farmácia hospitalar nos CHUC é, sem dúvida, a elucidação do papel importantíssimo desempenhado pelo farmacêutico nestes estabelecimentos. Na verdade, este profissional de saúde, sendo o especialista do medicamento, tem a função de implementar o seu uso racional junto dos doentes e profissionais de saúde, para que todo o seu circuito seja o mais eficiente e seguro possível.

Tudo começa com a prescrição do médico e termina com a administração do medicamento pelo enfermeiro/doente. Mas nenhum destes profissionais tem o conhecimento suficiente acerca do medicamento, e deve ser nesta vertente que o nosso trabalho é fulcral. Detetar erros de prescrição, comunicá-las ao médico, fazer chegar a medicação certa a cada doente, avaliar interações, fazer o acompanhamento terapêutico, transmitir informação aos profissionais de saúde, entre muitas outras, são funções do

farmacêutico. Desta forma, somos os responsáveis pela atribuição correta e segura de cada terapêutica a cada doente, da sua reconciliação, revisão e acompanhamento.

### **3.1.2 Circuito do Medicamento Hospitalar**

O medicamento tem um circuito muito específico dentro dos serviços farmacêuticos hospitalares. A sua aquisição é responsabilidade da área de aprovisionamento, mas todo o seu circuito, tendo o doente como destino, foca-se na distribuição. Esta área é a que mais caracteriza o papel do farmacêutico, que mais visibilidade lhe confere e a partir da qual é possível estabelecer contacto tanto com o doente como com os outros profissionais de saúde. É constituída por diferentes tipos de distribuição tendo em conta os medicamentos, os serviços do hospital e as próprias necessidades do doente. Antes de ser realizada, é necessário a existência sempre de uma prescrição médica e a sua validação pelo farmacêutico.

Um dos possíveis tipos de distribuição é a que ocorre por dose individual diária em dose unitária. Esta tem o intuito de aumentar a segurança no circuito do medicamento, de conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes e de diminuir os riscos de interações. Desta forma, racionaliza-se melhor a terapêutica, atribuiu-se custos mais corretamente e reduzem-se os desperdícios. Por fim, facilita muito o trabalho dos enfermeiros pois dedicam mais tempo aos cuidados dos doentes e menos aos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos.

Existe também a distribuição tradicional, nivelada por *stocks*, em que cada serviço tem um *stocks* mínimo e máximo previamente definidos entre o farmacêutico, enfermeiro e médico do respetivo serviço clínico. A reposição é feita consoante periodicidade, também previamente definida. Por exemplo, no Hospital Geral (HG) o serviço de Urgências está sujeito a este tipo de distribuição, fazendo todo o sentido pois tem uma rotação enorme de medicamentos e de variados tipos. Nestes casos, os enfermeiros necessitam de ter acesso direto à medicação para poderem ser rápidos na atuação junto do doente. Também determinados medicamentos com consumo elevado e de grandes volumes estão sujeitos a reposição por níveis, como por exemplo o paracetamol injetável, que tem um *stocks* pré-definido em todos os serviços do HG.

Outro tipo de distribuição é a de medicamentos sujeitos a legislação específica. Devido às suas características e propriedades, existem medicamentos cujo controlo tem de ser mais restrito, para minimizar ao máximo o seu manuseamento e uso incorreto. Estes medicamentos são os psicotrópicos e estupefacientes, regidos pelo Decreto-Lei 15/93 de 22 de Janeiro<sup>(3)</sup>, e os hemoderivados, que seguem as normas de registo previstas no Despacho

nº 1051/2000, de 14 de Setembro<sup>(4)</sup>. A cedência de ambos na farmácia obriga a apresentação de um documento específico previamente preenchido (ANEXO II).

Por fim, existe a distribuição junto do doente em ambulatório, que permite a cedência totalmente gratuita da terapêutica, para a tomar posteriormente na sua residência. Este tipo de distribuição resulta da necessidade de haver um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas destinadas ao tratamento de certas patologias, por um lado devido ao elevado risco de efeitos secundários graves e por outro o de assegurar a adesão dos doentes a esses tratamentos. Estes medicamentos são dispensados pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, pois apenas nestes apresentam uma comparticipação de 100%.<sup>(2)</sup>

Durante o meu estágio no HG foi-me possível observar estes tipos de distribuição, os diferentes medicamentos associados a cada um e a que patologias se destinam (ANEXO III).

### **3.1.3 Sistemas automatizados**

Na continuação do tema anterior, constatei que existem sistemas automatizados que permitem diminuir os erros de manuseamento, facilitando e agilizando tanto a preparação como a distribuição da terapêutica. Os sistemas informáticos, como o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), permite a participação do farmacêutico na validação da terapêutica e permite manter os registos do perfil terapêutico e história clínica. Assim, é possível fazer mais facilmente um acompanhamento do doente pois o sistema permite um acesso fácil e rápido aos seus registos, e se necessário uma intervenção farmacêutica.

Também os sistemas semi-automáticos, como Kardex ou Pyxis são uma mais valia no circuito do medicamento, visto que minimizam o erro humano. É verdade que a automatização leva à poupança de recursos humanos, mas facilita muito o trabalho dos diversos profissionais de saúde e, essencialmente, diminui os erros de manuseamento do medicamento. Para além disso, ainda reduz o tempo gasto na preparação da medicação, podendo ser utilizado em outras atividades mais importantes.

O pólo HG possui o Pyxis que é uma espécie de armário automatizado, dinâmico, que restringe o acesso ao medicamento. Através deste é possível controlar facilmente os stocks de cada medicamento, permitindo avaliar os que têm maior ou menor rotação. Este sistema limita o acesso na medida em que o medicamento pretendido tem de ser previamente selecionado no sistema e apenas abrirá o compartimento onde se encontra armazenado. Desta forma, o manuseamento do medicamento é mais restrito, minimizando o erro.

### **3.1.4 Preparação de Citotóxicos**

Um dos setores pelo qual passei, foi o de farmacotécnica. Na Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) verifiquei que todo o processo é feito com elevado rigor para garantir que o medicamento preparado cumpre os requisitos de manipulação, com toda a segurança obrigatória. Tudo começa com uma prescrição médica, em sistema informático ou manual (ANEXO IV), que posteriormente é analisada pelo farmacêutico que efetua a validação. A partir do momento que esta é feita, e é preenchido o perfil farmacoterapêutico do doente, é feito também o protocolo da preparação, acompanhado dos respetivos rótulos. De seguida, procede-se à individualização por doente na antecâmara por um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), sendo tudo conferido por um farmacêutico e introduzido no sistema, antes de entrar para a sala de preparação. Dentro da sala, os medicamentos são preparados em câmara de fluxo laminar vertical por dois TDT, sob a supervisão de um farmacêutico, que, no final, volta a conferir se, a preparação e os rótulos, estão corretos. Posteriormente, introduz a validação no sistema para libertação do lote e envio da quimioterapia para o serviço respetivo. Para além de todo este controlo, ainda são cumpridos todos os requisitos obrigatórios de higienização.

Esta breve passagem permitiu-me, também, conhecer e explorar medicamentos menos comuns e mais específicos para o tratamento de patologias do foro oncológico e que cada vez mais, infelizmente, têm uma maior incidência (ANEXO V).

### **3.1.5 Trabalhos realizados pelos alunos**

Durante o período de estágio foram sendo elaborados trabalhos individuais e em grupo sobre temas do ambiente hospitalar e onde o farmacêutico pode e deve atuar para fazer toda a diferença. Para além de aprendermos com a investigação do nosso próprio tema, também adquirimos os conhecimentos dos nossos colegas pois cada um apresentou a todos os colegas as suas pesquisas. Foram realizados resumos de um artigo e setor por onde cada aluno passou, foi preenchido o caderno de estagiário onde eram anotados os conhecimentos adquiridos e, por fim, realizou-se a análise de um caso clínico (ANEXO VI).

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Tempo de estágio reduzido**

Apesar da realização deste estágio ser uma mais-valia para mim enquanto futura farmacêutica, não posso deixar de salientar que o tempo atribuído é muito reduzido. A vertente hospitalar é bastante diversa e apenas dois meses não permitem a exploração de

todas as unidades funcionais dos SF. Mesmo com a restrição imposta a apenas dois setores, o tempo de permanência em cada um é muito limitado. Apesar dos conhecimentos adquiridos serem vastos, são apenas correspondentes a um número reduzido de funções da responsabilidade do farmacêutico. Para além disso, o estágio é essencialmente observacional e, infelizmente, não nos prepara para a realidade profissional. Para elucidar este ponto de vista, apresento como exemplo o facto de não ter observado a preparação de fórmulas magistrais no período correspondente à minha presença na Unidade de Medicamentos Intravenosos (UMIV). Devido a temperatura elevada da sala de manipulação que impediu a produção e da greve de TDT, as fórmulas preparadas durante a semana foram reduzidas. Tal significa que o tempo atribuído a cada unidade é curto, nem sempre possibilitando ter noção de todo o funcionamento.

### **3.2.2 Plano curricular do MICF**

O MICF apresenta um plano de estudos vasto, que abrange uma ampla gama de conhecimentos complexos e bases para aplicar no futuro como profissional. No entanto, após realização deste estágio concluo que a informação fornecida acerca de Farmácia Hospitalar e das variadas áreas da responsabilidade do farmacêutico é muito reduzida, não preparando os alunos para esta realidade. É uma vertente que deveria ser mais explorada associando uma aprendizagem prática que permita adquirir e consolidar da melhor forma esse conhecimento. A meu ver, é uma lacuna importantíssima que deveria ser colmatada, visto que é uma das vertentes onde o farmacêutico tem um papel fulcral e de extrema responsabilidade, tanto junto do doente como em prol da sociedade.

### **3.2.3 Pouco contacto entre farmacêutico e doente e/ou profissionais de saúde**

Um dos pilares que sustenta a profissão farmacêutica é a responsabilidade de ensinar o doente e os outros profissionais de saúde a utilizar o medicamento de forma racional. Para tal é necessário que haja contacto e diálogo. Porém, observei que o farmacêutico está demasiado confinado ao espaço da farmácia, existindo pouca interação entre profissionais de saúde. Relativamente ao doente, esta proximidade apenas é quebrada na distribuição de ambulatório, não acontecendo com o doente internado. Se pensarmos que a validação da prescrição é feita por este profissional de saúde, seria importante que, em caso de dúvida e de uma correta avaliação do caso clínico, o farmacêutico devesse questionar diretamente o doente para realizar uma reconciliação e acompanhamento terapêutico adequados. Contudo, esta é uma prática inexistente, que se restringe às visitas clínicas aos serviços. Tudo isto

acaba por distanciar o farmacêutico do ambiente hospitalar e dificultar a possibilidade de integrar a equipa multidisciplinar de saúde.

#### **3.2.4 Falha na cedência atempada de Medicamentos não aprovados**

Uma das grandes responsabilidades dos SF é fazer chegar a cada doente o tratamento adequado e mais seguro. Contudo, por vezes, tal não acontece. Na verdade, nem sempre o tratamento aprovado é o ideal para determinado doente, sendo que cada caso é um caso. Desta forma, não havendo alternativas eficazes, pode ser necessário recorrer a medicamentos que ainda não estão comercializados (apenas existem estudos publicados a evidenciar a sua eficácia), sem avaliação fármaco-económica, que não fazem parte do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) ou que pretendem ser usados em off-label. Para obtenção destes medicamentos é obrigatório redigir uma justificação clínica em que o médico avalia a situação do doente em questão e elabora uma justificação pela qual é essencial a nova terapêutica (ANEXO VII). O farmacêutico analisa o caso e elabora um documento onde estão descritos, principalmente, o nome do medicamento, mecanismo de ação, indicação terapêutica, plano terapêutico proposto e custo mensal. Depois de assinado, tanto pelo diretor dos serviços farmacêuticos, como pelo diretor do serviço clínico do prescriptor, é enviado à Direção Clínica e à Comissão de Farmácia e Terapêutica para emitirem o seu parecer. Pode mesmo necessitar de ser avaliado pelo INFARMED. O doente apenas poderá iniciar o respetivo tratamento após autorização do mesmo por uma entidade superior. Contudo, nem sempre o processo é tão sincronizado e, como consequência, existe uma falha na chegada atempada do medicamento ao doente, quer por erro dentro do hospital quer por demora da avaliação das entidades referidas anteriormente. Por exemplo, em casos específicos de quimioterapia, o doente fica privado de fazer tratamento até que este seja aprovado e, se nenhum anterior for eficaz, enquanto espera pela autorização, a doença progride.

### **3.3 Oportunidades**

#### **3.3.1 Setor Ensaios Clínicos**

O plano de estágio que me foi atribuído colocou-me no setor de distribuição do pólo HG. Quando comparado com o respetivo setor do Hospital da Universidade de Coimbra (HUC) é possível concluir que é um meio muito mais pequeno, com um número reduzido de doentes, medicamentos e com menos serviços clínicos disponíveis. Poderia ter sido um ponto fraco do meu estágio, na medida em que a variedade de ocorrências e experiência

adquirida seria menor. Porém, avalio este período no HG como uma oportunidade. O facto da área da farmácia ser mais pequena e restrita em funções permitiu-me ter uma noção geral de tudo o que é realizado pelos vários profissionais de saúde que ali prestam serviços. Assim sendo, as farmacêuticas responsáveis pelos serviços farmacêuticos do HG não têm apenas responsabilidades inerentes à distribuição de medicamentos. A sua função abrange ainda a preparação de citotóxicos, com indicação para o cancro do pulmão, e a monitorização de ensaios clínicos. Durante o estágio tive a oportunidade de ver a preparação de diversos citotóxicos e de acompanhar algumas tarefas associadas a diferentes ensaios clínicos. Neste pólo, os ensaios realizados são, essencialmente, nas áreas da pneumologia e pneumologia oncológica. Este é um setor muito controlado e que necessita de armazenamento restrito. Cada ensaio possui documentação própria que deve ser devidamente preenchida e arquivada. Receção da medicação e respetivo armazenamento, preenchimento dos devidos documentos e base de dados, comunicação ao laboratório da receção da terapêutica de ensaio, devolução de medicação pelo doente e cedência de nova medicação de ensaio foram algumas das tarefas que tive oportunidade de experienciar.

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 Ascensão de outros profissionais de saúde**

O farmacêutico é o profissional de saúde que mais conhecimento tem acerca do medicamento e de todo o seu processo desde a investigação. Assim sendo, o seu papel é essencial no âmbito hospitalar em prol do doente. Contudo, pude verificar que, atualmente, este profissional de saúde tem vindo a perder a sua importância enquanto outros têm lutado pelo seu lugar na equipa multidisciplinar. Não quero de todo dizer que, nomeadamente, os TDT, não tenham esse direito. Muito pelo contrário. Sou da opinião que todos juntos constituímos uma equipa muito mais capaz e completa, e que só assim é possível satisfazer as necessidades do doente e do hospital. No entanto, verifico que determinadas tarefas que deviam ser realizadas por um TDT, na realidade são feitas por um farmacêutico e vice-versa. Para exemplificar o meu ponto de vista vou dar o exemplo do que observei no setor de farmacotécnica. Na UPC, o trabalho está corretamente distribuído e cada profissional de saúde desempenha a função que lhe está, previamente, atribuída. Contudo, a meu ver, encarregar o TDT de toda a manipulação dos medicamentos faz com que o farmacêutico tenha cada vez menos a necessidade de o fazer, e com o tempo, essa capacidade vai ficando esquecida. Mas então, como pode o farmacêutico avaliar o desempenho do TDT quando

naquele campo tem um conhecimento menor que o próprio manipulador? Esta questão preocupa-me porque se a analisar verdadeiramente, a resposta obtida poderá ameaçar o cargo do farmacêutico. Também durante o período que estive na UMIV observei este mesmo problema, para além de maioritariamente das vezes a individualização por doente ser realizada por um farmacêutico, quando é responsabilidade de um TDT. Nesta unidade, acarreta a questão do farmacêutico nem sequer entrar dentro da sala de preparação. Quando por algum motivo um TDT falta, no caso da greve recente, são poucos os farmacêuticos que têm a capacidade para assumir a responsabilidade de manipular. E, principalmente, os novos farmacêuticos terminam o curso sem esses conhecimentos e não têm a oportunidade de o aprender no futuro.

### **3.4.2 Baixo rigor na validação e cedência em ambulatório**

Outra das situações que avalio como uma ameaça é a possível redução da qualidade de trabalho devido à falta de recursos humanos para atender às várias necessidades. O CHUC movimenta um número absurdo de doentes, todos a necessitar de terapêutica, que tem de ser validada, obrigatoriamente, por um farmacêutico. Esta validação requiere atenção para detetar todos os erros, e não apenas os *major*. Contudo, o que verifiquei, foi que, para fazer chegar todos os tratamentos a todos os doentes, este procedimento é realizado de forma rápida, contínua e por um número insuficiente de profissionais, conduzindo a uma validação incompleta das prescrições, sendo apenas detetados os erros grosseiros. Assim, torna-se impossível avaliar todas as interações, duplicações, dosagens, formas de administração, reconciliação, monitorização terapêutica, entre outras, com a eficácia e segurança que o procedimento necessita.

Também a cedência em ambulatório é realizada quase de forma automática e não há tempo para estabelecer um diálogo com o doente, o que faz com que o acompanhamento terapêutico seja ineficiente. Este tipo de distribuição tem o intuito de avaliar a condição do doente ao longo do tempo e a obrigatoriedade de responder às suas dúvidas. Esta situação piora quando os doentes têm idade avançada e não possuem escolaridade. Estes necessitam de explicações mais detalhadas, pacientes e demoradas, se for preciso com ilustrações, para compreenderem como tomar a medicação. Nós, farmacêuticos, somos os responsáveis pela avaliação da adesão à terapêutica, sua monitorização e pelo elo de ligação entre os médicos. A confiança depositada nos nossos conhecimentos por parte do doente é evidente e, na minha opinião, nem sempre correspondemos às expectativas.

Desta forma, procedimentos que necessitavam de uma maior atenção estão privados dela, o que pode levar a erros graves e à diminuição da qualidade de trabalho. Os fatores

que despoletam esta situação nem sempre são responsabilidade do farmacêutico, mas este tem a obrigação de, pelo menos, tentar encontrar alternativas para a contornar, sem que o doente saia lesado.

## **4 CONCLUSÃO**

Concluindo, este estágio foi um ponto importantíssimo no meu percurso académico e curricular, sendo uma experiência enriquecedora e que me mostra mais uma realidade profissional. Apesar de ter dito anteriormente que o MICF está pouco direcionado para a vertente hospitalar, estes dois meses permitiram a consolidação de muitos outros conhecimentos adquiridos ao longo do curso. Sem dúvida, que a função do farmacêutico no hospital é fulcral e de enorme responsabilidade e parte de nós lutarmos pelo nosso lugar junto da equipa multidisciplinar de saúde e conquistá-lo, em prol da saúde do doente e de toda a sociedade em geral.

## 5 BIBLIOGRAFIA

- (1) GOUVEIA, A. M., “*O Farmacêutico Hospitalar*”, Ordem dos farmacêuticos, Lisboa, 2013 - [Consultado a 15 junho 2017]. Disponível em [www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd\\_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1910](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1910)
- (2) BROU, M. H. L.; FEIO, J. A. L. et al., “*Manual da Farmácia Hospitalar*”, Ministério da Saúde, 2005 [Consultado a 15 junho 2017]. Disponível em [www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/publicacoes/tematicos/manual-da-farmacia-hospitalar](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/manual-da-farmacia-hospitalar)>
- (3) INFARMED I.P. - Legislação Farmacêutica Compilada: Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos [Consultado a 2 de julho 2017]. Disponível em [www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao/legislacao-farmaceutica-compilada/titulo-iii-medicamentos/capitulo-iii-estupefacientes-e-psicotropicos](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao/legislacao-farmaceutica-compilada/titulo-iii-medicamentos/capitulo-iii-estupefacientes-e-psicotropicos)
- (4) INFARMED I.P. - Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro, Registo de medicamentos derivados de plasma. [Consultado a 2 de julho 2017]. Disponível em [www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/legislacao/legislacao\\_farmaceutica\\_compilada/titulo\\_iii/titulo\\_iii\\_capitulo\\_i/despacho\\_1051-2000.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/legislacao/legislacao_farmaceutica_compilada/titulo_iii/titulo_iii_capitulo_i/despacho_1051-2000.pdf)



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

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>  N.º Mec. _____ ou Vinheta _____  Assinatura _____  Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, BI, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>	<b>Quadro A</b>
	Após etiqueta autocollante, colá-la no auto. Enviar estas autocollantes, com identificação do doente, quando as unidades requisitadas.	

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

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

*(\*) Excepcionalmente, o Plasma Fresco Coagulado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de linfocitoterapia*

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
*(Assinatura)*

<p><b>I. Instruções relativas à documentação:</b>                  A requisição, constituída por 2 vias (<b>VIAFARMÁCIA</b> e <b>VIASERVIÇO</b>), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.  <b>VIASERVIÇO</b> – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.  <b>VIAFARMÁCIA</b> – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco coagulado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u></p> <p><b>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</b>                  a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.                  b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>
---

2. Documento para requisição, distribuição e administração de hemoderivados

ANEXO III – Medicamentos de diferentes tipos de distribuição.

Medicamento	Antitripsina alfa-I	Etanercept	Paracetamol Injetável
<b>Grupo farmacoterapêutico</b>	Inibidores da Proteinase	Imunossuppressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa	Analgésicos e Antipiréticos
<b>Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter</b>	Pó e solvente para solução para perfusão; Após a sua reconstituição, a solução deve ser utilizada num prazo de 3 horas.	Solução injetável em caneta pré-cheia; conservar no frigorífico a T 2°C a 8°C; pode ser conservado a T até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas; Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz	Frasco com 10 mg/ml de solução de paracetamol para perfusão; Não refrigerar ou congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
<b>Indicações aprovadas</b>	Terapêutica crónica de aumento em doentes com deficiência em inibidor da alfa1-proteinase, dentro dos limites de obstrução moderada do fluxo respiratório e da avaliação da condição clínica (incapacidade)	Artrite reumatóide, artrite psoriática, Artrite idiopática juvenil, Espondiloartrite axial, Espondilite anquilosante, Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, Psoríase em placas, Psoríase em placas em pediatria.	Tratamento, de curta duração, da dor moderada, especialmente após cirurgia e para o tratamento, de curta duração, da febre, quando a administração por via intravenosa é clinicamente justificada por uma necessidade urgente de tratar a dor ou a hipertermia e/ou quando outras vias de administração não são passíveis de utilização.
<b>Pauta posológica</b>	Dose semanal de 60 mg de substância ativa/ Kg de peso corporal	Variável Mais comum: 50mg uma vez por semana	Com base no peso do doente: - Acima dos 50 kg sem risco de hepatotoxicidade: 1g por dose num volume de 100ml, podendo atingir uma dose diária máxima de 4g. - Com risco de hepatotoxicidade a dose diária não deve exceder 3g.
<b>Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde</b>	Solução não deve ser misturada com outras soluções para perfusão; solução reconstituída deverá ser sempre usada nas três horas seguintes à preparação.	Antes da administração é necessário deixar a caneta pré-cheia de atingir a T ambiente. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local utilizado anteriormente.	Recomenda-se a utilização de tratamento analgésico adequado por via oral logo que seja possível a administração por esta via.
<b>Tipo de distribuição a que está sujeito</b>	Legislação específica	Ambulatório	Reposição de stocks

ANEXO IV – Folha de prescrição manual de citotóxicos no HG.

DUPLICADO

**Unidade de Preparação de Citostáticos**

Quinta dos Vales, S. Martinho do Bispo, 3041-851 Coimbra, Portugal  
 Tel. +351 239 800 100 Fax +351 239 442 820  
 www.chc.min-saude.pt

**CHC Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E.**

---

**Dados do Doente**

Peso \_\_\_\_\_ Sup. Corporal (m)<sup>2</sup> \_\_\_\_\_ N.º Ciclo \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico \_\_\_\_\_  
 Esquema Terapêutico \_\_\_\_\_

**Impresso de Prescrição**

Identificação do Serviço  
 H.G.  H.P.  M.B.B.  
 Serviço \_\_\_\_\_  
 Código \_\_\_\_\_

**Pré medicação**

Fármaco	Dose	Via	Diluyente	Volume	Dia de Adm.	A preencher pelos S. Farmacêuticos	
						Quant.	Código
irinotecan	75mg	IV			/ /		
oxaliplatin	85mg	IV			/ /		
metotrexato	12mg	IV			/ /		
					/ /		

**Ciclo**

Fármaco	Dose	Via	Diluyente	Volume	Dia de Adm.	A preencher pelos S. Farmacêuticos	
						Quant.	Código
irinotecan	75mg	IV			/ /		
					/ /		
					/ /		
					/ /		

**Medicação pós Ciclo**

Fármaco	Dose	Via	Diluyente	Volume	Dia de Adm.	A preencher pelos S. Farmacêuticos	
						Quant.	Código
					/ /		
					/ /		
					/ /		

**Terapêutica de Ambulatório**

Fármaco	Dose	Via	Quant.	A preencher pelos S. Farmacêuticos	
				Lote / P.V.	Código
irinotecan	75mg	PO	x 1		

**Solventes / Diluentes Utilizados (a preencher pelos S. Farmacêuticos)**

Designação	Quant.	Código

Data do Próximo Ciclo \_\_\_\_\_  
 Assinatura do Médico \_\_\_\_\_  
 N.º Mec. 1943 Data 20/10/12

Fornecido por \_\_\_\_\_  
 Recebido por \_\_\_\_\_  
 Data \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 Vinheta do Médico \_\_\_\_\_

Mod. 119, Ed. 01, Rev. 01

ANEXO V – Exemplos de Citotóxicos.

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Conservação e Validade
<b>Nivolumab</b>	Monoterapia: 3 mg/kg de nivolumab administrado por IV durante um período de 60 min a cada 2 semanas. Diluição com NaCl 0,9%	Melanoma Cancro do Pulmão de Células Não-Pequenas (CPCNP) Linfoma de Hodgkin clássico Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço	anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4, que se liga aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2	Conservar a 2°C – 8°C e na embalagem de origem para proteger da luz. Após perfusão: 24 horas a 2°C a 8°C quando protegido da luz e num máximo de 8 horas a 20°C - 25°C e à luz ambiente.
<b>Ciclofosfamida</b>	Administração IV; As doses e a duração do tratamento e/ou intervalos do tratamento dependem da indicação terapêutica, do esquema terapêutico combinado, do estado de saúde geral do doente, da função do órgão e dos resultados da monitorização laboratorial. Diluição com NaCl 0,9%	Leucemia Linfocítica aguda e crónica; Linfomas de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin ; Mieloma Múltiplo e Plasmocitoma; Tumores sólidos malignos com e sem metástases; “Doenças autoimunes” progressivas; Tratamento imunossupressivo em transplante de órgãos	Os metabolitos ativos da ciclofosfamida são agentes alquilantes que transferem grupos alquilo para o ADN durante o processo de divisão celular, impedindo a síntese normal do ADN.	Não conservar acima de 25°C. Conservar no recipiente original. Após reconstituição conservar entre 2° e 8°C e proteger da luz.
<b>Etopósido</b>	Administrado apenas por perfusão lenta; Esquemas terapêuticos mais utilizados são de 100 mg/m <sup>2</sup> durante 5 dias ou 120 mg/m <sup>2</sup> dia sim dia não nos dias 1, 3 e 5. Diluição com NaCl 0,9%	cancro das células pequenas do pulmão e do carcinoma testicular não seminomatoso, na leucemia mielomonocítica aguda e na leucemia mielocítica	Afecta as funções da topoisomerase II (enzima responsável pela abertura do DNA) inibindo a síntese do DNA na fase terminal. Isto resulta na clivagem das cadeias simples e duplas do DNA.	Embalagem fechada: 3 anos (antes da reconstituição). Soluções diluídas: 24 horas a 2°C – 8°C

# ANEXO VI – Apresentação de Caso Clínico.

### Caso Clínico

#### Acidente Vascular Cerebral

Estagiário: Patrícia Ramos  
Número de aluno: 2022146797  
Tutor: Doutora Mirella João

### INTRODUÇÃO

#### Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Ocorre quando o fornecimento de sangue para determinada parte do cérebro é interrompido, provocando danos nos células devido à ausência de oxigênio nutricional.

**Isquêmico** vs **Hemorrágico**

### CASO CLÍNICO

Doente: 63 anos, sexo masculino, 80 kg  
Hipertensão

**Medicações habituais:**  
Carvedilol 25 mg/d  
Amlodipina/Valsartan 5 mg + 160 mg/d  
Rosuvastatina 20 mg/d  
Metformina 850 mg/d  
Digoxina 1,25 mg/d  
Telmisartano 40 mg/d  
Loprazolam 1 mg/d  
Etiopirinato 20 mg/d

### DIAGNÓSTICO

AVC isquêmico com fração globulínea hemorrágica associada a infecção bacteriana.

Diagnóstico presuntivo associado a infecção bacteriana.

### DESENVOLVIMENTO

**Exames Bacteriológicos** → Necessidade de Antibioterapia

**Videofluoroscopia de Deglutição** → Necessidade de sonda nasogástrica

**Creatinina = 2,20 mg/dL** → Diminuição da Clearance de Creatinina

### DESENVOLVIMENTO

**Antibioterapia**

Meropenem  
Gentamicina  
Mupirocina

Teste de Sensibilidade aos Antibióticos  
Creatinina sérica

### DESENVOLVIMENTO

**Monitorização da Gentamicina**

Monitorização da concentração plasmática (TDM) e a prática clínica que visa a concentração dos fármacos, com o objetivo de otimizar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos adversos.

### DESENVOLVIMENTO

Fluxo de desenvolvimento clínico

Diagnóstico Presuntivo associado a infecção bacteriana

### DESENVOLVIMENTO

**Monitorização da Gentamicina**

Doença	Níveis em µg/ml	Dose e Frequência
12/01/2017	Wile = 0,3 Pico = 2,6	80 mg 12/12h
16/01/2017	Wile = 0,5 Pico = 14,2	320 mg 24/24h
18/01/2017	Wile = 1,2 Pico = 14,3	320 mg 24/24h

### DESENVOLVIMENTO

**Exatidão do Diagnóstico**

Definição de Deficiência Moderadamente grave

Diagnóstico de AVC

### DESENVOLVIMENTO

**Creatinina = 2,20 mg/dL**

Clearance de Creatinina

Insuficiência Renal

Ajustes de Dose

### DESENVOLVIMENTO

Doentes com compromisso renal

Xarelto® deve usar-se com precaução em doentes com compromisso renal

### MEDICAÇÃO

**Antes do AVC**

**Depois do AVC - Internamento Neurologia**

### RECONCILIAÇÃO

**Antes do AVC**

**Depois do AVC - Internamento Neurologia**

### INTERAÇÕES

Fármaco	Tipo	Interação
Gentamicina e Furazolidona	Major	A administração de antibióticos parenterais em pacientes com insuficiência renal requer uma concentração plasmática para prevenir o risco de toxicidade. A administração de gentamicina em pacientes com insuficiência renal requer ajuste de dose.
Enalapril e Cloreto de Potássio	Major	O uso concomitante de diuréticos e o uso concomitante de angiotensina II (ACE) e/ou de potássio por aumento do risco de hipotensão e/ou de hipercalemia.
Lactulose e Furazolidona	Moderada	O uso em altas doses de lactulose pode potencializar o efeito farmacológico da furazolidona. O lactulose pode causar constipação, flatulência, distúrbios de flora e alterações de sabor, gosto, aparência e peso. O uso de lactulose em altas doses pode causar efeitos adversos.
Furazolidona e Bisoprolol	Moderada	Os efeitos de furazolidona podem aumentar o risco de hipotensão e hipotermia em pacientes com insuficiência renal.

### MEDICAÇÃO

**Antes da colocação da PEG**

**Internamento Gastroenterologia**

### RECOMENDAÇÕES

Deve fazer várias refeições ao longo do dia com administração frequente de água durante as mesmas.

Antes de iniciar a refeição deve ser feita drenagem passiva. Se apresentar muita retilusão poderá ser necessário administrar medicamentos prómotóricos.

**Terapêutica:**

- Mantém a terapêutica com enoxaparina sélica todos os dias
- Fazer terapêutica com inibidor da bomba de prótons oral durante 2 a 4 semanas

Avaliação do dentro de 1 mês

### CONCLUSÃO

- AVC isquêmico complicado, devido a hemorragia associada a NAICO
- Infecção Respiratória adquirida em meio hospitalar tratada com AB
- Possível IR como consequência do quadro clínico
- Disfagia como principal consequência do AVC
- Colocação de PEG temporária



# **Monografia intitulada “Doença Celíaca — Novas Abordagens Terapêuticas”**

**Tutora: Professora Doutora Diana Serra**

## RESUMO

A doença celíaca é uma doença crônica inflamatória, autoimune, que afeta o intestino delgado de indivíduos geneticamente predispostos após ingestão de glúten. A doença celíaca é uma doença multifatorial em que a conjugação de fatores ambientais e genéticos é crucial para o seu desenvolvimento. Esta patologia é caracterizada pelo desencadeamento de uma resposta imune exacerbada que, por sua vez, promove a atrofia das vilosidades intestinais e hiperplasia da cripta.

Atualmente, o único tratamento existente consiste na manutenção de uma dieta isenta de glúten. Contudo, os doentes têm alguma dificuldade em aderir a este tipo de dieta, porque o glúten faz parte de uma grande diversidade de alimentos da dieta habitual de um indivíduo.

Dado o interesse em desenvolver novas estratégias terapêuticas para aumentar a qualidade de vida dos doentes celíacos têm surgido inúmeros estudos centrados na clarificação dos mecanismos moleculares subjacentes a esta doença. As estratégias terapêuticas mais recentes centram-se, essencialmente, em três fatores fundamentais: o glúten (como fator ambiental), as predisposições genéticas e a permeabilidade intestinal anormal.

Na presente monografia irá ser explicado a etiologia, a patogénese da DC, alguns sintomas típicos desta doença e alguns critérios de diagnóstico. Será abordada também a única terapêutica existente até ao momento. Para além disso, irão ser focados os principais avanços na investigação de terapias futuras adjuvantes que se acredita que, em breve, possam entrar no mercado com o intuito de facilitar a vida destes doentes.

**Palavras-chave:** doença celíaca, glúten, dieta isenta de glúten, terapias futuras

## **ABSTRACT**

Celiac disease is a chronic inflammatory, autoimmune disease that affects the small intestine of individuals genetically predisposed after gluten ingestion. Celiac disease is a multifactorial disease in which the combination of environmental and genetic factors is crucial for its development. This disease is characterized by an exacerbated immune response which, in turn, promotes intestinal villous atrophy and crypt hyperplasia.

Currently, the only option for celiac disease management is the maintenance of a gluten-free diet. However, patients have some difficulties in joining this type of diet, because gluten is part of a great diversity of food, usually used in the diet.

Given the interest in developing new therapeutic strategies to increase the quality of life of celiac patients, there have been numerous studies focused on the clarification of the molecular mechanisms underlying this disease. The most recent therapeutic strategies are essentially focused on three fundamental factors: gluten (as an environmental factor), genetic predispositions and abnormal intestinal permeability.

In the present monograph, the etiology, the pathogenesis of celiac disease, some typical symptoms of this disease and some diagnostic criteria will be explained. It will be also addressed the current treatment for celiac patients and the most recent scientific advances in the investigation of new adjuvant therapies developed in order to improve the quality of life of these patients.

**Keywords:** celíaca disease, gluten, gluten-free diet, future therapies.

## LISTA DE ABREVIATURAS

APC – Células apresentadoras de antígenos

DC – Doença celíaca

DIG – Dieta isenta de glúten

DCR – Doença celíaca refratária

EATL – Linfoma de células T associado a enteropatia

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EP-B2 – Cisteína endopeptidase, derivada da cevada

FDA – *Food and Drug Administration*

HLA – Antígeno leucocitário humano

IFN- $\gamma$  – Interferão-gama

IL – Interleucina

IgA – Imunoglobulina A

NK – Natural Killer

PEP – Propilendopeptidase microbiana

SC-PEP – Propilendopeptidase da bactéria *Sphingomonas capsulata*

TG2 – Transglutaminase tecidual 2

TJ – Junções ocludentes (do inglês, “*tight junctions*”)

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa

## I INTRODUÇÃO GERAL

A doença celíaca (DC) é uma desordem autoimune desencadeada pela exposição ao glúten que afeta o intestino delgado de indivíduos geneticamente predispostos.

Nos últimos anos tem-se verificado que a incidência desta doença tem vindo a aumentar, afetando tanto indivíduos com excesso de peso, como com peso normal. <sup>(1)</sup> Além disso, cada vez mais doentes assintomáticos têm vindo a ser diagnosticados com DC.

Na Europa, a DC ocorre em, aproximadamente, 1% da população, isto é, 1 em cada 79-200 indivíduos (1:200) sofre da doença. Em Portugal, o único estudo efetuado obteve uma prevalência de 1:134, estimando-se que 1 a 3% da população Portuguesa seja celíaca. No entanto, existem apenas cerca de 10 000 celíacos diagnosticados, indicando que é uma doença pouco diagnosticada e que deve ser rastreada caso a pessoa tenha alguns dos sintomas característicos. Assim sendo, acredita-se que existam entre 70 000 a 100 000 doentes celíacos por diagnosticar no nosso país. Hoje em dia, a incidência da DC em adultos é mais frequente do que em crianças e 25% dos novos casos diagnosticados ocorrem em indivíduos com mais de 60 anos. <sup>(2)</sup> Conclui-se, assim, que a doença celíaca não é de todo uma patologia característica apenas das faixas etárias mais jovens.

Nos dias de hoje, o único tratamento existente para esta patologia é uma Dieta Isenta de Glúten (DIG). De facto, retirar totalmente o glúten da alimentação é a única forma de manter esta doença crónica em remissão e, assim, evitar as consequências que advêm da exposição do intestino ao glúten. No entanto, para além desta dieta não ser fácil de manter e da recuperação da mucosa intestinal não ser imediata, existem indivíduos que apresentam inflamação persistente mesmo após adesão à DIG. Nesta doença, denominada, doença celíaca refratária, a DIG não é suficiente e é necessária terapia adicional. A fim de ajudar estes doentes específicos para o qual a DIG não funciona e de facilitar também o dia-a-dia da maioria dos doentes celíacos, têm sido feitas diversas investigações em busca de uma terapia adjuvante ideal. As várias terapias em desenvolvimento enquadram-se numa das seguintes categorias: terapias que promovem a degradação ou neutralização do glúten, terapias reguladoras da permeabilidade intestinal, terapias baseadas na resposta imune e terapias modificadoras da microbiota intestinal.

Na presente monografia irá ser explicado a etiologia, a patogénese da DC, alguns sintomas típicos desta doença e alguns critérios de diagnóstico. Será abordada também a única terapêutica existente, a DIG. Para além disso, irão ser focados os principais avanços na investigação de terapias futuras adjuvantes que se acredita que, em breve, possam entrar no mercado com o intuito de facilitar a vida destes doentes. O composto mais promissor até ao

momento é o Acetato de Larazotide, regulador das junções ocludentes (“*tight junctions*”), que diminui a permeabilidade intestinal à gliadina. A terapia oral enzimática, a fim de completar a digestão do glúten no lúmen do intestino, focando uma mistura de proteases específicas (ALV003), também tem sido alvo de intensa investigação e, por isso, também será desenvolvida neste trabalho. Será ainda abordada a investigação em torno de uma vacina que poderá induzir tolerância ao glúten, a NexVax2.

## **2 DOENÇA CELÍACA**

A doença celíaca é uma doença crônica inflamatória, autoimune, que afeta o intestino delgado de indivíduos geneticamente predispostos após ingestão de glúten. <sup>(3)</sup>

### **2.1 Etiologia**

A DC é uma doença multifatorial em que a conjugação de fatores ambientais e genéticos é crucial para o desenvolvimento desta patologia.

#### **2.1.1 Fatores Ambientais**

Glúten é uma mistura complexa de proteínas que se apresentam ligadas por ligações covalentes e não covalentes. É do conhecimento de todos que o trigo é um cereal que contém glúten. Esta semente tem na sua composição 8 a 15% de proteína, da qual 85 a 90% é glúten. Entre as proteínas do glúten, destacam-se a gliadina e a glutenina. Estas, quando referidas em coletivo, são designadas por prolaminas e são caracterizadas pela sua insolubilidade em água e pelos seus altos níveis de glutamina (38%) e prolina (20%). A gliadina contém sequências peptídicas que são resistentes à digestão proteolítica gástrica, pancreática e intestinal, não se degradando totalmente. Os resíduos resultantes, ricos em prolina, podem desencadear reações imunológicas mediadas por células T em indivíduos predispostos geneticamente, causando danos no intestino, o que pode desencadear a doença celíaca. <sup>(4)</sup>

Porém, o glúten não existe somente no trigo. Cereais como o centeio, cevada e aveia são também constituídos por prolaminas, designadas, respetivamente, por secalinas, hordeínas e aveninas. Todos estes compostos possuem glutamina e prolina, e a sua proporção e interação determina as características de cada uma. <sup>(4)</sup> Estudos revelam que, quanto maior o número de resíduos de prolina na proteína de armazenamento, mais esta proteína se torna potencialmente imunogénica, principalmente em doentes celíacos. <sup>(5)</sup>

No caso da aveia existe uma controvérsia quanto à sua patogenicidade, pois nem sempre desencadeia os sintomas mais comuns nos doentes celíacos. A verdade é que este cereal possui um baixo teor de prolínas e essa pode ser a razão pela qual as aveninas são menos imunogénicas quando comparadas com as prolaminas de trigo. <sup>(5)</sup>

### **2.1.2 Fatores Genéticos**

Os haplótipos DQ2 ou DQ8 na região do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) de classe II são os principais responsáveis pela suscetibilidade genética à doença. Na verdade, quase todos os doentes celíacos têm em comum os genes heterodiméricos HLA de classe II DQ2 ou DQ8. Estas moléculas são expressas em células apresentadoras de antígenos (APC), nomeadamente, macrófagos, células B e células dendríticas. <sup>(6)</sup>

## **2.2 Fisiopatologia**

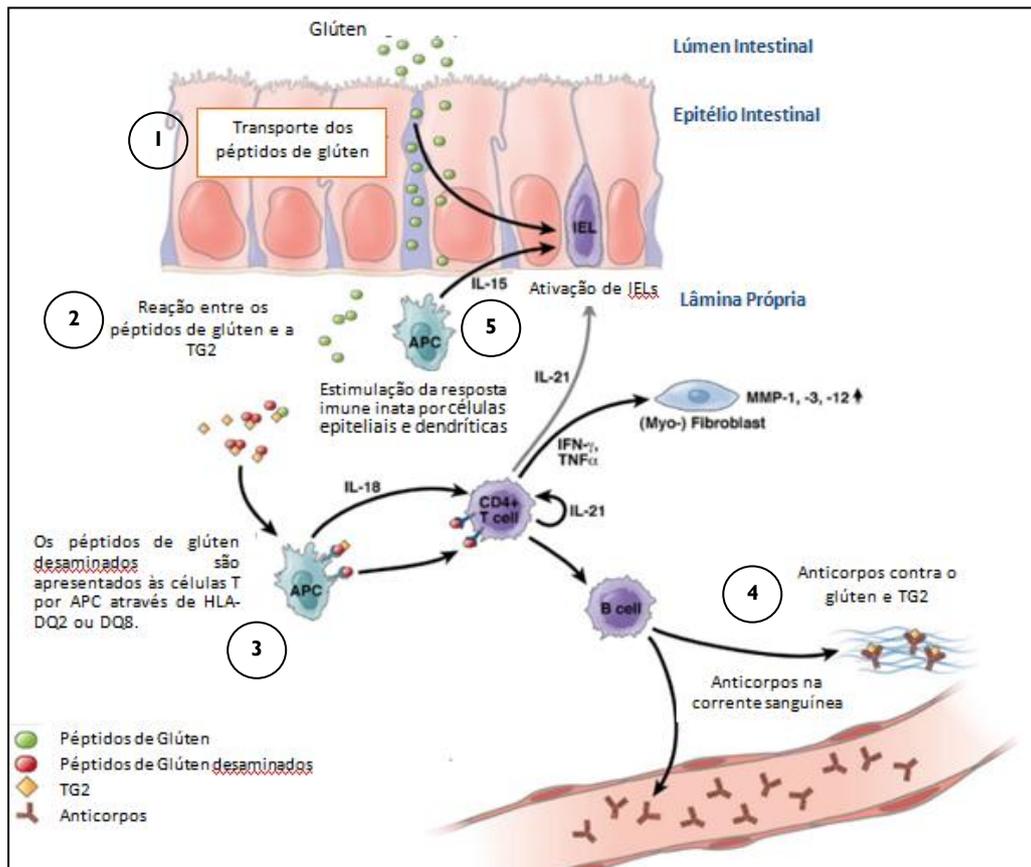
A ingestão de glúten, em indivíduos geneticamente predispostos, desencadeia uma resposta imune exacerbada que, por sua vez, promove a atrofia das vilosidades intestinais.

Resumidamente, nos doentes celíacos, o glúten chega ao intestino, sob a forma de peptídeos de gliadina, e, quando atingem a lâmina própria, são desaminados pela transglutaminase tecidual 2 (TG2). Os péptidos resultantes são reconhecidos por HLA-DQ2 ou DQ8, expressas em APC que, por sua vez, apresentam os péptidos de gliadina às células T CD4+ que, quando ativadas, produzem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como interferão-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ). Desta forma, ocorre a lesão da mucosa intestinal. <sup>(7)</sup>

A exposição a longo prazo ao glúten desencadeia, ainda, a ativação de células B, havendo produção de anticorpos contra TG2 e glúten. Estes anticorpos demonstraram induzir a proliferação de enterócitos, inibir a sua diferenciação, e modificar a função de barreira epitelial, promovendo, desta forma, a hiperplasia da cripta e o bloqueio das vilosidades intestinais. <sup>(8)</sup>

O glúten é também capaz de desenvolver uma resposta imune inata. Alguns péptidos de  $\alpha$ -gliadina não se ligam às moléculas HLA-DQ2 ou DQ8 mas aumentam a produção de Interleucina-15 (IL-15) em células epiteliais, células dendríticas e macrófagos, aumentando a infiltração dos linfócitos intraepiteliais (IEL). Estes linfócitos expressam o recetor NK-G2D, um marcador de células “Natural Killer” que, quando ativadas, tornam-se citotóxicas, destruindo os enterócitos. Assim, conseqüentemente, ocorre apoptose das células epiteliais,

provocando lesões no epitélio. <sup>(9)</sup> Toda esta “cascata patogénica” está representada na Figura 1.



**Figura 1.** Resposta imunológica desencadeada pela exposição ao glúten em indivíduos geneticamente predispostos (Adaptada de <sup>(7)</sup>).

1. Os péptidos de glúten atravessam o epitélio intestinal. 2. Os péptidos sofrem desaminação pela ação da TG2. 3. As APC apresentam os péptidos desaminados às células T, através de HLA-DQ2 ou DQ8. 4. As células B são ativadas, havendo produção de anticorpos contra TG2 e glúten. 5. A resposta imune inata é estimulada por APC, que produzem IL-15, aumentando a infiltração dos linfócitos intraepiteliais.

## 2.3 Sintomatologia

A doença celíaca é desencadeada pela introdução do glúten na alimentação e pode aparecer em qualquer idade, sendo que, o mais comum, é surgir entre os 6 e 20 meses. No entanto, são cada vez mais os casos de doentes diagnosticados em idades mais avançadas.

Os sintomas variam conforme a idade e o tempo de exposição ao glúten, e ainda em frequência e intensidade. <sup>(2)</sup> Os sintomas nas crianças são fortemente indiciadores de doença celíaca. Diarreia crónica ou mesmo prisão de ventre, distensão abdominal acompanhada de dor, vômitos, perda de peso e fraqueza são as manifestações clínicas mais comuns em crianças com idade inferior a 3 anos. Manifestações extraintestinais como anemia devido a deficiência de ferro, alterações de humor, atraso de crescimento e, até, alopecia, são mais

observadas em crianças mais velhas. Casos mais graves podem mesmo conduzir a neuropatia periférica (provavelmente devido à deficiente absorção de vitamina B12), ataxia cerebelar associada ao glúten, convulsões e comprometimento cognitivo. <sup>(10)</sup> Pelo contrário, nos adultos a doença é assintomática durante bastante tempo e apenas se deteta quando os danos no intestino são tão graves que já existem fortes carências nutricionais. <sup>(2)</sup> Nestes casos, a gravidade da patologia vai depender do tempo que a pessoa viveu com a doença ativa, da extensão dos danos no trato gastrointestinal e do grau de má absorção do intestino. <sup>(11)</sup> Assim, é comum em faixas etárias mais avançadas consequências como anemia e aftas recorrentes, dores ósseas, câibras, cansaço crónico, alterações dermatológicas e de comportamento e fertilidade diminuída, com a possibilidade de abortos espontâneos. <sup>(12)</sup>

## 2.4 Critérios de Diagnóstico

Os sintomas acima descritos podem indicar que um indivíduo sofre de doença celíaca, porém, não são suficientes para o estabelecimento de um diagnóstico conclusivo. Assim, atualmente, a primeira linha de diagnóstico consiste na pesquisa de anticorpos específicos. Os testes serológicos baseiam-se na deteção de anticorpos da classe das IgA como anti-gliadina, anti-transglutaminase e anti-endomísio. O teste serológico utilizado para deteção do anticorpo anti-transglutaminase tecidual (anti-TG2) é baseado num ensaio ELISA, sendo, por isso, simples de interpretar e adequado para programas de rastreio de grande dimensão. <sup>(12)</sup> Em crianças, quando detetados níveis dez vezes maiores que o normal de anticorpos anti-TG2, assume-se a existência de doença celíaca. Desta forma, evita-se o recurso a biópsia. Porém, em adultos, este último teste continua a ser fulcral para confirmação do diagnóstico. Ambos os testes, tanto os serológicos como a biópsia, devem ser realizados quando o doente ainda mantém o glúten na sua dieta. <sup>(10)</sup> No caso da biópsia, são várias as alterações histológicas observadas no intestino dos doentes, sendo que a classificação de Marsh da doença celíaca, traduz essas mesmas alterações detetadas em relação ao estadió da doença (Tabela I).

**Tabela I.** Classificação de Marsh da Doença Celíaca. (Adaptada de <sup>(12)</sup>)

<b>Classificação Marsh</b>	<b>Linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos</b>	<b>Criptas</b>	<b>Vilosidades</b>
0	<40	Normal	Normal
1	>40	Normal	Normal
2	>40	Aumentadas	Normal
3a	>40	Aumentadas	Atrofia moderada
3b	>40	Aumentadas	Atrofia intensa
3c	>40	Aumentadas	Ausência

Tipo 0: mucosa normal.  
Tipo 1: doentes com DIG, doentes com dermatite herpetiforme, e membros da família de doentes com doença celíaca; necessária vigilância, podendo evoluir para o tipo 3.  
Tipo 2: muito raro, observado ocasionalmente em doentes com dermatite herpetiforme.  
Tipo 3: alterações observadas em doentes sintomáticos.

Uma doença que pode estar associada à DC, e que ajuda na sua identificação, é a dermatite herpetiforme, uma doença cutânea eritemato-vesicular, caracterizada pela presença de depósitos granulares de IgA na membrana basal da pele. Pensa-se que estas lesões possam ser causadas pela intolerância ao glúten, considerando-se hoje que esta patologia dermatológica possa constituir uma manifestação da doença celíaca. <sup>(12)</sup>

Existe ainda a possibilidade de fazer endoscopia para reconhecimento da doença por inspeção visual. Na doença ativa pode observar-se nodulação, ausência ou diminuição de pregas em tamanho e número e um padrão tipo mosaico dos vasos sanguíneos. Contudo, uma aparência normal do intestino não exclui a presença da doença no organismo. <sup>(13)</sup>

## **2.5 Doença Celíaca Refratária**

Normalmente, após a adesão a uma dieta isenta de glúten, os sintomas dos doentes celíacos melhoram bastante. Contudo, existe uma pequena fração de indivíduos, cerca de 2%, que após introdução de DIG, e mantida por um período de 6 a 12 meses, manifesta sintomas persistentes ou sinais de má absorção intestinal, acompanhados de atrofia das vilosidades intestinais. Nestes casos, a patologia assume o nome de Doença Celíaca Refratária (DCR). A doença subdivide-se em Tipo I e Tipo II e diferencia-se pela presença de linfócitos intraepiteliais clonais ou aberrantes. <sup>(10)</sup> O tipo I é caracterizado pela presença de linfócitos intraepiteliais policlonais com imunofenótipo normal. Já o tipo 2 é caracterizado por linfócitos intraepiteliais que estão em constante expansão clonal e imunofenótipo aberrante. Assim, esta patologia, principalmente a de tipo II, está associada a má nutrição, jejunitate ulcerativa, gastrite linfocítica e linfoma de células T associado a enteropatia. <sup>(9)</sup> A

sobrevivência num período de 5 anos para um doente tipo II varia entre os 44% e 58%, comparativamente a 96% de um doente tipo I. A taxa de mortalidade mais elevada na DCR tipo II deve-se ao crescente risco destes indivíduos desenvolverem linfoma de células T associado a enteropatia. Atualmente, o tratamento destes doentes centra-se na administração de imunossuppressores como glucocorticóides, mesalaminas, tiopurinas, agentes biológicos, incluindo o infliximab, e quimioterapia. <sup>(10)</sup>

## **2.6 Abordagem Terapêutica**

### **2.6.1 Tratamento Atual**

Atualmente, o único tratamento existente consiste na manutenção de uma dieta isenta de glúten. Contudo, os doentes têm alguma dificuldade em aderir a este tipo de dieta, não só porque o glúten faz parte de uma grande diversidade de alimentos da dieta habitual de um indivíduo, mas também porque devido à sua estabilidade ao calor e vida longa, é adicionado como aditivo alimentar para melhorar a textura, o sabor e a retenção da humidade de muitos alimentos. <sup>(4)</sup> Além disso, os produtos sem glúten são, normalmente, mais caros e nem sempre as informações do rótulo são detalhadas e advertem sobre o teor de glúten. É também comum a existência de glúten em medicamentos. <sup>(14)</sup> De facto, segundo a FDA, para um produto alimentar ser considerado isento de glúten tem de ter um máximo de 20 ppm de glúten e nem sempre este valor aparece de forma nítida. <sup>(4)</sup>

Na maioria das crianças com diagnóstico de doença celíaca, quando se retira o glúten da alimentação, os sintomas clínicos melhoram e diminuem substancialmente em algumas semanas, os marcadores sorológicos desaparecem e ocorre a remissão das lesões no intestino. <sup>(14)</sup> Assim é de extrema importância retirar todos os alimentos que contenham glúten, nomeadamente, trigo e seus derivados, cevada, centeio, híbridos como o trigo de Khorosan (Kamut<sup>®</sup>), espelta, triticale (mistura de centeio e trigo) e malte. Quanto à aveia, a sua introdução segura nesta alimentação depende de cada indivíduo. Os que a tolerarem devem inclui-la pois apresenta um elevado valor nutricional. <sup>(11)</sup>

No entanto, os doentes celíacos podem sofrer desequilíbrios nutricionais e vitamínicos devido aos seus hábitos alimentares e ao facto de, frequentemente, apresentarem atrofia das vilosidades intestinais, o que modifica a absorção dos alimentos. Deficiências em vitamina C, B12, D e ácido fólico são comuns entre estes doentes. Na verdade, doentes celíacos têm um risco de cerca de 40% mais elevado de sofrer fraturas ósseas em comparação com indivíduos não celíacos, devido à diminuição da densidade mineral óssea. A alimentação sem glúten é geralmente feita com amidos e farinhas refinadas que são caracterizadas pelo baixo teor em

fibras, que são essenciais ao bom funcionamento do próprio intestino. Em contrapartida, estes alimentos possuem grandes quantidades de açúcar e gorduras hidrogenadas. <sup>(5)</sup>

Como é possível observar na Tabela 2, após adesão à DIG, os doentes celíacos apresentam uma diminuição das carências nutricionais, apenas mantendo os défices de fibra, ácido fólico e vitaminas B3 e B12. <sup>(11)</sup>

**Tabela 2.** Deficiências mais comuns num doente celíaco aquando o diagnóstico e após aderir à DIG (Adaptada de <sup>(11)</sup>).

No Diagnóstico	Após Dieta Isenta de Glúten
Calorias e Proteínas	Fibra
Fibra	
Ferro	
Cálcio	Ácido Fólico
Magnésio	
Vitamina D	
Zinco	Vitaminas B3 e B12
Ácido fólico	
Vitaminas B2, B3 e B12	

Embora a DIG faça diminuir as carências nutricionais nos doentes celíacos, estes doentes têm de estabelecer uma alimentação adequada de forma a preencher as lacunas em nutrientes e outros elementos essenciais. Alimentos vegetais e animais, como peixe, carnes, legumes e frutas são recomendados no seu estado natural. Arroz, milho e batata têm sido muito utilizados como substitutos dos cereais com glúten. Felizmente, são cada vez mais os produtos existentes no mercado com a característica “isentos de glúten”. <sup>(11)</sup>

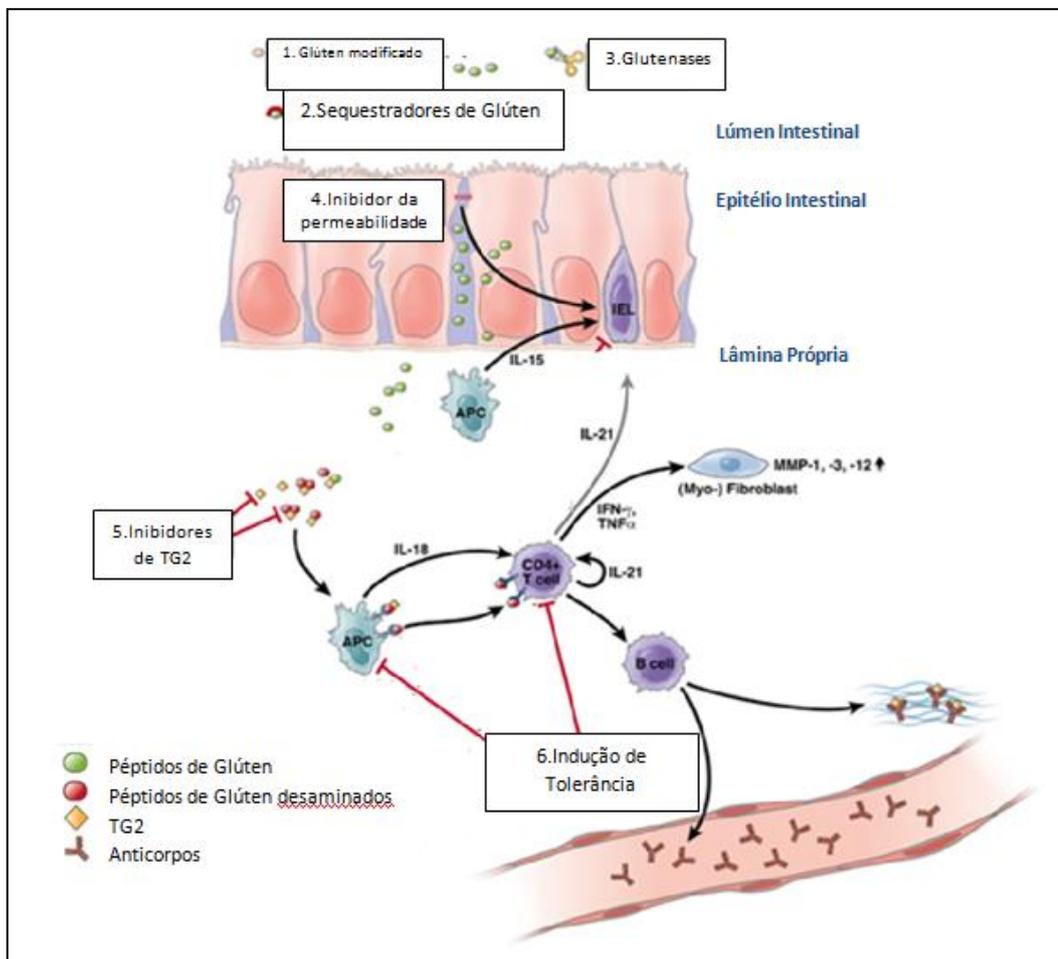
### 2.6.2 Tratamento Futuro

Como foi dito anteriormente, a única terapêutica existente para os doentes com DC passa por fazer uma dieta isenta de glúten. Porém, nem sempre tal é possível e, por vezes, pequenas quantidades da proteína são ingeridas inadvertidamente, desencadeando uma resposta imune exacerbada pelas células imunes do intestino delgado. <sup>(14)</sup>

De facto, os doentes celíacos, para além das ementas diárias, necessitam de soluções práticas para problemas relacionados com a alimentação na escola, festas, viagens, restaurantes, entre outras situações. <sup>(2)</sup> Por estas razões, o interesse na procura de novas

terapêuticas que diminuam a preocupação relacionada com a alimentação, principalmente fora do ambiente familiar, é cada vez maior no sentido de melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Atualmente, não existe nenhum fármaco em estudo que permita ao doente celíaco ter uma alimentação totalmente normal em termos de ingestão de glúten. As estratégias terapêuticas mais recentes centram-se, essencialmente, em três fatores fundamentais: o glúten (como fator ambiental), as predisposições genéticas e a permeabilidade intestinal anormal. <sup>(14)</sup> Nesta monografia serão, então, apresentadas terapêuticas que previnem a interação do glúten com a mucosa, como ALV003 e BL-7010, que regulam a permeabilidade, como AT-1001, que regulam a resposta imune, como a NexVax2, entre outras (Figura 2).



**Figura 2.** Novas abordagens terapêuticas (Adaptada de (7)).

1. Glúten geneticamente modificado; 2. O polímero de glúten BL-7010 sequestra o glúten, impedindo sua degradação em péptidos imunogênicos; 3. As endopeptidases ALV003 degradam o glúten em fragmentos não imunogênicos; 4. O acetato de larazotide/AT-1001, regulador de junções ocludentes, reduz o transporte paracelular de glúten na lâmina própria; 5. O inibidor de TG2 bloqueia a proliferação de células T; 6. A tolerância ao glúten e a imunomodulação são observadas com a vacina Nexvax2 e a inoculação com *Necator americanus*.

### 2.6.2.1 ALV003

Um dos grandes inconvenientes do glúten é a sua degradação incompleta no trato gastrointestinal, em peptídeos bastante longos. Essas moléculas incluem a  $\alpha$ -gliadina 33-mer e os fragmentos  $\gamma$ -gliadina 26-mer, que são particularmente tóxicos. Estes vão entrar no lúmen do intestino delgado e tornam-se ativos pela ação da transglutaminase, facilitando a sua ligação a HLA-DQ2 e -DQ8 nas células T que apresentam o antígeno, desencadeando, por sua vez, uma resposta imune exacerbada. <sup>(15)</sup> Esta “cascata patogénica” tem como consequência a lesão da mucosa intestinal. Porém, organismos como bactérias e fungos têm a capacidade de processar determinadas proteínas alimentares, como o glúten, através de proteases específicas. Na verdade, sabe-se que combinações de lactobacilos e proteases fúngicas conseguem hidrolisar completamente o glúten da farinha de trigo. <sup>(16)</sup>

Neste sentido, estão em desenvolvimento estudos centrados na terapêutica oral enzimática como possível terapia adjuvante à DIG na doença celíaca. Esta nova terapêutica tem como objetivo a digestão do glúten em péptidos de pequeno tamanho, não imunogénicos, por glutenases. Este processo tem de acontecer antes da proteína atingir o epitélio intestinal. Glutenases são endopeptidases projetadas para direcionar e destruir resíduos de prolina e glutamina em péptidos de glúten e diminuir a sua imunogenicidade, prevenindo a ativação da resposta imune. As propilendopeptidases microbianas (PEPs) de espécies como *Sphingomonas capsulata*, *Aspergillus niger*, *Flavobacterium meningosepticum* e *Myxococcus xanthus*, e as enzimas cerealíferas, como a cisteína endopeptidase, derivada da cevada (EP-B2), têm essa capacidade proteolítica, exercendo-a em ambiente com pH equivalente ao do trato gastrointestinal. <sup>(16)</sup>

Com este conhecimento, está em desenvolvimento o fármaco ALV003, que consiste na combinação de uma PEP com a EP-B2, numa proporção 1:1. Esta mistura possui uma versão recombinante modificada da cisteína endopeptidase, derivada da cevada, EP-B2 (ALV001) e uma versão recombinante modificada de propilendopeptidases da bactéria *Sphingomonas capsulata*, SC-PEP (ALV002). Estas proteases complementam-se pois enquanto a ALV001 degrada o glúten adjacente aos resíduos de glutamina, a ALV002 degrada os produtos peptídicos da digestão de ALV001 por clivagem adjacente a resíduos de prolina. <sup>(17)</sup> A pH inferior a 2,5 o ALV003 encontra-se inativo, porém com a refeição, o pH do estômago sobe para valores entre 3 e 5, permitindo a sua ação. Na verdade, nos estudos realizados até ao momento, foi evidente que o fármaco funcionava melhor quando administrado juntamente com a refeição, comparativamente à toma em jejum. O ALV003 mostrou-se mais resistente à proteólise gastrointestinal, quando administrado sem alimentos, pois nesta situação há um

menor nível de secreção de enzima pancreática e um esvaziamento mais rápido do conteúdo estomacal para o intestino. Desta forma, não exerce a sua ação de forma tão eficaz. Contudo, quando administrado concomitantemente com a refeição, o ALV003 mostrou-se capaz de degradar o glúten numa ampla extensão. Ingerido um grama de glúten, o ALV003 de 100 mg foi capaz de degradar 75% da proteína e o ALV003 de 300 mg foi capaz de degradar 88% da proteína. <sup>(18)</sup>

No geral, este novo fármaco demonstrou ser seguro e bem tolerado, não tendo sido observados efeitos adversos. Num primeiro estudo de fase 2, o pré-tratamento oral com ALV003 conduziu à diminuição da resposta imune específica ao glúten, e num segundo estudo, foi capaz de diminuir a lesão da mucosa do intestino delgado. <sup>(16)</sup>

É importante salientar que esta terapêutica não será eficaz se as quantidades de glúten ingeridas forem muito elevadas. O objetivo será, então, funcionar como um complemento da DIG, pois, por vezes, é difícil retirar totalmente a proteína da dieta, principalmente numa fase inicial da adesão a esta dieta, podendo ser ingerida, não intencionalmente, em pequenas quantidades. Nessas ocasiões não haverá resposta imune do organismo contra o glúten e, conseqüentemente, não se desenvolverão os sintomas característicos da doença e lesão da mucosa, pois o ALV003 degradará a proteína antes que ela exerça a sua ação imunogénica. <sup>(16)</sup>

#### **2.6.2.2 NexVax2**

Como já foi referido, a DC caracteriza-se pela intolerância oral ao glúten da dieta, sendo vista como uma condição em que ocorre uma exacerbação dos mecanismos imunorreguladores que, habitualmente, garantem a inexistência de resposta a este tipo de proteínas.

Em condições normais, a resposta imune produzida aquando da ingestão de glúten é muito regulada e envolve a secreção de TGF- $\beta$  e IL-10 a partir de diferentes subtipos de células T reguladoras (Tregs). Estas células Tregs têm a capacidade de suprimir respostas imunológicas, inibindo a ativação das células T e suas funções efetoras. Em casos de doença celíaca, para além dos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, verifica-se que a mucosa inflamada do intestino delgado destes doentes possui níveis elevados de IL-10 e do gene Foxp3. Tal sugere que os mecanismos reguladores tentam contrabalançar a ativação imunológica anormal desencadeada pela gliadina, mesmo que sem sucesso. Tendo em conta o papel importante da resposta imunológica adaptativa na DC, a estimulação destes mecanismos pode ser a base da restauração da tolerância ao glúten. <sup>(19)</sup>

A NexVax2<sup>®</sup> pertence a uma classe de vacinas terapêuticas que assenta nos mesmos princípios que a terapia de dessensibilização para condições alérgicas, restaurando a

tolerância, a longo prazo, aos alérgenos. <sup>(20)</sup> O objetivo desta terapêutica é permitir, por completo, que estes doentes possam aderir a uma dieta normal, sem restrições. Desta forma, pretendem restaurar a tolerância imune ao glúten, reduzindo a inflamação nas vilosidades intestinais, através da reprogramação das células T específicas desta proteína, cuja produção é desencadeada pela resposta imune à sua presença. <sup>(13)</sup>

Entre vários estudos, chegou-se à conclusão que a imunotoxicidade do glúten está relacionada com três péptidos muito imunogénicos contendo os epítotos DQ2-a-I/II, DQ2-w-I/II e DQ2-Hor-I. Estes péptidos são os constituintes da NexVax2. <sup>(19)</sup> Esta vacina é administrada por via intradérmica e reprograma as células T que respondem aos antígenos de glúten, de forma a deixarem de responder defensivamente, inibindo uma resposta pró-inflamatória. Ou seja, ocorre supressão da proliferação de células T CD4+, diminuição da produção de IL-2 e IFN- $\gamma$  e aumento da expressão de células Tregs. Como resultado, o tecido danificado regenera. <sup>(21)</sup> Num estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo, foram utilizadas diversas doses da vacina (9  $\mu$ g, 30  $\mu$ g, 60  $\mu$ g e 90  $\mu$ g), sendo administradas uma vez por semana durante 3 semanas em doentes celíacos com HLA-DQ2 e a fazer uma dieta sem glúten. Na semana três do tratamento, o perfil de segurança e a tolerância da vacina foram semelhantes aos do placebo. <sup>(14, 22)</sup>

### **2.6.2.3 Acetato de Larazotide (AT-1001)**

Outra das terapêuticas em estudo centra-se, essencialmente, na inibição do aumento da permeabilidade intestinal, fazendo com que o glúten não atravesse a barreira epitelial e chegue à lâmina própria. Porém, este mecanismo ainda não é totalmente compreendido. <sup>(23)</sup>

Pensa-se que o glúten atravessa a parede do intestino delgado por duas vias: transcelular e paracelular. Esta última via, só acontece quando ocorre uma disfunção das junções ocludentes (“tight junctions”, TJ). Estas junções regulam o espaço entre as células epiteliais, sendo controladas por um vasto conjunto de proteínas. Em condições normais, estas junções são impermeáveis a antígenos estranhos. Porém, a gliadina mostrou ter um efeito dissociativo das proteínas das TJ, o que leva a um aumento da permeabilidade intestinal. Durante a fase ativa da DC, os péptidos de gliadina ligam-se ao recetor CXCR3, desencadeando o recrutamento de uma proteína adaptadora, o fator de diferenciação mieloide 88 (MYD88). Este, quando ativado, induz a libertação de zonulina para o lúmen intestinal, que é uma proteína reguladora das TJ. Esta, por sua vez, liga-se ao fator de crescimento epidérmico (EGFR) e ao recetor 2 ativado por protease (PAR2). Este complexo inicia uma via de sinalização que resulta na fosforilação de diversas proteínas da zona de oclusão e provoca a disfunção da junção ocludente do intestino, aumentando, então, a

permeabilidade intestinal. Desta forma, estão criadas as condições para o glúten atravessar a barreira epitelial e chegar à lâmina própria, desencadeando uma resposta imune adaptativa e, conseqüentemente, inflamação e dano nas mucosas. <sup>(23)</sup>

Para colmatar esta falha, está em desenvolvimento o acetato de larazotide, também designado AT-1001, que é um octopeptídeo sintético, regulador das junções ocludentes, desenvolvido para uso concomitante com uma DIG. Este, atua localmente para diminuir a permeabilidade intestinal, bloqueando os recetores de zonulina. Com esta terapêutica, a quantidade de glúten que atingiria a lâmina própria do intestino seria muito mais reduzida. <sup>(23)</sup>

Porém, um dos fatores que compromete a eficácia deste fármaco, é a existência de outra via de entrada do glúten na lâmina própria, nomeadamente, a via transcelular. Nesta via, os péptidos de gliadina ligam-se à imunoglobulina A (IgA) secretora na membrana apical do intestino e o seu transporte até à lâmina própria é facilitado pelo recetor de transferrina CD71, existente à superfície dos enterócitos. <sup>(14)</sup>

Um estudo concluído por Leffler *et al.* <sup>(24)</sup> teve como objetivo avaliar a eficácia e tolerabilidade de múltiplas doses de acetato de larazotide na prevenção da exacerbação de sintomas após exposição ao glúten em doentes com doença celíaca bem controlada através de uma dieta isenta de glúten. O aumento significativo dos sintomas gastrointestinais no grupo que recebeu glúten e placebo em comparação com o grupo que não recebeu glúten sugere que 2,4 g desta proteína por dia são suficientes para induzir sintomas mensuráveis e clinicamente importantes nas configurações de ensaios clínicos. O acetato de larazotide foi, no geral, bem tolerado e impediu o aumento da gravidade dos sintomas gastrointestinais induzida pela exposição ao glúten em duas das quatro doses testadas (0,25 mg e 4 mg).

C. P. Kelly *et al.* <sup>(25)</sup> realizaram um estudo que avaliou o efeito do AT-1001 na permeabilidade intestinal, no desenvolvimento de anticorpos contra TG e no aparecimento de sintomas típicos de doença celíaca durante exposição ao glúten, equivalente à ingestão não intencional desta proteína em doentes cuja doença foi bem controlada com adesão à DIG. Concluiu-se que o fármaco, nestas condições experimentais, reduziu a produção de anticorpos anti-TG e minimizou os sintomas gastrointestinais. Embora todas as três doses de acetato de larazotide (1, 4 e 8 mg) tenham constituído um benefício nas análises anti-TG, apenas a dose de 1 mg forneceu proteção significativa contra sintomas gastrointestinais induzidos por glúten, em particular, a diarreia. Este efeito “invertido”, em que doses mais baixas mostram maior eficácia, não é exclusivo do acetato de larazotide e tem sido visto em outros péptidos orais pouco ou nada absorvidos. Não é clara a razão deste acontecimento, mas pode envolver a agregação peptídica em doses mais elevadas, reduzindo a atividade *in*

vivo. A redução dos anticorpos anti-TG em todos os grupos de dose do fármaco sugere que o medicamento pode reduzir a resposta autoimune, presumivelmente devido à exposição reduzida do antigénio do glúten ao sistema imunológico. Não foram observados eventos adversos e nenhum doente desenvolveu anticorpos contra o medicamento, concluindo-se que para além de eficaz, é bem tolerado e seguro.

Por fim, foi realizado um estudo que concluiu que uma dose de 0,5 mg do fármaco melhorou os sinais e sintomas de doentes celíacos, que apresentavam sintomatologia persistente apesar da DIG. Reduziu, ainda, o cansaço e dor de cabeça. Além disto, em estudos que agora incluem um total de 828 indivíduos, o fármaco tem-se revelado seguro. <sup>(26)</sup>

A atividade reguladora de TJ representa uma nova modalidade promissora para o tratamento de doenças que envolvem barreiras epiteliais. A permeabilidade intestinal alterada está associada a muitas doenças com uma base autoimune, incluindo Doença de Crohn, Esclerose Múltipla e Diabetes tipo I. A atividade promissora do acetato de larazotide noutros distúrbios associados à desregulação de TJ deve ser explorada mais aprofundadamente e a Alba Pharmaceutical obteve permissão da Food and Drug Administration (FDA) para expandir o estudo a essas doenças. <sup>(14)</sup>

#### **2.6.2.4 BL-7010**

Está também em estudo uma estratégia de bloqueio da toxicidade do glúten que se baseia no seu sequestro por um polímero, não absorvível e de alto peso molecular, o P(HEMA-co-SS) (sulfonato de polihidroxietilmetacrilato-co-estireno), conhecido por BL-7010, que previne a degradação da gliadina em péptidos imunogénicos e, conseqüentemente, a sua passagem para a lâmina própria. Desta forma, o glúten não entra em contacto com a mucosa do intestino, não sendo absorvido, e, conseqüentemente, não há a geração de resposta imune pelo organismo. <sup>(21)</sup> Num estudo realizado, Pinier *et al.* <sup>(27)</sup> verificaram que este copolímero reduziu a permeabilidade paracelular, normalizou a Ig A e reduziu o TNF- $\alpha$ , reforçando a ideia de uma terapia adjuvante à DIG. Verificou-se, ainda, que o polímero não foi absorvido sistemicamente e que bloqueou a toxicidade na mucosa de ratos com HLA-HCD4/DQ8. Outro estudo realizado por McCarville *et al.* <sup>(28)</sup> teve por objetivo examinar a eficácia e a segurança de dois lotes de BL-7010, denominados polímero A e polímero B, num modelo de rato, NOD-DQ8, que desenvolve inflamação moderada no intestino delgado quando sensibilizado e exposto ao glúten. Ambos normalizaram a permeabilidade paracelular, na medida em que reduziram a degradação da gliadina em péptidos tóxicos, limitando o contacto com a mucosa intestinal. Os resultados indicam, ainda, que o BL-7010 pode ser seguro a longo prazo, uma vez que a absorção sistémica e as interações com

vitaminas e enzimas digestivas foram inexistentes. A administração repetida de doses até 3000 mg/kg/dia foi bem tolerada e segura, e esta segurança foi confirmada com a administração de doses superiores à dose efetiva clínica esperada.

Em suma, pode concluir-se que o uso de polímeros sequestradores de gliadina pode ser útil como terapêutica adjuvante na DC, caso exista ingestão de glúten em pequenas doses, de forma intencional ou não.

### **2.6.2.5 Outras Abordagens Terapêuticas**

#### **2.6.2.5.1 Terapia com ancilostomídeo**

A tolerância oral é uma característica fundamental do sistema imune intestinal em que as condições homeostáticas são mantidas pela ausência de resposta local e sistêmica a proteínas alimentares. A homeostase intestinal requer interações equilibradas entre a microflora intestinal, os antigénios dietéticos e o hospedeiro. Os fatores ambientais que perturbam essa relação podem contribuir para uma quebra desse equilíbrio, influenciando, diretamente a função imune e a barreira, bem como a composição da flora intestinal. Este passo, por sua vez, pode levar a reações pró-inflamatórias contra antigénios de outra forma inofensivos e ao desenvolvimento de inflamação crónica.<sup>(29)</sup>

A terapia helmíntica tem sido sugerida como tratamento para patologias autoimunes e inflamatórias, sendo que estes microrganismos ao regular a resposta imune promovem a sua própria sobrevivência.<sup>(30)</sup>

Foi realizado um estudo utilizando *Necator americanus*, parasita do trato gastrointestinal, em que 12 adultos com DC, a fazer uma dieta isenta de glúten anteriormente, foram inoculados com larvas de *N. americanus* e receberam 10-50 mg de glúten por dia durante 12 semanas, depois 1 g de glúten por dia durante 12 semanas e, finalmente, 3 g de glúten por dia durante 2 semanas. A exposição de 3 g de glúten durante 2 semanas foi considerada suficiente para induzir alterações significativas e histológicas em 75% dos doentes com DC. Concluiu-se que esta terapia promoveu tolerância ao glúten e estabilizou os níveis de toxicidade, diminuindo os níveis de IFN- $\gamma$  intestinal responsável pela expressão de células T, aumentando, em contrapartida, as células Tregs.<sup>(30)</sup>

#### **2.6.2.5.2 Inibidores da Transglutaminase**

A transglutaminase humana 2 (TG2) desempenha um papel crucial na patogénese da DC pois é responsável pela desaminação de resíduos de glutamina ligados ao péptido de glúten, aumentando, assim, a afinidade com os recetores HLA-DQ2 e DQ8. Existem três classes de inibidores de TG2 que diferem com base nos mecanismos de ação: inibidores de amina

competitivos, que inibem a atividade de TG2 competindo e bloqueando o acesso ao substrato no local ativo sem modificação covalente da enzima; inibidores reversíveis, que se ligam de forma não permanente; inibidores irreversíveis, que estabelecem ligação irreversível com a enzima modificando-a covalentemente. <sup>(31)</sup>

Devido ao seu potencial terapêutico, vários novos inibidores de TG2 foram desenvolvidos, alguns dos quais demonstraram boa especificidade para TG2 sem afetar a função das outras isoenzimas de TG. Para avaliar a possibilidade desta estratégia em DC, foram testados em vários modelos biológicos, incluindo células T derivadas de doentes celíacos e em células provenientes de biópsias da mucosa do intestino delgado. <sup>(14)</sup> Num estudo *in vitro* e *ex vivo*, Rauhavirta *et al.* <sup>(31)</sup> mostraram que dois inibidores de TG2 (R281 e R283) apresentam efeitos protetores para o epitélio intestinal exposto à gliadina. No entanto, podem ocorrer efeitos secundários graves dos inibidores de TG não seletivos, uma vez que a TG é uma enzima omnipresente, e a sequência de aminoácidos na TG2 intestinal é semelhante à que ocorre em outras TGs humanas. Verificou-se, ainda, em ratos, que a deficiência de TG2 está associada ao desenvolvimento de esplenomegalia, auto-anticorpos e glomerulonefrite do complexo imune.

#### **2.6.2.5.3 Glúten geneticamente modificado**

Glúten geneticamente modificado de imunogenicidade diminuída é, também, uma alternativa terapêutica para doentes com DC. A doença é causada pela reação das células T às proteínas de glúten contidas no trigo e os péptidos são caracterizados pela presença de glutamina, que sofre a ação da transglutaminase sendo desaminada a ácido glutâmico. Esta reação aumenta a afinidade dos péptidos de glúten para DQ2 e DQ8 causando forte indução dos linfócitos T específicos de gliadina. Observou-se, então, que bloquear os resíduos de glutamina na posição 56-68 de  $\alpha$ -gliadina com éster metílico de lisina (Lys-CH<sub>3</sub>) inibe, nomeadamente, a resposta imunológica de linfócitos T a péptidos imunogénicos. Estes péptidos modificados da gliadina têm menor afinidade com as moléculas DQ2, o que resulta numa diminuição da expressão do INF- $\gamma$  pelos linfócitos T. A modificação da farinha de trigo com transglutaminase microbiana e o éster metílico de lisina elimina a imunogenicidade dos produtos alimentares digeridos. <sup>(14) (32)</sup>

### 3 CONCLUSÃO

A DC é uma doença inflamatória crônica intestinal, caracterizada pela sua resposta imune, quando ocorre exposição ao glúten, em indivíduos geneticamente predispostos. Atualmente, o único tratamento é a DIG que apresenta diversas restrições determinantes para a sua adesão e manutenção. Estas dificuldades em conjunto com os sintomas desenvolvidos aquando da ingestão da proteína, fazem com que a qualidade de vida destes doentes seja baixa.

Tendo em conta que a sua prevalência é cada vez mais elevada, sentiu-se a necessidade de aprofundar mais os conhecimentos existentes sobre a doença e toda a sua “cascata patogénica” a fim de descobrir algo que pudesse minimizar as consequências desta. Assim sendo, várias indústrias farmacêuticas desenvolveram alternativas de futuras terapêuticas, principalmente, com o objetivo de serem um complemento à DIG, diminuindo a preocupação com a ingestão de glúten em quantidades muito pequenas, normalmente feita de forma não intencional.

São vários os fármacos em estudo, acreditando-se que, em breve, alguns estarão no mercado. Essencialmente, as alternativas encontram-se em ensaios clínicos em fase pré-clínica e fases I e 2. Sem dúvida que os mais promissores são o ALV003, terapia oral enzimática, e o AT-1001, regulador da permeabilidade intestinal, sendo que ambos mostraram eficácia, segurança e boa tolerabilidade. Contudo, é imperativo que sejam realizados mais estudos em torno de todas as terapias abordadas anteriormente, num número mais elevado de doentes, para confirmar a sua aplicação na situação clínica.

Assim sendo, é possível que alguns dos fármacos anteriores cheguem ao mercado em breve. Quando tal acontecer, o papel do farmacêutico junto destes doentes vai ser crucial. É necessário que os profissionais de saúde estejam devidamente informados para poderem auxiliar, ao máximo, o doente nesta batalha constante contra o glúten. O farmacêutico de farmácia comunitária deve explicar como vai funcionar o fármaco no organismo e como deve ser tomado, fazer o acompanhamento durante a terapêutica, percebendo se está ser bem feita, bem tolerada, eficaz e segura. Também esta função pode ser desempenhada pelo farmacêutico hospitalar junto do doente internado ou em regime de ambulatório. Este profissional de saúde pode ter um papel ainda mais importante, fazendo parte da equipa disciplinar de ensaios clínicos e, desta forma, acompanha de mais perto a doença celíaca. Também os profissionais de indústria farmacêutica são responsáveis pela própria manipulação do medicamento e integram as equipas responsáveis pelas investigações até ao presente e futuras.

Em suma, estão a ser feitos inúmeros progressos no desenvolvimento de potenciais alternativas terapêuticas à dieta isenta de glúten. Porém, até que estas se mostrem aplicáveis ao quotidiano de um doente celíaco e entrem no mercado, o único tratamento continuará a ser uma dieta da qual o glúten não poderá fazer parte.

## 4 BIBLIOGRAFIA

- (1) NEWNHAM, Evan D, *Coeliac disease in the 21st century: paradigm shifts in the modern age*, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 32 (2017), 82-85.
- (2) Associação Portuguesa de Celíacos: [www.celiacos.org.pt/](http://www.celiacos.org.pt/) [Consultado a 2 de abril de 2017].
- (3) SCHUMANN, Michael, et al., *Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier*, Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 3 (2017), 150-162.
- (4) BIESIEKIERSKI, Jessica R, *What is gluten?*, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 32 (2017), 78-81.
- (5) BALAKIREVA, Anastasia V, ZAMYATNIN, Andrey A., *Properties of gluten intolerance: Gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities*, Nutrients, 8 (2016), 644.
- (6) SETTY, M.; HORMAZA, L., GUANDALINI, S., *Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring*, Molecular Diagnosis & Therapy, 12 (2008), 289-98.
- (7) SCHUPPAN, Detlef, JUNKER, Yvonne, BARISANI, Donatella, *Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies*, Gastroenterology 137 (2009), 1912-1933.
- (8) STEIN, Jürgen, SCHUPPAN, Detlef, *Coeliac disease-new pathophysiological findings and their implications for therapy*, Viszeralmedizin: Gastrointestinal Medicine and Surgery. 30 (2014), 156-65.
- (9) CUNHA, Mariana, CARNEIRO, Fátima, AMIL, Jorge, *Doença celíaca refratária*, Arquivos de Medicina, 27 (2013), 19-26.
- (10) AL-BAWARDY, Badr et al., *Celiac disease: a clinical review*, Abdominal Radiology, 42 (2017), 351-360.
- (11) SATURNI, Letizia, et al, *The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality*, Nutrients, 2 (2010), 16-34.
- (12) LOPES, Sandra, SZANTHO, Ambrus, *Doença Celíaca – revisão de conceitos e novos desenvolvimentos*, Revista da Sociedade de Medicina Interna, 16 (2009), 62-68.
- (13) GOTTLIEB, K. et al, *Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials*, Gastroenterology Report, 3 (2015), 91-102.
- (14) SZAFLARSKA-POPLAWSKA, Anna, *Non-dietary methods in the treatment of celiac disease*, Przegląd Gastroenterologiczny, 10 (2015), 12-17.
- (15) KRISHNAREDDY, Suneeta et al, *Commercially available glutenases: a potential hazard in coeliac disease*, Therapeutic Advances in Gastroenterology, 10 (2017), 473-481.
- (16) KAUKINEN, Katri, LINDFORS, Katri, *Novel treatments for celiac disease: Glutenases and beyond*, Digestive Diseases, 33 (2015), 277-281.

- (17) LÄHDEAHO, Marja Leena *et al*, *Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease*, *Gastroenterology*, 146 (2014), 1649-1658.
- (18) Siegel, Matthew, *et al*, *Safety, tolerability, and activity of ALV003: Results from two phase I single, escalating-dose clinical trials* *Digestive Diseases and Sciences* 57 (2012) 440-450
- (19) ROSSI, Mauro, *Vaccination and other antigen-specific immunomodulatory strategies in celiac disease*, *Digestive Diseases*, 33 (2015), 282-289.
- (20) ImmusanT – Dominance in Immunotherapy: [www.immusant.com/clinical-development/scientific-approach.php](http://www.immusant.com/clinical-development/scientific-approach.php) [Consultado a 2 de junho de 2017].
- (21) VEERARAGHAVAN, Gopal, *et al*, *Celiac disease 2015 update: new therapies*, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 9 (2015), 913-927.
- (22) BROWN, GJ, DAVESON, J, *et al*. *A phase I study to determine safety, tolerability and bioactivity of Nexvax2® in HLA DQ2+ volunteers with celiac disease following a long-term, strict gluten-free diet*, *Gastroenterology*, 140 (2011), S437-8.
- (23) KHALEGHI, S. *et al*, *The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate*, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9 (2016), 37-49.
- (24) LEFFLER, Daniel A, *et al.*, *A Randomized, Double-Blind Study of Larazotide Acetate to Prevent the Activation of Celiac Disease During Gluten Challenge*, *The American Journal of Gastroenterology*, 107 (2012), 1554-1562.
- (25) KELLY, C. P. *et al.*, *Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: A randomised placebo-controlled study*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 37 (2013), 252-262.
- (26) LEFFLER, Daniel A., *Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial*, *Gastroenterology* 148 (2015), 1311-1319.
- (27) PINIER, Maud *et al.*, *The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues*, *Gastroenterology*, 142 (2012), 316-325.
- (28) MCCARVILLE, Justin L. *et al.*, *BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity*, (2014), *PLoS ONE* 9(11): e109972.
- (29) VERDU, Elena F., *et al.*, *Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota*, *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 12 (2015), 497-506.
- (30) CROESE, John, *et al.*, *Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135 (2015), 508-516.
- (31) RAUHAVIRTA, Tiina, *et al.*, *Are transglutaminase 2 inhibitors able to reduce gliadin-induced*

*toxicity related to celiac disease?: a proof-of-concept study*, *Journal of Clinical Immunology*, 33 (2013), 134-142.

(32) GIANFRANI, C., et al., *Transamidation of wheat flour inhibits the response to gliadin of intestinal T cells in celiac disease*, *Gastroenterology*, 133 (2007), 780-789.