



Ana Luísa Madureira Nunes Penas

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Imunoterapia na Doença Inflamatória Intestinal – Conceitos Atuais e Perspetivas Futuras” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Maria Rico, da Dra. Ana Paula Carrondo e da Professora Doutora Sónia Pereira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Luísa Madureira Nunes Penas

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Imunoterapia na Doença Inflamatória Intestinal – Conceitos Atuais e Perspetivas Futuras” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dr.^a Ana Paula Carrondo, Dr.^a Ana Maria Rico e da Professora Doutora Sónia Pereira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2018

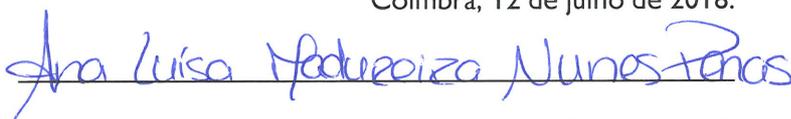


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Luísa Madureira Nunes Penas, Estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013152236, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Imunoterapia na Doença Inflamatória Intestinal – Conceitos Atuais e Perspetivas Futuras” 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, 12 de julho de 2018.



(Ana Luísa Madureira Nunes Penas)

Agradecimentos

À minha mãe, por todo o esforço que fez ao longo destes 23 anos para que eu realizasse os meus sonhos e nunca desistisse. Por estar sempre presente, por me ajudar e por me ter tornado na pessoa que sou hoje. Um obrigado não chega, pois sem ela nada disto seria possível. És o meu orgulho.

Ao meu pai, por me ter apoiado e incentivado a seguir os meus sonhos e por estar sempre lá para me apoiar. Muito obrigada por todos estes anos ao meu lado.

Às minhas irmãs que estiveram sempre lá para mim, me apoiaram, me fizeram crescer e me deram a força necessária para que conseguisse continuar e me tornar na mulherzinha que sou hoje. Vocês são um exemplo e, quando for grande, quero ser como vocês. A prova de que a distância não muda nada. Um enorme obrigado do fundo do coração, por tudo.

À Inês, por ser a minha irmã de coração, por estar sempre presente na minha vida, por me apoiar e aturar quer nos bons, quer nos maus momentos, por partilhar comigo as melhores histórias. Que continuemos sempre juntas e no caminho uma da outra.

Aos amigos que Coimbra me deu e que fizeram destes 5 anos memoráveis, repletos de histórias e de aventuras. Levo-vos comigo no coração. Um agradecimento especial à Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra pelos momentos que vivemos e por todo o espírito.

Aos meus colegas de casa, por me aturarem todos os dias, pela paciência, pelas aventuras, por terem sido o meu grande pilar durante 5 anos e por ter ganho uma segunda família que é, sem dúvida, para a vida toda.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Lisboa Norte, pelo apoio constante, pela total disponibilidade, pela transmissão de conhecimentos, pelas críticas construtivas e pelo contributo na minha evolução profissional e pessoal.

Agradeço a toda a equipa técnica da Farmácia Central, por me terem transmitido novos conhecimentos, pelo apoio, pela paciência e pela disponibilidade. São, sem dúvida, uma equipa unida e com a qual passei momentos muito bons.

À Professora Doutora Sónia Pereira, por toda a paciência, disponibilidade constante e ajuda que me deu ao longo destes meses. Foi, sem dúvida, um enorme contributo para a minha aprendizagem e por toda a orientação.

À cidade dos estudantes, pelos 5 anos incríveis, por todos os momentos e recordações que levo comigo. Uma vez Coimbra, para sempre saudade.

ÍNDICE

| | |
|---|---------------|
| CAPÍTULO I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA..... | 3 |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 4 |
| 1. INTRODUÇÃO | 5 |
| 2. ANÁLISE SWOT..... | 6 |
| 2.1. Pontos Fortes..... | 6 |
| 2.2. Pontos Fracos | 9 |
| 2.3. Oportunidades..... | 10 |
| 2.4. Ameaças | 1% |
| 3. CASOS CLÍNICOS..... | 14 |
| 3.1. Caso I..... | 14 |
| 3.2. Caso II..... | 14 |
| 4. CONCLUSÃO..... | 1) |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 1* |
| CAPÍTULO II: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR..... | 1+ |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 1, |
| 1. INTRODUÇÃO | % |
| 2. SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE (CHLN)..... | 2\$ |
| 3. ANÁLISE SWOT..... | 2% |
| 3.1. Pontes Fortes..... | 2% |
| 3.2. Pontos Fracos | 2(|
| 3.3. Oportunidades..... | 2) |
| 3.4. Ameaças | 2* |
| 4. CONCLUSÃO..... | 2+ |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | & |
| CAPÍTULO III: IMUNOTERAPIA NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL – CONCEITOS ATUAIS E PERSPETIVAS FUTURAS..... | &- |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 3\$ |
| RESUMO..... | 3% |
| ABSTRACT | 3& |
| 1. INTRODUÇÃO | 3' |
| 2. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL | 3' |

| | |
|---|----|
| 2.1. Epidemiologia | 34 |
| 2.2. Etiopatogénese..... | 34 |
| 2.3. Resposta Inflamatória..... | 37 |
| 2.4. Terapêutica Atual..... | 40 |
| 3. PERSPECTIVAS FUTUTAS NO TRATAMENTO DA DII | 42 |
| 3.1. Intervenção mais Precoce | 42 |
| 3.2. Monitorização do Doente..... | 43 |
| 3.3. Monitorização Terapêutica | 44 |
| 3.4. Utilização de Fármacos Biológicos de Nova Geração..... | 44 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 52 |
| 5. BIBLIOGRAFIA..... | 53 |

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária (Farmácia Central de Coimbra)

LISTA DE ABREVIATURAS

DCI - Denominação Comum Internacional

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - Do inglês “*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*”

UCCI - Unidade de Cuidados Continuados Integrados

I. INTRODUÇÃO

No atual plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) está integrado a realização de caráter obrigatório de um estágio em Farmácia Comunitária. Realizei este estágio na Farmácia Central de Coimbra, entre o dia 6 de março e o dia 19 de junho de 2018, sob a orientação da Dr.^a Ana Rico.

O estágio em Farmácia Comunitária permitiu a aplicação dos conhecimentos teóricos, adquiridos ao longo dos cinco anos do MICF, na prática profissional. Esta área permite também uma maior ligação de proximidade com o doente podendo, por isso, desempenhar o papel de agente de saúde pública e aconselhá-lo da melhor maneira. Atualmente, o papel do farmacêutico já não é apenas centrado na dispensa do medicamento, mas também no cuidado e aconselhamento ao doente. Desde modo, a farmácia passou a ser, com frequência, o primeiro local ao qual os utentes se dirigem para esclarecer possíveis dúvidas com o seu estado de saúde ou com a terapêutica que estão a fazer. É, também, o último contacto que têm imediatamente antes de começarem a terapêutica prescrita, podendo tirar dúvidas relativamente ao intervalo de administração, à dose, às condições de administração, aos efeitos adversos, entre outras situações.

Este setor tem sofrido grandes modificações ao longo dos anos, otimizando serviços, criando novas abordagens de relacionamento com o utente, partilhando informações essenciais, promovendo o uso racional do medicamento mas, a grande mudança passa pelo papel do Farmacêutico, que é bastante importante para a nossa sociedade.

Neste relatório irei apresentar uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats*), focando uma vertente interna (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e uma vertente mais externa (Oportunidades e Ameaças), assim como o meu percurso enquanto estagiária.

2. ANÁLISE SWOT

Uma análise SWOT é uma ferramenta muito utilizada na avaliação de determinadas atividades e é definida por uma vertente mais interna através dos Pontos Fortes (*Strengths*) e dos Pontos Fracos (*Weaknesses*) e por uma vertente mais externa, através de Oportunidades (*Opportunities*) e de Ameaças (*Threats*).

| Pontos Fortes | Pontos Fracos |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Equipa Técnica • Fidelização dos utentes • Interação Farmacêutico-utente • Organização por grupo farmacoterapêutico • Cooperação entre estagiários • Protocolos • Integração num grupo de farmácias • Consultas de Nutrição | <ul style="list-style-type: none"> • Dermocosmética • Preparação de Manipulados • Número de estagiários |
| Oportunidades | Ameaças |
| <ul style="list-style-type: none"> • Assistir a formações • Conferência de receituário, faturação e receção de encomendas • Reorganização da farmácia e controlo de prazos de validade | <ul style="list-style-type: none"> • Ruído exterior e a inexistência de estacionamento • Farmácias circundantes • Locais de venda de MNSRM • Aderência aos medicamentos Genéricos |

2.1. Pontos Fortes

2.1.1 Equipa Técnica

A Farmácia Central apresenta uma equipa técnica muito dinâmica e muito diversificada, na medida em que é constituída por três farmacêuticos e dois técnicos de farmácia com idades e experiências muito diferentes. Este facto só traz vantagens à farmácia e ao nosso percurso enquanto estagiários, pois podem partilhar connosco imensos casos clínicos, todo o ser saber, não só o teórico, mas todos os anos de experiência que têm, o que nos proporciona uma vasta e enriquecedora aprendizagem. Existe uma grande cooperação entre todos eles, o que proporciona uma excelente prestação de serviços aos utentes, facto que leva a uma grande fidelização dos utentes.

Enquanto estagiária tive a oportunidade de acompanhar de perto o dia a dia de cada um dos profissionais da farmácia, nas várias tarefas e serviços, desde a gestão e receção de encomendas até

ao aconselhamento farmacêutico. Sempre me apoiaram desde o início do estágio, esclarecendo qualquer dúvida que pudesse surgir, mostrando-se sempre disponíveis.

2.1.2. Fidelização dos utentes

Um utente satisfeito quanto aos serviços prestados na farmácia é o ponto-chave para uma futura fidelização. Durante o estágio, a minha perceção foi que existe um grande número de utentes fidelizados à farmácia, muitos deles desde há décadas. Sendo a população geriátrica a população alvo e a portadora de múltiplas doenças crónicas, faz com que necessitem de um grande acompanhamento e de especial atenção. Assim sendo, se estiverem fidelizados numa farmácia torna-se mais fácil um atendimento com elevada eficiência e focado no utente, pois através da sua ficha, conseguimos ajudar o utente relativamente à sua medicação e acompanhá-lo ao longo da sua terapêutica.

Muitos utentes, geralmente os mais antigos, chegam mesmo a procurar membros específicos da equipa, o que demonstra a sua satisfação com o serviço prestado na farmácia e a empatia criada com os mesmos.

2.1.3. Interação Farmacêutico-Doente

A área da farmácia comunitária é, sem dúvida, a que tem uma maior interação farmacêutico-doente, sendo uma atividade que exige bastante conhecimento, mas muito desafiante e gratificante. Após um tempo de observação e de trabalho no *back-office*, surge a oportunidade de fazer o atendimento ao público. Nos primeiros dias é necessário um acompanhamento aos estagiários durante o atendimento, para o esclarecimento de qualquer dúvida que possa surgir, tanto a nível do sistema informático, como a nível do próprio aconselhamento, visto ser um novo desafio para nós. A aprendizagem é gradual, assim como a confiança e a autonomia. O atendimento ao público nem sempre é fácil, na medida em que podemos atender utentes um pouco mais complicados ou com situações mais complexas, o que vai exigir muito a nível profissional, mas também pessoal.

O farmacêutico tem, assim, o dever de dominar técnicas de forma a fazer uma boa recolha e processamento da informação transmitida pelo utente, de modo a responder às suas necessidades da maneira mais eficaz e segura possível. Em certas situações com utentes idosos polimedicados é necessária uma especial atenção, por exemplo, não restringir a explicação à parte oral, mas reforçar com a escrita nas embalagens, relativamente à forma como deve tomar a medicação, de modo a que o utente cumpra o esquema terapêutico.

Outro aspeto importante passou pelo atendimento a pessoas de outras nacionalidades, visto que a farmácia está localizada na Baixa de Coimbra e de um hostel e, por isso, chama muitos turistas.

Deste modo, foi possível pôr em prática as minhas capacidades linguísticas, principalmente da língua inglesa, pois tive a oportunidade de atender pessoas da Nova Zelândia, da China, entre muitos outros países.

2.1.4. Organização por grupo farmacoterapêutico

Geralmente, a organização dos medicamentos da maioria das farmácias é feita por ordem alfabética, no entanto, na Farmácia Central é feita por grupo farmacoterapêutico. Na minha opinião é um ponto muito forte e muito vantajoso, na medida em que foi mais fácil associar o medicamento ao seu grupo farmacoterapêutico, de maneira a saber sempre o que estamos a vender. No início do atendimento ao público é um pouco mais complicado, pois ainda não temos tanta destreza e, por vezes, demoramos um pouco mais tempo. O Prontuário Terapêutico era uma ferramenta essencial, pois ajudava no processo de pesquisa, de modo a facilitar a procura do medicamento em causa, assim como o Sifarma 2000®, que em caso de dúvida, nos dava a informação relativa à gaveta onde estaria.

Nos primeiros dias do estágio estávamos encarregues da receção das encomendas e da sua arrumação, o que nos ajudou a perceber melhor onde se arrumava cada medicamento. No início foi complicado, tanto pelo facto de desconhecermos certos princípios ativos, como alguns nomes comerciais, mas foi muito benéfico para o decorrer do estágio. Em situações de aconselhamento terapêutico ajudou bastante, na medida em que nos encaminhávamos diretamente para as gavetas que poderiam ter medicamentos que solucionassem o problema.

2.1.5. Cooperação entre estagiários

Durante o decorrer do estágio, estiveram presentes outros estagiários, o que se mostrou benéfico, na medida em que os que estavam lá há mais tempo apoiaram e ajudaram os novos estagiários. O facto de já estarem familiarizados com muitas das técnicas e com o modo de funcionamento da farmácia, permitiu que nos integrássemos melhor e mais rápido. A partilha de conhecimentos e de algumas situações já experienciadas facilitou muito a nossa aprendizagem.

2.1.6. Protocolos

A farmácia Central tem uma parceria com algumas entidades, como um lar, ao qual se fornece medicação diariamente e sempre que necessário, mediante apresentação das respetivas receitas, havendo uma ficha na farmácia para cada utente do lar. Outra parceria importante é com uma unidade de cuidados continuados integrados (UCCI), a qual geralmente envia para o *e-mail* da farmácia os pedidos de medicação, cuja resposta é dada sempre no menor tempo possível.

2.1.7. Integração num grupo de farmácias

A Farmácia Central está integrada num grupo de três farmácias. Este facto tem bastantes vantagens, na medida em que há a possibilidade de haver transferência de medicamentos, por vezes esgotados no fornecedor, de uma forma rápida e eficaz, de modo a satisfazer as necessidades do doente, sem o prejudicar. Quando necessário, a equipa também pode trocar de farmácia, excepcionalmente em férias ou folgas. Por vezes, a comunicação entre as farmácias pode ser útil no esclarecimento de dúvidas e na troca de opiniões sobre assuntos relacionados com a farmácia.

2.1.8. Consultas de Nutrição

Semanalmente, são feitas nesta farmácia consultas de nutrição com uma nutricionista. As sessões começam com um rastreio nutricional, gratuito, no qual os utentes fazem uma pequena avaliação nutricional. Seguidamente, se os utentes ficarem interessados em iniciar o plano terão, semanalmente, sessões com a nutricionista, de modo a efetuarem os vários passos que o plano inclui.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Dermocosmética

Um dos pontos fracos que posso referir é relativamente à diversidade da Dermocosmética, na medida em que sendo uma farmácia mais pequena e com uma população alvo mais restrita, a aposta na diversidade das várias marcas e dos produtos não se justificaria. Assim sendo, há uma falha em várias gamas completas de algumas marcas, nomeadamente as mais caras, visto que é crucial para a boa gestão da farmácia, adequar os preços produtos ao público-alvo. No entanto, as existentes na farmácia são as mais procuradas e as que se acha serem essenciais e de grande qualidade, satisfazendo as necessidades dos utentes. No entanto, para mim é uma área de interesse e gostava de ter contactado com os vários tipos de gamas, para acrescentar esse conhecimento ao meu percurso.

2.2.2. Preparação de Manipulados

Na farmácia central não se fazem preparação de manipulados, devido ao facto de não reunir as condições exigidas para essa prática. Atualmente, é um serviço que deixou de existir em diversas farmácias, o que é um ponto fraco, pois os medicamentos manipulados têm um papel importante em diversas patologias, em situações de ajuste de dose, principalmente em pediatria ou para obtenção de preparações que ainda não existam no mercado.

2.2.3. Número de estagiários

A partilha do estágio com outros colegas estagiários é importante e é uma mais valia para a integração e para ajudar no que for necessário. No entanto, a presença de quatro estagiárias simultaneamente, acaba por não ser proveitoso nem para a farmácia, nem para as próprias estagiárias, na medida em que a própria aprendizagem se gere de outra maneira. Por vezes, a falta de tarefas para realizar, devido ao excesso de estagiários, pode não ser muito beneficiador. Na fase de atendimento, visto haver apenas três balcões e nove pessoas na equipa, o número de atendimentos é reduzido, acabando a evolução por ser mais lenta. No entanto, na parte final do estágio, apenas com duas estagiárias, o ritmo mudou e foi mais vantajoso, tanto para o desenvolvimento de autonomia, como de destreza na resolução de problemas.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Assistir a formações

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações sobre diferentes temas, quer promovidas por indústrias farmacêuticas, quer na farmácia, através de visitas dos delegados de informação médica. Estas formações são uma mais valia, na medida que abordam temas de interesse, mostrando a sua gama de produtos, explicando as diferenças e os benefícios que podem trazer numa determinada situação em específico. Desta forma, ampliamos o nosso conhecimento e conseguimos responder mais eficientemente às questões que nos possam colocar e melhoramos o próprio aconselhamento farmacêutico.

2.3.2. Conferência de receituário, faturação e receção de encomendas

Durante o estágio tive a oportunidade de observar a conferência de receituário, visto que é uma tarefa bastante importante, pois basta um erro para poder prejudicar a farmácia com o pagamento de um valor de comparticipação, que pode ser feito via Estado ou por uma entidade que faça a comparticipação. São vários os tipos de receitas, assim como os organismos de comparticipação. O facto de podermos ajudar nesse processo ajudou-nos a evitar certos erros durante o atendimento e a estarmos mais atentos. No final de cada mês é necessário fechar a faturação desse mesmo mês e tive a oportunidade de observar e auxiliar nesse processo. Considero este passo importante, na medida em que num estágio devemos contactar com o máximo da realidade profissional e ficámos com uma ideia definida de como tudo funciona. Relativamente à receção de encomendas, desde o início que nos é ensinado todo o processo e é o nosso primeiro

contacto com a prática profissional. É importante saber como funciona a gestão da farmácia, como se procedem as encomendas, de modo a que os medicamentos estejam disponíveis para satisfazer as necessidades dos utentes.

2.3.3. Reorganização da farmácia e controlo de prazos de validade

A reorganização de uma farmácia é muito importante, visto que a organização e gestão tem de ser um foco a cumprir. A dinamização tem de ser feita a nível de produtos sazonais ou produtos que estejam integrados numa campanha especial e os quais têm de ter especial destaque. Para terem uma maior visibilidade necessitam de estar expostos em zonas quentes, de acordo com as condições de marketing. Assim, durante este estágio tive a oportunidade de poder reorganizar a farmácia, sendo desafiada para orientar o processo segundo as minhas sugestões.

Os estagiários têm também a oportunidade de efetuar o controlo dos prazos de validade. Neste processo é necessário marcar os produtos da farmácia cuja validade irá terminar até três meses, de modo a que, se for necessário, se possam devolver. Ao mesmo tempo, é necessário retirar os produtos que terminem a validade no mês seguinte. Este processo é muito importante, de modo a que a farmácia não tenha prejuízo posteriormente.

2.4. Ameaças

2.4.1. Ruído exterior e a inexistência de estacionamento

A Farmácia Central está situada na Rua da Sofia e, sendo uma zona do centro da cidade bastante movimentada, o ruído do tráfego é muito grande e, tendo as duas portas abertas da farmácia, o ruído exterior faz-se sentir durante todo o dia. Esta situação é prejudicial, na medida em que a comunicação com o utente é dificultada e se tenha de pedir, a maior parte das vezes, para o utente repetir o que nos está a ser dito. É uma situação um pouco incomodativa, não só para nós, mas também para o próprio utente. Assim sendo, trata-se de uma ameaça ao normal funcionamento da farmácia, dado que o ambiente deve ser sempre profissional e calmo, de modo a reunir as condições necessárias para um bom atendimento.

A inexistência de estacionamento naquela zona da cidade acarreta uma grande ameaça, na medida em que uma pessoa que viva noutra local da cidade tem de estacionar bastante longe caso queira deslocar-se a esta farmácia o que, a maior parte das vezes, a pessoa não faz, preferindo deslocar-se a uma outra com maior acessibilidade. Assim sendo, os utentes têm de ser deslocar a pé ou de transportes públicos, sendo esta a opção mais fácil.

2.4.2. Farmácias circundantes

A Baixa de Coimbra tem inúmeras farmácias e, o facto de a farmácia Central se encontrar na sua continuidade, constitui uma ameaça para a sua subsistência devido à grande oferta. No entanto, é necessário tentar contornar esta situação, de modo a que os utentes tenham preferência por esta farmácia. Esse processo pode ser feito através de diversas campanhas, através de serviços prestados pela farmácia e, principalmente pelo bom atendimento, de forma a cativar os utentes a regressar, por terem ficado satisfeitos com a qualidade do serviço ali prestado.

2.4.3. Locais de venda de MNSRM

Nos últimos anos, a concorrência feita por outros locais autorizados a vender Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), como as parafarmácias e as grandes superfícies, tem vindo a aumentar de forma exponencial. O facto de os MNSRM estarem a ser vendidos a preços bastante inferiores relativamente aos das farmácias, tornou-se uma grande ameaça, tanto a nível económico, como a nível da saúde pública, pelo simples facto de haver pouca formação por parte de quem vende. Ao negociarem grandes volumes de compras, as grandes superfícies comerciais conseguem melhores condições e, consequentemente, melhores preços e mais apelativos. Assim sendo, cabe à equipa técnica da farmácia alertar os utentes para esta situação, mostrando-lhes as vantagens que têm ao deslocar-se à farmácia para serem aconselhados devidamente e evitarem certos riscos, como interações medicamentosas e efeitos adversos minimizando, assim, uma automedicação irresponsável.

2.4.4. Aderência aos medicamentos genéricos

Relativamente aos medicamentos genéricos, há duas situações um pouco preocupantes, o desconhecimento do conceito por parte dos utentes e a falta de confiança na sua eficácia. Durante o estágio, atendi muitos utentes que não sabiam o que eram os genéricos ou a diferença entre medicamento de marca e o genérico, assim como utentes que ainda não confiam nesses medicamentos relativamente à sua eficácia e/ou segurança. Cabe-nos a nós, farmacêuticos e agentes de saúde pública, esclarecer o utente quanto a estes tópicos. O medicamento genérico é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dose ou concentração, e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento de marca que lhe serviu de referência, tendo demonstrado que atua no organismo humano da mesma forma. Este tópico tem de ser explicado tendo em conta o tipo de utente que estamos a atender, adaptando a linguagem e a explicação.

Através de uma prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI), o farmacêutico tem o dever de perguntar ao utente se prefere o medicamento de marca ou se prefere optar pelo medicamento genérico, visto que têm as duas possibilidades. No entanto, muitos utentes ficam

reticentes à mudança, ou por já estarem familiarizados com a imagem das embalagens e têm receio de trocar, ou pelo simples facto de não confiarem nos medicamentos genéricos. Por outro lado, alguns utentes compreendem a nossa explicação e acabam por preferir o medicamento genérico, uma vez que tendo um preço mais reduzido, é uma mais valia para os utentes, visto que muitos deles são polimedicados e têm reformas muito baixas.

3. CASOS CLÍNICOS

3.1. Caso I

Uma senhora dirige-se à farmácia com a sua filha mais nova, de quatro anos, e explica que não sabe o que a menina tem, mas que quando ela vai à casa de banho, aparecem uns bichos brancos nas fezes. A senhora não sabe o que é, mas uma vizinha alertou-a de que pudessem ser lombrigas - *Ascaris lumbricoides*, pois o filho dela também já tinha tido. Nós informámos a senhora que realmente seria esse o problema, mas que na idade da menina era normal porque a sua transmissão era feita através da ingestão acidental de ovos dessa espécie. Acrescentámos ainda que, como a menina frequentava o infantário, mais facilmente se transmitia, pois as crianças ao brincarem no solo e umas com as outras, ao levarem as mãos à boca, ficam automaticamente contaminadas. Relativamente ao tratamento, sendo uma criança de apenas quatro anos, necessita de um cuidado suplementar e, por isso, aconselhámos a toma de Albendazol 20 mg/ml, que é aconselhado para adultos e crianças com mais de dois anos, não tendo uma hora definida de toma e que no caso da menina já se tratava de uma toma única, não precisando de fazer medições. ¹A nível de prevenção, aconselhámos também a que o resto da família tomasse, visto que as parasitoses são facilmente transmitidas. Neste caso, como já era todos adultos, já aconselhámos o Albendazol em comprimidos, contendo um comprimido em cada caixa e sendo também de toma única. ²No final do atendimento, alertei para medidas de prevenção como uma boa higienização sanitária e ter o cuidado de lavar sempre bem as mãos, visto que é uma das formas mais fácil de transmissão.

3.2. Caso II

Um senhor de 31 anos dirigiu-se à farmácia, na altura em que começou a haver pólen intensivamente no ar, algo muito comum na cidade de Coimbra nos meses da Primavera. Indicou estar muito aflito dos olhos e que estava constantemente a espirrar, não sabendo se estava a ficar com uma constipação. Questionei o utente relativamente a possíveis secreções ao acordar e se acordou com o olho fechado, de modo a perceber se se poderia tratar de uma conjuntivite bacteriana ou viral. O senhor respondeu que não e, por isso, verificando os sintomas e a altura do ano em que estávamos, verifiquei que se tratava de uma conjuntivite alérgica sazonal, devido aos olhos vermelhos, lacrimejantes e às pálpebras que se encontravam um pouco inchadas. Sendo assim, aconselhei-lhe a utilização de um colírio, o Cloridrato de azelastina 0.5 mg/ml. A aplicação deveria ser feita com uma gota e cada olho, duas vezes ao dia. No caso de estar mais aflito, poderia colocar até quatro gotas ao dia. Indiquei ainda ao doente que este colírio poderia ser usado a nível profilático, e que poderia coloca-lo caso soubesse que iria estar exposto de novo ao alérgeno. Contudo, este colírio não deve exceder as seis semanas de uso e, por isso, caso não melhorasse, deveria consultar um médico. ³

4. CONCLUSÃO

A realização deste estágio foi, sem dúvida, um grande desafio, na medida em que foi o primeiro contacto a nível de atendimento e de relação com o utente. Não foi sempre fácil, na medida em que foram surgindo dúvidas e incertezas, no entanto, a equipa técnica assim como as restantes estagiárias, que já estavam lá há mais tempo, sempre me esclareceram e foram incansáveis ao longo de todo o período de estágio. A aprendizagem foi gradual e contínua, passando por várias etapas, o que foi vantajoso para desenvolver conhecimentos práticos, melhorando a destreza e a autonomia. É muito importante sentirmo-nos confiantes, para que os utentes se sintam à vontade de nos questionar acerca de qualquer assunto e nós saibamos responder. Foi possível, por isso, colocar à prova todos os conteúdos que foram lecionados ao longo deste cinco anos, pondo-os em prática, promovendo a qualidade, a eficácia e a segurança do tratamento do utente.

O papel do farmacêutico é muito importante, visto que somos o profissional de saúde mais especializado na área do medicamento e, muitas vezes, somos o primeiro contacto que os utentes usam para se questionarem sobre questões de saúde, o que significa que nos dão valor e confiam em nós. Ter tido esta oportunidade foi muito gratificante, assim como o afeto que foi criado com alguns utentes em tão pouco tempo. Este facto fez-me perceber que nesta profissão é importante ter várias qualidades, não só a nível profissional, como a nível pessoal e social.

Estes meses foram, sem dúvida, meses de partilha, quer de conhecimentos, quer de experiências com a equipa técnica e com as restantes estagiárias, sempre em bom ambiente, o que é imprescindível para a realização de um bom trabalho. Em jeito de conclusão, resta-me apenas agradecer a toda a equipa pelo apoio, paciência e carinho que me deram ao longo destes meses.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Resumo das Características do Medicamento Zentel 20 mg/ml Suspensão oral** [Acedido a 30 junho 2018] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9425&tipo_doc=rcm

2. **Resumo das Características do Medicamento Zentel 400 mg comprimidos** [Acedido a 30 junho 2018] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9424&tipo_doc=rcm

3. **Resumo das Características do Medicamento Allergodil, 0,5 mg/ml, colírio, solução** [Acedido a 30 junho 2018] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9556&tipo_doc=rcm

CAPÍTULO II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

**(Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Hospital de Santa Maria e Hospital
Pulido Valente)**

LISTA DE ABREVIATURAS

AO - Assistente Operacional

AT - Assistente Técnico

CFLH - Câmara de Fluxo Laminar Horizontal

CFLV - Câmara de Fluxo Laminar Vertical

CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FH - Farmacêutico Hospitalar

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RAM - Reação Adversa ao Medicamento

SF - Serviços Farmacêuticos

SNS - Sistema Nacional de Saúde

TDT - Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

I. INTRODUÇÃO

No atual plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) está integrado a realização de um ou dois estágios curriculares. O estágio curricular tem como objetivo a aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos durante os cinco anos de MICF numa vertente profissional. Essa escolha irá depender da preferência do estudante pelas diferentes áreas que o curso pressupõe e, por isso, realizei um estágio em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), EPE, de dia 8 de Janeiro a 28 de fevereiro de 2018, sob a orientação da Dr^a. Ana Paula Carrondo e restante equipa.

Na área de Farmácia Hospitalar, o Farmacêutico Hospitalar (FH) é o profissional de saúde mais especializado no medicamento e, por isso, tem um papel preponderante no controlo de todo o circuito do medicamento e, conseqüentemente, na melhoria da qualidade de vida de um doente. Neste sentido, este estágio proporcionou-me um grande enriquecimento, tanto a nível profissional como pessoal, com a ajuda de uma equipa multidisciplinar de saúde, que se mostrou sempre disponível para me integrar, para me proporcionar novos desafios e mostrar como era a sua realidade profissional.

Este relatório tem como objetivo, após breve apresentação do CHLN e dos serviços farmacêuticos (SF), uma análise SWOT, que irá incidir sob os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) do estágio, assim como todas as situações que considero relevantes, de modo a avaliar a integração de conhecimentos teóricos durante o MICF e na sua aplicação no contexto prático profissional.

2. SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE (CHLN)

O Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., por fusão do Hospital de Santa Maria, E. P. E., com o Hospital Pulido Valente, E. P. E. é uma entidade pública empresarial constante do anexo ao presente decreto-lei nº23/2008, de 08 de Fevereiro. O Centro Hospitalar é um estabelecimento de referência do Serviço Nacional de Saúde (SNS), que desempenha diversas funções na prestação de cuidados de saúde e na formação, assim como na área da investigação. ^{3,4}

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são um departamento com autonomia técnico-científica, cuja direção é obrigatoriamente assegurada por um Farmacêutico Hospitalar e que depende funcional e hierarquicamente do Conselho de Administração. Os SF são uma estrutura que dá suporte ao tratamento farmacoterapêutico a doentes em regime de internamento ou de ambulatório, de forma a garantir a segurança, eficácia e qualidade em todo o circuito do medicamento. Desde 2010, o Serviço encontra-se certificado de acordo com a norma ISO:9001. ^{1,2}

Atualmente, o diretor dos SF é o Prof. Doutor João Paulo Lopes da Cruz e a restante equipa é constituída por 61 FH, 42 TDT, 29 Assistentes Operacionais (AO) e 13 Assistentes Técnicos (AT).²

Os SF encontram-se assim divididos em vários setores ligados à seleção, aquisição, armazenamento, produção, controlo de qualidade, informação e distribuição de medicamentos. Outra área importante da sua atividade é a participação do FH nas Comissões Técnicas e Grupos de Trabalho multidisciplinares, que definem e monitorizam a política de utilização de fármacos no hospital, colaborando assim no delinear de estratégias que permitam selecionar a melhor terapêutica disponível na relação benefício/custo. ²

3. ANÁLISE SWOT

Uma análise SWOT é uma ferramenta muito utilizada na avaliação de determinadas atividades e é definida por uma vertente mais interna através dos pontos fortes (*Strengths*) e dos pontos fracos (*Weaknesses*) e por uma vertente mais externa, através de oportunidades (*Opportunities*) e de ameaças (*Threats*).

| Pontos Fortes | Pontos Fracos |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Plano de estágio de modo a passar pelos vários setores dos Serviços Farmacêuticos • Equipa multidisciplinar • Informatização dos serviços • Deslocações às enfermarias no setor da Nutrição Parentérica | <ul style="list-style-type: none"> • Tempo de estágio • Falta de conhecimento aprofundado em determinadas áreas |
| Oportunidades | Ameaças |
| <ul style="list-style-type: none"> • Assistir a formações e apresentação de ensaios clínicos • Trabalho final | <ul style="list-style-type: none"> • Distanciamento entre o doente e o farmacêutico |

3.1. Pontes Fortes

3.1.1. Plano de estágio de modo a passar pelos vários setores dos Serviços Farmacêuticos

O estágio curricular foi muito bem organizado, visto que foram apenas dois meses e consegui passar por todos os setores dos SF e contactar com os diversos serviços.

Iniciei o estágio no serviço de informação de medicamentos que compilam e tratam informação científica sobre medicamentos e que a transmitem a outros profissionais de saúde, que podem ir desde interações medicamentosas, estabilidade, compatibilidades, modo de administração, frequência de administração e doses. Neste serviço, são também efetuadas as monitorizações dos doseamentos de níveis séricos de fármacos de margem terapêutica estreita, permitindo sugerir aos clínicos a dose mais adequada a cada doente, em cada momento, dependendo das características individuais de cada doente, maximizando a eficácia e reduzindo os riscos de toxicidade. Neste sentido, utilizam-se dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos, de modo a manter uma concentração plasmática dentro dos valores de referência, tendo sempre em conta a função renal. Pode-se dar como exemplo, doentes a realizar tratamento com aminoglicosídeos, como a amicacina e a gentamicina, que são concentração-dependentes ou a vancomicina que é tempo-dependente, a

digoxina, a teofilina, a fenitoína, o metotrexato e os imunossuppressores. Para a maioria destes fármacos estimar parâmetros farmacocinéticos no doente e integrar as características da doença e do doente na decisão de individualização da dose. Nesta área trabalha-se com diferentes variáveis, que variam conforme o estado da doença e as características do doente.

De seguida, passei pela área da distribuição dos medicamentos, na qual o FH tem um papel crucial na validação das prescrições, analisando a medicação do doente face ao diagnóstico, a dose prescrita, a formulação, as interações medicamentosas, o que permite assegurar a segurança e a qualidade do serviço prestado ao doente. O setor de distribuição funciona com vários tipos de distribuição na cedência de medicação para doentes em regime de internamento e em hospital de dia. No sistema de distribuição são usados vários equipamentos, entre eles o Kardex® Vertical, que se utiliza na Distribuição Individual Diária em Dose Unitária, os PYXIS que são um Sistema Automatizado de Distribuição de Medicamentos, que estão localizados nos serviços de internamento e de urgência e o Kardex® Horizontal que é um sistema de armazenamento e distribuição. Tem também a distribuição tradicional, que se utiliza quando os serviços não têm prescrição *online*, a distribuição para doentes em regime de ambulatório, que são armazenados nos Consis® e a distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial, dado que a sua utilização deve ser rigorosamente controlada e rastreável. No caso dos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas, que incluem os Medicamentos Sujeitos a Legislação Especial, devem ser pedidos e registados em suporte papel e, nestes casos, deve ser preenchido o Anexo X do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro. No caso dos hemoderivados, como são medicamentos especificamente legislados, devem ser registados todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes em ficha de modelo, de modo a organizar e uniformizar ficheiros hospitalares, a nível nacional, que registem com rigor a identificação dos lotes, dos fabricantes e distribuidores desses produtos, bem como dos doentes aos quais são administrados. Isto permite uma investigação credível num eventual episódio de reação adversa ao medicamento (RAM).

Os SF têm, também, um papel muito importante numa área que está, atualmente, com grande importância, os ensaios clínicos, integrando a equipa de investigação, participando na randomização dos doentes, no armazenamento dos medicamentos a serem investigados, garantindo as condições exigidas de acondicionamento, a preparação das formulações, o fornecimento ao doente e o seu acompanhamento durante todo o processo.

Passei por um outro setor, no qual se faz a aquisição dos medicamentos que são indispensáveis à satisfação das necessidades dos doentes, quer em regime de internamento, quer em regime de ambulatório, de todo o hospital e, por isso, é um setor de grande importância. No caso destes medicamentos não se encontrarem no mercado, pois podem necessitar de uma adequação da dose e da formulação à necessidade individual de um doente, como acontece na área da pediatria, é na área da Farmacotecnia que essa produção é realizada. Esta área engloba a Unidade de Preparações Não Estéreis, Unidade de Preparações Estéreis e a Unidade de Preparação de Citotóxicos. Estas

preparações requerem condições especiais de assepsia e esterilização e são preparações cuja estabilidade é bastante reduzida. No caso da Unidade de Preparações Estéreis existe uma antecâmara com ligação a duas salas de preparação, uma com uma câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH) e outra sala com uma vertical (CFLV). Na CFLH preparam-se por exemplo colírios, bolsas de nutrição parentérica e outras preparações que não poem em risco a segurança do operador operador, havendo uma proteção apenas do manipulado. Na CFLV preparam-se fármacos citotóxicos e teratogénicos, dado que esta câmara protege o manipulador e o manipulado. As salas de trabalho encontram-se a diferentes pressões, tendo a sala com a CFLH pressão positiva de modo a que o ar não entre dentro da sala, protegendo o manipulado e mantendo as condições assépticas e a sala com a CFLV a pressão encontra-se negativa relativamente à antecâmara, de modo a que o ar não saia da sala, evitando-se contaminação do ar exterior com produtos perigosos. No caso da Unidade de Preparação de Citotóxicos, dada a complexidade destes tratamentos e devido à sua toxicidade e custo associado são necessários cuidados especiais de preparação e administração aos doentes. Deve ser feita uma análise e validação da prescrição médica. Para isso, devem-se analisar os dados do doente e dados do protocolo de quimioterapia. Outra vertente da farmacotecnia é a nutrição parentérica, na qual são fornecidos os macronutrientes, os micronutrientes e os oligoelementos vitais e que são administrados por via endovenosa, na impossibilidade de serem administrados por via oral e entérica. O FH é responsável por avaliar o estado nutricional do doente e, posteriormente, realizar os cálculos necessários para saber as necessidades específicas e individuais de cada doente, tendo sempre em atenção as análises diárias do doente e os valores de cada nutriente e oligoelemento. Passei ainda pelo setor da Garantia da Qualidade, no qual analisei o manual da qualidade, as boas práticas, assim como inúmeros objetivos e medidas corretivas.

Por último, mas não menos importante, passei pelo ambulatório, no qual tive contacto com os doentes e, no qual se faz um controlo rigoroso do fornecimento dos medicamentos visto que são de uso exclusivo hospitalar, o que ajuda na avaliação da adesão do doente à terapêutica.

3.1.2. Equipa multidisciplinar

O facto de ter contactado com uma equipa multidisciplinar durante os dois meses de estágio, incluindo FH, Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) e assistentes técnicos (AT), que sempre me ajudaram desde o primeiro dia e me orientaram durante todo o meu percurso de estágio foi um ponto forte a acrescentar ao estágio.

A cooperação que existe entre a equipa é imprescindível para que o trabalho ocorra com sucesso, de modo a que o circuito do medicamento se faça da maneira mais rápida e eficaz possível. Cada um tem a sua responsabilidade, no entanto, o conjunto vai garantir uma correta manipulação, controlo e dispensa do medicamento da maneira mais segura.

3.1.3. Informatização dos serviços

Um outro ponto forte é o facto de a maior parte dos serviços já estar informatizado. Deste modo, havendo um programa comum a todos os profissionais de saúde, é possível que haja uma boa partilha de informação relativamente aos doentes entre os diferentes serviços. O programa tem diversas funcionalidades e, no caso do FH auxilia na validação das prescrições dos doentes, diminuindo possíveis erros que possam aparecer, como a prescrição concomitante de medicamentos que não possa ser feita e que provoque certas interações, o intervalo e as vias de administração, entre muitas outras funcionalidades. É possível também verificar as análises do doente, de modo a poder analisar os valores e ajustar as doses dos medicamentos. No setor da informação do medicamento, no qual se fazem as monitorizações dos antibióticos, é crucial que se consultem as análises clínicas para que se possa ajustar a dose à situação atual do doente, assim como no setor da nutrição parentérica e entérica, de modo a ajustar os nutrientes e os oligoelementos às necessidades do doente.

A informatização dos serviços é, sem dúvida, uma mais valia para o bom funcionamento do serviço, pois conseguiu uma interação dinâmica entre os vários profissionais de saúde, de modo a que pudessem trabalhar em conjunto para uma melhoria da qualidade de vida do doente.

3.1.4. Deslocações às enfermarias no setor da Nutrição Parentérica

No setor da Nutrição Parentérica tive a oportunidade de contactar com os doentes que estavam internados nas enfermarias dos diferentes serviços. É importante perceber a situação em que cada doente se encontra, através da partilha de opinião entre os profissionais de saúde relativamente às suas análises e à resposta à terapêutica, de modo a poder responder melhor às suas necessidades e saber que cálculos deve fazer para a preparação das bolsas.

Assim sendo, as visitas semanais às enfermarias é crucial para saber as quantidades e as necessidades nutricionais que o doente está a necessitar, assim como, se é essencial o uso de nutrição parentérica, em casos mais extremos, ou se se pode fazer a transição para a nutrição entérica.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Tempo de estágio

O tempo de estágio em Farmácia Hospitalar é, na minha opinião, demasiado reduzido. Para que consigamos inteirar os diferentes serviços de forma a perceber realmente o nosso papel

enquanto FH, é necessário mais tempo, de maneira a que possamos ter o contacto com diferentes situações em cada serviço. O facto de ser um estágio com áreas pouco abordadas durante o curso, requer uma maior atenção e pesquisa para conseguir alcançar os objetivos que são impostos. Para que possamos ter mais autonomia, confiança e responsabilidade no trabalho que estamos a desenvolver, é necessário um maior contacto com a realidade que um dia pode ser a nossa, de modo a que possamos sair com uma nova visão e mais preparados para o futuro. Falta, assim, tempo para consolidar conhecimentos e aplicá-los na prática clínica.

3.2.2. Falta de conhecimento aprofundado em determinadas áreas

Ao longo dos cinco anos do MICF adquirimos imensos conhecimentos teóricos relativamente a diversas áreas, no entanto, no caso da Farmácia Hospitalar faltaram conhecimentos práticos sobre o que, de facto, é o papel do FH diariamente, visto que se cingiu apenas a uma unidade curricular. Senti, muitas vezes, falhas no conhecimento em relação a algumas áreas que precisava para poder desempenhar melhor o trabalho e os objetivos que me eram impostos. Áreas como os citotóxicos e ensaios clínicos foram aquelas em que senti maior falha, assim como nas visitas às enfermarias, na medida em que contactámos diretamente com equipas médicas e de enfermeiros e, por vezes, se discutiam casos bastante complexos, sendo mais difícil processar toda a informação. No fundo, na minha opinião falta uma componente mais prática a nível clínico, que nos mostre a realidade a nível hospitalar e que nos consiga preparar melhor para o dia-a-dia. No entanto, tentou-se sempre ultrapassar estas dificuldades através da procura de respostas e de um trabalho de pesquisa, assim como através do apoio incansável de toda a equipa dos SF que sempre se mostrou disponível para me esclarecer qualquer dúvida.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Assistir a formações e apresentação de ensaios clínicos

Durante o tempo do estágio tive oportunidade de assistir a diferentes formações e apresentações, nomeadamente a apresentação de uma compilação de temas científicos de revistas científicas por alguns FH e a apresentação pelo Dr. João de um trabalho de investigação na área de Medicina Nuclear, relativamente a Radiofármacos, tema que iria ser foco do seu doutoramento na Irlanda. Tive também a oportunidade de assistir a uma apresentação que consistia numa proposta de um novo ensaio clínico para o hospital, assim como de uma discussão sobre a situação em que se encontrava um ensaio clínico que já estava em curso.

3.3.2. Trabalho final

No início do meu estágio propuseram-me que no final desse mesmo estágio apresentasse à equipa dos SF um artigo científico à minha escolha. O facto de serem artigos bastante complexos e diferentes daqueles que estávamos habituados a lidar fez com que se tornasse um enorme desafio. O artigo por mim escolhido estava relacionado com o carcinoma urotelial e intitulava-se “*The emerging role of PD-1/ PD-L1-Targeting Immunotherapy in the treatment of metastatic urothelial carcinoma*”. O facto de este artigo estar relacionado com temas com os quais não estava inteirada, fez com que tivesse de fazer um grande trabalho de pesquisa antes de começar a analisar o artigo, principalmente na área da imunoterapia e dos ensaios clínicos. Foi muito gratificante, na medida em que aumentei o meu conhecimento científico nestas áreas, o que me veio ajudar, posteriormente, na pesquisa de artigos e na sua compreensão para a minha monografia, visto que o meu tema estava em grande parte relacionado com este assunto.

No final do estágio tive a oportunidade de poder apresentar este tema à restante equipa, à qual tenho de agradecer pela ajuda que sempre me deram em todo o processo.

3.4. Ameaças

3.4.1. Distanciamento entre o doente e o farmacêutico

Apesar do avanço que tem sido feito para diminuir a distância entre os vários profissionais de saúde, ainda existe uma lacuna neste sentido, na medida em que o FH ainda não participa nas visitas médicas dos diferentes serviços do hospital. O facto de isto não acontecer, pode dificultar o seu trabalho, na medida em que seria uma mais valia para o doente se o FH pudesse estar presente e fosse implementado um sistema de reconciliação terapêutica. O FH tem como responsabilidade a validação das prescrições que o médico faz, o que significa que assume a responsabilidade dos medicamentos que irão ser integrados no esquema terapêutico e que, conseqüentemente, irão para as enfermarias. No entanto, esta validação é feita por via informática, com as informações partilhadas pelos profissionais de saúde, as quais nem sempre estão atualizadas e completas, o que dificulta a avaliação por parte do farmacêutico e compromete o seu trabalho e a toma de decisões importantes.

Na minha opinião, é imprescindível a colaboração entre os vários profissionais de saúde, embora o FH ainda não tenha conquistado o seu devido e importante lugar na equipa multidisciplinar.

4. CONCLUSÃO

Este estágio, apesar de curto, foi uma experiência enriquecedora, que me permitiu contactar com uma nova realidade profissional até então desconhecida. O contacto com as diferentes áreas, a aplicação prática dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, os vários desafios que me foram propostos foram uma mais valia para a minha formação. A colaboração da equipa multidisciplinar, na qual estive integrada durante dois meses é, sem dúvida, fundamental para a realização de um bom trabalho.

A diversidade desta profissão remete para uma constante atualização dos FH, para uma formação contínua de modo a adquirir competências para os novos desafios que surgem com o avanço da ciência, de modo a conseguir dar resposta e prestar os melhores cuidados de saúde aos doentes, de modo eficaz e seguro.

Apesar do papel do FH ainda não ter o devido reconhecimento, é necessário que se mude a consciencialização dos vários profissionais de saúde, para que se possa trabalhar em conjunto, partilhar ideias, com a finalidade de melhoria da qualidade de saúde do doente, assim como dos serviços prestados à comunidade. No entanto, ainda há um longo caminho a percorrer.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BROU, M. H. L., FEIO, J. A. L., MESQUITA, E., RIBEIRO, R. M. P. F., BRITO, M. C.M., CRAVO, C., & PINHEIRO, E. (2005). - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério Da Saúde, 1969. [Consultado a 21 junho de 2018]
2. **Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica** [Consultado a 21 junho de 2018]
Disponível na *Internet*: <http://www.chln.pt/index.php/servicos-de-apoio/apoio-clinico/gestao-tecnico-farmaceutica>
3. **Regulamento Interno do CHLN - 23.03.2009** [Consultado a 20 junho de 2018]
Disponível na *Internet*: http://www.chln.pt/media/k2/attachments/administracao/regulamentos/Regulamento%20Interno%20do%20CHLN_23.03.2009.pdf
4. **Decreto-Lei 23_2008 - Criação do Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE** [Consultado a 20 junho de 2018] Disponível na *Internet*: http://www.chln.pt/media/k2/attachments/administracao/legislacao/Decreto-Lei%2023_2008%20-%20Criao%20do%20Centro%20Hospitalar%20Lisboa%20Norte%20EPE.pdf

CAPÍTULO III

**Imunoterapia na doença inflamatória intestinal –
conceitos atuais e perspectivas futuras**

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADA – Anticorpos Antifármaco, do inglês “*Anti-Drug Antibody*”
- AINES – Anti-Inflamatórios Não Esteroides
- APC – do inglês “*antigen-presenting cells*”
- ASCA – Anticorpo Cerevisiae Anti-Saccharomyces
- COX-2 – Cicloxigenase 2
- CU – Colite Ulcerosa
- DC – Doença de Crohn
- DII – Doença Inflamatória Intestinal
- EMA – do inglês “*European Medicines Agency*”
- FDA – “*Food and Drug Administration*”
- GI – Gastrointestinal
- IFN- γ – Interferão γ
- IATG16L* – do inglês “*Autophagy-related 16 like 1*”
- IL – Interleucina
- IL23R* - Recetor da Interleucina 23
- iNOS – Forma Indutível da Sintase do Óxido Nítrico
- IRGM* – do inglês “*Immunity-related GTPase family M protein*”
- JAK – do inglês “*Janus Kinase*”
- MAdCAM-I – do inglês “*Mucosal Vascular Addressin Cell Adhesion Molecule 1*”
- MT – Monitorização Terapêutica
- NF- κ B – Fator Nuclear kappa B, do inglês “*Nuclear Factor kappa B*”
- NK – do inglês “*Natural Killers*”
- NOD2* – do inglês “*Nucleotide-binding Oligomerization domain-containing protein 2*”
- PAMP* – Padrões Moleculares Associados a Patógenos
- pANCA – Anticorpo Citoplasmático Antineutrófilo Perinuclear
- PCR – Proteína C-reativa
- PRR – do inglês “*Pattern Recognition Receptors*”
- ROS – Espécies Reativas de Oxigénio, do inglês “*Reactive Oxygen Species*”
- STAT – do inglês “*Signal Transducer and Activator of Transcription*”
- TLR – do inglês “*Toll-like*”
- TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α , do inglês “*Tumour Necrosis Factor α* ”
- Treg – Células T reguladoras

RESUMO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII), onde se inclui a Doença Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU), tem vindo a afetar cada vez mais pessoas a nível mundial. Como tal, é fundamental o estudo da patogénese e progressão destas doenças, e a procura de novos tratamentos ou uma utilização mais eficiente dos fármacos atualmente disponíveis.

Atualmente, entre as moléculas desenvolvidas mais promissoras encontra-se uma nova geração de Biológicos, com novos alvos terapêuticos. O seu desenvolvimento tenta assim ultrapassar algumas das limitações de utilização dos Biológicos anti-TNF. Foram já aprovados o *Vedolizumab*, do grupo das anti-integrinas, para a DC e a CU, e o *Ustekinumab*, antagonista da IL-12 e IL-23, para a DC. Outros Biológicos, com diferentes alvos terapêuticos, estão ainda nas últimas fases de desenvolvimento, nomeadamente o *Risankizumab*, o *Brazikumab* e o *Minikizumab* para a subunidade p19 da IL-23, ou o *Filgotinib* e o *Upadacitinib* inibidores das JAK. É, no entanto, crucial reduzir os custos associados a esta terapêutica, uma das grandes limitações da sua utilização generalizada. Com a queda das patentes, tem surgido a oportunidade de desenvolvimento de fármacos Biossimilares, estando em curso inúmeros estudos sobre estes.

Com este trabalho, fica clara a necessidade de repensar as estratégias de tratamento da DII, favorecendo a implementação de tratamentos mais eficazes em fases mais precoces da doença, atuando em alvos terapêuticos mais específicos, e adotando uma abordagem individualizada com uma estreita monitorização terapêutica em cada doente. O objetivo é, por isso, atingir a remissão mais rapidamente para aumentar a qualidade de vida destes doentes.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Colite Ulcerosa; Biológicos; *Vedolizumab*; *Ustekinumab*; Biossimilares.

ABSTRACT

The Inflammatory Bowel Disease (IBD), which includes Crohn's Disease (DC) and Ulcerative Colitis (UC), has been affecting more and more people worldwide. Therefore, it is essential to study the pathogenesis and progression of these diseases, and the search for new treatments or a more efficient use of the currently available drugs.

Currently, among the most promising molecules developed is a new generation of Biologicals, with new therapeutic targets. Its development thus attempts to overcome some of the limitations of using anti-TNF Biologics. *Vedolizumab*, from the group of anti-integrins, has already been approved for CD and CU, and *Ustekinumab*, an antagonist of IL-12 and IL-23, for DC. Other Biologicals, with different therapeutic targets, are still in the last stages of development, namely *Risankizumab*, *Brazikumab* and *Minikizumab* for the p19 subunit of IL-23, or *Filgotinib* and *Upadacitinib* inhibitors of JAK. It is however crucial to reduce the costs associated with this therapy, one of the major limitations of its widespread use. With the fall of patents, the opportunity has arisen to develop Biosimilars drugs, and numerous studies are underway on these.

With this work, it is clear the need to rethink the treatment strategies of IBD, favoring the implementation of more effective treatments at earlier stages of the disease, acting on more specific therapeutic targets, and adopting an individualized approach with close therapeutic monitoring in each patient. The goal is therefore to achieve remissions quickly in order to increase the quality of life of these patients.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Crohn's disease; Ulcerative Colitis; Biologics; *Vedolizumab*; *Ustekinumab*; Biosimilar.

I. INTRODUÇÃO

A inflamação é a primeira resposta biológica do sistema imune perante infecções ou lesões, no entanto, quando estas se tornam persistentes, podem levar a doenças inflamatórias crônicas. É o caso da Doença Inflamatória Intestinal (DII), a qual engloba um conjunto de doenças inflamatórias crônicas e progressivas do trato gastrointestinal (GI), onde se incluem a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU). Contudo, a sua causa continua ainda desconhecida, assim como a sua progressão, que continuam imprevisíveis ¹. Atualmente, afeta milhares de pessoas no mundo e, por isso, investigar as suas causas e o seu possível tratamento é uma necessidade, de modo a melhorar a qualidade de vida dos doentes. Para mais, a sua incidência e prevalência têm aumentado nos países industrializados e, neste momento, é considerada como um grave problema de saúde pública ². Assim sendo, é crucial analisar, ou até mudar, as práticas atuais de tratamento desta doença, de modo a ultrapassar limitações como a falta de efetividade e efeitos adversos de certos fármacos utilizados atualmente. É urgente a introdução de novas abordagens à terapêutica, que incluam uma intervenção mais rápida e individualizada, atuando em alvos terapêuticos específicos e com uma estreita monitorização dos doentes. Tais alterações poderão vir a melhorar a qualidade de vida destes doentes, diminuindo o desenvolvimento de lesões intestinais, complicações e a necessidade de hospitalizações e cirurgia ³.

Nesta monografia será dada uma grande importância ao tratamento desta doença com fármacos biológicos de nova geração, em monoterapia e terapia combinada, assim como do seu mecanismo de ação e alvo terapêutico. Por outro lado, serão apresentadas abordagens terapêuticas mais recentes (*top-down*) face à perspectiva atual, e a monitorização da terapêutica individualizada, que toma agora um outro patamar. Será também abordada a utilização de biossimilares, que poderá vir a dar solução a uma das grandes limitações na utilização dos fármacos biológicos, que é a questão financeira, pois são terapias muito dispendiosas e que requerem grande investimento.

2. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A DII é um conjunto de doenças crônicas e recidivantes do trato GI, caracterizadas por uma resposta imune exacerbada face a um estímulo usualmente inócuo. Essa resposta é caracterizada por um aumento da produção de mediadores pro-inflamatórios, responsáveis pela manutenção e exacerbação da resposta inflamatória ⁴.

A DII compreende, essencialmente a DC e a CU, que diferem quanto à localização anatómica que afetam, assim como do grau de envolvimento da parede do intestino. A DC pode afetar qualquer parte do trato digestivo (da boca até à região anal), e atingir toda a parede do órgão, tratando-se assim de um processo transmural ⁵. Neste caso, a inflamação é segmentada, ou seja, tem zonas não afetadas entre as áreas afetadas ⁶. No caso da CU, afeta essencialmente a mucosa do intestino grosso e a lesão inflamatória é contínua ^{5,6}.

A severidade dos sintomas está normalmente relacionada com a extensão da lesão, podendo estes persistir durante semanas a meses ⁷. Alguns sintomas são comuns a ambas as doenças, estando dependentes da zona afetada, podendo incluir diarreia, dor abdominal, febre e obstrução do intestino ⁶.

2.1. Epidemiologia

Apesar da DII ter já sido considerada uma doença rara, tal não se verifica atualmente. Pelo contrário, a sua incidência e prevalência têm aumentado consideravelmente nas últimas décadas a nível mundial, quer em adultos como em crianças ⁸.

A incidência e prevalência da DII podem variar mediante a área geográfica, como apresentado na (**Fig 1**), a sua expressão acentua-se mais nos países do norte da Europa e América do Norte ^{5,7}. Na Europa, a DC afeta cerca de 12,7 por 100.000 pessoas/ano, e a CU afeta cerca de 24,3 por 100.000 pessoas/ano. Na América do Norte os valores eram cerca de 20,2 por 100.000 pessoas/ano para a CD e 19,2 por 100.000 pessoas/ano para a CU, sendo estes valores mais elevados que na Europa. Na Ásia e no Oriente Leste verifica-se uma incidência muito inferior, afetando cerca de 6,3 por 100.000 pessoas/ano para CU e 5,0 por 100.000 pessoas/ano para a DC ⁹. No entanto, análises temporais demonstram uma tendência para o aumento destes valores também nestes países, que pode ser correlacionada com fatores ambientais, alterações do estilo de vida, desenvolvimento socioeconómico e grau de urbanização ^{1,9}.

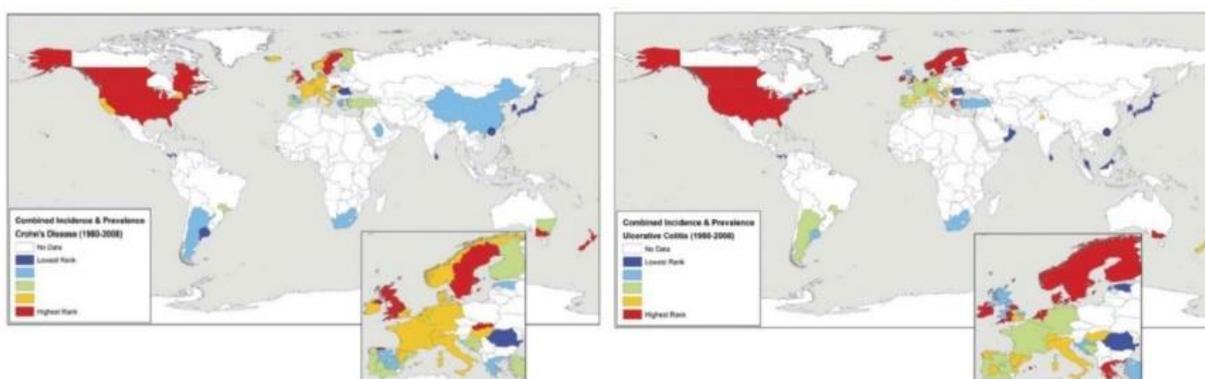


Figura 1: Epidemiologia da DII. A figura apresenta a incidência e prevalência da DC (à esquerda) e da CU (à direita), entre os anos 1980 e 2008. Do azul para o vermelho representa uma taxa crescente de incidência e prevalência da doença. (Adaptado de M’Koma, A. E. ⁴⁹)

2.2. Etiopatogénese

A etiologia da DII ainda não está completamente esclarecida, no entanto, muitos estudos sugerem que a combinação de fatores ambientais, microbiológicos, genéticos e imunológicos possam ser responsáveis pelo desenvolvimento desta doença, o que justifica a sua natureza multifatorial ^{1,6,10}.

Atualmente pensa-se que a DII resulta de uma resposta imunitária descontrolada contra um fator ambiental ou alteração da flora intestinal, em indivíduos geneticamente suscetíveis ⁷. Assim, há uma perda da homeostase intestinal e dos mecanismos de tolerância para com a flora intestinal normal, ficando a função da barreira intestinal poderá ficar igualmente comprometida (**Fig 2**) ^{4,11,12}.

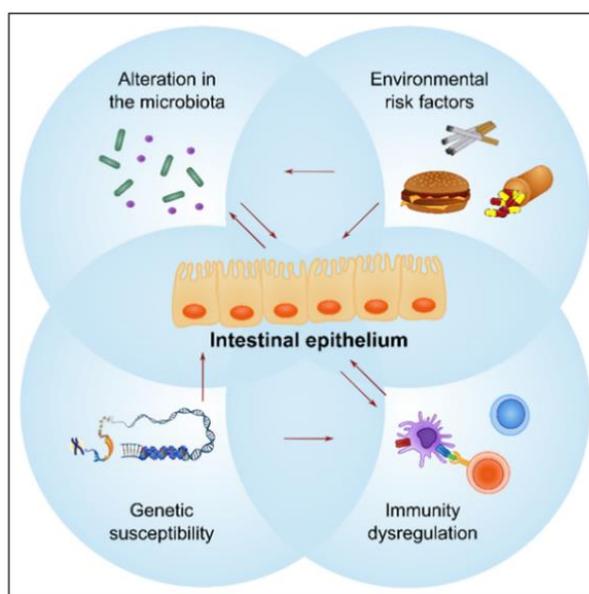


Figura 2: Fatores envolvidos na patogênese da DII. A integridade do epitélio intestinal pode estar relacionada com fatores ambientais, com o microbioma, com a resposta imune e com a suscetibilidade genética. O conjunto destes fatores influencia de forma crucial a homeostase intestinal. (Retirado de Pereira, S. R. ¹³)

2.2.1. Fatores Genéticos

Com o avanço das metodologias de análise genética, tem sido possível avaliar a associação de várias mutações ao desenvolvimento da DII. Apesar da grande heterogeneidade genética, foram já identificados cerca de 200 locis de risco associados com a DC, com a CU ou com ambas ^{14,15}. Muitos deles incluem regiões envolvidas no controlo da expressão de genes que regulam funções de defesa cruciais, como a autofagia, a permeabilidade da barreira epitelial e a ativação da resposta ao stress do retículo endoplasmático. Consequentemente, mutações nessas regiões poderão assim influenciar a resposta imune inata e/ou adaptativa ^{14,15}.

Entre as mutações mais comuns encontram-se variantes genéticas como o *Nucleotide-binding Oligomerization domain-containing protein 2* (NOD2), o *Autophagy-related 16 like 1* (ATG16L), o *Immunity-related GTPase family M protein* (IRGM) e o *Recetor da Interleucina 23* (IL23R). O único que é comum à DC e à CU é o IL23R, sendo que os restantes são específicos da DC ^{7,14}. Apesar do risco acrescido que estas mutações aportam, não significa necessariamente que a doença se irá manifestar. No entanto, quanto mais mutações estiverem presentes, maior o risco de desenvolvimento a doença, especialmente em indivíduos mais novos e com uma progressão mais preocupante ¹⁵.

2.2.2. Fatores Ambientais

Acredita-se atualmente que o risco genético para o desenvolvimento da DII tem vindo a ser sobre-estimado em detrimento dos fatores que condicionam a expressão desses mesmos genes. A epigenética na DII tem levado ao desenvolvimento de vários estudos que demonstram o impacto de fatores ambientais na expressão desses genes, nomeadamente hábitos tabágicos (apenas na DC), elevado consumo de alimentos processados, ricos em gorduras e açúcar, ou até a utilização de antibióticos que pode levar à alteração da composição do microbioma ⁷.

Outros estudos apontam ainda para a hipótese higiénica, especialmente em regiões mais desenvolvidas e industrializadas, onde o aumento das condições sanitárias poderá limitar a capacidade de resposta do sistema imune do organismo a corpos estranhos pela menor exposição a microorganismos ^{1,7,9}.

2.2.3. Microbioma

Os fatores ambientais podem, de facto, levar a alterações profundas do microbioma, as quais podem contribuir para o desenvolvimento da DII. Como prova disso, têm-se verificado profundas alterações no perfil microbiano da flora intestinal destes doentes, quer na sua composição e propriedades ¹⁶. Entre a variedade de disbioses encontradas nestes doentes, parece ocorrer com frequência uma diminuição da diversidade de espécies, especialmente em termos de *Firmicutes*, e um aumento de bactérias da classe *Gammaproteobacteria* ¹⁷. A diminuição de certas bactérias residentes poderá possibilitar a colonização por espécies patogénicas, nomeadamente de espécies aderentes e invasivas de *Escherichia coli* ¹⁸. Assim sendo, sabendo que a composição do microbioma é dinâmica e pode ser modificada, é crucial que este tema seja estudado pormenorizadamente, para que seja possível prevenir o desenvolvimento de doenças inflamatórias.

A permeabilidade seletiva da barreira intestinal é outro aspeto fundamental para prevenir a ativação de respostas imunológicas face à flora intestinal residente. Para isso, a barreira intestinal tira partido de vários mecanismos, onde se incluem uma camada de células epiteliais, uma resposta imune adequada e a produção de uma camada de muco. A presença de *tight junctions* nas células epiteliais, proteínas transmembranares e moléculas de adesão juncional, contribuem para manter a estrutura física da barreira e a sua permeabilidade. Quando a barreira é destruída ou a sua permeabilidade é alterada, pode haver a penetração de bactérias na camada da mucosa, levando assim ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória ¹⁹.

Assim, alterações do microbioma intestinal e/ou disfunção da barreira epitelial estão assim associadas com o início da DII ou com possíveis recidivas da doença ¹.

2.2.4. Sistema Imunitário

O sistema imune inato é a primeira linha de defesa contra infeções e exerce um papel crucial na iniciação da resposta imune adaptativa. No GI estão presentes vários mecanismos do sistema imune inato (células epiteliais intestinais, macrófagos/monócitos, neutrófilos, células dendríticas e *natural killers*) e do sistema imune adaptativo (células T, células B e seus mediadores inflamatórios como as citocinas e quimiocinas) ^{2,6,20}.

Em indivíduos saudáveis, as defesas inatas conferem uma resposta inicial rápida para localizar e eliminar agentes patogénicos. Para complementar esta resposta inicial, é iniciada uma resposta adaptativa, mais específica e com capacidade de memória. Macrófagos e células dendríticas desempenham um papel fundamental na regulação destas respostas, atuando como células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês *Antigen-Presenting Cells*) a células T e produzindo mediadores celulares como as citocinas ²¹. Consequentemente, uma desregulação da resposta imune pode conduzir a uma inflamação intestinal crónica. De facto, como anteriormente mencionado, vários genes que conferem suscetibilidade para o desenvolvimento da DII encontram-se relacionados com o sistema imunitário, como é o case de defeitos nos mecanismos de autofagia, na barreira intestinal e vias de sinalização das células T ²².

A inflamação intestinal crónica resulta, por isso, de uma produção descontrolada de mediadores inflamatórios, como as citocinas e espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *Reactive Oxygen Species*), especialmente por linfócitos T *helper* (Th1, Th2, Th17 and Th22), em detrimento de mecanismos de tolerância como as células T reguladoras (Treg) ⁶. As citocinas podem ser classificadas como anti-inflamatórias e pró-inflamatórias e são a chave para o controlo da regulação e diferenciação das células T e, consequentemente, para o controlo da resposta inflamatória.

2.3. Resposta Inflamatória

O desenvolvimento da resposta inflamatória é, então, o resultado da ativação das defesas imunitárias inatas em resposta a estímulos nefastos, quer substâncias químicas, patogéneos, lesões ou stress metabólico. Atualmente sabe-se que a inflamação é mediada por vários mecanismos, no entanto, um dos mais relevantes tem por base a ativação dos *Pattern Recognition Receptors* (PRR). Estes recetores, dos quais se podem destacar os recetores *NOD-like* e *Toll-like* (TLR), têm a capacidade de reconhecer padrões moleculares associados a patogéneos (PAMP) e iniciar vias de sinalização celular inflamatórias. Estas vias são normalmente cascatas de fosforilação que induzem a transcrição de genes que iniciam a resposta inflamatória, induzindo a produção de largas quantidades de mediadores inflamatórios. Quando as APC perdem a capacidade de reestabelecer a homeostase inicial, a resposta inflamatória torna-se exagerada e crónica, como o que acontece na DII ²³.

2.3.1. Vias de Sinalização Celular

A ativação de PRR em APCs induz a produção de IL-23 que induz um aumento da resposta de células Th1 e Th17. Estas, por sua vez, respondem com a produção de Interferão gama (IFN- γ), IL-17 e IL-22. O IFN- γ é particularmente relevante, uma vez que recruta e promove a adesão de leucócitos, e estimula a produção de outros mediadores inflamatórios e de morte celular, através da via de sinalização celular das *Janu Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/STAT) ²³.

Também a IL-17 aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-6 e o Fator de Necrose Tumoral alpha (TNF- α). A elevada expressão de TNF- α pode resultar na destruição da barreira epitelial, na iniciação da apoptose e a iniciação da secreção de quimiocinas, através da via de sinalização celular do Fator Nuclear kappa B (NF- κ B) ^{2,6,20,23}.

Para além dos mediadores inflamatórios já mencionados, ocorre igualmente uma produção exagerada de ROS na DII, principalmente por macrófagos e por células epiteliais intestinais, levando assim a stress oxidativo, outro fator que agrava a progressão desta doença. Os ROS são instáveis e a sua alta reatividade faz com que ocorra peroxidação e destruição oxidativa de DNA e proteínas ^{2,6}.

A. Via de Sinalização das JAK/STAT

Um grande número de citocinas, moduladores cruciais no processo inflamatório, atua através da via de sinalização celular das JAK/STAT. A família das JAK compreende quatro proteínas tirosina-quinase – JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 ^{24,25}. Quando se inicia a ativação desta via, pela ligação com citocinas inflamatórias ao recetor transmembranar específico, ocorre a dimerização deste, aproximando duas JAK que se fosforilam mutuamente. Este evento leva à ativação das JAK que, por sua vez, ativam subunidades (STAT 1-6) também por fosforilação. Quando STATs ativadas dimerizam, ocorre a sua translocação para o núcleo, onde se ligam às regiões do promotor dos genes (Fig 3). Cada tipo de JAK é ativado em pares e as diferentes combinações são associadas com diferentes domínios intracelulares dos recetores de citocinas ^{25, 26, 27}. A ativação descontrolada da via das JAK/STAT tem sido implicada na patogénese de várias doenças inflamatórias, incluindo a DII ²⁴.

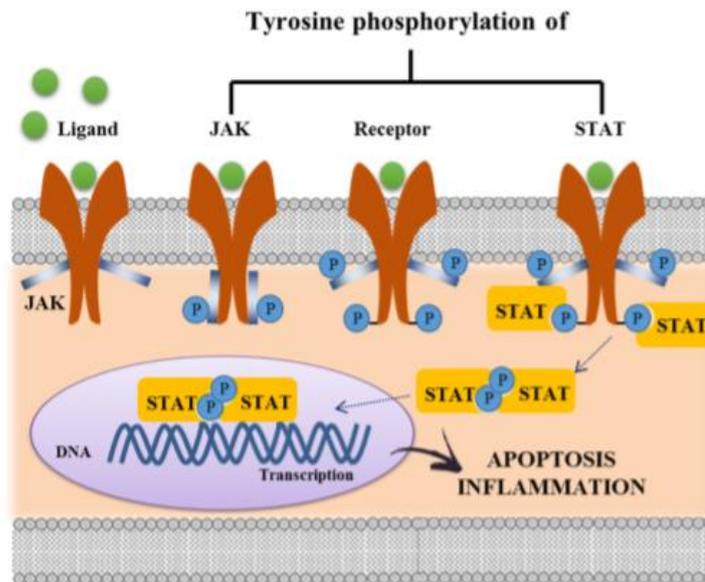


Figura 3: Via de Sinalização das JAK/STAT. Após a ligação do ligando, as JAK associadas ao recetor vão ser ativadas e vão fosforilar resíduos específicos de tirosina. Este evento, leva ao recrutamento das STAT específicas, sendo também estas fosforiladas. Dá-se a sua libertação do recetor e são translocados até ao núcleo, onde se ligam a genes alvo, iniciando a sua transcrição (Adaptado de Vezza, T. ⁶).

B. Via de Sinalização do NF-κB

O NF-κB é um fator de transcrição capaz de promover a expressão de mais de 150 genes, relacionados com processos como a apoptose e a regulação da inflamação ². Quando ativado de forma exagerada influencia largamente a inflamação da mucosa intestinal na DII, sendo muitas vezes correlacionado com a severidade da doença. Deste modo, a inibição desta via de sinalização parece ser uma estratégia terapêutica relevante ²⁸.

Em condições ditas normais, o NF-κB encontra-se no citoplasma sequestrado por uma proteína inibitória do fator κB alpha (IκB-α). Como resposta a certos estímulos, ocorre a sua fosforilação devido à ativação do complexo enzimático cinase do IκB-α (IKK), levando à sua degradação no proteossoma. Desta forma, o NF-κB fica livre e capaz de se translocar para o núcleo, onde se irá ligar a sequências específicas de DNA e promover a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória (**Fig 4**). Entre os genes ativados por esta via encontram-se genes que codificam citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1 e IL-8) e enzimas pró-inflamatórias, como a ciclooxigenase-2 (COX-2) e a forma indutível da sintase do óxido nítrico (iNOS) ²⁹.

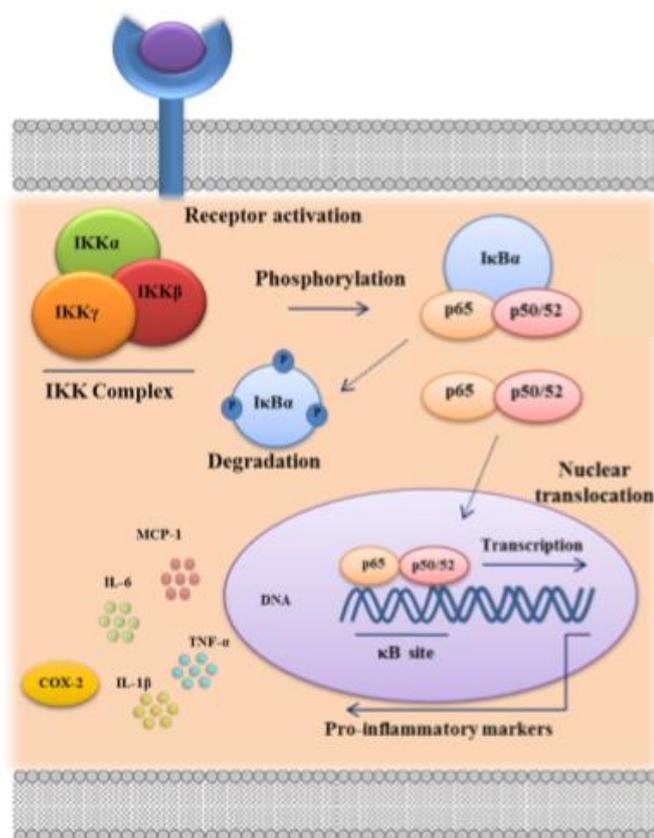


Figura 4: Via de Sinalização do NF-κB. Após um estímulo inflamatório, ocorre a ativação do complexo IKK, que fosforila o inibidor IκB-α, libertando o fator de transcrição NF-κB. O dímero ativo é então capaz de translocar para o núcleo, onde se liga às sequências genéticas alvo, induzindo a expressão de mediadores pró-inflamatórios. (Adaptado de VEZZA, T. 6).

2.4. Terapêutica Atual

Uma vez que a DII ainda não tem cura, os objetivos terapêuticos devem acompanhar a evolução da doença de forma a reduzir eficazmente a sua progressão. Atualmente pensa-se que monitorizar a redução da lesão na mucosa do trato GI, para além da redução dos sintomas, correlaciona-se com melhores resultados a longo prazo. Desta forma, é necessário escolher as intervenções terapêuticas mais eficazes em cada fase da doença ³⁰.

O tratamento farmacológico atual consiste numa pirâmide terapêutica com base nos aminossalicilatos, seguindo-se os corticosteroides, imunossuppressores e, por fim, nos fármacos biológicos (**Fig 5**).

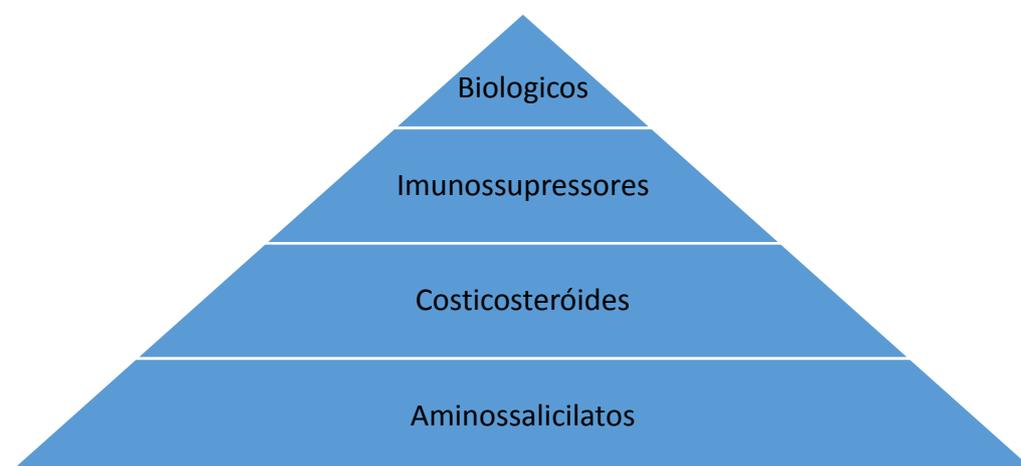


Figura5: Pirâmide Terapêutica. Esquema de tratamento atual da DII, com base nos aminossalicilatos e a culminar nos Biológicos.

Os Aminossalicilatos são responsáveis pela indução e manutenção da remissão na CU leve a moderada. Dentro deste grupo, a *Sulfassalazina* apenas permite a indução e não a manutenção da remissão na DC ³¹. No grupo dos Corticosteroides, onde se incluem a *Prednisolona* e a *Prednisona* (primeira geração) e a *Budesonida* (segunda geração) são agentes de indução de remissão. No grupo dos Imunossupressores encontram-se as *Tiopurinas* e o *Metotrexato*. Enquanto as *Tiopurinas* são utilizadas para manutenção da remissão da DII, o *Metotrexato* é utilizado para a indução e manutenção da remissão da DC. Quer as *Tiopurinas* quer o *Metotrexato* podem ser utilizados para prevenir a imunogenicidade dos fármacos biológicos ³¹.

No topo da pirâmide encontram-se os fármacos Biológicos, mais especificamente, os antagonistas do TNF, que incluem o *Infliximab*, o *Adalimumab*, o *Golimumab* e o *Certolizumab*. Estes permitem a indução e manutenção da terapia, a diminuição da exposição aos corticosteroides e a promoção da cicatrização da mucosa. No entanto, a percentagem de resposta ainda é um muito variável, podendo haver perda de resposta, a qual se deve, em grande parte, à elevada imunogenicidade, ou seja, à elevada produção de anticorpos contra o fármaco (ADA, do inglês *Anti-Drug Antibodies*) ³¹. Por outro lado, a sua administração tem sido limitada devido aos elevados custos desta terapêutica. Este cenário, poder-se-á vir a alterar nos próximos anos, uma vez que a queda destas patentes irá permitir a utilização de biossimilares desses fármacos e, assim, reduzir o elevado investimento que o sistema de saúde tem de suportar ³¹.

2.4.1. Principais Limitações

O objetivo deste tratamento farmacológico parte muito pela indução e manutenção dos períodos de remissão da doença, evitando recidivas e tratando possíveis complicações intestinais e extraintestinais. No entanto, estas terapias são acompanhadas de muitos efeitos adversos, diminuindo a adesão à terapêutica e, por isso, é fundamental o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. É nessa perspectiva que surgem novos Biológicos, com diferentes mecanismos de ação e alvos terapêuticos e que estão a ser integrados em ensaios clínicos, alguns deles já em fase III ³¹.

3. PERSPECTIVAS FUTURAS NO TRATAMENTO DA DII

Apesar da vasta investigação científica dedicada ao tratamento da DII, incluindo o investimento no desenvolvimento de fármacos biológicos, ainda não existe nenhuma cura para esta doença, e muitos dos tratamentos utilizados apresentam baixa eficácia ou efeitos adversos que impedem a sua utilização prolongada. Em cenários mais graves, a progressão da doença pode levar ao desenvolvimento de complicações graves, como o cancro colorectal, e levar à necessidade de procedimentos cirúrgicos invasivos ^{3,31}.

É neste contexto que surge a necessidade de analisar o cenário atual, para que, de futuro, os profissionais de saúde possam intervir de uma forma mais rápida e eficaz, de modo a ultrapassar estas limitações. Assim sendo, surge uma mudança dos objetivos do tratamento da DII e, com ela, uma mudança relativamente às estratégias usadas para gerir esta doença. Possíveis estratégias poderão passar por uma intervenção mais precoce, visando objetivos terapêuticos mais específicos, numa abordagem mais individualizada e uma monitorização mais rigorosa. O desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas mais eficazes e seguras não pode igualmente ser descurado. Estas mudanças têm como objetivo diminuir os danos intestinais, as complicações intestinais e extraintestinais, as cirurgias e as hospitalizações, aumentando assim, a qualidade de vida destes doentes ³.

3.1. Intervenção mais Precoce

Para se alcançarem os melhores resultados no controlo da DII é necessário modificar o curso natural da doença intervindo nos seus estádios iniciais e assim evitar o seu desenvolvimento. Tendo isto em consideração, a pirâmide terapêutica atual poderá não ser a forma mais eficaz de controlar a doença, tendo em consideração que os aminossalicilatos apenas conseguem atuar em episódios de inflamação moderada. De facto, em doentes que desenvolvem a doença mais cedo, com um prognóstico mais complicado ou refratários aos tratamentos convencionais, é atualmente recomendada a utilização precoce de fármacos biológicos e imunossuppressores (abordagem *top-down*) ^{32,33}. Nesse sentido, poderá ser vantajoso um reescalamento na pirâmide terapêutica ou uma

intensificação na abordagem terapêutica adotada, uma vez que a administração de biológicos e imunossuppressores no estágio inicial da doença tem demonstrado uma eficácia superior na cicatrização da mucosa, indução da remissão e prevenção do número de hospitalizações ^{3,31}.

Apesar das vantagens em termos de eficácia dos fármacos biológicos, ainda não existem estudos suficientes relativamente aos seus efeitos adversos. Este facto, juntamente com os custos elevados destes fármacos, tem limitado a sua aplicabilidade à prática clínica ³. No entanto, uma estratificação dos doentes em subgrupos poderá levar à identificação daqueles que seriam beneficiados com esta terapêutica. Alguns dos parâmetros a utilizar poderiam ser a idade do início da doença, o uso anterior de corticosteroides, a presença de fístulas perianais, entre outros ^{3,31}.

3.2. Monitorização do Doente

Para além de uma intervenção mais precoce, é necessário acompanhar a progressão da DII utilizando os parâmetros que melhor caracterizem o estado da doença. Para isso, os profissionais de saúde necessitam de boas metodologias de avaliação, assim como bons biomarcadores, ou seja, que se correlacionem fortemente com a atividade da doença.

A avaliação clínica tem demonstrado, em vários casos, discrepâncias entre os sintomas manifestados pelos doentes e a avaliação da atividade inflamatória e os danos GI. Neste contexto, já se começa a utilizar uma escala métrica no caso da CU, o *Mayo score*, que permite avaliar a correlação da severidade da doença com os sintomas ³. Este método consiste em dar uma pontuação aos sintomas manifestados (frequência de defecação, presença de sangramento via retal), à aparência da mucosa na endoscopia e à avaliação médica relativamente à atividade da doença. Quanto maior for a pontuação final, mais severa será a doença ³⁴. No entanto, quer na CU e quer na DC, o parâmetro que melhor se correlaciona com o melhor controlo da doença parece ser a remissão da lesão, avaliada por endoscopia ou radiologia ³.

O uso de biomarcadores pode ser igualmente muito útil na avaliação da progressão da DII, podendo até detetar a inflamação residual. No entanto, não existindo ainda biomarcadores específicos da DII, estes não são suficientes para a avaliação da doença e otimização do tratamento *per si*, sendo sempre necessária a avaliação prévia por endoscopia/radiologia ³⁵. O uso de biomarcadores, ainda que inespecíficos, é muito importante pois refletem a inflamação e integridade da parede do intestino, e influenciam a farmacocinética de alguns fármacos. Entre os biomarcadores não específicos mais utilizados encontram-se a Proteína C-Reativa (PCR) e a Albumina, que permitem avaliar a progressão da doença ³⁶. Como biomarcadores mais específicos, utilizam-se o anticorpo citoplasmático antineutrófilo perinuclear (pANCA) na UC e o anticorpo cerevisiae anti-*Saccharomyces* (ASCA) na DC. No entanto, a presença apenas destes anticorpos não permite a

distinção entre UC e DC, sendo sempre necessário completar o diagnóstico com outros exames, nomeadamente imagiológicos³⁷.

3.3. Monitorização Terapêutica

A maior monitorização do doente abre portas a uma terapêutica mais personalizada, com a vantagem do profissional de saúde poder escolher rapidamente a melhor intervenção terapêutica a cada fase da doença. Com esta abordagem será possível monitorizar por exemplo a concentração dos fármacos na corrente sanguínea. Favorecendo a manutenção de doses mais constantes e eficazes, poder-se-á maximizar o benefício terapêutico. No entanto, devido às grandes diferenças fisiológicas entre doentes, a farmacocinética e a farmacodinâmica poderão apresentar uma variabilidade muito acentuada^{31,36}.

A monitorização da terapêutica (MT) é já realizada no caso de fármacos cuja margem terapêutica é estreita. Nesses casos, a dose administrada tem de estar de acordo com as variáveis específicas do doente (peso, superfície corporal, idade, altura e o sexo), assim como do fármaco (libertação e distribuição do fármaco, metabolismo e eliminação). Neste tipo de monitorização é necessário considerar também a influência de fatores como a hora de recolha das amostras, as dosagens, a imunogenicidade, a co-medicação, o estado clínico do doente e outras informações relevantes do fármaco em estudo³⁶.

Na DII são usadas duas abordagens diferentes de MT, a proactiva e a reativa. A monitorização proactiva é usada em doentes em remissão clínica, enquanto a reativa é usada em doentes que não respondem adequadamente à terapia. Ambas permitem a individualização da dose e a manutenção de concentrações séricas adequadas, uma vez que permite a adequação da dose ou do fármaco nos casos em que ocorra perda de resposta ao tratamento. Desta forma, a MT é uma ferramenta crucial, principalmente numa DII dinâmica, estando a MT proactiva associada com uma redução do risco de e de reações adversas^{3,38}.

3.4. Utilização de Fármacos Biológicos de Nova Geração

Ao longo dos anos, tem aumentado o conhecimento relativamente aos caminhos envolvidos na patogénese da DII, o que tem permitido o desenvolvimento de novas opções terapêuticas. Até há pouco tempo, os únicos fármacos biológicos utilizados eram os anti-TNF α . No entanto, têm apresentado elevadas percentagens de perda de resposta ao longo do tempo, assim como efeitos secundários indesejáveis^{39,40}. Num esforço contínuo para o desenvolvimento de novas moléculas, com alvos terapêuticos diferentes, foram já aprovados novos fármacos biológicos, como o

Vedolizumab e *Ustekinumab* ^{39,41}, estando muitos outros a ser avaliados, alguns deles na última fase dos ensaios clínicos. Para já, apresentam um perfil de eficácia e segurança muito promissor ^{31,42}.

Tabela I: Nova geração de Fármacos Biológicos com os respetivos alvos terapêuticos.

| GRUPO TERAPÊUTICO | ALVO | FÁRMACOS | FASE DE DESENVOLVIMENTO |
|---------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| Anti-Integrinas | Subunidade $\alpha 4\beta 7$ | <i>Vedolizumab</i> | Aprovado na DC e CU |
| Anti-Interleucinas | Subunidade p40 (IL-12/23) | <i>Ustekinumab</i> | Aprovado na DC; fase III na CU |
| | Subunidade p19 (IL-23) | <i>Risankizumab</i> | Fase III na DC |
| | | <i>Brazikizumab</i> | Fase IIb na DC |
| | | <i>Mirikizumab</i> | Fase II para a DC e CU |
| Anti-JAK | JAK-1/3 | <i>Tofacitinib</i> | Falhou na DC; sob revisão na CU |
| | JAK-1 | <i>Filgotinib</i> | Fase III para a DC e CU |
| | | <i>Upadacitinib</i> | Fase II para a DC e CU |

3.4.1. Biológicos Recentemente Aprovados

Entre os fármacos biológicos recentemente aprovados para o tratamento da DC e CU encontram-se o *Vedolizumab* e o *Ustekinumab*. O primeiro foi aprovado para ambas as doenças, enquanto o *Ustekinumab* foi apenas aprovado para a DC, estando ainda em fase III nos ensaios clínicos para a sua aplicação na CU ³¹.

A. *Vedolizumab*

O *Vedolizumab* é o primeiro anticorpo monoclonal IgG₁ humanizado que se liga à integrina $\alpha 4\beta 7$ humana, produzido em células do ovário do hamster chinês. É assim um anticorpo seletivo do intestino, pertencente ao grupo das anti-integrinas. O seu alvo terapêutico, a integrina $\alpha 4\beta 7$, é expressa especificamente por um subconjunto de linfócitos T residentes no trato gastrointestinal. Ao bloquear a interação entre a integrina $\alpha 4\beta 7$ com a molécula I de adesão da célula de adressina mucosal (MAdCAM-I, do inglês *Mucosal Vascular Addressin Cell Adhesion Molecule 1*), ou seja, a via principal de ativação destas células⁴³, o *Vedolizumab* é capaz de inibir a adesão e recrutamento de leucócitos para o tecido intestinal inflamado (**Fig 6**). Como resultado, ocorre a redução da inflamação sem interferir com outras vias extra-intestinais de inflamação responsáveis pela prevenção de infeções sistémicas ⁴⁰.

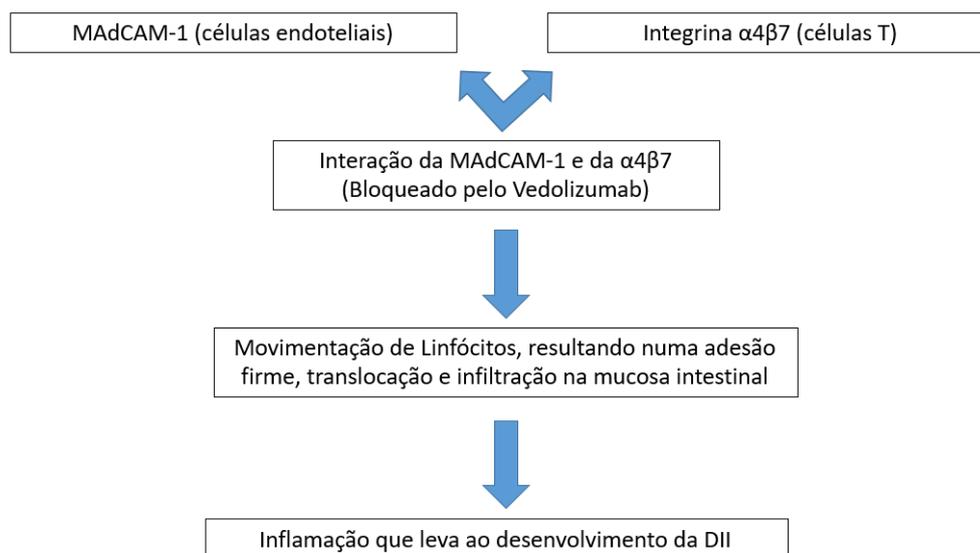


Figura 6: Mecanismo de ação do Vedolizumab. Sendo a interação da integrina $\alpha 4\beta 7$ com a MadCAM-1 importante para o desencadear da cascata inflamatória, é nesse passo que o Vedolizumab vai atuar, inibindo essa interação. (Adaptado de Singh, H., Grewal, N. ⁴³)

Este fármaco foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de adultos com CU ou DC moderada a severa, nos casos de resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes à terapia convencional ou à terapia com biológicos anti-TNF. Apresenta um perfil de eficácia e segurança favorável e promissor ³¹.

A eficácia do Vedolizumab foi avaliada com base em diversos fatores nomeadamente o nível de cicatrização da mucosa, a imunogenicidade, o uso prévio de outra terapêutica, a concentração de linha de base da albumina e a PCR ⁴¹. A imunogenicidade parece ser baixa, avaliando pelo baixo desenvolvimento de ADAs em doentes tratados com *Vedolizumab*, o que permite uma boa resposta ao tratamento, contrariamente ao que se sucedia com os anti-TNF ^{41,40}. Por outro lado, o uso prévio de biológicos anti-TNF parece influenciar de forma negativa a taxa de resposta ao *Vedolizumab*, uma vez que doentes sem tratamento prévio com outros biológicos respondem melhor ao tratamento com este novo fármaco, obtendo melhores resultados clínicos, maior taxa de remissão, assim como uma maior cicatrização da mucosa ⁴⁰.

B. Ustekinumab

O *Ustekinumab*, por sua vez, pertence ao grupo dos antagonistas da IL-12 e da IL-23, citocinas pró-inflamatórias que regulam as respostas inflamatórias específicas Th1 e Th17, respetivamente. É um anticorpo monoclonal IgG1κ totalmente humano, produzido por células de mieloma murino através de tecnologia de DNA recombinante. O mecanismo de ação deste fármaco tem como

objetivo o bloqueio da proteína p40, uma subunidade comum aos recetores da IL-12 e à IL-23 em células NK e T ³¹.

De uma forma resumida, estas citocinas são responsáveis pela ativação de via de sinalização celular inflamatória das JAK/STAT anteriormente descritas. A ligação da IL-12 e da IL-23 aos seus respetivos dímeros (p40-p35 para a IL-12 e p40-p19 para a IL-23) leva então à ativação das JAK que, por sua vez, ativam a sinalização das respetivas STAT. Esse processo promove a inflamação autoimune, com a consequente ativação dos linfócitos e a produção de elevadas quantidades de citocinas. Assim, ao bloquear a proteína p40, o *Ustekinumab* previne a ligação da IL-12 e da IL-23 aos seus recetores, inibindo as respostas inflamatórias específicas Th1 e Th17 ³⁹.

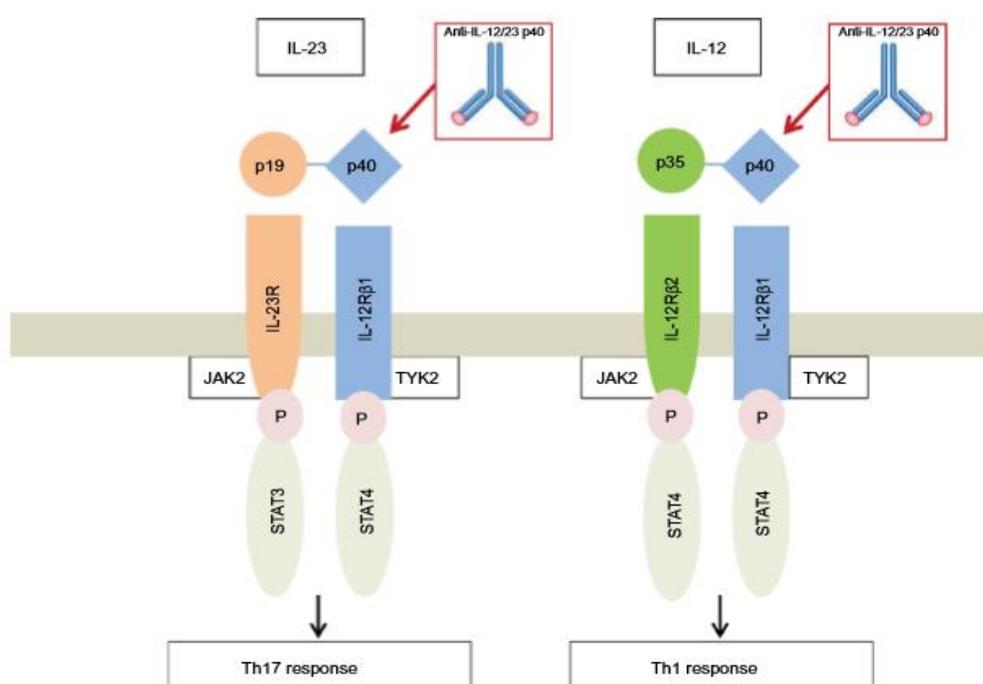


Figura 7: Mecanismo de ação do Ustekinumab. Este fármaco vai atuar através da ligação á subunidade p40, que é comum à IL-12 e à IL-23, bloqueando-a. Esta ação impede a ligação destas IL aos seus recetores e, conseqüentemente toda a cascata será inibida, diminuindo a resposta inflamatória Th1 e Th17. (Adaptado de JAUREGUI-AMEZAGA, A.³⁹)

Tal como o fármaco anterior, o *Ustekinumab* foi aprovado pela EMA e pela FDA, mas neste caso ainda apenas para o tratamento da DC moderada a severa, após ter mostrado eficácia na indução e manutenção da remissão clínica. Relativamente à CU, ainda se encontra em fase III dos ensaios clínicos, estando a ser avaliada a sua segurança e eficácia na indução e manutenção da UC moderada a severa ⁴². Também neste caso, o uso deste fármaco dirige-se a doentes adultos intolerantes aos biológicos anti-TNF ou à terapia convencional ou que tenham perdido resposta ao tratamento ³⁹.

À semelhança do que foi descrito para o *Vedolizumab*, a sua imunogenicidade parece ser baixa, com níveis de ADAs baixo, o que o torna vantajoso comparativamente aos fármacos anti-TNF ⁴¹. Por outro lado, a sua eficácia clínica parece ser igualmente superior em doentes sem exposição prévia a fármacos anti-TNF.

Sendo os efeitos adversos uma das grandes causas da falta de adesão por parte dos doentes, o facto de o *Ustekinumab* ter demonstrado uma diminuição do risco de infeções graves, comparativamente a outros agentes biológicos, torna-o um fármaco promissor ^{31, 39}. Apesar de tudo, existem ainda algumas ressalvas quanto à sua utilização, devido ao papel da IL-12 na sobrevivência de tumores e na defesa do hospedeiro contra patógenos intracelulares ⁴².

3.4.2. Biológicos em Desenvolvimento

O desenvolvimento de novos Biológicos tem aumentado de forma exponencial nos últimos anos. No entanto, muitos deles não conseguem passar as primeiras fases dos ensaios clínicos, quer seja devido à perda de resposta por parte dos doentes, quer seja pelos efeitos adversos graves associados à sua utilização. De forma a ultrapassar estes desafios, têm havido uma tentativa de encontrar alvos terapêuticos diferentes ou mais específicos.

A. Inibidores Específicos da IL-23

No seguimento dos estudos desenvolvidos com os *Ustekinumab* e das preocupações com a sua ação na IL-12, começou a ser investigado um outro fármaco, o *Risankizumab*. Este consiste num anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, que inibe especificamente a subunidade p19, inibindo assim apenas a sinalização da IL-23 ⁴².

Este novo anticorpo começou já a ser testado em doentes com DC moderada a severa, previamente expostos à terapêutica com anti-TNF, e encontra-se em fase III dos ensaios clínicos. Relativamente aos efeitos adversos, demonstrou ser similar ao placebo, o que remete para um bom perfil de segurança. Com o mesmo alvo terapêutico, mas em fases menos avançadas de ensaios clínicos, encontra-se também o *Brazikumab* (fase IIb na DC) e o *Mirikizumab* (fase II na DC) ³¹.

B. Inibidores das JAK

Outra abordagem terapêutica em estudo passa pela inibição das JAK, incluindo-se nesta categoria, o *Filgotinib*, o *Upadacitinib* e o *Tofacitinib*. O primeiro é um inibidor seletivo da JAK-1 e teve dados positivos nos ensaios clínicos de fase II na DC, na qual 47% dos doentes mostraram ter remissão clínica, enquanto no grupo de placebo foi apenas de 23%. Atualmente, encontra-se em fase III dos ensaios clínicos para a DC e para a CU ³¹.

O *Upadacitinib* é um inibidor seletivo da JAK-2 e encontra-se em fase II dos ensaios clínicos, também para a DC e para a CU ^{31,42}. Por sua vez, mostrou benefícios a nível endoscópico e clínico, relativamente aos grupos de placebo. No caso da DC, mostrou resultados favoráveis dependentes da dose ⁴². Este Biológico está a começar a ser estudado em fase III para a DC ³¹.

Relativamente ao *Tofacitinib*, é um inibidor seletivo da JAK-1 e da JAK-3 e teve resultados diferentes em cada uma das doenças. Encontra-se em fase III na CU, na qual mostrou uma maior remissão clínica relativamente ao grupo de placebo ³¹. No entanto não passou nos estudos de eficácia clínica na DC, devido aos efeitos adversos graves que demonstrou, o que levou à sua descontinuação para esta doença ⁴⁴. Na CU, também acabou por demonstrar alguns efeitos adversos e, por esse motivo, está sob revisão regulamentar na Europa e nos EUA ³¹.

A grande vantagem destes Biológicos é o facto de a sua administração ser oral e não intravenosa como os Biológicos anteriormente descritos, o que facilita a possibilidade de serem administrados em casa, sem ser necessária a administração em ambiente hospitalar.

3.4.3. Utilização Combinada de Biológicos

O desenvolvimento de novos fármacos Biológicos nos últimos anos tem conseguido resultados promissores em termos de eficácia e segurança. No entanto, a taxa de remissão clínica não é ainda a esperada. Uma estratégia para aumentar o número de doentes a responder positivamente aos tratamentos, passa também pela utilização combinada de Biológicos com fármacos já utilizados na clínica, como os Imunomoduladores e os Biológicos anti-TNF ⁴⁵.

A utilização deste tipo de abordagem requer, no entanto, um conhecimento profundo sobre o perfil de eficácia e segurança dos fármacos a utilizar. Deste modo, é necessário reunir todas as informações acerca destes fármacos, compilando dados referentes a experiências já publicadas, mesmo que em monoterapia ou quando estudados noutras doenças inflamatórias e imunes. Este conhecimento permitirá auxiliar na previsão dos possíveis efeitos desejados ou indesejados que possam trazer. Um dos primeiros estudos da terapia combinada avaliou um Biológico anti-TNF, o *Infliximab*, com um anticorpo recombinante humanizado anti-integrina $\alpha\beta 1$, o *Natalizumab*, no tratamento da DC. Encontra-se igualmente descrita a combinação de *Infliximab* com *Vedolizumab* em

doentes com DC luminal ativa, resultando num melhoramento dos sintomas. Mais recentemente, foi efetuado um estudo com a combinação do *Ustekinumab* com um anti-TNF, o *Infliximab* na DC e o *Adalimumab* na CU ⁴⁵. Na sua maioria, esta abordagem parece ser vantajosa, uma vez que demonstrou, para já, ter poucos efeitos adversos. No entanto, em alguns casos verificou-se uma regressão do processo terapêutico aquando da descontinuação de algum dos agentes biológicos, e apenas a sua reintrodução favorecia a recuperação do doente ⁴⁵.

. Isto significa que a combinação de agentes biológicos pode, de facto, ser uma boa opção terapêutica. No entanto, são necessários mais dados relativamente a este tópico ⁴⁵.

3.4.4. Desenvolvimento de Biossimilares

Tal como tem sido mencionado ao longo deste trabalho, os fármacos Biológicos apresentam ainda alguma resistência na sua implementação generalizada, tendo em consideração o elevado custo da terapêutica. Este investimento poderá ser ainda mais insustentável se, de facto, se implementar abordagens mais agressivas, como a *top-down*, em casos de DII mais severa. No entanto, com a queda das patentes dos primeiros Biológicos introduzidos, abre-se a oportunidade de desenvolver fármacos Biossimilares. Os Biossimilares trazem, por isso, uma nova oportunidade para facilitar o uso generalizado destes medicamentos, reduzindo os seus custos mas mantendo a sua eficácia clínica ^{46,47}.

A. Biológicos com Biossimilares Aprovados

Um medicamento biossimilar é, portanto, um medicamento Biológico similar a um outro Biológico que já tenha sido autorizada a sua entrada no mercado ⁴⁶. Estes medicamentos apenas podem ser comercializados após a expiração da patente do medicamento de referência ⁴⁷. Entre alguns dos Biológicos com Biossimilares já aprovados encontram-se o *Infliximab* e o *Adalimumab*.

O *Infliximab* possui já dois biossimilares, o primeiro aprovado em abril de 2016, cujos nomes são *CT-P13*, *Infliximab-dyyb* ou *Inflectra*; e o segundo aprovado em abril de 2017, cujos nomes são *SB2*, *Infliximab-adba* ou *Renflexis*. Ambos foram aprovados para as mesmas indicações e tiveram farmacocinética, eficácia, formação de ADA e efeitos adversos similares ao medicamento de referência ⁴⁸.

O *Adalimumab* também já possui dois Biossimilares, um aprovado em Setembro de 2016 e cujos nomes são *ABP-501*, *Adalimumab-atto* ou *Amjevita*; e o segundo foi aprovado em Agosto de 2017, cujos nomes são *Adalimumab-adbm* e *Cyltezo*. Assim como o *Infliximab*, demonstraram ter a mesma eficácia, segurança e imunogenicidade ⁴⁸.

Atualmente, encontram-se em desenvolvimento mais três biossimilares do *Infliximab* em fase III e oito biossimilares do *Adalimumab* em fase III ^{47,48}.

B. Preocupações na Produção e Utilização de Biossimilares

Atualmente, algumas das preocupações relacionadas com os Biossimilares passam precisamente pela sua produção. Apesar do acesso à sequência de aminoácidos do composto original, podem surgir pequenas diferenças resultantes de processos pós-translacionais, que podem resultar numa heterogeneidade no fármaco final. É, por isso, um processo moroso, onde são necessários múltiplos ensaios para garantir que a proteína de interesse seja replicada adequadamente ⁴⁸. Por esse motivo, a legislação para o desenvolvimento destes medicamentos é muito rígida. Tendo em conta esta preocupação, a EMA estabeleceu mesmo a sua própria regulação, ditando que a estrutura teria de ser semelhante ao de referência no que se refere à sequência de aminoácidos, assim como à farmacodinâmica e a farmacocinética. Por último, deve ainda ser demonstrada equivalência terapêutica, segurança e imunogenicidade ⁴⁸.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo dos últimos anos, o estudo da DII e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para estas doenças tem atingido grandes avanços. De facto, era urgente ultrapassar vários obstáculos, entre os quais a falta ou perda de eficácia dos tratamentos convencionais e os seus efeitos adversos, muitas vezes graves, que limitavam a sua utilização. O desenvolvimento de fármacos Biológicos trouxe vantagens significativas ao tratamento destas doenças, no entanto, houve necessidade de ir para além do uso dos anti-TNF, de forma a melhorar a eficácia e segurança deste tipo de fármacos. Neste sentido, a procura de novas moléculas e/ou alvos terapêuticos continua, de forma a atuar em pontos-chave das vias de sinalização celular envolvidas no desenvolvimento e progressão da DII, como as integrinas ou IL12/23. Esta nova geração de Biológicos têm apresentado resultados muito promissores, quer em monoterapia ou em combinação com outros Biológicos ou Imunossuppressores.

O desenvolvimento farmacológico deverá ser igualmente acompanhado pelo desenvolvimento de técnicas de avaliação e monitorização do estado da doença e da terapêutica. Só assim será possível responder de uma forma rápida e eficaz, de forma a obter os melhores resultados no controlo da DII, diminuindo a necessidade de hospitalizações e cirurgia, e assim melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Escolher a abordagem terapêutica apropriada para cada caso não é fácil, principalmente porque nenhuma delas é ainda curativa. Para atingir esse objetivo, muito falta ainda explorar, quer a nível farmacológico quer da própria doença.

5. BIBLIOGRAFIA

1. DE SOUZA, H. S. P. **Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: Today and tomorrow.** *Curr. Opin. Gastroenterol.* **33**, (2017) 222–229.
2. DEBNATH, T., KIM, D. H. & LIM, B. O. **Natural products as a source of anti-inflammatory agents associated with inflammatory bowel disease.** *Molecules* **18**, (2013) 7253–7270.
3. IM, J. P., YE, B. D., KIM, Y. S. & KIM, J. S. **Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease.** *Korean J. Intern. Med.* **33**, (2018) 28–35.
4. LODDO, I. & ROMANO, C. **Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis.** *Front. Immunol.* **6**, (2015) 6–11.
5. **Colour Atlas of Gastrointestinal Pathology.** (Harvey Miller Publishers, 1988).
6. VEZZA, T. et al. **Flavonoids in inflammatory bowel disease: A review.** *Nutrients* **8**, (2016).
7. LANGO, D. L. & FAUCI, A. S. **Harrison’s Gastroenterology and Hepatology.** (Mc Graw Hill Medical, 2010).
8. HARLAN, W. ., MEYER, A. & FISHER, J. **Inflammatory bowel disease : Pathogenesis.** *N C Med J* **77**, (2016) 91–99.
9. Y., Y., Z., P., W., C. & S., J. **The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease.** *Int. J. Clin. Exp. Med.* **8**, (2015) 22529–22542.
10. BASSO, P. J. et al. **Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease.** *Brazilian J. Med. Biol. Res.* **47**, (2014) 727–737.
11. ZAKI, M. H., LAMKANFI, M. & KANNEGANTI, T. D. **The Nlrp3 inflammasome: Contributions to intestinal homeostasis.** *Trends Immunol.* **32**, (2011) 171–179.
12. MAYER, L. **Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD.** *J. Gastroenterol.* **45**, (2010) 9–16.
13. NETO, M. & PEREIRA, R. **Protective Role of Anthocyanins on Intestinal Inflammation in Comparison with 5-Aminosalicylic Acid : In Vitro and In Vivo Approaches Protective Role of Anthocyanins on Intestinal Inflammation in Comparison with 5-Aminosalicylic Acid : In Vitro and In Viv.** (2017).
14. GIRARDELLI, M. et al. **Genetic profile of patients with early onset inflammatory bowel disease.** *Gene* **645**, (Elsevier B.V, 2018).
15. DE SOUZA, H. S. P., FIOCCHI, C. & ILIOPOULOS, D. **The IBD interactome: An integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy.** *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, (2017) 739–749.
16. TAKAISHI, H. et al. **Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.** *Int. J. Med. Microbiol.* **298**, (2008) 463–472.
17. SEPEHRI, S., KOTLOWSKI, R., BERNSTEIN, C. N. & KRAUSE, D. O. **Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease.** *Inflamm. Bowel Dis.* **13**, (2007) 675–683.

18. KOSTIC, A. D., XAVIER, R. J. & GEVERS, D. **The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead.** *Gastroenterology* **146**, (2014) 1489–1499.
19. LEVINE, A., BONEH, R. S. & WINE, E. **Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases.** (2018) 1–13 doi:10.1136/gutjnl-2017-315866.
20. ZHANG, Y. Z. & LI, Y. Y. **Inflammatory bowel disease: Pathogenesis.** *World J. Gastroenterol.* **20**, (2014) 91–99.
21. HUANG, Y. & CHEN, Z. **Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity.** *World J. Gastroenterol.* *WJG* **8**, (2016) 2490–2497.
22. DE LANGE, K. M. & BARRETT, J. C. **Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics.** *J. Autoimmun.* **64**, (2015) 91–100.
23. ANTONELLI, M. & KUSHNER, I. **It’s time to redefine inflammation.** *FASEB J.* **31**, (2017) 1787–1791.
24. ZUNDLER, S. & NEURATH, M. **Integrating Immunologic Signaling Networks: The JAK/STAT Pathway in Colitis and Colitis-Associated Cancer.** *Vaccines* **4**, (2016) 5.
25. FLAMANT, M., RIGAILL, J., PAUL, S. & ROBLIN, X. **Advances in the Development of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease: Future Prospects.** *Drugs* **77**, (2017) 1057–1068.
26. OLIVERA, P., DANESE, S. & PEYRIN-BIROULET, L. **JAK inhibition in inflammatory bowel disease.** *Expert Rev. Clin. Immunol.* **13**, (2017) 693–703.
27. DANESE, S., GRISHAM, M. B., HODGE, J. & TELLIEZ, J.-B. **JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines.** *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* (2015) ajpgi.00311.2015 doi:10.1152/ajpgi.00311.2015
28. ATREYA, I., ATREYA, R. & NEURATH, M. F. **NF-κB in inflammatory bowel disease.** *J. Intern. Med.* **263**, (2008) 591–596.
29. ROMIER, B., VAN DE WALLE, J., DURING, A., LARONDELLE, Y. & SCHNEIDER, Y. J. **Modulation of signalling nuclear factor-κB activation pathway by polyphenols in human intestinal Caco-2 cells.** *Br. J. Nutr.* **100**, (2008) 542–551.
30. SANDS, B. E. **Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterology* **149**, (2015) 1275–1285.
31. DUIJVESTIJN, M. et al. **Novel Therapies and Treatment Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease.** *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* (2018) doi:10.1007/s11938-018-0175-1.
32. QUETGLAS, E. G. et al. **Update on pathogenesis and predictors of response of therapeutic strategies used in inflammatory bowel disease.** *World J. Gastroenterol.* **21**, (2015) 12519–12543.
33. CHAN, H. C. HEY & NG, S. C. **Emerging biologics in inflammatory bowel disease.** *J. Gastroenterol.* **52**, (2017) 141–150.
34. LOBATON, T. et al. **The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients.** *J. Crohns. Colitis* **9**, (2015) 846–852.

35. PEYRIN-BIROULET, L. et al. **Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target.** *Am. J. Gastroenterol.* **110**, (2015) 1324–1338.
36. HOSEYNI, H., XU, Y. & ZHOU, H. **Therapeutic Drug Monitoring of Biologics for Inflammatory Bowel Disease: An Answer to Optimized Treatment?** *J. Clin. Pharmacol.* (2018) doi:10.1002/jcph.1084
37. BIRIMBERG-SCHWARTZ, L. et al. **PANCA and ASCA in Children with IBD-Unclassified, Crohn’s Colitis, and Ulcerative Colitis - A Longitudinal Report from the IBD Porto Group of ESPGHAN.** *Inflamm. Bowel Dis.* **22**, (2016) 1908–1914.
38. CARMAN, N., MACK, D. R. & BENCHIMOL, E. I. **Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric Inflammatory Bowel Disease.** *Curr. Gastroenterol. Rep.* **20**, (2018) 18.
39. JAUREGUI-AMEZAGA, A., SOMERS, M., DE SCHEPPER, H. & MACKEN, E. **Next generation of biologics for the treatment of Crohn’s disease: An evidence-based review on ustekinumab.** *Clin. Exp. Gastroenterol.* **10**, (2017) 293–301.
40. ARGOLLO, M., FIORINO, G., PEYRIN-BIROULET, L. & DANESE, S. **Vedolizumab for the treatment of Crohn’s disease.** *Expert Rev. Clin. Immunol.* **14**, (2018) 179–189.
41. BARRÉ, A., COLOMBEL, J. F. & UNGARO, R. **Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease.** *Aliment. Pharmacol. Ther.* **47**, (2018) 896–905.
42. VERSTOCKT, B., FERRANTE, M., VERMEIRE, S. & VAN ASSCHE, G. **New treatment options for inflammatory bowel diseases.** *J. Gastroenterol.* **53**, (2018) 585–590.
43. SINGH, H., GREWAL, N., ARORA, E., KUMAR, H. & KAKKAR, A. **Vedolizumab: A novel anti-integrin drug for treatment of inflammatory bowel disease.** *J. Nat. Sci. Biol. Med.* **7**, (2016) 4.
44. CATALAN-SERRA, I. & BRENNAN, Ø. **Immunotherapy in inflammatory bowel disease: novel and emerging treatments.** *Hum. Vaccin. Immunother.* **5515**, (2018) 1–43.
45. HIRTEN, R. P., IACUCCI, M., SHAH, S., GHOSH, S. & COLOMBEL, J.-F. **Combining Biologics in Inflammatory Bowel Disease and Other Immune Mediated Inflammatory Disorders.** *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* (2018) doi:10.1016/j.cgh.2018.02.024
46. COMISSÃO EUROPEIA. **O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares.** (2013) 48.
47. RAWLA, P., SUNKARA, T. & RAJ, J. P. **Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: Current trends and future perspectives.** *J. Inflamm. Res.* **11**, (2018) 215–226.
48. SCOTT, F. I. & LICHTENSTEIN, G. R. **Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Supporting Evidence in 2017.** *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* **16**, (2018) 147–164.
49. M’KOMA, A. E. **Inflammatory bowel disease: An expanding global health problem.** *Clin. Med. Insights Gastroenterol.* **6**, (2013) 33–47.